



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI  
**Dipartimento Politiche Antidroga**

## Progetto

# NS - Drugs

Studio multidisciplinare degli effetti farmaco-tossicologici e fisiopatologici di nuove molecole psicoattive sintetiche (Novel Synthetic Drugs, NS-Drugs) per comprendere le possibili alterazioni psico-fisiche nei guidatori di autoveicoli

**Ente gestore (Centro Collaborativo DPA)**



Università di Ferrara

Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie (SVeB)

### **In collaborazione con**

NIDA/NIH Biomedical Research Center, Baltimore, USA

NIDA/NIH Clinical Pharmacology and Therapeutics Research Branch, Baltimore, USA

Università di Cagliari, Dipartimento di Scienze Biomediche e Istituto Nazionale di Neuroscienze (INN)

Università di Camerino, Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute, Unità di Farmacologia

Istituto Italiano di Tecnologia (ITT), Dipartimento di Neuroscienze and Brain Technologies, Genova

Sistema Nazionale di Allerta Precoce DPA (Presidenza Consiglio dei Ministri)

European Institute for Health Promotion

Durata finanziata:

2 anni

Budget finanziato:

€ 265.000,00



## 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 Risk Assessment e Risk Management
- 14 Organigramma generale del progetto
- 15 Governance – Assegnazione dei compiti principali
- 16 Percorso operativo
  - 16.1 Articolazione in macro fasi e attività
  - 16.2 Gantt Preventivo
  - 16.3 Agenda Reporting
- 17 Risorse e Piano Finanziario
  - 17.1 Quote di finanziamento previsto
- 18 Accreditementi Ente Affidatario

Allegato 1: Report di Rendicontazione Finanziaria

Allegato 2: Report di Rendicontazione Tecnico-Scientifica



1

## Titolo Progetto

<b>Acronimo o sigla</b>	Progetto NS-Drugs
<b>Titolo per esteso</b>	Studio multidisciplinare degli effetti farmaco-tossicologici e fisiopatologici di nuove molecole psicoattive sintetiche (Novel Synthetic Drugs, NS-Drugs) per comprendere le possibili alterazioni psico-fisiche nei guidatori di autoveicoli
<b>Ente committente</b>	Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento Politiche Antidroga Capo del Dipartimento: Dott. Giovanni Serpelloni
<b>Gruppo di coordinamento tecnico-scientifico</b>	Direzione tecnico-scientifica: Presidenza del Consiglio dei Ministri Dipartimento Politiche Antidroga Università di Ferrara Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie (SVeB) NIDA/NIH Biomedical Research Center, Baltimore, USA. Università di Camerino Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute, Unità di Farmacologia Università di Verona Sezione di Medicina Legale, Dipartimento di Sanità Pubblica e Medicina di Comunità University of Hertfordshire, School of Pharmacy, College Lane Campus, Hatfield, Herts, UK.
<b>Ente affidatario</b>	Università di Ferrara Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie (SVeB)
<b>Responsabile per l'Ente Affidatario</b>	Chiara Scapoli Direttrice del Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie (SVeB)
<b>Responsabile Operativo del progetto per l'Ente Affidatario</b>	Dott. Matteo Marti Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie (SVeB)
<b>Collaborazioni previste</b>	Sistema Nazionale di Allerta Precoce, Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri European Institute for Health Promotion
<b>Gruppo di lavoro interdisciplinare previsto</b>	<b>UNITA' 1</b> Ferrara: Università di Ferrara, Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie, Dipartimento di Morfologia, Chirurgia e Medicina Sperimentale, sezione di Radiologia, Sezione di Fisica Medica, Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmaceutiche <b>UNITA' 2</b> Cagliari: Università di Cagliari, Dipartimento di Scienze Biomediche e Istituto Nazionale di Neuroscienze (INN) <b>UNITA' 3</b> Camerino: Università di Camerino, Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute, Unità di Farmacologia <b>UNITA' 4</b> Genova: Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia (ITT), Dipartimento di Neuroscienze and Brain Technologies, Genova

## 2 Riassunto – Sintesi

### 2.0 Titolo del Progetto

Progetto NS-Drugs - Studio multidisciplinare degli effetti farmaco-tossicologici e fisiopatologici di nuove molecole psicoattive sintetiche (Novel Synthetic Drugs, NS-Drugs) 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 gli effetti farmaco-tossicologici e fisiopatologici indotti dall'assunzione delle nuove droghe sintetiche (Novel Synthetic Drugs, NS-Drugs) che hanno prepotentemente invaso il mercato mondiale delle nuove sostanze "ricreative" con evidenti effetti devastanti sulla salute (EMCDDA 2009; The first International Conference on Novel Psychoactive Substances, 2012).

Le NS-Drugs 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.

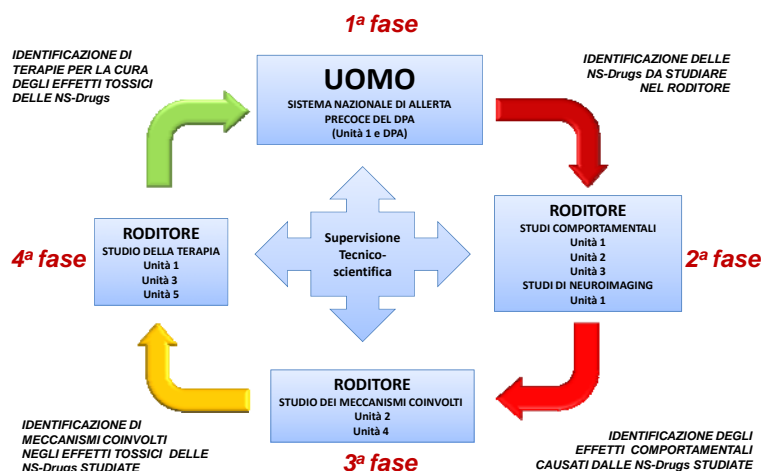
Tali droghe possono essere assunte anche da conducenti di autoveicoli provocando in loro effetti ad oggi non completamente noti di cui è necessario avere maggior conoscenza per definire e migliorare i controlli clinico-tossicologici su strada.

### 2.2 Obiettivo

Valutare gli effetti farmaco-tossicologici e fisiopatologici acuti e cronici indotti dalle nuove molecole psicoattive sintetiche (Novel Synthetic Drugs; NS-Drugs) per comprendere le possibili alterazioni psico-fisiche nei guidatori di autoveicoli e valutare le possibili strategie terapeutiche.

### 2.3 Metodo

Il metodo si avvale di un team di più Unità che garantirà un approccio di studio scientifico complementare e multidisciplinare che si avvarrà di differenti tecniche: comportamentali, di neuroimaging, neurochimiche, elettrofisiologiche e neurotossicologiche. Un punto distintivo e di forza metodologica del progetto sarà l'identificazione delle molecole NS-Drugs che verranno selezionate nello studio. Infatti, il progetto si avvale della collaborazione con il Sistema Nazionale di Allerta Precoce del Dipartimento Politiche Antidroga, Presidenza del Consiglio dei Ministri che fornirà le informazioni e le indicazioni sulle NS-Drugs (1<sup>a</sup> fase, **Figura 1**) che hanno evidenziato nei reports di allerta nazionali ed europei (EMCDDA) casi di tossicità nell'uomo. Questo approccio garantirà di svolgere uno studio mirato e finalizzato solo a quelle NS-Drugs che sono presenti sul mercato nazionale ed europeo ottimizzando l'utilizzo di fondi e risorse. Le NS-Drugs selezionate saranno quindi testate nel modello animale per studiarne primariamente gli effetti comportamentali (2<sup>a</sup> fase) e secondariamente le alterazioni funzionali che li sostengono (3<sup>a</sup> fase) al fine di evidenziare, in una fase successiva (4<sup>a</sup> fase), un possibile trattamento della sintomatologia tipica ed atipica. Questa metodologia creerebbe i presupposti scientifici e la base sperimentale per un successivo studio preclinico e quindi clinico nell'uomo (ritorno finale dello studio alla 1<sup>a</sup> fase).



I dettagli dei metodi sperimentali sono riportati nell'Allegato A.

