



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Dipartimento Politiche Antidroga

Progetto

NSP - RISK ASSESSMENT

Caratterizzazione preclinica degli effetti acuti e cronici delle Nuove Sostanze Psicoattive sul sistema nervoso centrale per comprendere le possibili alterazioni psico-fisiche nei guidatori di autoveicoli

Centro Collaborativo DPA



IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"

In collaborazione con



**SISTEMA NAZIONALE DI ALLERTA PRECOCE
NATIONAL EARLY WARNING SYSTEM - N.E.W.S.**

Dipartimento delle Dipendenze – ULSS 20 Verona

Università degli Studi di Ferrara

Università degli Studi di Verona

Durata:

2 anni

Oneri:

€ 292.714,00

Capitolo di Spesa

772



Indice

- 1 Titolo del progetto
- 2 Riassunto – Sintesi
- 3 Referenti amministrativi
- 4 Problem analysis and setting
 - 4.1 Problema che si vuole risolvere e/o motivazione per la proposta di progetto
 - 4.2 Dimensionamento e rilevanza del problema
- 5 Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi
- 6 Sotto obiettivi specifici
- 7 Premesse tecnico scientifiche (il Razionale) dell'intervento proposto
- 8 Target (Destinatari)
- 9 Territorio ed ambienti di intervento
- 10 Valore aggiunto atteso dell'intervento proposto
- 11 Sotto obiettivi e indicatori
- 12 Sotto obiettivi, Work Package e Metodi
- 13 Organigramma generale del progetto
- 14 Governance – suddivisione dei compiti di concerto tra le parti
- 15 Percorso operativo
 - 15.1 Articolazione in macro fasi e attività
 - 15.2 Gantt Preventivo
 - 15.3 Agenda Reporting
- 16 Oneri e Piano Finanziario



1

Titolo Progetto

Acronimo o sigla	Progetto NSP – RISK ASSESSMENT
Titolo per esteso	Caratterizzazione preclinica degli effetti acuti e cronici delle Nuove Sostanze Psicoattive sul sistema nervoso centrale per comprendere le possibili alterazioni psico-fisiche nei guidatori di autoveicoli
Attivato da:	Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento Politiche Antidroga Capo del Dipartimento: Dott. Giovanni Serpelloni
Gruppo di coordinamento tecnico-scientifico	Direzione tecnico-scientifica: Presidenza del Consiglio dei Ministri Dipartimento Politiche Antidroga IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri Sistema Nazionale di Allerta Precoce – DPA – Centro di coordinamento operativo
Centro Collaborativo	IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri
Responsabile per il Centro Collaborativo	Prof. Silvio Garattini
Responsabile Operativo del progetto per il Centro Collaborativo	Dr. Luigi Cervo
Collaborazioni previste	<ul style="list-style-type: none">• Sistema Nazionale di Allerta Precoce - Coordinamento Operativo• Dipartimento delle Dipendenze, Azienda ULSS 20, Verona• Università degli Studi di Verona, Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità• Università degli Studi di Ferrara, Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie (SVeB) Altre collaborazioni potranno essere attivate in base alle esigenze progettuali
Gruppo di lavoro interdisciplinare previsto	Da definire in base alle esigenze progettuali

2 Riassunto – Sintesi

2.0 Titolo del Progetto

Progetto NSP – RISK ASSESSMENT. Caratterizzazione preclinica degli effetti acuti e cronici delle Nuove Sostanze Psicoattive sul sistema nervoso centrale per comprendere le possibili alterazioni psico-fisiche nei guidatori di autoveicoli

2.1 Premesse

Il rationale del presente progetto si inquadra nell'urgente esigenza di investigare e comprendere il profilo farmacologico, la penetrazione del sistema nervoso centrale e la potenzialità d'abuso delle nuove droghe sintetiche ("novel synthetic drugs") che hanno prepotentemente invaso il mercato mondiale delle Nuove Sostanze Psicoattive (NSP) con evidenti effetti devastanti sulla salute (EMCDDA 2009; Sistema Nazionale di Allerta Precoce, 2012).

Le NSP cambiano frequentemente in risposta alle tendenze del mercato e dei controlli legislativi, divenendo una sfida importante non solo per le Forze dell'Ordine, ma anche per la ricerca scientifica che deve garantire un continuo e rapido aggiornamento sugli effetti farmacologici, tossicologici e fisiopatologici di queste nuove sostanze.

Tali droghe possono essere assunte anche da conducenti di autoveicoli provocando in loro effetti ad oggi non completamente noti di cui è necessario avere maggior conoscenza per definire e migliorare i controlli clinico-tossicologici su strada.

2.2 Obiettivo

Obiettivo del progetto NSP – RISK ASSESSMENT è quello di valutare il profilo farmacologico, la penetrazione del sistema nervoso centrale e la potenzialità d'abuso di alcune Nuove Sostanze Psicoattive (NSP) che possono essere assunte da conducenti di veicoli e di ampliare la conoscenza su tali sostanze per finalità di allerta tra la popolazione dei consumatori, attraverso il Sistema Nazionale di Allerta Precoce.

L'obiettivo del progetto sarà raggiunto attraverso studi sperimentali volti a caratterizzare gli effetti centrali delle NSP nel roditore da laboratorio (topo e/o ratto) dopo somministrazione acuta e cronica e attraverso la partecipazione attiva al Sistema Nazionale di Allerta Precoce.

2.3 Metodo

Gli obiettivi del progetto, saranno raggiunti mediante una rigida logica sperimentale di seguito riportata.

1. In collaborazione con il Sistema Nazionale di Allerta Precoce del Dipartimento Politiche Antidroga si individueranno le NSP da valutare con maggiore urgenza.

2. Le NSP selezionate saranno rapidamente valutate per le loro proprietà psicostimolanti e/o sedative, così come per le eventuali alterazioni della memoria prodotte dopo somministrazione acuta e cronica.

3. Sulla base dei risultati ottenuti si individueranno, in collaborazione con il Sistema Nazionale di Allerta Precoce del Dipartimento Politiche Antidroga, le NSP delle quali valutare, attraverso studi di farmacocinetica, se e come le NSP penetrano il sistema nervoso centrale e come i loro livelli plasmatici correlino con quelli cerebrali. La possibile formazione di eventuali metaboliti attivi verrà inoltre considerata.

4. Caratterizzare la capacità delle NSP di indurre effetti soggettivi, ovvero di produrre uno stimolo interocettivo assimilabile a quello generato dalle sostanze d'abuso tradizionali (cannabis, cocaina, eroina, amfetamine, ecc.).

5. Valutare le proprietà di rinforzo e gratificazione delle NSP selezionate e quantificare la potenza con la quale questi effetti sono prodotti nel ratto da laboratorio nel tentativo di contribuire oggettivamente alla procedura europea di "risk assessment".

6. Le metodologie sperimentali messe a punto ed i risultati ottenuti in questo progetto di ricerca saranno condivisi con gli altri centri operativi e possibilmente pubblicati su riviste internazionali per la loro divulgazione alla comunità scientifica nazionale ed internazionale.

7. Almeno due eventi di formazione e aggiornamento verranno organizzati in stretto coordinamento con il Sistema Nazionale di Allerta Precoce. I programmi didattici dovranno essere coerenti con quanto previsto dal Piano di Azione Nazionale sulle Nuove Sostanze Psicoattive del Dipartimento Politiche Antidroga e dovranno essere indirizzati al personale di laboratorio, al personale delle unità del sistema di emergenza/urgenza, al personale delle Forze dell'Ordine, al personale del settore delle Dipendenze.

8. In qualità di centro collaborativo del Sistema Nazionale di Allerta Precoce, l'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri potrà trasmettere segnalazione (input) al centro di coordinamento operativo secondo le modalità operative già adottate e condivise con gli altri Centri Collaborativi. Alla ricezione delle comunicazioni da parte del Sistema (output), ed in particolare delle allerte, il centro collaborativo avrà cura di adottare le misure di risposta del caso, generalmente indicate nella documentazione messa a disposizione dal Sistema stesso.

In qualità di centro collaborativo, sarà possibile accedere all'approvvigionamento di standard analitici di riferimento per le nuove sostanze psicoattive, secondo le modalità previste dal Ministero della Salute e rese note ai Centri Collaborativi per tramite dell'Istituto Superiore di Sanità.

