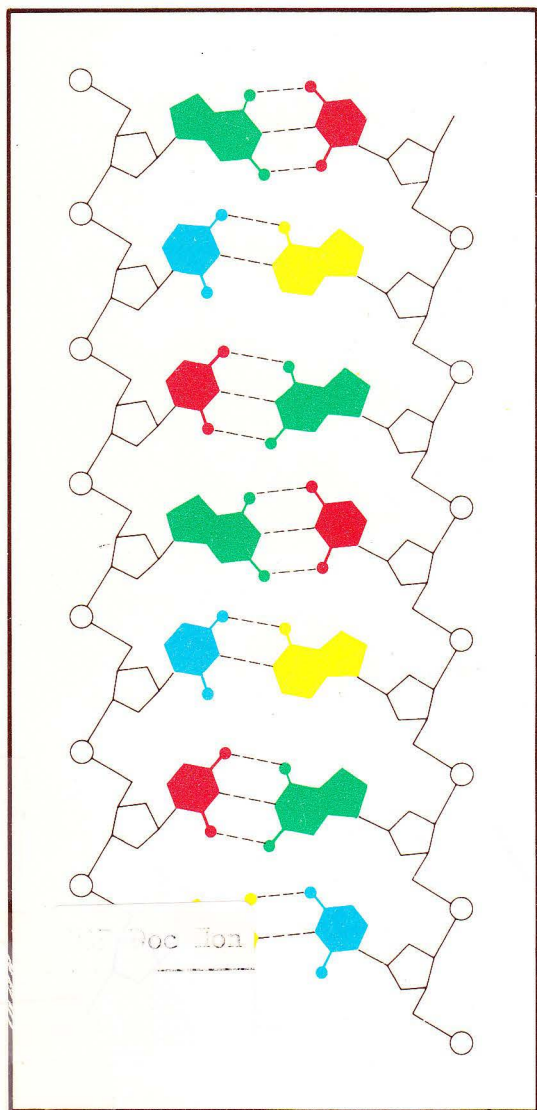


UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DOCTOR *HONORIS CAUSA*

SILVIO GARATTINI

DISCURS LLEGIT A LA
CERIMÒNIA D'INVESTIDURA
CELEBRADA
A LA SALA D'ACTES
D'AQUEST RECTORAT
EL DIA 22 DE MARÇ

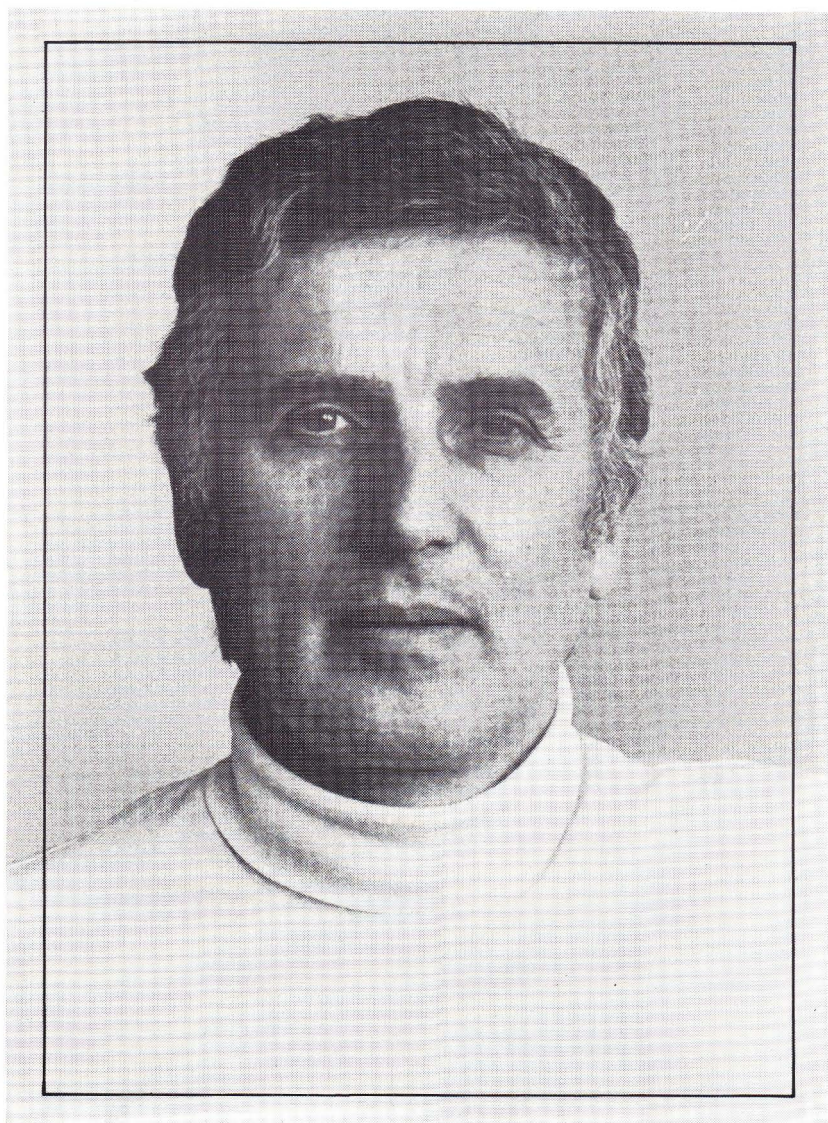


Universitat Autònoma de Barcelona
Servei de Biblioteques



1500372716

BELLATERRA, 1983



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DOCTOR
HONORIS CAUSA
SILVIO GARATTINI

DISCURS LLEGIT A LA
CERIMÒNIA D'INVESTIDURA
CELEBRADA
A LA SALA D'ACTES
D'AQUEST RECTORAT
EL DIA 22 DE MARÇ

BELLATERRA, 1983



R-123-285

Il·lustració de la coberta:
Diagrama esquemàtic de l'estructura del DNA

EDITAT I IMPRÈS
PEL SERVEI DE PUBLICACIONS
DE LA
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Bellaterra (Barcelona)
Dipòsit Legal: B-8015-1983
Printed in Spain

RECETTORI CEREBRALI E
INVECCHIAMENTO

PER

SILVIO GARATTINI

Rector Magnífico, Autoridades, Colegas, Señoras y Señores, permitidme ante todo agradecer a esta ilustre y joven Universidad el honor que me confiere al acogerme en su seno como Doctor Honoris Causa. Una parte muy importante de mi vida se ha desarrollado en la Universidad, y dos de los pilares de su actividad, la docencia y la investigación, aún constituyen en la actualidad el objetivo fundamental de mi propia actividad y del Instituto que dirijo. Mis