## 2.4 Risultato atteso

I principali risultati saranno la valutazione rapida e rigorosa degli effetti farmaco-tossicologici e fisiopatologici delle NS-Drugs sia dopo somministrazione acuta (condizione "occasionale") che dopo tempi prolungati di esposizione (condizione di "abuso e dipendenza"). Questi risultati permetteranno di evidenziare non solo la sintomatologia acuta ma in particolare l'insorgenza di eventuali effetti avversi ritardati nel tempo come ad esempio i processi di neurodegenerazione e le alterazioni funzionali delle strutture cerebrali (studi di neuroimaging). Il presente approccio metodologico porrà quindi le basi per una maggiore comprensione della pericolosità e tossicità a breve e lungo termine delle NS-Drugs, ed anche il loro potenziale d'abuso e dipendenza. Inoltre, un risultato del progetto sarà anche l'individuazione di nuove possibili terapie nell'intossicazione da NS-Drugs, obiettivo che sarà diretto e supervisionato dalla collaborazione con il NIDA (Prof. A Bonci). Inoltre, un ulteriore risultato è rappresentato dalla rapida ed ampia divulgazione delle informazioni ottenute tramite vari canali Istituzionali del DPA ([www.allertadroga.it](http://www.allertadroga.it); [www.politicheantidroga.it](http://www.politicheantidroga.it); [www.dronet.org](http://www.dronet.org); [www.dpascientificcommunity.it](http://www.dpascientificcommunity.it)). Questa diffusione delle informazioni, all'interno del network scientifico e soprattutto nella rete sociale, potranno garantire una maggiore sensibilizzazione delle istituzioni e della società nei confronti dell'insidioso e pericoloso fenomeno delle nuove droghe sintetiche NS-Drugs presenti nel mercato.

## 3

### Referenti amministrativi

Referenti	Coordinate
Per il DPA:	Tel: 06.67796413
Ufficio Amministrativo Contabile	Fax: 06.67793659
	Email: <a href="mailto:ufficiocontabledpa@governo.it">ufficiocontabledpa@governo.it</a>
Per l'Università di Ferrara	Tel: 0532.455747
Mauro Vitali	Fax: 0532.455450
	Email: <a href="mailto:mauro.vitali@unife.it">mauro.vitali@unife.it</a>

## 4

### Problem analysis and settings

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

Il crescente problema degli effetti farmaco-tossicologici causati dalle nuove droghe sintetiche psicoattive (NS-Drugs) ricopre una rilevanza assoluta sia a livello Nazionale che Internazionale. Infatti, negli ultimi cinque anni il Sistema di Allerta Precoce delle Droghe del DPA (*National Early Working System, N.E.W.S*) e l'Osservatorio Europeo sulle Droghe e le Tossicodipendenze (*OEDT*) hanno evidenziato una crescita esponenziale nel mercato "legale" ed illegale di nuove NS-Drugs, con un conseguente aumento delle segnalazioni di casi di tossicità ed effetti avversi. Questa rapida diffusione nel mercato internazionale è favorita dal fatto che le NS-Drugs sono soggette a continue modifiche chimiche strutturali che le rendono non facilmente individuabili e perseguibili legalmente e sono di facile reperibilità in Internet o in negozi specializzati (in alcuni casi a basso costo). Inoltre, la loro elevata frequenza di utilizzo sia in consumatori occasionali (di differenti tipologia per età e condizione sociale) che in persone già dipendenti da altre sostanze d'abuso, richiede un costante e rapido monitoraggio degli effetti farmaco-tossicologico sia acuti che in particolare dopo somministrazioni ripetute. Infatti, il grande allarme suscitato dalla diffusione e dal consumo delle NS-Drugs non deriva solo dalla gravità e rilevanza clinica riscontrata nei loro effetti acuti (EMCDDA 2009; The first International Conference on Novel Psychoactive Substances, 2012) ma dalla completa mancanza di conoscenze riguardo al profilo degli effetti a breve-medio-lungo termine. In particolare, riguardo al loro potenziale di abuso, di dipendenza ed astinenza fino ai possibili effetti di neurotossicità che potrebbero indurre deficit cronici a danno delle funzioni cognitive. Pertanto, sulla base di queste premesse il presente progetto si pone come problema da risolvere proprio il rapido intervento di indagine degli effetti farmaco-tossicologici avversi che le NS-Drugs sono in grado di indurre, sia dopo assunzione acuta che dopo somministrazione ripetuta, valutando inoltre il loro possibile potenziale d'abuso e di neurotossicità.

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

Dal 2009, sono state intercettate dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce più di 150 molecole psicoattive, tra cui: 30 catinoni sintetici come mefedrone (4-metilmetcatinone), MDPV (3,4-metilendirossipirovalerone) e butilone (bk-MBDB); 36 cannabinoidi sintetici (JWH-018, JWH-073, JWH-122, JWH-203, JWH-250 e analoghi strutturali) e analoghi benzoil indoli (RCS-4, AM-2201, AM-694, Eric-4); 25 derivati fenetilamminici (2C-B, 2C-I, 2C-T-2, 2C-T-7, Bromo Dragon Fly, 4 metilamfetamina) ed oltre 50 molecole psicoattive di varia natura come Ketamina, cocaina, MDMA, LSD, marijuana, piperazine e triptamine (dal Report di attività 2012 del Sistema Nazionale di Allerta Precoce del DPA). L'allarme per questa realtà è fortemente supportato da una sempre maggiore allerta nei centri medici di pronto soccorso ed intervento e nei laboratori di analisi chimico-tossicologiche. Infatti, sono state riportate dal 2010, 29 intossicazioni da cannabinoidi sintetici in soggetti di età compresa tra 14 e 55 anni. Le principali manifestazioni cliniche sono state caratterizzate sia da

**sintomi attesi** come tachicardia, secchezza delle fauci, arrossamento e riduzione della pressione intra-oculare, riduzione delle capacità motorie e della concentrazione, stimolazione dell'appetito che da **reazioni inattese ed atipiche** come protratta tachicardia (16/29), agitazione (12/19), confusione (11/29), midriasi (10/29), coma (4/29) e allucinazioni (2/29; dal Report di attività 2012 del Sistema Nazionale di Allerta Precoce del DPA) e convulsioni (Lapoint et al, 2011; Every-Palmer, 2011). Analogamente, tra il 2010 e il 2011, sono state registrate delle intossicazioni da assunzione di catinoni sintetici butilone, mefedrone e metiletcatinone che hanno causato intossicazioni acute caratterizzate da miopia, tachicardia, agitazione ed allucinazioni (dal Report di attività 2012 del Sistema Nazionale di Allerta Precoce del DPA).

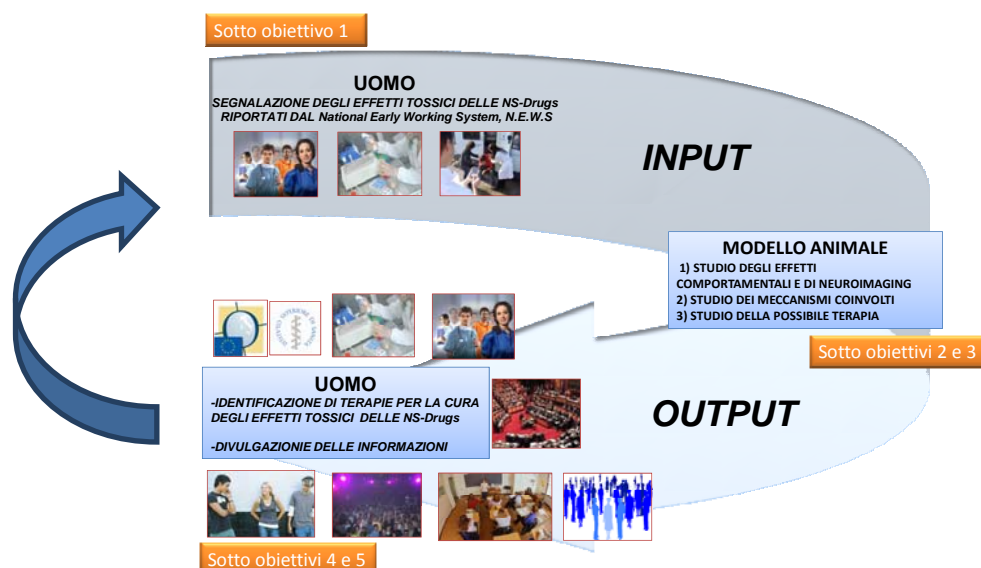
## 5 Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi

Il progetto ha come obiettivo generale l'identificazione degli effetti farmaco-tossicologici e fisiopatologici indotti dall'assunzione acuta o cronica di nuove molecole psicoattive sintetiche (Novel Synthetic Drugs; NS-Drugs), il miglioramento dei controlli clinico-tossicologici rispetto alle possibili alterazioni psico-fisiche causate dalle nuove droghe nei conducenti di autoveicoli, lo sviluppo di potenziali interventi terapeutici e la diffusione istituzionale delle informazioni scientifiche ottenute.