2.4 Risultato Atteso

Dal punto di vista scientifico, la realizzazione di questo progetto ed il raggiungimento degli obiettivi prefissati, contribuendo sicuramente all'accrescimento delle conoscenze sulle NSP, fornirà utili indicazioni basate su osservazioni scientificamente rigorose, circa la potenziale pericolosità delle NSP, e sulla validità oggettiva del sistema di classificazione del rischio correlato all'uso e abuso delle NSP.

Infatti, attraverso lo studio delle attività comportamentali si avranno indicazioni preliminari, ma sicuramente utili, per la classificazione delle NSP in base agli effetti psicostimolanti e/o sedativi prodotti e sulla loro capacità di alterare le capacità mnemoniche e di indurre potenziali effetti amnesici sia a breve che a lungo termine nel roditore da laboratorio. Estrapolando queste evidenze sperimentali alla condizione umana, questi risultati potrebbero indicare l'induzione di alterazioni del comportamento cognitivo e della performance motoria come fattore di rischio prodotto dalle NSP che influenzerebbe l'idoneità dei consumatori di NSP a svolgere mansioni nelle quali si richiede la massima concentrazione, come ad esempio la guida di autoveicoli. Gli eventuali effetti psicoattivi delle NSP potrebbero quindi rappresentare un alto fattore di rischio per la sicurezza stradale. Queste evidenze potrebbero costituire le prime prove a documentazione del fatto che l'essere consumatori di NSP può essere incompatibile con la guida di autoveicoli e/o lo svolgere mansioni a rischio durante le attività lavorative.

Gli studi di farmacocinetica contribuiranno a meglio comprendere se e come le NSP penetrano il sistema nervoso centrale e come i loro livelli plasmatici correlino con quelli cerebrali. Questi studi forniranno utili indicazioni sulla presenza di eventuali metaboliti attivi. A tale proposito è importante sottolineare che la velocità con la quale le sostanze d'abuso tradizionali penetrano il sistema nervoso centrale è un fattore determinante per tossicità ed effetti stupefacenti ottenuti (Volkow e coll., 2002).

I risultati degli studi di "drug discrimination" contribuiranno a classificare le NSP sulla base degli effetti interocettivi indotti, ma non solo. Forniranno una prima informazione sulla potenza con la quale le NSP inducono i loro effetti centrali, che spesso sono alla base della capacità delle sostanze di indurre dipendenza. Per essere abusata una sostanza deve innanzitutto indurre effetti centrali che le permettono di essere riconosciuta, e se tali effetti sono quelli che il soggetto ricerca, indurre un consumo frequente che spesso prelude alla dipendenza.

Se le NSP inducono o meno dipendenza sarà evidenziato dai risultati degli esperimenti di auto-somministrazione. Infatti, tutte le sostanze abusate dall'uomo vengono abusate dal ratto di laboratorio, se studiate nelle appropriate condizioni sperimentali. I risultati dei nostri studi forniranno una risposta a questa domanda.

Infine, qualora si dimostrasse che le NSP in esame vengono auto-somministrate dal ratto da laboratorio, sarà possibile fornire informazioni utili per la procedura europea di "risk assessment" delle NSP. Infatti, lo studio del "break point" fornirà una misura oggettiva del potenziale d'abuso delle NSP.

Un altro risultato atteso dalla realizzazione di questo progetto sarà l'ampliamento del rapporto di collaborazione esistente tra il Sistema Nazionale di Allerta Precoce del Dipartimento Politiche Antidroga e l'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri.

In particolare, il laboratorio di Psicofarmacologia Sperimentale dell'IRCCS - Mario Negri metterà a disposizione del Dipartimento Politiche Antidroga e dei Centri Collaborativi del Sistema Nazionale di Allerta Precoce tutte le sue conoscenze nonché le metodologie sperimentali correntemente utilizzate al fine di aumentare la conoscenza sulle NSP tra i Centri Collaborativi del Sistema, anche attraverso incontri di formazione e aggiornamento, e di dare il proprio contributo all'attuazione del Piano di Azione Nazionale per la prevenzione della diffusione delle Nuove Sostanze Psicoattive (NSP) e dell'offerta in Internet.

In base alle priorità del Sistema Nazionale di Allerta Precoce, ed alla disponibilità di quantitativi sufficienti di NSP da esaminare, prevediamo di poter divulgare le conoscenze acquisite nello svolgere questo progetto di ricerca in almeno 2 partecipazioni a congressi nazionali ed internazionali, e alla pubblicazioni di almeno 2 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali.

Infine, la partecipazione del responsabile operativo del progetto collaborativo presso l'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri a tutti gli eventi nei quali si reputi necessaria la presentazione dei risultati ottenuti è fin da ora garantita.

3

Referenti amministrativi

Referenti	Coordinate
Per il DPA:	Tel: 06.67796350
Ufficio Amministrativo Contabile	Fax: 06.67796843
	Email: ufficiocontabledpa@governo.it
Per l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri:	Tel: 02.39014304
Maria Grazia Pezzoni	Fax: 02.39009728
	Email: mariagrazia.pezzoni@marionegri.it

4.1 Problema che si vuole risolvere e/o motivazione per la proposta di progetto

In questi ultimi anni le Nazioni Unite e l'Unione Europea, ma anche importanti centri di ricerca internazionali, hanno più volte segnalato la comparsa, sul mercato illecito delle sostanze stupefacenti, di nuove sostanze psicoattive (NSP) di origine sintetica, con caratteristiche farmacologiche e tossicologiche particolarmente pericolose. Dal 2009 il Sistema Nazionale di Allerta Precoce per le droghe del Dipartimento Politiche Antidroga ha monitorato strettamente la situazione sul territorio italiano rilevando circa 300 nuove sostanze circolanti (cannabinoidi sintetici, catinoni sintetici, fenetilammine, piperazine, triptamine ecc.).

Questo mercato utilizza principalmente Internet per la pubblicizzazione delle molteplici offerte di nuove sostanze psicoattive, per la raccolta degli ordinativi e dei pagamenti mediante credito elettronico e approfitta dei normali corrieri postali per il loro invio a domicilio.

In Italia, il Sistema Nazionale di Allerta Precoce ha rilevato anche circa 70 casi di intossicazione acuta correlati all'assunzione di NSP che hanno avuto bisogno di cure intensive presso il pronto soccorso. Da segnalare, inoltre, la sempre maggiore diffusione delle droghe da stupro, che interessano soprattutto la popolazione femminile.

Il fenomeno sta assumendo quindi rilevanza di sanità pubblica, affiancandosi e, spesso, sovrapponendosi (anche in termini di utilizzo contemporaneo di più sostanze) con quello delle droghe tradizionali quali eroina, cocaina, cannabis e la famiglia delle amfetamine. Il fenomeno risulta ancora più preoccupante se si considera la pervasiva infiltrazione delle offerte nella rete Internet e soprattutto nei social network, particolarmente frequentati dalle giovani generazioni. Contemporaneamente, l'assunzione delle nuove sostanze psicoattive sfugge ai tradizionali controlli laboratoristici e clinici per la carenza di standard analitici di riferimento e di conoscenze tecnico-scientifiche oltre che tecnologie adeguate per la loro determinazione.

Rilevanti sono le problematiche psichiatriche correlate e i vari disturbi d'organo, soprattutto cardiaci, renali e respiratori, che vengono costantemente aggravati per il contemporaneo uso di alcol e altre droghe. Il bisogno di conoscenza, di monitoraggio ma anche di prevenzione e di intervento precoce, quindi, è sicuramente reale e non procrastinabile.

È necessario quindi uno sforzo comune, coordinato ed incisivo, per organizzare una risposta efficace a questo nuovo mercato. Da qui ha tratto origine il Piano di Azione Nazionale - Nuove Sostanze Psicoattive del Dipartimento Politiche Antidroga, che si integra e completa con il Piano di Azione Nazionale sulle Droghe 2010-2013, e che traccia la rotta per tutte le Amministrazioni interessate e coinvolte nelle azioni di riduzione della domanda e contrasto dell'offerta anche di questo tipo di sostanze.

Alla luce di queste riflessioni e delle indicazioni delle Nazioni Unite e dell'Unione Europea, si ritiene che la comparsa delle NSP di origine sintetica sul mercato si connota come un fenomeno molto complesso da prendere in seria considerazione, soprattutto per i possibili e imprevedibili sviluppi futuri. Infatti, l'uso di NSP è stato dimostrato indurre conseguenze anche molto gravi in termini di salute pubblica, sia in Italia che nel resto del mondo ed in particolare sulla popolazione dei conducenti di veicoli.