relaciones personales y las del Instituto Mario Negri con el Departamento de Farmacología de vuestra Universidad son antiguas, profundas y cordiales, y sin duda lo continuarán siendo en el futuro. Por otra parte, con este acto se reafirman los lazos entre dos viejas culturas mediterráneas, y en particular entre Cataluña y la Lombardía, y entre Barcelona y Milán, con tantos motivos de afinidad en común.

El tema de mi discurso tratará de un problema actual sobre el que se está prestando una gran atención: el del envejecimiento del cerebro y los receptores para los fármacos. Voy a hacerlo en mi propia lengua, y espero que sabréis disculpar el que no lo haga en la bella lengua catalana o en la lengua de Cervantes.

Introduzione

Nel linguaggio del farmacologo i recettori sono sempre stati considerati come dei «siti magici» su cui i farmaci potevano agire per determinare i loro effetti terapeutici o tossici. Solo recentemente tuttavia sono state sviluppate —e continuano ad essere in via di sviluppo— delle nuove metodologie che consentono di realizzare una misura dei recettori. Particolarmente numerosi sono stati gli studi riguardanti il sistema nervoso centrale dove le misure dei recettori sono oggi ritenute indispensabili per acquisire conoscenze sia sulla neurotrasmissione mediata da trasmettitori chimici, sia sull'effetto dei farmaci psicotropi.