## 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 NS-Drugs da studiare in base alle segnalazioni fornite dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce (NEWS) del Dipartimento Politiche Antidroga (DPA) della Presidenza del Consiglio dei Ministri.
2. Identificare gli effetti farmaco-tossicologici e fisiopatologici indotti dall'assunzione acuta o cronica di NS-Drugs nel roditore ed i meccanismi neurobiologici coinvolti.
3. Identificare le possibili alterazioni psico-fisiche provocate dalle NS-Drugs sui conducenti di autoveicoli
4. Identificare le possibili strategie per la terapia degli effetti avversi indotti dalle NS-Drugs nel roditore.
5. Trasferire le informazioni alla comunità scientifica per identificare le nuove strategie terapeutiche nell'uomo e sensibilizzare le istituzioni e la società alla prevenzione all'impiego delle NS-Drugs.
6. Scambiare informazioni di Input e Output con il Sistema Nazionale di Allerta Precoce (NEWS) del Dipartimento Politiche Antidroga (DPA) della Presidenza del Consiglio dei Ministri.



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

Il razionale del presente progetto si inquadra nell’urgente esigenza di investigare e comprendere gli effetti farmacotossicologici prodotti dalle nuove droghe sintetiche (Novel Synthetic Drugs, NS-Drugs) che hanno prepotentemente invaso il mercato mondiale delle nuove sostanze “ricreative” con evidenti effetti devastanti sulla salute (EMCDDA 2009; The first International Conference on Novel Psychoactive Substances, 2012).

Le NS-Drugs 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 farmaco-tossicologici di queste nuove sostanze.

Queste molecole ad attività psicoattiva (stimolanti ed empatogeni amfetamine-like ed ecstasy-like, entactogeni, allucinogeni e cannabis-like) fanno parte di una ampia gamma di sostanze sintetiche catalogabili sia in funzione della loro struttura chimica che in relazione ai loro effetti farmacologici e clinici.

Dal punto di vista della **classificazione chimica** le principali NS-Drugs appartengono alle classi delle *piperazine* (ad es. benzilpiperazina (BZP), trifluorometilfenilpiperazina (TFMPP)), delle *fenilettilamine* (ad esempio la 2C-B o le differenti serie con sostituzioni sull’anello, amfetamine, benzodifurani, catinoni e aminoindani), delle *triptamine* (dimetiltriptamina, alfa-metiltriptamina, etiltriptamina, 5-metossi-alfametiltriptamina) o delle *piperidine* e sostanze correlate (ad esempio desossipiradolo e il difenilprolinolo). Oltre a queste classi di molecole troviamo anche i cannabinoidi sintetici, presenti nelle “herbal blend”. Questi appartengono alla grande classe degli *aminoalchilindoli* (AAIs) suddivisi in *naftoilindoli* (JWH-018, JWH-015, JWH-073, JWH-122, JWH-210, WIN-55212), *fenilacetilindoli* (JWH-250 e JWH-251), *naftilmetilindoli* e *benzoilindoli* (pravadolina, AM-694, RSC-4). Inoltre, sono presenti nelle preparazioni sequestrate (EMCDDA 2009) anche molecole a struttura *cicloesilfenolica* o *3-arilcicloesanolici* (CP-47497, CP-55940, CP-55244). Infine, le *arilcicloesilamine* come la fenciclidina (PCP), ketamina e metoxetamina.

Diversamente la **classificazione farmacologica e clinica** distingue le NS-Drugs in base alla sintomatologia fisica e psichica prodotta (stimolanti, empatogeni, entactogeni, allucinogeni, cannabis-like) tenendo anche in considerazione che la maggior parte di queste sostanze possono indurre da sole o co-assunte ad altre sostanze d’abuso (alcol, cannabis, LSD, cocaina) una combinazione di effetti.

Tra gli stimolanti ed empatogeni i più identificati sono le *piperazine*, *fenilettilamine*, *triptamine* e *piperidine* che agendo su bersagli molecolari e recettoriali differenti producono molteplici azioni biologiche ed effetti collaterali. Prevalentemente le molecole ad attività stimolante (ad esempio, la benzilpiperazina, il mefedrone, il metilone, il nafirone, difenilprolinolo) inibiscono la ricaptazione delle monoamine, in particolare della dopamina e noradrenalina (Cozzi et al., 1999), e sono tipicamente associate ad una sintomatologia e ad una tossicità simpatico mimetica, caratterizzata da iperattività, inappetenza ed insonnia, alterazioni cardiache (tachicardia), sintomi di tipo psicotico, ipertermia, spasmi muscolari, disidratazione, fino al collasso cardiocircolatorio (Carvalho et al., 2012; Prosser and Nelson 2012). Tra queste sostanze i catinoni sintetici hanno ricevuto grande popolarità, soprattutto tra i giovani, per i loro effetti simili a quelli della cocaina e delle amfetamine. In particolare, gli effetti stimolanti di questi composti sono comparabili a basse dosi con quelli indotti dal metilfenidato, mentre ad alte dosi a quelli di cocaina o amfetamine (Scribd, 2012). I principali effetti ricercati e segnalati dagli utilizzatori includono: aumento della socievolezza, dell’energia, della libido sessuale e della capacità di lavoro, limitata euforia ed empatia (Winstock et al, 2011; Drug Recognition Expert Conference, 2012). Mentre, sono stati riportati molteplici effetti indesiderati, quali: prolungato attacco di panico, tremori, agitazione, insonnia, nausea, mal di testa, tinnito, vertigini, contrazioni muscolari, aumento della frequenza cardiaca, alterazione della vista, confusione mentale a breve termine, difficoltà di memoria, anedonia, depressione, pensieri suicidi, psicosi, tolleranza e dipendenza (Psychonaut, 2009; Winstock et al, 2010; drugs-forum, 2012; Erowid, 2012; Prosser and Nelson, 2012). Inoltre, sono stati riportati diversi casi di grave tossicità acuta caratterizzata da sintomi neurologici, cardiovascolari e psicopatologici quali: agitazione psicomotoria, automatismi motori, parkinsonismo, tremori, tachicardia, dolore toracico, modificazioni del segmento S-T, ipertensione, ipertermia, midriasi, vertigini, allucinazioni, psicosi paranoide, depressione, panico attacchi, i cambiamenti a lungo termine nella cognizione e la stabilità emotiva, rabdomiolisi, dolori addominali, vomito, danni renali, iponatremia, mal di testa, edema cerebrale e convulsioni (Borek and Holstege, 2012; CDC, 2011; Panders and Gestring, 2011; Regan et al, 2011). A questa grave sintomatologia sono stati registrati anche decessi correlati al consumo di catinoni sintetici (ACEP, 2012; Wood et al, 2010; Gustavsson and Escher, 2009). Tuttavia, come per le altre NS-Drugs le informazioni attualmente disponibili sugli effetti tossicologici a breve e soprattutto a lungo termine di queste droghe di sintesi sono molto limitate.

Le sostanze ad attività entactogena ed empatogena come le *triptamine* (ad esempio, le *fenilpiperazine* ed il *metilone*) sostenendo la trasmissione serotoninergica a livello centrale sono in grado di indurre psicosi e una sindrome serotoninergica molto grave caratterizzata da agitazione, diarrea, febbre, iperreflessia, cefalea, incoordinazione motoria, psicosi, mioclono, tremore fino a convulsioni, coma e coagulazione intravasale disseminata (Boyer and Shannon, 2005; Mugele et al., 2012).

Analogamente anche i nuovi allucinogeni sintetici (ad esempio 5-metossi-N,N-diisopropiltriptamina (5-MeO-DIPT), 2,5-dimetossi-4-bromoamfetamine (DOB)), che si legano direttamente ai recettori per la serotonina, producono gravi effetti collaterali quali convulsioni (Wood et al, 2009), problemi respiratori, necrosi tissutale, danni epatici e renali (Thorlacius et al, 2008), fino al decesso in caso di overdose (Thorlacius et al., 2008; Andreasen et al., 2009).

Diversamente, i cannabinoidi sintetici presenti nelle Spice (serie JWH, HU, CP, RCS) attivando i recettori CB1 e CB2 dei cannabinoidi producono effetti simili a quelli della cannabis (Ujváry, 2009; Spice Report, 2009; Schifano et al, 2009; Fattore and Fratta 2011; Serpelloni et al, 2011). Tra gli effetti ricercati i principali riportati dai consumatori sono l'euforia, l'aumento della socievolezza, l'effetto ansiolitico ed antidepressivo, il rilassamento, l'apparente miglioramento della capacità di sognare e ricordi più vividi dei sogni. Parallelamente agli effetti desiderati, i report clinici presentati dal European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA 2009) e raccolti in Italia dal Sistema di Allerta Precoce del Dipartimento Politiche Antidroga (DPA; <http://www.allertadroga>; <http://www.dronet.org/>) evidenziano una serie di effetti collaterali lievi e gravi che vanno da mal di testa, vomito e paranoia, fino a tachicardia, convulsioni, panico, psicosi ed allucinazioni (Lapoint et al, 2011; Every-Palmer, 2011).