4.2 Dimensionamento e rilevanza del problema (frequenza, grado di gravità, misure epidemiologiche ecc.)

Negli ultimi anni un fenomeno del tutto nuovo ha rivoluzionato i trend dei comportamenti giovanili rispetto all'uso di droghe. Alle sostanze tradizionali (cannabis, cocaina, eroina, amfetamine, ecc.) si è aggiunta una notevole quantità di nuove molecole prevalentemente di sintesi, cioè costruite in laboratorio. Alcune di queste molecole derivano dalla progettazione di potenziali farmaci per uso terapeutico; tuttavia, nessuna di queste è mai arrivata fino alla fase di sviluppo farmaceutico. Altre, invece, nascono specificamente per essere utilizzate come vere e proprie droghe per finalità voluttuarie.

Proprio per il carattere altamente sperimentale e l'uso clinico estremamente limitato, raramente sono disponibili in letteratura dati relativi alla tossicità conseguente all'uso nell'uomo di tali sostanze: spesso non esistono nemmeno informazioni generiche di tossicologia preclinica. Pertanto, è concreto il rischio che, a seguito della loro assunzione, si manifestino effetti non noti e inattesi, inclusi effetti tossici acuti anche gravi, soprattutto sullo stato di coscienza o sulle *performances* psico-fisiche, come riscontrato in numerosi casi di intossicazione registrati in Italia e all'estero. L'evoluzione del fenomeno ha condotto all'individuazione da parte delle organizzazioni internazionali che effettuano un regolare monitoraggio dell'offerta di droghe, della comparsa sul mercato dei cannabinoidi e catinoni sintetici, nonché di altre molecole risultate particolarmente dannose per la salute dei consumatori. Sono 73 le NSP individuate in EU solo nell'ultimo anno (41 nel 2010), 166 alla fine del 2009, 251 a metà del 2012, le NSP segnalate dai Paesi Membri all'UNODC. Il numero delle NSP ha già superato il numero totale (234) delle sostanze sotto controllo internazionale. Il Sistema Nazionale di Allerta Precoce sulle droghe, dal 2009, monitora la comparsa di nuove sostanze psicoattive sul territorio italiano e fino ad ora ne ha registrate oltre 300.

Fino al 2011 la quasi totalità delle Nuove Sostanze Psicoattive (NSP) risultava disponibile in *smart shops* dislocati in varie città italiane. Il più rapido aggiornamento delle tabelle delle sostanze stupefacenti, che ha reso illegali molte nuove

molecole psicoattive e l'attività di contrasto condotta dalle Forze dell'Ordine hanno attualmente ridotto significativamente la loro presenza in tali luoghi.

Tuttavia, le nuove sostanze psicoattive risultano ancora ampiamente disponibili sulla rete Internet attraverso la quale la loro offerta e commercializzazione avviene rapidamente e facilmente, a causa della difficoltà di monitorare e contrastare un ambiente in continuo movimento e sviluppo come il web. Dal 2011, sono infatti stati circa 500 i siti che vendevano sostanze stupefacenti e che sono stati segnalati alle Forze dell'Ordine per essere oscurati. Per contrastare e quanto meno arginare questo fenomeno, il Dipartimento Politiche Antidroga, attraverso il Sistema Nazionale di Allerta Precoce, oltre ai progetti informativi/educativi, ha attivato anche una specifica unità di monitoraggio web per l'individuazione dei siti che commercializzano le nuove droghe.

I dati relativi all'offerta via Internet, alle intossicazioni acute e ai sequestri di NSP mostrano un fenomeno in forte espansione anche nel nostro Paese che, se non adeguatamente e tempestivamente contrastato, potrebbe svilupparsi ulteriormente e creare condizioni e situazioni molto pericolose per la salute pubblica.

5**Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi**

Obiettivo del progetto NSP – RISK ASSESSMENT è quello di valutare il profilo farmacologico, la penetrazione del sistema nervoso centrale e la potenzialità d'abuso di alcune Nuove Sostanze Psicoattive (NSP).

L'obiettivo del progetto sarà raggiunto attraverso studi sperimentali volti a caratterizzare gli effetti centrali delle NSP nel roditore da laboratorio (topo o ratto) dopo somministrazione acuta e/o cronica.

Il primo risultato atteso dalla realizzazione di questo progetto sarà l'ampiamiento del rapporto di collaborazione esistente tra il Sistema Nazionale di Allerta Precoce del Dipartimento Politiche Antidroga e l'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri. In particolare, il laboratorio di Psicofarmacologia Sperimentale dell'IRCCS - Mario Negri metterà a disposizione del Dipartimento Politiche Antidroga e dei Centri Collaborativi del Sistema di Allerta Precoce tutte le sue conoscenze nonché le metodologie sperimentali correntemente utilizzate al fine di dare il proprio contributo all'attuazione del Piano di Azione Nazionale per la prevenzione della diffusione delle NSP e dell'offerta in Internet.

Dal punto di vista scientifico, la realizzazione di questo progetto ed il raggiungimento degli obiettivi prefissati contribuendo sicuramente all'accrescimento delle conoscenze sulle NSP, fornirà utili indicazioni basate su osservazioni scientificamente rigorose, circa la potenziale pericolosità delle NSP, e sulla validità oggettiva del sistema di classificazione del rischio correlato all'uso e abuso delle NPS.

Infatti, attraverso lo studio delle attività comportamentali si avranno indicazioni preliminari, ma sicuramente utili, per la classificazione delle NSP in base agli effetti psicostimolanti e/o sedativi prodotti e sulla loro capacità di alterare le capacità mnemoniche e di indurre potenziali effetti amnesici sia a breve che a lungo termine nel roditore da laboratorio. Estrapolando queste evidenze sperimentali alla condizione umana, questi risultati potrebbero indicare l'induzione di alterazioni del comportamento cognitivo e della performance motoria come fattore di rischio prodotto dalle NSP che influenzerebbe l'idoneità dei consumatori di NSP a svolgere mansioni nelle quali si richiede la massima concentrazione, come ad esempio la guida di autoveicoli. Gli eventuali effetti psicoattivi delle NSP potrebbero quindi rappresentare un alto fattore di rischio per la sicurezza stradale. Queste evidenze potrebbero costituire le prime prove a documentazione del fatto che l'essere consumatori di NSP può essere incompatibile con la guida di autoveicoli e/o lo svolgere mansioni a rischio durante le attività lavorative.

Gli studi di farmacocinetica contribuiranno a meglio comprendere se e come le NSP penetrano il sistema nervoso centrale e come i loro livelli plasmatici correlino con quelli cerebrali. La possibile formazione di eventuali metaboliti attivi verrà inoltre considerata. A tale proposito è importante sottolineare che la velocità con la quale le sostanze d'abuso tradizionali penetrano il sistema nervoso centrale è un fattore determinante per tossicità ed effetti stupefacenti ottenuti (Volkow e coll., 2002).

I risultati degli studi di *drug discrimination* contribuiranno a classificare le NSP sulla base degli effetti interocettivi prodotti, ma non solo. Forniranno una prima informazione sulla potenza con la quale le NSP vengono riconosciute attraverso la somma delle complesse sensazioni, sia piacevoli che spiacevoli, indotte nel soggetto sperimentale, che sono state dimostrate essere alla base della capacità delle sostanze d'abuso tradizionali, di indurre dipendenza. Per essere abusata una sostanza deve innanzitutto indurre effetti centrali che le permettono di essere riconosciuta, e se tali effetti sono quelli che il soggetto ricerca, indurre un consumo frequente che spesso prelude alla dipendenza.

Se le NSP inducono o meno dipendenza sarà evidenziato dai risultati degli esperimenti di auto-somministrazione. Infatti, tutte le sostanze abusate dall'uomo vengono abusate dal ratto di laboratorio, se studiate nelle appropriate condizioni sperimentali. I risultati dei nostri studi forniranno una risposta a questa domanda.

Infine, qualora si dimostrasse che le NSP in esame vengono auto-somministrate dal ratto da laboratorio, sarà possibile fornire informazioni utili per la "procedura europea" di *risk assessment* delle NSP. Infatti, lo studio del *break point* fornirà una misura oggettiva del potenziale d'abuso delle NSP.