Era logico che lo sviluppo nello studio dei recettori fosse utilizzato anche per evidenziare delle variazioni in rapporto con determinate situazioni fisiologiche quali lo sviluppo, la riproduzione e l'invecchiamento. In questo rapporto si discuterà soprattutto delle difficoltà che ancora esistono nell'interpretare il significato di variazioni recettoriali, soprattutto in rapporto al problema dell'invecchiamento cerebrale. Lo scopo di queste note non è tanto que-

llo di riassumere tutte le conoscenze oggi esistenti su tale problema, quanto quello di presentarne alcuni aspetti critici per le implicazioni farmacologiche e cliniche. E' chiaro che queste osservazioni sui recettori dovranno essere inquadrare con una serie di variazioni che l'invecchiamento può indurre anche su altri aspetti della interazione del farmaco con l'organismo quali ad esempio le variazioni di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione dei farmaci che spesso sono tipici dell'organismo vecchio rispetto a quello adulto.

Osservazioni sulla misura dei recettori cerebrali

E' al di fuori dello scopo di queste note una approfondita discussione sui problemi metodologici relativi alla misura dei recettori cerebrali anche se sembra utile avere una idea generale dei vantaggi e soprattutto dei limiti di tali metodologie.

In breve, è importante sottolineare che le determinazioni dei recettori sono basate anzitutto sulla determinazione del legame totale (total binding) di composti radiottivi con alta attività specifica (neurotrasmettitori o farmaci) nei confronti di determinate strutture cerebrali.

Nell'esempio riportato nella fig. 1 viene studiato il legame del ^3H -spiroperidolo —un neurolettico che si lega a dei siti dopaminergici postsinaptici¹⁷— nei confronti di strutture striatali. La curva superiore (sul lato sinistro della figura) riguarda il legame totale del farmaco in rapporto alla concentrazione aggiunta. L'aggiunta di (+) butaclamolo non radioattivo —un altro neurolettico che agisce a livello dei recettori dopaminergici postsinaptici— spiazza il ^3H -spiroperidolo dai siti specifici saturabili mentre non agisce sul legame dello spiroperidolo ai siti non specifici e non saturabili

(curva inferiore della fig. 1). Il legame specifico (recettoriale) viene stabilito per differenza fra il legame totale e quello aspecifico (curva intermedia della fig. 1). Una elaborazione matematica dei dati secondo il cosiddetto Scatchard plot³⁷ permette di tracciare la retta riportata sulla parte destra della fig. 1. Da tale curva si possono calcolare due parametri essenziali per misurare i recettori: l'affinità del legante (nel nostro caso lo spiroperidolo) per i recettori (K_D) e il numero di recettori (B_{max}) per unità di peso o di proteine.

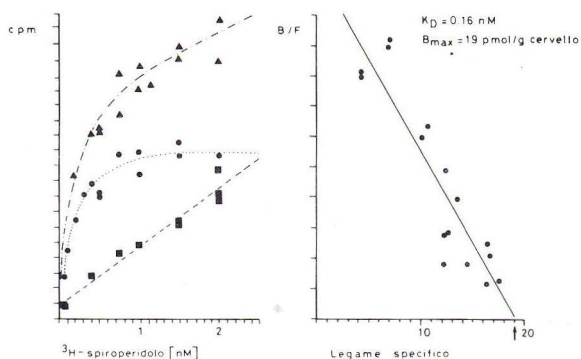


Fig. 1. Legame del ^3H -spiroperidolo allo striato di ratto.

B/F = concentrazione di farmaco legato/concentrazione di farmaco libero.