Infine, gli anestetici dissociativi appartenenti alle arilcicloesilamine, PCP, ketamina ed il suo nuovo derivato, a maggiore durata d'azione metoxetamina, (Corazza et al, 2012), vengono impiegati illegalmente per provocare forti allucinazioni visivo-auditive definite come "di pre-morte", con la percezione di "entità disincarnate", apparenti visioni del futuro e vista del proprio corpo dall'esterno (Bluelight, 2010) Tuttavia, agli effetti ricercati si affiancano quelli avversi e pericolosi, quali, vertigini, stato confusionale e di agitazione psicomotoria, distorsione del tempo, afasia, sinestesia e alterazioni cognitive temporanee con perdita di memoria (Bluelight, 2010, 2011), tachicardia, ipertensione, stupore, atassia, midriasi e nistagmo (Hofer et al, 2012). Inoltre gli anestetici dissociativi inducono una sindrome astinenziale caratterizzata da variazioni dell'umore e/o pensieri depressivi (Bluelight, 2010; Psychonaut, 2010; Hipforums, 2011).

Questo progetto si inserisce quindi nell'ottica del Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida per le Droghe (*National Early Working System, N.E.W.S*) del DPA, che mediante la collaborazione e coordinazione di differenti unità operative (pronto soccorso, laboratori, istituzioni assistenziali per i tossicodipendenti, comunità di recupero, forze dell'ordine, istituzioni scolastiche scuola, luoghi di divertimento e direttamente consumatori) propone una continua informazione dedicata alla difesa e alla tutela della sanità pubblica.

#### Riferimenti bibliografici e siti internet

- Andreasen MF, Telving R, Birkler RI, Schumacher B, Johannsen M. (2009) A fatal poisoning involving Bromo-Dronefly. *Forensic Sci Int.* 183: 91-96.
- Bluelight. 2010; 2011. Bluelight forum, Retrieved June 1, 2011, from <http://www.bluelight.ru>
- Borek HA and Holstege CP. (2012). Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of bath salts containing 3,4-methylenedioxypyrovalerone. *Ann. Emerg. Med.* 461, doi:10.1016/j.annemergmed.2012.01.005.
- Boyer EW, Shannon M. (2005) The serotonin syndrome. *N Engl J Med.* 352: 1112-1119
- Carvalho M, Carmo H, Costa VM, Capela JP, Pontes H, Remião F, Carvalho F, Bastos MD. (2012) Toxicity of amphetamines: an update. *Arch Toxicol.* 2012 Mar 6.
- Centers for Control and Prevention (CDC), 2011. Emergency visits after use of a drug sold as "bath salts"—Michigan, November 13, 2010–March 31, 2011. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 60, 624–627.
- Corazza O, Schifano F, Simonato P, Fergus S, et al., (2012) Phenomenon of new drugs on the Internet: the case of ketamine derivative methoxetamine. *Hum Psychopharmacol.* 27: 145-149. doi: 10.1002/hup.1242.
- Cozzi NV, Sievert MK, Shulgin AT, Jaco 3rd. P, Ruoho AE. (1999) Inhibition of plasma membrane monoamine transporters by beta-ketoamphetamines. *Eur. J. Pharmacol.* 381, 63–69.
- Durham M. (2011). Ivory wave: the next mephedrone? *Emerg. Med. J.* 28, 1059–1060.
- EMCDDA (2009). *Understanding the 'Spice' phenomenon. Thematic papers, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.* 6 March 2009 Lisbon, from [www.emcdda.europa.eu/attachments.cfm/att\\_80086\\_EN](http://www.emcdda.europa.eu/attachments.cfm/att_80086_EN) EMCDDA Understanding%20the%20Spice
- Every-Palmer S (2011) Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. *Drug Alcohol Depend.* 117: 152-157.
- Fattore L, Fratta W. (2011) Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. *Front Behav Neurosci* 5:60. Epub 2011 Sep 21.
- Gustavsson D and Escher C. (2009). Mephedrone—internet drug which seems to have come and stay. Fatal cases in Sweden have drawn attention to previously unknown substances. *Lakartidningen* 106, 2769–2777.
- Hipforums. 2011. Hip forums, Retrieved June 1, 2011, from <http://www.hipforums.com>
- Hofer KE, Grager B, Müller DM, Rauber-Lüthy C, Kupferschmidt H, Rentsch KM, Ceschi A. (2012) Ketamine-like Effects After Recreational Use of Methoxetamine. *Ann Emerg Med.* [Epub ahead of print]
- Lapoint J, James LP, Moran CL, Nelson LS, Hoffman RS, Moran JH. (2011). Severe toxicity following synthetic cannabinoid ingestion. *Clin Toxicol.* 49: 760-764.
- Mugele J, Nanagas KA, Tormoehlen LM. (2012). Serotonin syndrome associated with MDPV use: a case report. *Ann. Emerg. Med.*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.11.033>.
- Panders TM and Gestring R. (2011). Hallucinatory delirium following use of MDPV: bath salts. *Gen. Hosp. Psychiatry* 33, 525–526.
- Prosser JM, Nelson LS. (2012) The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol.* 8: 33-42.
- Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida per le Droghe (*National Early Working System, N.E.W.S*) <http://www.allertadroga>.
- Psychonaut Web Mapping Research Group (2009) *Mephedrone report.* Institute of Psychiatry, King's College London: London UK
- Psychonaut web Mapping Research Group (2009). *Spice report.* Institute of Psychiatry, King's College London: London UK
- Psychonaut. 2010. Psychonaut forum, Retrieved June 1, 2011, from <http://www.psychonaut.com>.
- Regan L, Mitchelson M, Macdonald C. (2011). Mephedrone toxicity in Scottish emergency department. *Emerg. Med. J.* 28, 1055–1058.
- Report di attività 2012 del Sistema Nazionale di Allerta Precoce, DPA; ([www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1789\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1789_allegato.pdf))
- Schifano F., Corazza O., Deluca P., et al. (2009) Psychoactive drug or mystical incense? Overview of the online available information on Spice products, *International Journal of Culture and Mental Health*, 2(2):137-144.
- Serpelloni G and Rimondo C (2012) Best practice in drug prevention and the importance of the National Early Warning Systems. The first International Conference on novel psychoactive substances (NPS), Budapest, Hungary, 12-13 March 2012). <https://www.rednetproject.eu/conference/index.php>
- Serpelloni G, Rimondo C (2008) Sistema di Allerta Precoce e Risposta Rapida per le Droghe. Criteri tecnici e modellistica per la realizzazione di un sistema operativo, Ed. La Grafica, Verona.
- Serpelloni G, Diana M, Gomma M, Rimondo C. (2011) Cannabis e danni alla salute. Download on line from <http://www.dronet.org/monografia.php?monografie=72>





Spice report 2009; Psychonaut Web Mapping Research Group (2009) *Spice report*, Institute of Psychiatry, King's College London: London, UK

Spiller HA, Ryan ML, Weston RG, Jansen J. (2011). Clinical experience with and analytical confirmation of bath salts and legal highs (synthetic cathinones) in the United States. *Clin. Toxicol. (Phila.)* 49, 499–505.

The first International Conference on novel psychoactive substances (NPS), Budapest, Hungary, 12-13 March 2012).

<https://www.rednetproject.eu/conference/index.php>

Thorlacius K, Borna C, Personne M (2008) [Bromo-dragon fly--life-threatening drug. Can cause tissue necrosis as demonstrated by the first described case]. *Lakartidningen*. 105: 1199-1200.

Ujváry, I. (2009) The Herbal Components of Spice Products, *EMCDDA Expert meeting: Spice and related synthetic cannabinoids*, Lisbon

Winstock AR, Mitcheson LR, Deluca P, Davey Z, Corazza O, Schifano F. (2011) Mephedrone, new kid for the chop? *Addiction* 106, 154–161.

Winstock AR, Mitcheson LR, Marsden J. (2010). Mephedrone: still available and twice the price. *Lancet* 376, 1537.

Wood DM, Looker JJ, Shaikh L, Button J, Puchnarewicz M, Davies S, Lidder S, Ramsey J, Holt DW, Dargan PI. (2009) Delayed onset of seizures and toxicity associated with recreational use of Bromo-dragonFLY. *J Med Toxicol.* 5: 226-229.

Wood, D.M., Davies, S., Puchnarewicz, M., Button, J., Archer, R., Ovaska, H., et al., 2010. Recreational use of mephedrone (4-methylmethcathinone) with associated sympathomimetic toxicity. *J. Med. Toxicol.* 6, 327–330.

#### Further reading (Web references)

<http://www.allertadroga>.

<http://www.acep.org/Content.aspx?id=77160> (visited January 11, 2012).