In base alle priorità del Sistema Nazionale di Allerta Precoce, ed alla disponibilità di quantitativi sufficienti di NSP da esaminare, prevediamo di poter divulgare le conoscenze acquisite nello svolgere questo progetto di ricerca in almeno 2 partecipazioni a congressi nazionali ed internazionali, e alla pubblicazioni di almeno 2 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali. Infine, la partecipazione del responsabile operativo del progetto collaborativo presso l'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri a tutti gli eventi nei quali si reputi necessaria la presentazione dei risultati ottenuti è fin da ora garantita.

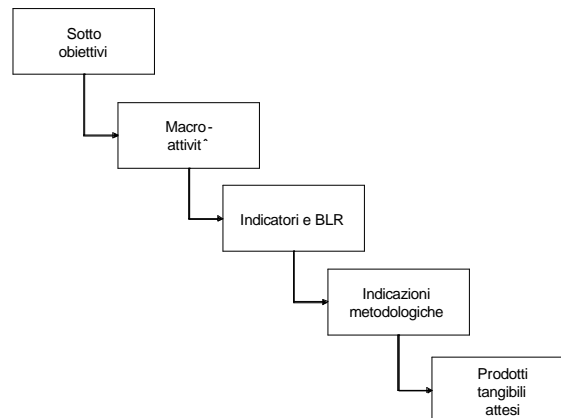
6

Sotto obiettivi specifici

Vengono di seguito elencati i sotto obiettivi specifici, cioè i risultati attesi del progetto; in altre parole ciò che è necessario fare per realizzare l'obiettivo generale del progetto, scomponendo tale obiettivo in sotto obiettivi da raggiungere:

1. Identificare le NSP da studiare in base alle segnalazioni fornite dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce (NEWS) del DPA
2. Caratterizzare rapida degli effetti acuti e cronici prodotti dalle NSP sul sistema nervoso centrale del roditore da laboratorio potenzialmente osservabili nei conducenti di autoveicoli
3. *Valutare, attraverso studi di farmacocinetica, se e come le NSP penetrano il sistema nervoso centrale e come i loro livelli plasmatici correlino con quelli cerebrali. Verrà inoltre considerata la possibile formazione di eventuali metaboliti attivi.*
4. *Caratterizzare la capacità delle NSP di indurre effetti soggettivi, ovvero di produrre uno stimolo interocettivo assimilabile a quello generato dalle sostanze d'abuso tradizionali (cannabis, cocaina, eroina, amfetamine, ecc.).*
5. Valutare le proprietà di rinforzo e gratificazione delle NSP selezionate e quantificare la potenza con la quale questi effetti sono prodotti nel ratto da laboratorio nel tentativo di contribuire oggettivamente alla procedura europea di *risk assessment*
6. Supportare l'organizzazione di eventi di formazione rivolti ai Centri Collaborativi del Sistema Nazionale di Allerta Precoce finalizzati ad un aggiornamento tecnico-scientifico sul versante analitico e su quello clinico, relativo alle nuove sostanze psicoattive
7. Inviare al Sistema Nazionale di Allerta Precoce segnalazioni relative all'individuazione di nuove sostanze psicoattive nei campioni analizzati attraverso modalità comunicative già condivise e adottate con i Centri Collaborativi

In seguito, questi sotto obiettivi vengono ulteriormente definiti nella componente operativa e chiariti, elencando una serie di specifiche e ulteriori informazioni necessarie per la loro realizzazione, utilizzando il frame work logico sotto riportato.



Premesse tecnico scientifiche (“il razionale”) dell’intervento proposto

Il razionale di questo progetto si basa sulla necessità di accrescere le conoscenze sulla potenziale pericolosità delle NSP, e sulla validità oggettiva del sistema di classificazione del rischio correlato all’uso e all’abuso delle NSP.

Come riportato nei paragrafi precedenti, le NSP sono diventate un problema sanitario per tutti i paesi del mondo. Il loro consumo sembra in aumento e il fenomeno sta assumendo rilevanza di sanità pubblica, affiancandosi e, spesso, sovrapponendosi (anche in termini di utilizzo contemporaneo di più sostanze) con quello delle sostanze d’abuso tradizionali quali eroina, cocaina, cannabis e la famiglia delle amfetamine.

Tutto ciò avviene con una parvenza di legalità e di non-pericolosità; fin tanto che le NSP non sono segnalate alle autorità preposte, queste sostanze sono legali. Per di più sono liberamente acquistabili attraverso Internet e vengono recapitate a casa del compratore con i più normali mezzi di spedizione merci. Questa situazione per certi aspetti paradossale, dove il postino ha inconsapevolmente sostituito il *pusher*, alimenta la convinzione che queste NSP non siano nocive e non possano arrecare danni alla salute di chi le assume.

Tuttavia, il carattere altamente sperimentale che caratterizza queste NSP di sintesi e l’uso clinico inesistente o estremamente limitato fanno sì che sulla maggior parte delle NSP siano scarsamente disponibili evidenze scientificamente rigorose sulla tossicità conseguente all’uso e all’abuso umano di quasi tutte le NSP. Per molte delle NSP non sono disponibili nemmeno informazioni precliniche. Pertanto, il rischio che a seguito della loro assunzione, si manifestino effetti non noti e inattesi, inclusi effetti tossici acuti anche gravi a livello centrale, soprattutto sullo stato di coscienza o sulle performances psico-fisiche è più che una semplice ipotesi, come riscontrato in numerosi casi di intossicazione registrati in Italia e all’estero. Le alterazioni delle funzioni psico-fisiche prodotte dalle NSP potrebbero essere incompatibili con la guida di autoveicoli e/o lo svolgere mansioni a rischio durante le attività lavorative.

Si ritiene perciò che colmare questa mancanza di conoscenza sia di fondamentale importanza sia a livello scientifico che a livello sociale, in quanto le NSP *possono essere assunte anche da conducenti di autoveicoli provocando, in loro come in tutti i consumatori, effetti psico-fisici ad oggi non completamente noti e di cui è necessario avere maggior conoscenza meglio garantire la sicurezza stradale, e per definire e migliorare i controlli clinico-tossicologici su strada.*

L’IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri ritiene di essere in possesso delle capacità associate alle conoscenze necessarie, per individuare a livello preclinico i potenziali effetti tossici e il potenziale d’abuso delle NSP. Infatti, come dimostrato dalle molte pubblicazioni scientifiche pubblicate dall’IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri in generale e dal laboratorio di Psicofarmacologia Sperimentale in particolare.

8 Target (destinatari)

8.1 Target principale

Conducenti di veicoli
Popolazione dei consumatori di NSP
Operatori nel settore della salute e delle dipendenze

8.2 Target secondario

Istituzioni Sociali e Politiche
Comunità scientifica Nazionale ed Internazionale
Popolazione in generale (divulgazione nelle scuole medie inferiori e superiori, associazioni culturali, luoghi di aggregazione sociale ecc.)

9 Territorio ed ambienti di intervento

9.1 Aree geografiche coinvolte

Territorio nazionale, europeo ed internazionale

10 Valore aggiunto atteso nell'intervento proposto

I valori aggiunti attesi nella nostra proposta di ricerca sono diversi:

1. Innanzitutto si effettuerà una prima rapida, anche se sommaria, valutazione della capacità delle NSP di indurre alterazioni psico-fisiche e della memoria dopo somministrazione acuta e/o cronica delle NSP selezionate. Qualora presenti nel roditore da laboratorio, queste alterazioni potrebbero potenzialmente essere osservabili anche nei consumatori di NSP in generale e nei conducenti di autoveicoli sotto l'effetto di NSP in particolare. L'eventuale alterazione osservata utilizzando il *novel object recognition* test potrà eventualmente essere confermata utilizzando metodologie sperimentali più complesse, ma molto meno rapide, quali ad esempio il *5-choice serial reaction time task* (5-CSRTT; test di scelte multiple continuate). Questo test è in grado di valutare l'effetto delle NSP sull'attenzione e le funzioni esecutive che richiedono un lungo addestramento dei ratti da laboratorio
2. Un secondo valore aggiunto è rappresentato dalla messa a punto di un metodo per la classificazione delle NSP mediate l'utilizzo della *drug discrimination*. Con questa metodologia le NSP potrebbero essere classificate sulla base dello stimolo interocettivo prodotto, valutando inoltre la sua generalizzazione con quello prodotto dalle sostanze d'abuso tradizionali.
3. Infine, l'utilizzo negli studi di auto-somministrazione della *progressive ratio schedule* con la conseguente determinazione del *break point* per le NSP selezionate fornirà un utile contributo oggettivo alla procedura europea di *risk assessment* delle NSP.