▲ legame totale; ■ legame aspecifico; ● legame specifico.

E' importante sottolineare che queste metodologie per misurare i recettori —nonostante abbiano acquisito grande popolarità per la loro semplicità di esecuzione— presentano alcune significative limitazioni quali ad esempio

(i) come già accennato il legame specifico è ottenuto per

differenza mentre sarebbe desiderabile —e scientificamente più valido— determinarlo attraverso una misura diretta.

(ii) I siti di legame così misurati non rappresentano necessariamente dei siti recettoriali perchè siti ad alta affinità per farmaci sono stati ritrovati anche su materiali inerti quali ad esempio il vetro o la plastica. Recentemente è stato proposto di utilizzare il termine «accettore» per distinguere i siti di legame dai recettori in cui il legame determina una risposta di tipo biochimico o funzionale.

(iii) Il materiale biologico che viene impiegato (estratti, sinaptosomi o membrane cerebrali) è in generale il risultato di manipolazioni che vengono effettuate prima di eseguire gli studi di legame. Queste manipolazioni possono «smascherare» dei siti di legame (accettori o recettori) che possono non essere disponibili nel contesto della struttura cerebrale presente «in vivo».

(iv) Il fatto che esistano siti di legame disponibili «in vitro» non significa affatto che essi siano raggiungibili dal legante somministrato «in vivo» data la presenza di alcune barriere quali ad esempio la barriera emato-encefalica.

(v) Il fatto che non esista «in vitro» un legame di un farmaco ad un recettore non significa che tale legame non sia disponibile «in vivo» per un metabolita del farmaco che si formi solo «in vivo».

Tutti i dati relativi ai recettori ed ai cambiamenti dei recettori devono essere perciò valutati con spirito critico tenendo presente la loro compatibilità con altri dati farmacodinamici, con le conoscenze farmacocinetiche e con ciò che è noto nel meccanismo d'azione del farmaco considerato.



Significato dei recettori per l'azione dei farmaci

Parecchi studi sembrano indicare che l'azione di alcuni psicofarmaci avvenga attraverso una interazione con recettori cerebrali. Ad esempio è stata trovata una correlazione fra l'affinità per i recettori dopaminergici e benzodiazepinici e le dosi clinicamente attive di neurolettici e degli ansiolitici⁴. Inoltre si è osservato che la frequenza degli effetti extrapiramidali dei farmaci neurolettici sembra essere inversamente correlata alla affinità «in vitro» per i recettori colinergici di tipo muscarinico mentre l'effetto sedativo ed ipotensivo degli stessi farmaci sembra essere correlato al legame con i recettori alfa₁-noradrenergici⁴. In aggiunta gli effetti anticolinergici periferici dei farmaci triciclici antidepressivi dipende dalla loro affinità per i recettori colinergici cerebrali⁴.

Tuttavia, queste correlazioni non vanno intese in senso causale anche perchè passando da una misura di affinità per i recettori «in vitro» alla situazione «in vivo» farmaci di una stessa classe terapeutica possono venire assorbiti ed eliminati in modo diverso e possono formare metaboliti attivi.

Per queste ragioni l'attenzione dei ricercatori si va spostando verso lo studio —più difficile, ma probabilmente più significativo— delle interazioni fra farmaci e recettori cerebrali «in vivo». Ad esempio si è dimostrato recentemente che varie benzodiazepine occupano «in vivo» circa il 50 % dei recettori benzodiazepinici cerebrali a dosi equitative nell'antagonizzare le convulsioni da metrazolo²⁶. Tuttavia, questi studi «in vivo» mostrano anche delle eccezioni: ad esempio una nuova benzodiazepina ansiolitica a dosi anticonvulsivanti aumenta i recettori benzodiazepinici cerebrali²⁶ rendendo così molto difficile la formulazione di una ipotesi unitaria per spiegare il meccanismo d'azione delle benzodiazepine.