<http://www.dronet.org/>

<http://www.dronet.org/monografia.php?monografie=76><http://www.dronet.org/monografia.php?monografie=76>

<http://www.drugs-forum.com> (visited January 12, 2012).

<http://www.drugrecognitionexpert.us/2011/02/bath-salts-mdpv/>(visited January 12, 2012).

<http://www.erowid.org> (visited January 12, 2012).

<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones>

<http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/methamphetamine>

<http://www.scribd.com/doc/57078733/Bath-Salt> (visited January 11, 2012).

## 8 Target (destinatari)

### 8.1 Target principale

Comunità scientifica Nazionale ed Internazionale  
Operatori nel settore della salute e delle dipendenze

### 8.2 Target secondario

Istituzioni Sociali e Politiche  
Popolazione dei consumatori di NS-Drugs  
Popolazione in generale (divulgazione nelle scuole medie inferiori e superiori, associazioni culturali, luoghi di aggregazione sociale)

## 9 Territorio ed ambienti di intervento

### 9.1 Aree geografiche coinvolte

Territorio nazionale, europeo ed internazionale

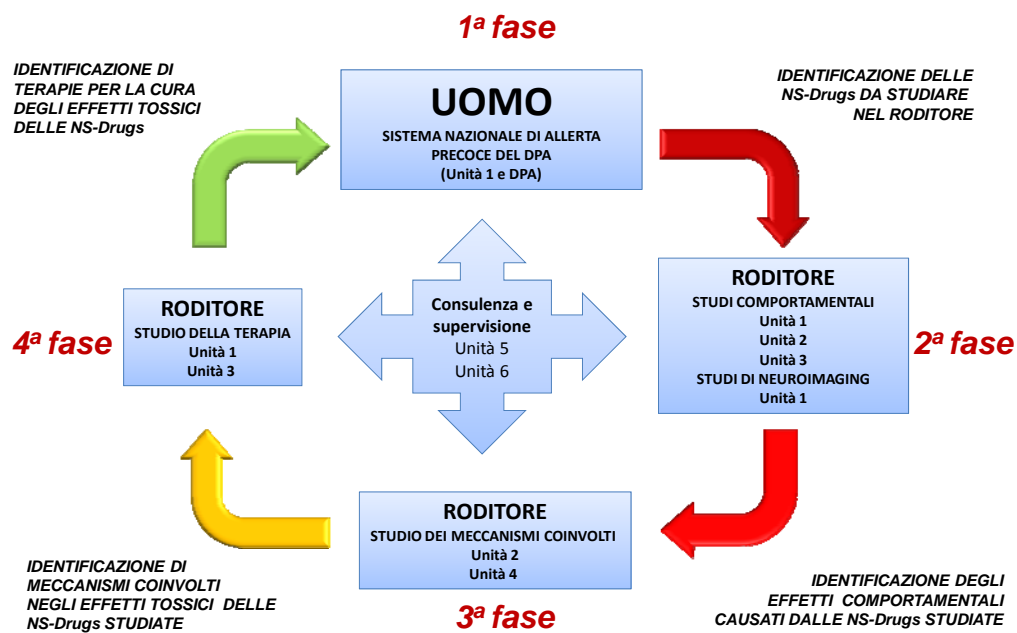
## 10 Valore aggiunto atteso nell'intervento proposto

Il progetto come valore aggiunto si prefigge di garantire uno studio scientifico completo e **rapido** sugli effetti farmacotossicologici acuti e ritardati (neurodegenerazione e neuroimaging) delle NS-Drugs. A questo si aggiunge la conseguente **veloce** divulgazione delle informazioni scientifiche ottenute. Questi aspetti garantirebbero al DPA di avvalersi di risposte rapide per la valutazione preclinica degli effetti avversi tipici ed atipici causati dall'assunzione acuta o ripetuta delle singole NS-Drugs o dalla loro poli-assunzione.

L'impiego del modello animale potrà, in particolare, permettere la valutazione rapida e rigorosa degli effetti ad alti dosaggi di sostanza, e per tempi prolungati, consentendo di evidenziare eventuali effetti avversi ritardati nel tempo come ad esempio i processi di neurodegenerazione e le alterazioni funzionali delle strutture cerebrali (studi di neuroimaging).

Punto di forza dello studio sarà l'individuazione e la scelta delle molecole da studiare che avverrà dall'analisi di case reports provenienti dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida per le Droghe (*National Early Warning System, N.E.W.S*) del Dipartimento Politiche Antidroga (DPA) della Presidenza del Consiglio dei Ministri. Infatti, questo network, raccogliendo tutte le segnalazioni riguardo ai casi di tossicità indotti da NS-Drugs nel territorio nazionale ed europeo (collaborazione con European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction; EMCDDA), garantirà di effettuare degli studi negli animali selettivamente mirati a quelle sostanze psicoattive presenti nel mercato nazionale ed

europeo che necessitano di una rapida indagine scientifica. Questo approccio metodologico porrà quindi le basi per una maggiore comprensione della pericolosità e tossicità a breve e lungo termine delle NS-Drugs ed anche il loro potenziale impiego d'abuso e di induzione di dipendenza. Inoltre, un valore aggiunto del progetto sarà anche l'individuazione di nuove possibili terapie nell'intossicazione da NS-Drugs. Questa fase del progetto rappresenta infatti un'importante sfida alla quale le unità di ricerca italiane (Unità 1, 2, 3, 4), assieme al contributo dato dai ricercatori del NIDA (Prof. Antonello Bonci; Unità 5) e con la collaborazione dell'University of Hertfordshire, School of Pharmacy, Hatfield, UK (Prof. Fabrizio Schifano; Unità 6), cercherà di affrontare. Pertanto lo studio che originerà con le informazioni provenienti dai casi di tossicità nell'uomo (**1<sup>a</sup> fase**, vedi Figura 1), attraverso lo studio sperimentale nel modello animale (**2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> fase**), avrà come ricaduta finale di outcome il possibile studio di nuove terapie per il trattamento della tossicità indotta dalle NS-Drugs nell'uomo (**1<sup>a</sup> fase**). Lo studio quindi, mediante il ruolo istituzionale del DPA, si pone chiaramente come strumento di informazione scientifica ad ampio raggio in grado di contribuire sia come efficace arma di prevenzione a livello sociale che come base scientifica per l'analisi e l'interpretazione degli effetti tossici riscontrati nell'uomo. Tutto ciò integrandosi alla strategia di prevenzione adottata dal DPA potrebbe contribuire alla riduzione della diffusione, utilizzo e vendita di queste sostanze tra i giovani.



## 11 Sotto obiettivi e indicatori

N°	Sotto obiettivi	Indicatori	Base line result	Prodotto tangibile atteso	Note
1	Identificare le NS-Drugs da studiare in base alle segnalazioni fornite dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce (NEWS) del Dipartimento Politiche Antidroga (DPA) della Presidenza del Consiglio dei Ministri	n° segnalazioni riportanti casi di tossicità analizzati n° molecole studiate	n°≥6 n°≥6	documenti riportanti casi di tossicità analizzati	
2	Identificare gli effetti farmaco-tossicologici e fisiopatologici indotti dall'assunzione acuta o cronica di NS-Drugs nel roditore ed i meccanismi neurobiologici coinvolti.	n° animali (studi in vivo) e n° di cellule (studi in vitro) che rispondono ai trattamenti secondo i parametri sperimentali definiti nei metodi (Allegato A)	n°≥6	reports sperimentali comprensivi dei risultati sugli effetti farmaco-tossicologici e fisiopatologici indotti dalle NS-Drugs	
3	Identificare le possibili alterazioni psico-fisiche provocate dalle NS-Drugs sui conducenti di autoveicoli	n° animali (studi in vivo) e n° di cellule (studi in vitro) che rispondono ai trattamenti secondo i parametri sperimentali definiti nei metodi	n°≥6	documento descrittivo delle possibili alterazioni psico-fisiche	
4	Identificare le possibili strategie per la terapia degli effetti avversi indotti dalle NS-Drugs nel roditore.	n° di animali che rispondono positivamente a terapie individuate in funzione degli effetti avversi riscontrati	n° non prevedibile		
5	Trasferire le informazioni alla comunità scientifica per identificare delle nuove strategie terapeutiche nell'uomo e sensibilizzare le istituzioni e la società alla prevenzione all'impiego delle NS-Drugs.	n° pubblicazioni scientifiche n° eventi a divulgazione dei risultati sperimentali (convegni, congressi, simposi) n° tesi di laurea	n°≥1 n°≥1 n°≥2	pubblicazioni scientifiche presentazioni mostrate a convegni, congressi, simposi tesi di laurea	
6	Scambiare informazioni di Input e Output con il Sistema Nazionale di Allerta Precoce (NEWS) del Dipartimento Politiche Antidroga (DPA) della Presidenza del Consiglio dei Ministri.	n° segnalazioni farmaco-tossicologiche al NEWS n° segnalazioni chimico-analitiche al NEWS	n°≥2 n°≥1	segnalazioni formali al Sistema	