**11 Sotto obiettivi e indicatori**

N°	Sotto obiettivi	Indicatori	Base line result	Prodotto tangibile atteso	Note
1	Identificare le NSP da studiare in base alle segnalazioni fornite dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce (NEWS) del Dipartimento Politiche Antidroga	N° segnalazioni analizzate N° molecole selezionate	N° ≥ 15 N° ≥ 5	Elenco molecole	
2	Caratterizzare rapidamente gli effetti acuti e cronici prodotti dalle NSP sul sistema nervoso centrale del roditore da laboratorio potenzialmente osservabili nei conducenti di autoveicoli	N° animali utilizzati N° animali (studi in vivo) che rispondono ai trattamenti secondo i parametri sperimentali definiti nei metodi	N° ≥ 8 per ogni dose di ciascuna NSP esaminata Non prevedibile	Reports sperimentali	
3	<i>Valutare, attraverso studi di farmacocinetica, se e come le NSP penetrano il sistema nervoso centrale e come i loro livelli plasmati correlino con quelli cerebrali. La possibile formazione di eventuali metaboliti attivi verrà inoltre considerata.</i>	N° animali utilizzati N° animali (studi in vivo) che rispondono ai trattamenti secondo i parametri sperimentali definiti nei metodi	N° ≥ 8 per ogni dose di ciascuna NSP esaminata Non prevedibile	Reports sperimentali	
4	<i>Caratterizzare la capacità delle NSP di indurre effetti soggettivi, ovvero di produrre uno stimolo interocettivo assimilabile a quello generato dalle sostanze d'abuso tradizionali (cannabis, cocaina, eroina, amfetamine, ecc.).</i>	N° animali utilizzati N° animali (studi in vivo) che rispondono ai trattamenti secondo i parametri sperimentali definiti nei metodi	N° ≥ 10 per ogni dose di ciascuna NSP esaminata Non prevedibile	Reports sperimentali	
5	Valutare le proprietà di rinforzo e gratificazione delle NSP selezionate e quantificare la potenza con la quale questi effetti sono prodotti nel ratto da laboratorio nel tentativo di contribuire oggettivamente alla procedura europea di <i>risk assessment</i>	N° animali utilizzati N° animali (studi in vivo) che rispondono ai trattamenti secondo i parametri sperimentali definiti nei metodi	N° ≥ 10 per ogni dose di ciascuna NSP esaminata Non prevedibile	Reports sperimentali	
6	Supportare l'organizzazione di eventi di formazione rivolti ai Centri Collaborativi del Sistema Nazionale di Allerta Precoce finalizzati ad un aggiornamento tecnico-scientifico sul versante analitico e su quello clinico, relativo alle nuove sostanze psicoattive	N° eventi organizzati	N° ≥ 2	Programma degli eventi	



7	Inviare al Sistema Nazionale di Allerta Precoce segnalazioni relative all'individuazione di nuove sostanze psicoattive nei campioni analizzati attraverso modalità comunicative già condivise e adottate con i Centri Collaborativi	N° segnalazioni invitate	Non definibile a priori	Lista delle segnalazioni inviate al Sistema Nazionale di Allerta Precoce del Dipartimento Politiche Antidroga
---	---	--------------------------	-------------------------	---

12 Sotto obiettivi, Work package e metodi

N Sotto obiettivi

Work Package (pacchetti di attività)

Metodi

1	Identificare le NSP da studiare in base alle segnalazioni fornite dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce (NEWS) del Dipartimento Politiche Antidroga	WP 1.1	Analisi dei <i>reports</i> provenienti dal NEWS. Screening del database del NEWS	L'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri riceverà le segnalazioni di nuove sostanze psicoattive dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce in quanto appartenente al <i>network</i> dei Centri Collaborativi del Sistema stesso. Sulla base delle segnalazioni, e di un costante confronto con il Centro di Coordinamento Operativo del Sistema, verranno individuate alcune molecole per le quali eseguire le ricerche descritte in questo progetto.
		WP 1.2	Individuazione delle molecole da studiare	
2	Caratterizzare rapidamente gli effetti acuti e cronici prodotti dalle NSP sul sistema nervoso centrale del roditore da laboratorio potenzialmente osservabili nei conducenti di autoveicoli	WP 2.1	Valutazione dell'attività stimolante e/o sedativa delle NSP	Test su roditori da laboratorio Tutte le procedure sperimentali che coinvolgono animali da laboratorio e la loro cura saranno condotte in conformità con le linee guida istituzionali presso l'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, che sono in conformità con le leggi e le politiche nazionali (Decreto Legge nr 116/92, Gazzetta Ufficiale, supplement 40, February 18, 1992; Circolare nr 8, Gazzetta Ufficiale, July 14, 1994) e internazionali (EEC Council Directive 86/609, OJL 358, 1, Dec. 12, 1987; Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, U.S. National Research Council (Eighth Edition) 2011). Studi di simulazione degli effetti acuti e cronici sul sistema nervoso centrale causate dalle NSP nel roditore da laboratorio e potenzialmente osservabili nei conducenti di autoveicoli La capacità delle NSP di indurre effetti stimolanti e/o sedativi nei roditori da laboratorio sarà inizialmente valutata studiando le alterazioni dell'attività motoria spontanea, effettuata misurando l'attività dei soggetti sperimentali nelle gabbie di stabulazione, e del comportamento esploratorio nel test dell'open field, ampiamente validato (Kelley, 1993; Orrù e coll., 2012; Zanier e coll., 2013; Burman e coll., 2014). La procedura comporta il confronto forzato di un roditore da laboratorio con un ambiente nuovo, illuminato e privo di riparo (campo aperto, "open field" in inglese). Viene generato così una sorta di "conflitto" tra l'istintiva ricerca di un riparo e la curiosità di esplorare un nuovo ambiente. In condizione fisiologica i roditori preferiscono
		WP 2.2	Valutazione delle alterazioni della memoria	



restare nella periferia dell'apparato evitando l'esplorazione delle sue parti centrali. Infatti, topi e ratti camminano e corrono vicino alle mura, un comportamento chiamato tigmotassi. Un aumento del tempo trascorso nella parte centrale del campo aperto, o del rapporto tra l'attività motoria/esploratoria nella zona centrale rispetto a quella emessa nell'intero apparato o una diminuzione della latenza ad entrare nella zona centrale del campo aperto sono considerate indicazioni di un comportamento disinibito (Prut e Belzug, 2003). In una seconda fase, qualora predomini un'attività sedativa nei due modelli sopra descritti, si potrà eventualmente approfondire la valutazione degli effetti delle NSP mediante l'utilizzo di due tests comportamentali la cui specificità nell'evidenziare compromissioni motorie in condizioni statiche, mediante "bar test" o dinamiche, con il "rotarod test" è stata ampiamente documentata in letteratura (Marti e coll., 2004; Viaro e coll., 2010).

Valutazione delle alterazioni della memoria

La capacità delle NSP di alterare le capacità mnemoniche e di indurre potenziali effetti amnesici sia a breve che a lungo termine sarà valutata utilizzando il test di riconoscimento di un nuovo oggetto ("Novel Object Recognition"; Antunes e Biala, 2011). Il "Novel Object Recognition" è comunemente utilizzato per quantificare l'attività cognitiva del roditore da laboratorio; in particolare, il paradigma sperimentale valuterà la funzionalità della memoria di riconoscimento dopo somministrazione di NSP. Questo test è ritenuto un utile strumento per misurare la compromissione della capacità cognitiva indotta da sostanze esogene.

Test su roditori da laboratorio

Tutte le procedure sperimentali che coinvolgono animali da laboratorio e la loro cura saranno condotte in conformità con le linee guida istituzionali presso l'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, che sono in conformità con le leggi e le politiche nazionali (Decreto Legge nr 116/92, Gazzetta Ufficiale, supplement 40, February 18, 1992; Circolare nr 8, Gazzetta Ufficiale, July 14, 1994) e internazionali (EEC Council Directive 86/609, OJL 358, 1, Dec. 12, 1987; Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, U.S. National Research Council (Eighth Edition) 2011).