Adattamento e modulazione dei recettori

Il numero dei recettori cerebrali e la loro affinità per un determinato legante (neurotrasmettitore o farmaco) possono variare in rapporto ad una serie di fattori fra cui appare particolarmente importante il trattamento cronico con farmaci che agiscono sui neurotrasmettitori cerebrali.

In generale l'aumento o la diminuzione della neurotrasmissione determinano la messa in moto di meccanismi compensatori che portano rispettivamente ad una diminuzione o ad un aumento del numero dei recettori interessati.

In alcuni casi questo adattamento dei recettori può spiegare la comparsa della tolleranza o della ipersensibilità osservabili in seguito alla somministrazione ripetuta di certi farmaci. Nel caso dei farmaci tricyclici antidepressivi è il cambiamento dei recettori il meccanismo che viene reputato più importante per spiegarne l'effetto terapeutico nei pazienti depressi³³.

Uno studio recente ha dimostrato che un trattamento prolungato con *cis*-flupentixolo —un potente agente neurolettico— induce un aumento dei recettori dopaminergici striatali (misurati dal legame con ³H-spiroperidolo) che si sviluppa parallelamente ad una aumentata stereotipia all'apomorfina (ipersensibilità dopaminergica) e ad un diminuito effetto catalettico da trifluperazina (tolleranza ai neurolettici)³⁰.

In un altro studio²⁷ si è ottenuto un aumento o una diminuzione del numero dei recettori serotoninergici cerebrali dopo una somministrazione cronica rispettivamente di metergolina (un farmaco antiserotoninico) o di fenfluramina (un agonista indiretto serotoninico). Negli animali in cui si erano ottenute queste modi-

ficazioni recettoriali un tipico agonista serotoninergico (*m*-clorofenilpiperazina) induceva effetti farmacologici che erano in armonia con le risposte attese²⁷. Questi esempi confermano che possibili variazioni recettoriali devono essere prese in considerazione, accanto ad altri fattori, tutte le volte che si osservano variazioni nella attività dei farmaci.

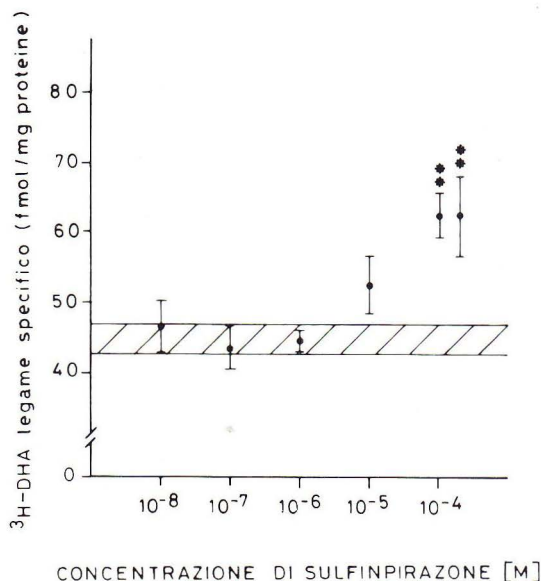


Fig. 2. Effetto del sulfinpirazone su linfociti intatti. I recettori beta adrenergici vengono misurati attraverso il legame del legante ³H-diidroalprenololo (2nM). Le sbarre verticali rappresentano l'errore standard della media (*n* = 5).

Cambiamenti dei recettori (affinità o numero) possono avvenire anche durante trattamenti acuti (modulazione) sia «in vivo», sia

«in vitro». Ad esempio il tofizopam, una benzodiazepina che non possiede effetti anticonvulsivanti, è attivo nell'aumentare «in vivo» il numero dei recettori benzodiazepinici cerebrali. Durante questa condizione il diazepam viene potenziato notevolmente nella sua attività anticonvulsivante a parità di livelli cerebrali²⁶.