**12** Sotto obiettivi, Work package e metodi

<b>N</b>	<b>Sotto obiettivi</b>	<b>Work Package (pacchetti di attività)</b>	<b>Metodi</b>
<b>1</b>	Identificare le NS-Drugs da studiare in base alle segnalazioni fornite dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce (NEWS) del Dipartimento Politiche Antidroga	<b>WP 1.1</b> Analisi dei reports provenienti dal NEWS	<b>1.1</b> Screening del database del NEWS
		<b>WP 1.2</b> Individuazione delle molecole da studiare	
<b>2</b>	Identificare gli effetti farmaco-tossicologici e fisiopatologici indotti dall'assunzione acuta o cronica di NS-Drugs nel roditore ed i meccanismi neurobiologici coinvolti	<b>WP 2.1</b> Studio di veicolazione delle NS-Drugs	<b>2.1</b> Studi solubilità e veicolazione in vivo
		<b>WP 2.2</b> Studi analitico chimici per una chiara identificazione delle molecole	<b>2.2</b> Studi analitico-chimici tramite Lc Massa, NMR <i>(Allegato A)</i>
		<b>WP 2.3</b> Definizione del protocollo di studio in modelli animali	<b>2.3</b> Valutazione dei protocolli per lo studio in acuto e cronico dopo somministrazioni ripetute di NS-Drugs <i>(Allegato A)</i>
		<b>WP 2.4</b> Studi della somministrazione di NS-Drugs negli animali per valutare gli effetti tossico-farmacologici e fisiopatologici	<b>2.4</b> Studi comportamentali, studi di neuroimaging nel piccolo animale, studi di neurotossicità e neuroinfiammazione, studi di neurochimica in vivo, studi di elettrofisiologia per l'analisi dei meccanismi d'azione <i>(Allegato A)</i>
<b>3</b>	Identificare le possibili alterazioni psico-fisiche provocate dalle NS-Drugs sui conducenti di autoveicoli	<b>WP 3.1</b> Definizione di alcune alterazioni psico-fisiche	<b>3.1</b> Studi di simulazione delle alterazioni sensorimotorie causate dalle NS-Drugs nell'animale e potenzialmente osservabili sui conducenti di autoveicoli
		<b>WP 3.2</b> Indagine delle alterazioni nel modello animale	<b>3.2</b> Studi comportamentali
<b>4</b>	Identificare le possibili strategie per la terapia degli effetti avversi indotti dalle NS-Drugs nel roditore.	<b>WP 4.1</b> Definizione del protocollo di studio in modelli animali	<b>4.1</b> Valutazione dei protocolli per lo studio in acuto e dopo somministrazioni ripetute di NS-Drugs <i>(Allegato A)</i>
		<b>WP 4.2</b> Studi di potenziali strategie terapeutiche	<b>4.2</b> Studi comportamentali, studi di neuroimaging nel piccolo animale, studi di neurotossicità e neuroinfiammazione, studi di neurochimica in vivo, studi di elettrofisiologia per l'analisi dei meccanismi d'azione <i>(Allegato A)</i>
<b>5</b>	Trasferire le informazioni alla comunità scientifica ed per identificare delle nuove strategie terapeutiche nell'uomo e sensibilizzare le istituzioni e la società alla prevenzione all'impiego delle NS-Drugs.	<b>WP 5.1</b> Pubblicazione scientifica nazionale ed internazionale dei dati	<b>5.1</b> Pubblicazione on-line dei risultati nell'Italian Journal on Addiction ed in altre riviste scientifiche Nazionali ed Internazionali.
		<b>WP 5.2</b> Divulgazione scientifica	<b>5.2</b> Partecipazione a congressi, convegni e seminari scientifici.
<b>6</b>	Scambiare informazioni di Input e Output con il Sistema Nazionale di Allerta Precoce (NEWS) del Dipartimento Politiche Antidroga	<b>WP 6.1</b> Inserimento dati nei reports del NEWS	<b>6.1</b> Trasferimento dati on-line ( <a href="http://www.allertadroga.it">http://www.allertadroga.it</a> )

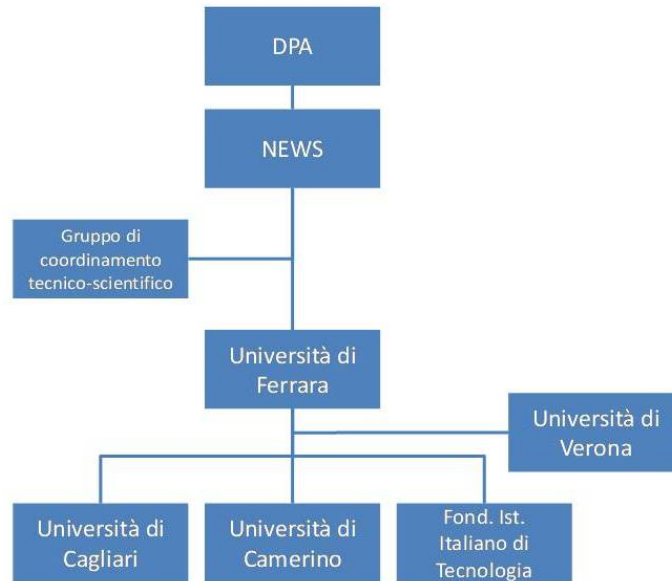
### 13 Risk Assessment e Risk Management

Elenco sintetico delle principali "Attività o condizioni critiche" alle quali prestare particolare attenzione per garantire il corretto svolgimento del progetto.

N°	Descrizione del rischio / evento negativo possibile	Probabilità di evenienza del rischio (accadimento)	Gravità conseguenze in caso di accadimento (impatto sul progetto)	Azione preventiva prevista	Azione correttiva prevista
1	Mancanza di dati dal NEWS	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input checked="" type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input checked="" type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	Analisi preventiva reports	Studio molecole già in banca dati
2	Mancanza principio attivo NS-Drugs	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input checked="" type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input checked="" type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	Conoscenza preventiva classi di NS-Drugs disponibili dai fornitori	Acquisto delle sostanze
3	Blocco imprevisto di ricerca di una UNITA'	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input checked="" type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input checked="" type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	Preventiva programmazione dell'attività di sei mesi	Sostituzione modulare dell'UNITA'

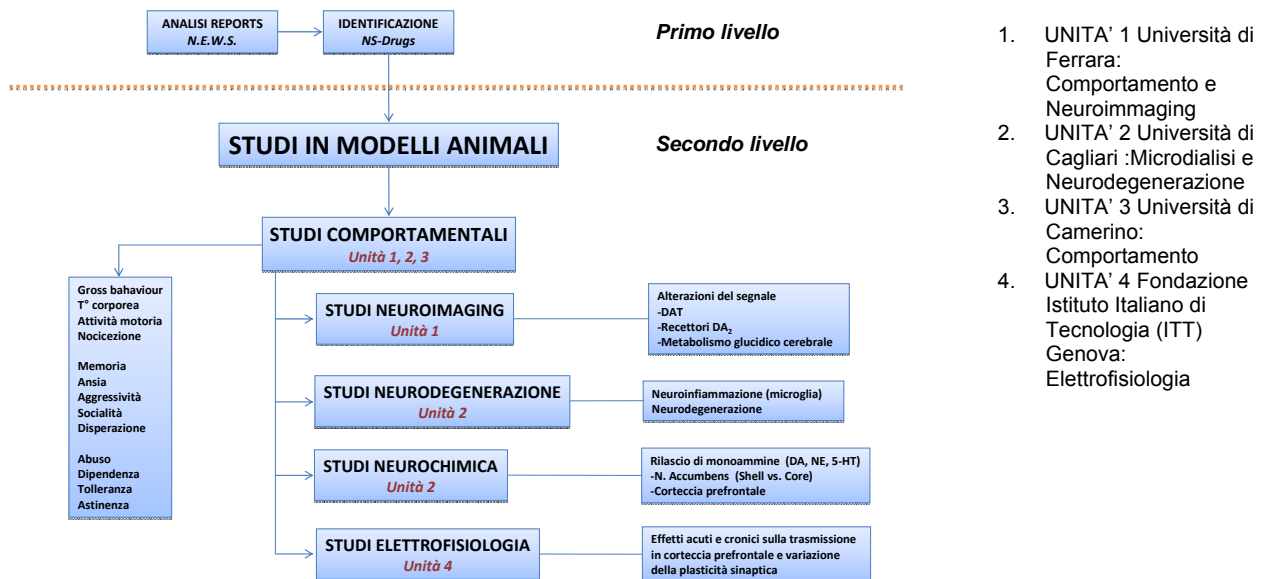
## 14 Organigramma generale del progetto

Viene di seguito rappresentato l'organigramma generale del progetto NS-Drugs.