Caratterizzazione dei metodi analitici per la determinazione delle NSP selezionate in plasma e cervello

Si metteranno a punto le procedure di estrazione con HPLC e di identificazione con spettrometria di massa.

Profilo farmacocinetico delle NSP

Inizialmente si valuteranno i principali parametri farmacocinetici (area sotto la curva, AUC, e tempo di eliminazione) misurando i livelli plasmatici e cerebrali di NSP a diversi tempi dopo trattamento intravenoso acuto con diverse dosi di NSP, valutando così anche la dose-dipendenza e il rapporto tra i livelli cerebrali e plasmatici.

3 Valutare, attraverso studi di farmacocinetica, se e come le NSP penetrano il sistema nervoso centrale e come i loro livelli plasmatici correlino con quelli cerebrali. La possibile formazione di eventuali metaboliti attivi verrà inoltre considerata.	WP 3.1	Sviluppo dei metodi analitici
	WP 3.2	Valutazione dei livelli plasmatici e cerebrali dopo trattamento acuto i.v. (profilo farmacocinetico)
	WP 3.3	Valutazione dei livelli plasmatici e cerebrali dopo trattamento orale acuto e cronico.



		Successivamente si valuterà l'assorbimento dopo trattamento orale, misurando AUC e Cmax. Infine, si valuterà il raggiungimento di steady-state dopo trattamenti ripetuti.
4 <i>Caratterizzare la capacità delle NSP di indurre effetti soggettivi, ovvero di produrre uno stimolo interocettivo assimilabile a quello generato dalle sostanze d'abuso tradizionali (cannabis, cocaina, eroina, amfetamine, ecc.).</i>	WP 4.1 Studiare lo stimolo interocettivo prodotto dalle NSP selezionate mediante messa a punto di un protocollo di <i>drug discrimination</i>	Test su roditori da laboratorio Tutte le procedure sperimentali che coinvolgono animali da laboratorio e la loro cura saranno condotte in conformità con le linee guida istituzionali presso l'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, che sono in conformità con le leggi e le politiche nazionali (Decreto Legge nr 116/92, Gazzetta Ufficiale, supplement 40, February 18, 1992; Circolare nr 8, Gazzetta Ufficiale, July 14, 1994) e internazionali (EEC Council Directive 86/609, OJL 358, 1, Dec. 12, 1987; Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, U.S. National Research Council (Eighth Edition) 2011). Protocollo di " <i>drug discrimination</i> " Questi studi verranno eseguiti allo scopo di valutare se le NSP possono produrre nel roditore da laboratorio effetti interocettivi che possono essere discriminati rispetto ad una situazione di controllo. E' noto che lo stimolo discriminativo indotto da una sostanza psicoattiva è dipendente dai suoi effetti soggettivi: se gli effetti soggettivi prodotti dalle NSP sono generalizzati ad una sostanza d'abuso nota, si suppone che la NSP in studio ne condivida il potenziale d'abuso. In questi studi l'uso dell'animale da laboratorio è necessario perché non esistono metodi "in vitro" predittivi delle proprietà discriminative. Brevemente, la procedura di " <i>drug discrimination</i> " consisterà nell'addestramento di ratti da laboratorio nel discriminare una specifica dose di una NSP, "training dose" scelta in base agli studi di farmacocinetica, da una iniezione di veicolo. Ogni animale verrà addestrato a premere una delle due leve presenti nella gabbia per il condizionamento operante (MED Associates Inc., St. Albans, VT, USA) per ottenere una pastiglia di cibo dopo avere ricevuto una somministrazione di veicolo ("vehicle lever") secondo un programma di rinforzo continuo ("fixed ratio 1"; FR1; una pressione della leva appropriata = una pastiglia di cibo). Pressioni sulla leva sbagliata non danno alcuna ricompensa. Dopo 2 giorni di "training" dopo trattamento con veicolo, agli animali verrà richiesto di premere una differente leva della stessa gabbia per il condizionamento operante ("drug lever") per ottenere il cibo dopo una somministrazione della NSP in esame. L'addestramento con la NSP in esame verrà ripetuto anche il giorno successivo, in modo da sottoporre gli animali a due giorni di addestramento dopo somministrazione di veicolo e due giorni di addestramento dopo somministrazione della NSP in esame. Un software dedicato controllerà, in modo indipendente, gli input dalle gabbie per il condizionamento operante (pressioni delle leve corretta e non-corretta) e, quando si verificheranno le condizioni, gestirà gli output nella gabbia (la presentazione di cibo nella mangiatoia). L'addestramento sarà ripetuto quotidianamente fino a quando i soggetti sperimentali selezioneranno in modo consistente la leva



corretta per entrambe le iniezioni. Questo "training" di doppia alternazione sarà ripetuto per diverse settimane (nelle quali si passerà gradualmente da una FR1 ad una FR10 (10 pressioni della leva corretta = una pastiglia di cibo), trascorse le quali lo stimolo discriminativo prodotto dalla sostanza in esame, spesso in modo dose dipendente, e con caratteristiche classe farmacologica specifiche, sarà in grado di controllare il comportamento del soggetto sperimentale. Altri parametri importanti che vanno inclusi sono la durata massima della sessione ed il numero massimo di omissioni di risposta. A questo punto, saranno possibili studi di generalizzazione con sostanze d'abuso note nel tentativo di caratterizzare gli effetti interocettivi prodotti dalla NSP in studio. In questi tests di generalizzazione i ratti saranno trattati con la sostanza d'abuso nota e posti nelle gabbie di condizionamento. Durante queste sessioni 10 pressioni sulla "drug lever" o sulla "vehicle lever" produrranno la presentazione della pastiglia di cibo. Sarà lo stimolo discriminativo prodotto dalla sostanza d'abuso nota a guidare il comportamento del soggetto sperimentale. Tanto più somiglierà allo stimolo discriminativo prodotto dalla "training dose" della NSP in studio tanto più i ratti utilizzeranno la "drug lever". E' noto che lo stimolo discriminativo è molto specifico (Colpaert FC, 1986; Schuster e Johanson, 1988; Goudie, 1991); i ratti tendono a generalizzare solo stimoli classe farmacologica specifici, mentre generalizzano al veicolo stimoli interocettivi prodotti da sostanze di classe farmacologica diversa da quella a cui appartiene la sostanza che hanno imparato a discriminare.

5 Valutare le proprietà di rinforzo e gratificazione delle NSP selezionate e quantificare la potenza con la quale questi effetti sono prodotti nel ratto da laboratorio nel tentativo di contribuire oggettivamente alla procedura europea di *risk assessment*

WP 5.1	Gestione della logistica relativa all'organizzazione di eventi di formazione e aggiornamento sulle nuove sostanze psicoattive
WP 5.2	Partecipazione alla definizione del programma didattico e del panel dei docenti
WP 5.3	Predisposizione del materiale didattico da distribuire ai referenti dei Centri Collaborativi
WP 5.4	Supporto alla definizione e all'esecuzione del piano di comunicazione relativo agli eventi

Test su roditori da laboratorio

Tutte le procedure sperimentali che coinvolgono animali da laboratorio e la loro cura saranno condotte in conformità con le linee guida istituzionali presso l'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, che sono in conformità con le leggi e le politiche nazionali (Decreto Legge nr 116/92, Gazzetta Ufficiale, supplement 40, February 18, 1992; Circolare nr 8, Gazzetta Ufficiale, July 14, 1994) e internazionali (EEC Council Directive 86/609, OJL 358, 1, Dec. 12, 1987; Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, U.S. National Research Council (Eighth Edition) 2011).

Valutare le proprietà di rinforzo e gratificazione delle NSP selezionate per contribuire oggettivamente alla classificazione del rischio correlato all'uso e abuso delle NSP

Le proprietà di rinforzo e gratificazione delle NSP con profilo psicostimolante verranno valutate mediante l'auto-somministrazione nel ratto da laboratorio. Per queste valutazioni l'uso dell'animale da laboratorio è necessario perché non esistono metodi "in vitro" predittivi delle proprietà rinforzanti di sostanze psicoattive a meccanismo d'azione ancora ignoto.