Anche i recettori beta-adrenergici presenti nei linfociti umani intatti possono essere modulati da un composto che non agisce direttamente su questi recettori, il sulfinpirazone. L'aggiunta «in vitro» di questo farmaco a concentrazioni comparabili a quelle che si ritrovano nel plasma «in vivo» dopo un trattamento a dosi terapeutiche aumenta il numero dei recettori beta-adrenergici. La fig. 2 rappresenta un tipico esperimento in cui si può osservare che l'effetto è dipendente dalla concentrazione impiegata.

Variazioni dei recettori cerebrali in rapporto con l'invecchiamento

In aggiunta alle cautele discusse precedentemente circa il significato dei recettori, l'interpretazione delle variazioni recettoriali legate all'invecchiamento presenta ulteriori difficoltà. Infatti per studiare i processi di invecchiamento cerebrale sono stati utilizzati vari modelli sperimentali senza che siano disponibili informazioni circa la loro reale comparabilità. La storia naturale dei vari ceppi di roditori che si impiegano in questi studi può essere più importante dello stesso processo di invecchiamento. I tessuti, cervello incluso, vanno incontro a cambiamenti di composizione in rapporto con l'invecchiamento (ad esempio diminuzione del contenuto d'acqua, aumento della componente lipidica, variazioni enzimatiche, ecc.) ed è perciò difficile decidere se certe variazioni recettoriali siano variazioni primarie o più semplicemente la conseguenza di altri cambiamenti. L'invecchiamento cerebrale è anche caratterizzato da un aumento delle cellule gliali in rapporto con le cellule

neuronal¹⁴ e perciò i recettori che sono localizzati sui neuroni possono apparire diluiti. La tabella 1 mostra ad esempio come il legame del ³H-GABA alle strutte cerebrali sia diminuito in rapporto all'aumentare dell'età quando i valori siano espressi per unità di peso, mentre rimane invariato quando i valori sono espressi per mg. di proteina.

TABELLA 1

Legame del ³H-GABA a due strutture cerebrali del ratto giovane e vecchio

Area cerebrale	n	Età (mesi)	Legame specifico	
			fmol/mg proteine	fmol/mg tessuto
Ippocampo	5	3	483 ± 34	3.9 ± 0.3
		21-23	473 ± 70	2.6 ± 0.3 +
Cervelletto	6	3	1236 ± 114	9.3 ± 1.2
		21-23	1131 ± 132	5.9 ± 0.6 +

I valori rappresentano la media di 4 esperimenti separati.

+ p < 0.05 test di Student (two tailed)

Nonostante, l'esistenza di questi problemi parecchie ricerche permettono oggi di fare una prima valutazione dei cambiamenti recettoriali dovuti all'invecchiamento cerebrale anche se esistono notevoli discrepanze nei risultati come appare evidente dalla lettura della tabella 2.

Negli studi condotti in questo Istituto su ratti CD-COBS (Charles River Italia) dell'età di 21-23 mesi, si sono raggiunte le seguenti conclusioni:

- (i) Nel cervello degli animali vecchi le variazioni osserva-

TABELLA 2

Variazioni di recettori cerebrali in rapporto con l'invecchiamento

Recettore	Legante	Variazione (dato bibliografico)	
Dopamina	^3H -ADTN	$\downarrow$ (10,16,38,39)	= (9,6)
	^3H -spiroperidolo	$\downarrow$ (5,6,13,19,23,28,29,38,39)	
	^3H -aloperidolo	$\downarrow$ (12)	$\uparrow$ (21)
Alfa ₁ -adrenergico	^3H -WB 4101	$\downarrow$ (28)	= (5)
Beta-adrenergici	^3H -DHA	$\downarrow$ (5,8,18,28,41)	
Benzodiazepina	^3H -diazepam	= (9,24,40)	$\uparrow$ (25)
	^3H -flunitrazepam	$\downarrow$ (5)	= (31,32)
GABA	^3H -GABA	$\downarrow$ (3)	= (5)