Come espresso nell'organigramma generale, il Dipartimento Politiche Antidroga (DPA, Presidenza del Consiglio dei Ministri) nella sua sezione operativa del Sistema Nazionale di Allerta Precoce (N.E.W.S.) fornirà le indicazioni tecniche per l'identificazione delle NS-Drugs da sottoporre allo studio sperimentale.

Successivamente, le informazioni provenienti dal N.E.W.S. saranno analizzate ed elaborate dal Gruppo di coordinamento tecnico-scientifico in modo da fornire alle Unità operative, guidate dall'Università di Ferrara, le indicazioni sperimentali da seguire al fine di elaborare un profilo completo degli effetti farmaco-tossicologici e fisiopatologici provocati dall'assunzione delle NS-Drugs. Le differenti Unità impiegheranno delle metodologie sperimentali complementari e coordinate in maniera "modulare" secondo **l'organigramma del percorso sperimentale** sotto riportato.



Il *primo livello* per l'identificazione delle NS-Drugs da studiare sarà garantito dalle informazioni provenienti dal Sistema Nazionale di Allerta Precoce (N.E.W.S.) del Dipartimento Politiche Antidroga, della Presidenza del Consiglio dei Ministri. Il *secondo livello* sarà incentrato sull'attività di ricerca e studio al fine di elaborare un profilo completo degli effetti biologici e delle alterazioni fisiopatologiche provocate dall'assunzione delle NS-Drugs (ed eventuali terapie). Le differenti Unità impiegheranno delle metodologie sperimentali complementari e coordinate in maniera "modulare" secondo l'organigramma riportato.

**15 Governance – assegnazione dei compiti principali**

<b>Soggetto</b>	<b>Compiti principali</b>
DPA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ente Committente</li> <li>▪ Coordinamento generale</li> <li>▪ Controllo e verifica del progetto generale sia per la rendicontazione di risultato che della rendicontazione finanziaria</li> </ul>
Gruppo di coordinamento tecnico scientifico	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Indirizzamento delle attività di valutazione in progress ed ex post</li> <li>▪ Fornitura di supporto tecnico al DPA</li> <li>▪ Indicazioni sulle collaborazioni scientifiche ed operative da attivare</li> </ul>
Università di Ferrara, Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie (SVEB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ente Gestore</li> <li>▪ Coordinamento generale del progetto</li> <li>▪ Esecuzione sperimentale (studi comportamentali, di neuroimaging e supporto chimico analitico, vedi allegato A Metodi Sperimentali)</li> <li>▪ Rendicontazione di risultato e Rendicontazione finanziaria all'Ente Committente</li> </ul>
Università di Cagliari, Dipartimento di Scienze Biomediche	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ente Collaborativo</li> <li>▪ Esecuzione sperimentale (studi di micro dialisi associati al comportamento, studi di neuro degenerazione e neuroinfiammazione e supporto chimico analitico, vedi allegato A Metodi Sperimentali)</li> </ul>
Università di Camerino, Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ente Collaborativo</li> <li>▪ Esecuzione sperimentale (studi di comportamento, vedi allegato A Metodi Sperimentali)</li> </ul>
Istituto Italiano di Tecnologia, Dipartimento di Neuroscienze e Brain Technologies	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ente Collaborativo</li> <li>▪ Esecuzione sperimentale (studi di elettrofisiologia, vedi allegato A Metodi Sperimentali)</li> </ul>
NIDA/NIH Biomedical Research Center, Baltimore, USA	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ente Collaborativo</li> <li>▪ Supervisione scientifica esterna</li> </ul>
University of Hertfordshire, School of Pharmacy, College Lane Campus, Hatfield, Herts	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ente Collaborativo</li> <li>▪ Supervisione scientifica esterna</li> </ul>

## 16 Percorso Operativo

### 16.1 Articolazione in fasi temporali e attività

Data di inizio prevista: 01/06/2013 (tale data potrà essere ridefinita in base al ricevimento da parte del DPA della lettera ufficiale di avvio attività)

Durata totale prevista:  1 anno  
 2 anni  
 3 anni

Durata totale finanziata:  I annualità  
 I e II annualità  
 I, II e III annualità

Fine prevista delle attività finanziate (salvo proroghe): 01/06/2015 (e comunque dopo 24 mesi dall'avvio attività)

Macro fasi temporali	Macro attività previste	Data inizio	Durata
1 1-4 mesi	-Analisi reports provenienti dal NEWS -Identificazione molecole da studiare -Definizione protocollo sperimentale per studi negli animali -Esecuzione degli studi sperimentali negli animali -Analisi dei risultati -Compilazione dei Reports -Primo Report di risultato a 4 mesi -Divulgazioni dati al NEWS e agli organi scientifici	marzo 2013	giugno 2013
2 5-8 mesi	-Analisi reports provenienti dal NEWS -Identificazione molecole da studiare -Definizione protocollo sperimentale per studi negli animali -Esecuzione degli studi sperimentali negli animali -Analisi dei risultati -Compilazione dei Reports -Secondo Report di risultato a 8 mesi -Divulgazioni dati al NEWS e agli organi scientifici -Primo Report Finanziario a 6 mesi	luglio 2013	ottobre 2013
3 9-12 mesi	-Analisi reports provenienti dal NEWS -Identificazione molecole da studiare -Definizione protocollo sperimentale per studi negli animali -Esecuzione degli studi sperimentali negli animali -Analisi dei risultati -Compilazione dei Reports -Terzo Report di risultato a 12 mesi -Divulgazioni dati al NEWS e agli organi scientifici -Secondo Report Finanziario a 12 mesi	novembre 2013	febbraio 2014
4 13-16 mesi	-Analisi reports provenienti dal NEWS -Identificazione molecole da studiare -Definizione protocollo sperimentale per studi negli animali -Esecuzione degli studi sperimentali negli animali -Analisi dei risultati -Compilazione dei Reports -Quarto Report di risultato a 16 mesi -Divulgazioni dati al NEWS e agli organi scientifici	marzo 2014	giugno 2014
5 17-20 mesi	-Analisi reports provenienti dal NEWS -Identificazione molecole da studiare -Definizione protocollo sperimentale per studi negli animali -Esecuzione degli studi sperimentali negli animali -Analisi dei risultati -Compilazione dei Reports -Quinto Report di risultato a 20 mesi -Divulgazioni dati al NEWS e agli organi scientifici -Terzo Report Finanziario a 18 mesi	luglio 2014	ottobre 2014





---

<b>6</b>	21-24 mesi	<ul style="list-style-type: none"><li>• Analisi reports provenienti dal NEWS</li><li>• Identificazione molecole da studiare</li><li>• Definizione protocollo sperimentale per studi negli animali</li><li>• Esecuzione degli studi sperimentali negli animali</li><li>• Analisi dei risultati</li><li>• Compilazione dei Reports</li><li>• Sesto Report di risultato a 24 mesi</li><li>• Divulgazioni dati al NEWS e agli organi scientifici</li><li>• Quarto Report Finanziario a 24 mesi (FINALE)</li></ul>	febbraio 2015	maggio 2015

---

Possibilità di Proroga: SI  NO

Possibilità di Rifinanziamento: SI  NO

La possibilità di proroga della durata del progetto è regolamentata dall'Accordo di Collaborazione

La possibilità di rifinanziamento è condizionata all'ottenimento di parere positivo da parte del DPA sulle attività svolte e alla disponibilità finanziaria.