In questi esperimenti saranno utilizzati ratti maschi outbred di ceppo Sprague-Dawley (Harlan Laboratories, San Pietro al Natisone, Udine, Italia), del peso di 225-250 gr. nei quali sarà inserito chirurgicamente

un catetere fisso nella vena giugulare. Trascorsi 5-7 giorni dall'intervento chirurgico durante i quali riceveranno trattamento antibiotico, i ratti verranno addestrati in sessioni quotidiane di 1-2 h, a premere una leva della gabbia per il condizionamento operante (MED Associates Inc., St. Albans, VT, USA) per ottenere infusioni endovenose delle NSP in studio. Ogni infusione di sostanza d'abuso sarà accompagnata da stimoli visivi e auditivi appropriati che grazie alla loro presentazione contingente alla pressione della leva attiva e alla infusione della sostanza d'abuso, fungeranno da stimoli condizionati. Nel corso dell'addestramento verrà anche introdotta nella gabbia per il condizionamento operante una seconda leva, la pressione della quale non avrà alcuna conseguenza. La funzione di questa leva "inattiva" è quella di monitorare che il comportamento del soggetto sperimentale sia sempre orientato all'ottenimento del rinforzo e quindi alla pressione della leva attiva. E' ben documentato che le sostanze che inducono rinforzo positivo sono in grado di mantenere l'emissione di questo comportamento operante (pressione della leva attiva nella gabbia per il condizionamento operante per ottenere la loro somministrazione) ad una frequenza superiore a quella di una situazione di controllo (pressione della stessa leva attiva nella stessa gabbia per il condizionamento operante per ottenere una somministrazione di placebo).

Essendo i ratti roditori notturni, le sessioni di auto-somministrazione verranno effettuate durante la fase di buio del ciclo luce/buio. Inizialmente la NSP in esame sarà resa disponibile in FR1 ("fixed ratio 1", ad ogni pressione della leva attiva corrisponde un'infusione della sostanza in studio), con l'imposizione di un intervallo ("time-out") di 20 secondi tra una infusione e la successiva, tempo sufficiente ad evitare sovradosaggi secondo studi di auto-somministrazione di sostanze d'abuso tradizionali. Successivamente, quando la risposta si sarà eventualmente stabilizzata, si passerà ad una FR3 ("fixed ratio 3", saranno necessarie 3 pressioni della leva attiva per ottenere un'infusione della NSP in studio).

Qualora le NSP in esame siano in grado di mantenere l'auto-somministrazione in FR3, si passerà poi ad una "progressive ratio schedule".

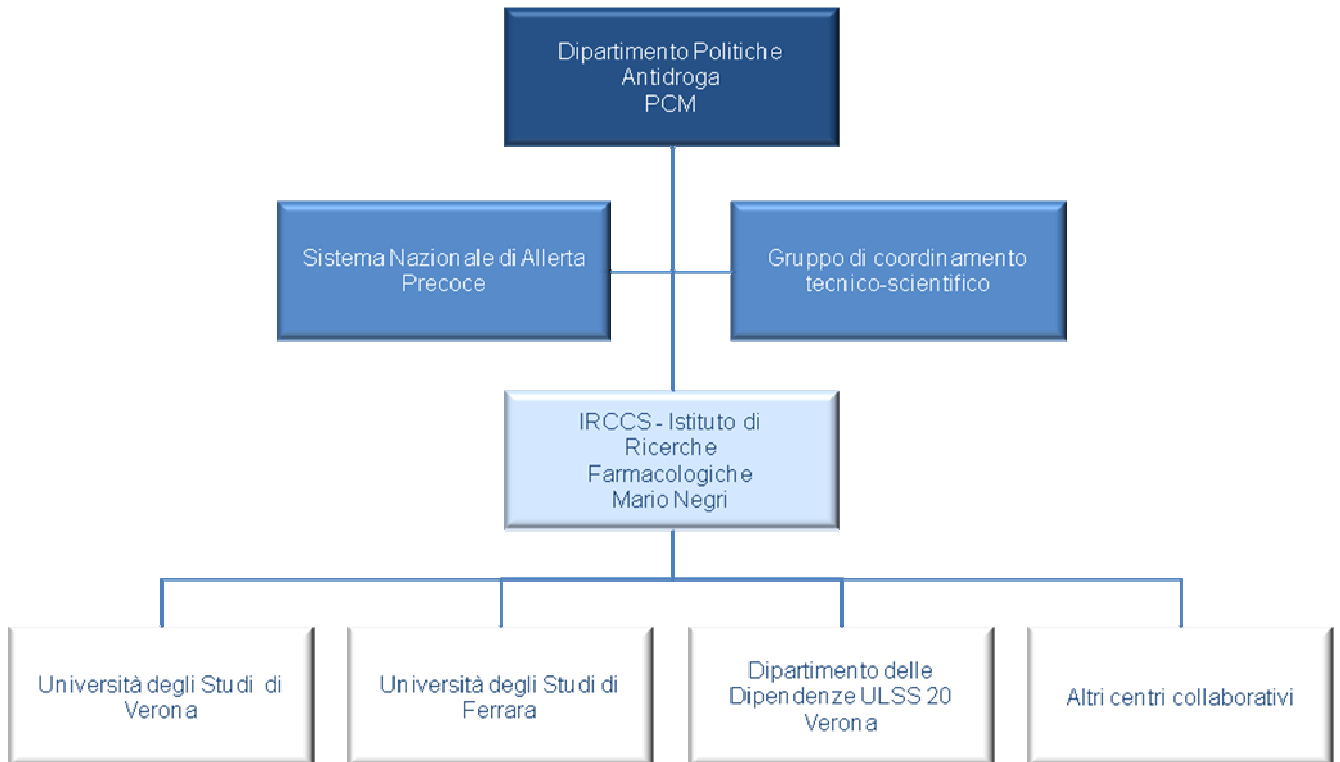
Nella "progressive ratio schedule" il numero delle risposte richieste per ottenere un'infusione della NSP in studio viene aumentato progressivamente dopo ogni infusione di NSP fino a raggiungere un punto di rottura, in inglese "break point" (Richardson e Roberts, 1996). Il valore di "break point", definito come (a) la più bassa "ratio" completata nel corso della sessione di auto-somministrazione (Hodos e coll., 1963) oppure come la più alta "ratio" non completata durante la sessione (Rodd e coll., 2003), fornirebbe una misura oggettiva delle proprietà d'abuso della NSP in studio ("reinforcing efficacy"): tanto più alto è il numero delle pressioni della leva che il soggetto sperimentale è disposto ad emettere per ottenere un'infusione della sostanza in esame, "break point", tanto più elevato sarebbe il potenziale d'abuso della sostanza in studio.



formazione rivolti ai Centri Collaborativi del Sistema Nazionale di Allerta Precoce finalizzati ad un aggiornamento tecnico-scientifico sul versante analitico e su quello clinico, relativo alle nuove sostanze psicoattive		formazione e aggiornamento sulle nuove sostanze psicoattive	stretto coordinamento con il Sistema Nazionale di Allerta Precoce. I programmi didattici dovranno essere coerenti con quanto previsto dal Piano di Azione Nazionale sulle Nuove Sostanze Psicoattive del Dipartimento Politiche Antidroga e dovranno essere indirizzati al personale di laboratorio, al personale delle unità del sistema di emergenza/urgenza, al personale delle Forze dell'Ordine, al personale del settore delle Dipendenze. Il Centro Collaborativo parteciperà agli eventi di formazione e aggiornamento anche in qualità di docente, presentando, di volta in volta, i risultati emersi dal presente progetto. Il piano di comunicazione verrà supportato attraverso l'ufficio stampa dell'ente affidatario che avrà cura di mettere a disposizione i propri canali operativi per dare quanta maggior visibilità possibile agli eventi organizzati.
	WP 6.2	Partecipazione alla definizione del programma didattico e del panel dei docenti	
	WP 6.3	Predisposizione del materiale didattico da distribuire ai referenti dei Centri Collaborativi	
	WP 6.4	Supporto alla definizione e all'esecuzione del piano di comunicazione relativo agli eventi	
7 Inviare al Sistema Nazionale di Allerta Precoce segnalazioni relative all'individuazione di nuove sostanze psicoattive nei campioni analizzati attraverso modalità comunicative già condivise e adottate con i Centri Collaborativi	WP 7.1	Adozione delle procedure di comunicazione di input e output del Sistema Nazionale di Allerta Precoce.	In qualità di centro collaborativo del Sistema Nazionale di Allerta Precoce, l'Istituto potrà trasmettere segnalazione (input) al centro di coordinamento operativo secondo le modalità operative già adottate e condivise con gli altri Centri Collaborativi. Alla ricezione delle comunicazioni da parte del Sistema (output), ed in particolare delle allerte, il centro collaborativo avrà cura di adottare le misure di risposta del caso, generalmente indicate nella documentazione messa a disposizione dal Sistema stesso. In qualità di centro collaborativo, sarà possibile accedere all'approvvigionamento di standard analitici di riferimento per le nuove sostanze psicoattive, secondo le modalità previste dal Ministero della Salute e rese note ai Centri Collaborativi per tramite dell'Istituto Superiore di Sanità.
	WP 7.2	Acquisizione degli standard analitici di riferimento per l'identificazione delle nuove sostanze psicoattive	
	WP 7.3	Trasmissione tempestiva delle informazioni relative alle nuove sostanze psicoattive individuate nei campioni analizzati al Sistema Nazionale di Allerta Precoce	