## 16.2 GANTT preventivo – I Annualità

N	Attività	Mesi											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Identificare le NS-DRUGS dai reports del NEWS												
2	Identificare gli effetti acuti e cronici indotti dalle NS-Drugs nel roditore e i meccanismi neurobiologici coinvolti												
3	Identificare le possibili alterazioni psico-fisiche provocate dalle NS-Drugs sui conducenti di autoveicoli												
4	Identificare le possibili strategie												
5	Trasferire le informazioni												
6	Scambiare informazioni di Input e Output con il NEWS												
<b>ATTIVITÀ DI VALUTAZIONE (MILESTONES)</b>		<b>R= Report</b>											
<b>REPORT DI RISULTATO</b>								RR1					RR2
<b>RENDICONTAZIONE FINANZIARIA</b>								RF1					RF2

## 16.2 GANTT preventivo – II Annualità

N	Attività	Mesi											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Identificare le NS-DRUGS dai reports del NEWS												
2	Identificare gli effetti acuti e cronici indotti dalle NS-Drugs nel roditore e i meccanismi neurobiologici coinvolti												
3	Identificare le possibili alterazioni psico-fisiche provocate dalle NS-Drugs sui conducenti di autoveicoli												
4	Identificare le possibili strategie												
5	Trasferire le informazioni												
6	Scambiare informazioni di Input e Output con il NEWS												
<b>ATTIVITÀ DI VALUTAZIONE (MILESTONES)</b>		<b>R= Report</b>											
<b>REPORT DI RISULTATO</b>								RR3					RR4
<b>RENDICONTAZIONE FINANZIARIA</b>								RF3					RF4

## 16.3 Agenda Reporting

Sigla Report	Data prevista	Tipo di rapporto
RR1	Dopo 6 mesi	Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF1	Dopo 6 mesi	Rendicontazione finanziaria primo semestre
RR2	Dopo 12 mesi	Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF2	Dopo 12 mesi	Rendicontazione finanziaria secondo semestre
RR3	Dopo 18 mesi	Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF3	Dopo 18 mesi	Rendicontazione finanziaria terzo semestre
RR4	Dopo 24 mesi	Report finale dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF4	Dopo 24 mesi	Rendicontazione finanziaria finale

## 17 Risorse e piano finanziario

Il budget totale previsto per le attività di progetto è stabilito a favore dell'Ente affidatario un finanziamento omnicomprensivo di € 261.368,00 (duecentosessantunomilatrecentosessantottoeuro/00) per sostenere le spese di realizzazione così come previste e riportate nel piano finanziario del progetto, ripartito secondo le seguenti quote:

BENI E SERVIZI (Inventariabili e di consumo)	€ 116.000,00
PERSONALE A CONTRATTO	€ 125.800,00
PUBBLICAZIONI E MATERIALI INFORMATIVI	€ 1.000,00
MISSIONI E RIMBORSI	€ 1.000,00
OVERHEAD(8%)	€ 21.200,00
<b>TOTALE</b>	<b>€ 265.000,00</b>

I riparti tra le singole voci sono indicativi  
Sono esclusi finanziamenti a favore di personale dirigente di ruolo.

### 17.1 Quote di finanziamento previste

Il finanziamento sarà erogato con le seguenti modalità:

- I QUOTA: 50% dopo la registrazione da parte degli organi di controllo del decreto di approvazione della presente Convenzione e del relativo impegno di spesa e il ricevimento della lettera di "avvio attività"
- II QUOTA: 40% a fronte della valutazione positiva da parte del Dipartimento dei risultati raggiunti e della rendicontazione finanziaria relativa alla prima tranche del finanziamento che dovrà dimostrare l'effettiva spesa sostenuta e il completo utilizzo della stessa;
- III QUOTA: 10% dopo la presentazione della rendicontazione finale di risultato e della rendicontazione finanziaria finale e a fronte della valutazione positiva da parte del Dipartimento.

## 18 Accreditementi ente affidatario

### 18.1 Precedenti studi e interventi dell'ente affidatario

- 16 Luglio 1996. Consegue la Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche presso l'Istituto di Farmacologia dell'Università di Ferrara (Dir. Prof. Lorenzo Beani) con la votazione di 109/110. Titolo della Tesi: "*Modulazione colinergica del rilascio di glutamato da fettine di striato di ratto*" (Tutore: Prof. Clementina Bianchi).
- 1 Settembre 1996. Frequenta l'Istituto di Farmacologia in qualità di allievo interno.
- 1 Gennaio 1997. Inizia il Dottorato di Ricerca quadriennale in "Farmacologia Cellulare e Molecolare" presso l'Istituto di Farmacologia (Tutore: Prof. Lorenzo Beani).
- 1 Gennaio 1999 / 1 Gennaio 2000. Vince una borsa di studio per giovani ricercatori (MURST). Titolo della ricerca "*Somatostatin and NPY implications in the Temporal Lobe Epilepsy*". (Tutore: Prof. Michele Simonato).
- 7 Aprile 2000 / 7 Ottobre 2000. Trascorre un periodo di studio e ricerca presso i laboratori di elettrofisiologia del Prof. Paolo Calabresi (Dipartimento di Neuroscienze, Clinica di Neurologia, dell'Università di Roma "Tor Vergata").
- 25 Febbraio 2001. Consegue il Dottorato di Ricerca in Farmacologia Cellulare e Molecolare discutendo la tesi: "*Alterazioni della trasmissione glutamatergica striatale in un modello di Morbo di Parkinson. Studi in vitro ed in vivo*" (Tutore: Prof. Lorenzo Beani).
- 22 novembre 2000 / 22 novembre 2001. Vince una borsa di studio BIOMED (CE.N.BMH4-97-2215) presso il Dipartimento di Neuroscienze, Clinica di Neurologia, dell'Università di Roma "Tor Vergata" (Tutore: Prof. Paolo Calabresi). Titolo della ricerca: "*Signalling pathways involved in neurodegeneration in the striatum*".
- 1 Luglio 2002-2006. Presta servizio in qualità di Assegnista di Ricerca presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale (Sezione di Farmacologia dell'Università di Ferrara). Titolo della ricerca: "*Studio delle alterazioni della trasmissione glutamatergica striatale in modelli sperimentali di disordini del movimento: Morbo di Parkinson e di Corea di Huntington*".
- 1 agosto 2006 – 31 luglio 2009. Presta servizio in qualità di collaboratore per attività di ricerca presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Farmacologia dell'Università di Ferrara. Titolo della ricerca: "*Ligandi dei recettori per la nocicettina/orfanina FQ nella terapia del Morbo di Parkinson*". Responsabile scientifico Prof Michele Morari.
- Dal 2009 al 2011 presta servizio come borsista presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale sul progetto dal titolo: "*Valutazione dell'attività antidiscinetica di nuovi ligandi del recettore della Nocicettina/Orfanina FQ*" (Sezione di Farmacologia e Centro di Neuroscienze dell'Università di Ferrara). Committente della ricerca Consorzio Ferrara Ricerche (CFR)
- Dal 6 dicembre 2010, al 5 maggio 2013 è collaboratore a progetto presso l'IRCSS, Fondazione Santa Lucia di Roma. Il progetto finanziato dal Ministero della Salute nel contesto del programma "Giovani Ricercatori bando 2008" ha titolo: "*Modulazione della composizione del recettore NMDA in un modello di early parkinsonism e nelle discinesie indotte da L-DOPA: nuova strategia terapeutica*". Per motivi didattici, sperimentali e scientifici presta servizio presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Farmacologia e Centro di Neuroscienze dell'Università di Ferrara.
- Attualmente ricopre il posto di ricercatore universitario con contratto di lavoro subordinato a tempo determinato della durata di 36 mesi con regime di impegno a tempo pieno sul settore scientifico disciplinare BIO/14– Farmacologia, settore concorsuale 05/G1 – Farmacologia. Farmacologia Clinica e Farmacognosia presso l'Università di Ferrara.

#### Finanziamenti personali

- Nel gennaio 1999, vince un finanziamento per giovani ricercatori (MURST). Titolo della ricerca "*Somatostatin and NPY implications in the Temporal Lobe Epilepsy*". (Titolari fondo: Prof. Michele Simonato e Dott. Matteo Marti).
- Nel 2010, il Dott. Marti (come coordinatore di Unità di Ricerca) riceve un finanziamento triennale (2010-2013) bandito dal Ministero della Salute per giovani ricercatori. Titolo del progetto: "*NMDA receptor modulation in early Parkinsonism and in L-Dopa-induced dyskinesia: a new therapeutic strategy*" (Responsabile del progetto Dott. Barbara Picconi, IRCSS Fondazione Santa Lucia, Roma; Responsabile Unità 3 Dott. Matteo Marti, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Farmacologia e Centro di Neuroscienze dell'Università di Ferrara).

#### Finanziamenti ottenuti come collaboratore

- **Università di Ferrara FAR (ex-60%) anni 2000-2010.**
- **MIUR (PRIN, 2000)** "Meccanismi cellulari e molecolari in un modello sperimentale di Corea di Huntington"
- **MIUR (FIRB 2001)** "Ligandi dei recettori del glutammato come possibili bersagli per il trattamento dei disordini motori".
- **MIUR (FISR, 2003)** "Applicazione di tecnologie innovative per lo studio molecolare e cellulare in modelli sperimentali di malattia di Parkinson e di altre malattie neurodegenerative".
- **MIUR (PRIN, 2005)** "Meccanismi molecolari alla base delle discinesie indotte dal trattamento con L-DOPA in un modello sperimentale di Parkinson: ruolo dei recettori NMDA".
- **The Michael J Fox Foundation for Parkinson's Research (Fast Track 2004)** "The role of nociceptin/orphanin FQ in modulation of locomotion and induction of parkinsonism".
- **MIUR (FIRB Internazionalizzazione, 2006)** "Ligandi dei recettori per la nocicettina/orfanina FQ nella terapia del morbo di Parkinson".