13 Organigramma generale del progetto

Viene di seguito rappresentato l'organigramma generale del progetto NSP – RISK ASSESSMENT



14 Governance – suddivisione dei compiti di concerto tra le parti

Dipartimento Politiche Antidroga

IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri Centro Collaborativo

Attività generali

- Coordinamento tecnico-scientifico generale del Progetto
- Partecipazione al Gruppo di Coordinamento tecnico-scientifico per indirizzamento generale del Progetto
- Mantenimento dei rapporti istituzionali con enti esterni ed internazionali
- Analisi valutativa dei risultati raggiunti e della reportistica finanziaria
- Supervisione e tutoring scientifico sulle attività di progetto (compresa l'analisi statistica dei dati)
- Gestione operativa della comunicazione e dei media

Attività generali

- Coordinamento operativo del Progetto
- Partecipazione al Gruppo di Coordinamento tecnico-scientifico per indirizzamento generale del Progetto
- Mantenimento dei rapporti con le unità operative
- Organizzazione degli incontri di coordinamento
- Gestione delle collaborazioni tecnico-scientifiche finalizzate
- Gestione amministrativa del Progetto

Attività specifiche di Progetto

- Progettazione e realizzazione delle pubblicazioni
- Supervisione del corretto utilizzo del data-base e del flusso dati
- Divulgazione dei risultati alle unità operative (ritorno informativo)

Attività specifiche di Progetto

- Esplicazione delle attività di ricerca del Progetto per il raggiungimento degli obiettivi secondo i WP definiti
- Gestione del data-base e del flusso dati
- Stesura della reportistica tecnico-scientifica e finanziaria



16 Percorso Operativo

16.1 Articolazione in macro fasi e attività

Data di inizio prevista:	01/03/2014
Durata totale prevista:	2 anni
Fine prevista delle attività:	28/02/2016 (e comunque dopo 24 mesi dall'avvio delle attività)

Macro fasi temporali	Durata
1 Identificare le NSP da studiare in base alle segnalazioni fornite dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce (NEWS) del Dipartimento Politiche Antidroga	1 mese per ogni NSP
2 Caratterizzare rapida gli effetti acuti e cronici prodotti dalle NSP sul sistema nervoso centrale del roditore da laboratorio potenzialmente osservabili nei conducenti di autoveicoli	3 mesi per ogni NSP
3 Valutare, attraverso studi di farmacocinetica, se e come le NSP penetrano il sistema nervoso centrale e come i loro livelli plasmatici correlino con quelli cerebrali. La possibile formazione di eventuali metaboliti attivi verrà inoltre considerata.	3 mesi per ogni NSP
4 Caratterizzare la capacità delle NSP di indurre effetti soggettivi, ovvero di produrre uno stimolo interocettivo assimilabile a quello generato dalle sostanze d'abuso tradizionali (cannabis, cocaina, eroina, amfetamine, ecc.).	4 mesi per ogni NSP
5 Valutare le proprietà di rinforzo e gratificazione delle NSP selezionate e quantificare la potenza con la quale questi effetti sono prodotti nel ratto da laboratorio nel tentativo di contribuire oggettivamente alla procedura europea di <i>risk assessment</i>	4 mesi per ogni NSP
6 Supportare l'organizzazione di eventi di formazione rivolti ai Centri Collaborativi del Sistema Nazionale di Allerta Precoce finalizzati ad un aggiornamento tecnico-scientifico sul versante analitico e su quello clinico, relativo alle nuove sostanze psicoattive	1 mese per ciascuno dei due eventi
7 Inviare al Sistema Nazionale di Allerta Precoce segnalazioni relative all'individuazione di nuove sostanze psicoattive nei campioni analizzati attraverso modalità comunicative già condivise e adottate con i Centri Collaborativi	24 mesi



15.2 GANTT preventivo

N	Attività	Mesi																							
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
WP1	Identificare le NSP da studiare in base alle segnalazioni fornite dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce (NEWS) del Dipartimento Politiche Antidroga																								
WP2	Caratterizzare rapida gli effetti acuti e cronici prodotti dalle NSP sul sistema nervoso centrale del roditore da laboratorio potenzialmente osservabili nei conducenti di autoveicoli																								
WP3	Valutare, attraverso studi di farmacocinetica, se e come le NSP penetrano il sistema nervoso centrale e come i loro livelli plasmatici correlino con quelli cerebrali. La possibile formazione di eventuali metaboliti attivi verrà inoltre considerata.																								
WP4	Caratterizzare la capacità delle NSP di indurre effetti soggettivi, ovvero di produrre uno stimolo interocettivo assimilabile a quello generato dalle sostanze d'abuso tradizionali (cannabis, cocaina, eroina, amfetamine, ecc.).																								

ATTIVITÀ DI VALUTAZIONE (MILESTONES)	R= Report																																																																									
REPORT DI RISULTATO																										RR1																					RR2																								RR3			
RENDICONTAZIONE FINANZIARIA																										RF1																								RF2																								RF3



WP5	Valutare le proprietà di rinforzo e gratificazione delle NSP selezionate e quantificare la potenza con la quale questi effetti sono prodotti nel ratto da laboratorio nel tentativo di contribuire oggettivamente alla procedura europea di <i>risk assessment</i>																								
WP6	Supportare l'organizzazione di eventi di formazione rivolti ai Centri Collaborativi del Sistema Nazionale di Allerta Precoce finalizzati ad un aggiornamento tecnico-scientifico sul versante analitico e su quello clinico, relativo alle nuove sostanze psicoattive																								
WP7	Inviare al Sistema Nazionale di Allerta Precoce segnalazioni relative all'individuazione di nuove sostanze psicoattive nei campioni analizzati attraverso modalità comunicative già condivise e adottate con i Centri Collaborativi																								

ATTIVITÀ DI VALUTAZIONE (MILESTONES)	R= Report																								
REPORT DI RISULTATO										RR1								RR2						RR3	
RENDICONTAZIONE FINANZIARIA										RF1								RF2						RF3	

15.3 Agenda Reporting

Sigla Report	Data prevista	Tipo di rapporto
RR1	Al completo utilizzo del 50% dell'importo	Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF1	Al completo utilizzo del 50% dell'importo	Rendicontazione finanziaria in progress
RR2	Al completo utilizzo del 40% dell'importo	Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati, riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF2	Al completo utilizzo del 40% dell'importo	Rendicontazione finanziaria in progress
RR3	A fine progetto	Report finale, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati, riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF3	A fine progetto	Rendicontazione finanziaria finale

16 Oneri e piano finanziario

Gli oneri finanziari previsti a carico della Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento Politiche Antidroga per sostenere le spese di realizzazione delle attività progettuali sono pari ad € 292.714,00 e vengono così ripartiti:

BENI E SERVIZI	€ 100.224,02
FORMAZIONE ALLERTA	€ 40.000,00
PRESIDI E TECNOLOGIE PER LABORATORI ALLERTA	€ 20.000,00
PERSONALE A CONTRATTO	€ 100.000,00
PUBBLICAZIONI E MATERIALI INFORMATIVI	€ 2.000,00
MISSIONI E RIMBORSI	€ 2.000,00
CONVEGNI E WORKSHOP	€ 8.000,00
SPESE DI SEGRETERIA e GESTIONE AMMINISTRATIVA FORFETTARIE (7% del finanziamento complessivo)	€ 20.489,98
TOTALE	€ 292.714,00

I riparti tra le singole voci sono indicativi