$\uparrow$ aumento, $\downarrow$ diminuzione, = nessuna variazione

bili nei recettori non possono essere considerate solo il risultato di un diffuso ed aspecifico processo degenerativo neuronale perchè differenti aree cerebrali mostrano una differente variazione per lo stesso tipo di recettori. Ad esempio il legame del ^3H -spiroperidolo —un marker dei legami dopaminergici postsinaptici— è considerevolmente ridotto nello striato, moderatamente diminuito nell'area limbica e sostanzialmente invariato nella corteccia cerebrale come si può osservare nella fig. 3 che riporta anche i valori dei parametri cinetici (K_d e B_{max}).

(ii) In una determinata area cerebrale le variazioni dei recettori non sono sempre aspecifiche, ma possono essere selettive. Ad esempio, nella corteccia cerebrale si può osserva-

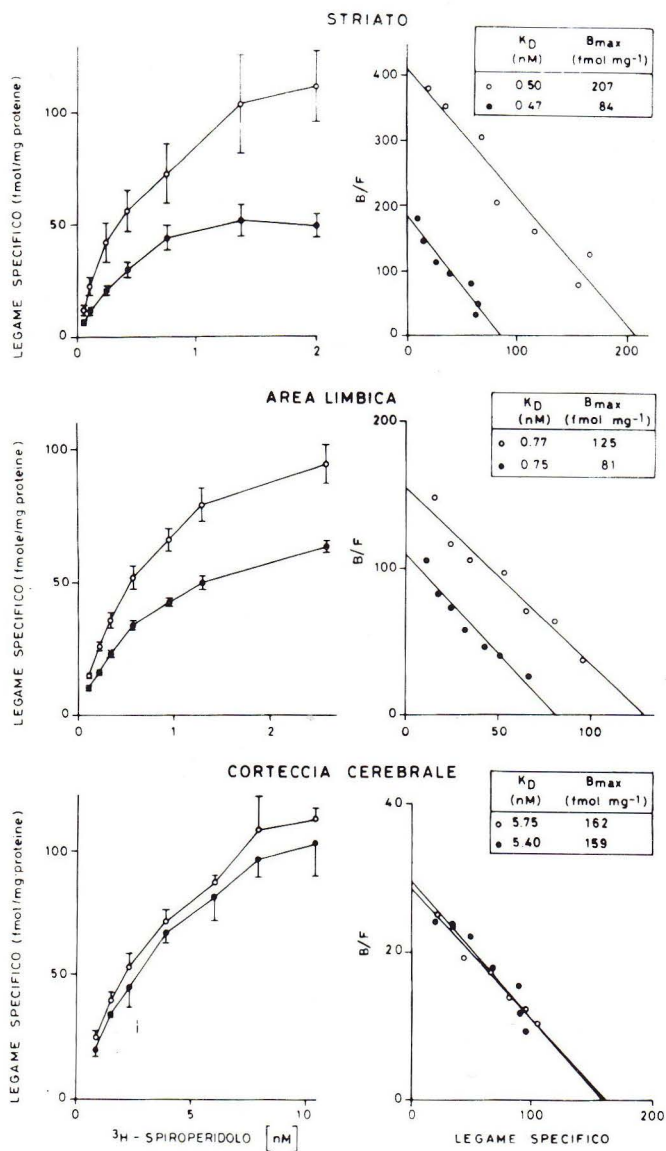


Fig. 3. Curve di saturazione (a sinistra) e Scatchard plot (a destra) del legame specifico del ^3H -spiroperidolo in tre aree cerebrali di ratti giovani (2-3 mesi) e vecchi (21-23 mesi).

re una riduzione dei recettori beta-adrenergici (legante ^3H -diidroalprenololo) senza alcun cambiamento dei recettori α_1 -adrenergici (legante ^3H -WB 4101) o serotoninergici (legante ^3H -5-idrossitriptamina) (vedi fig. 4A).

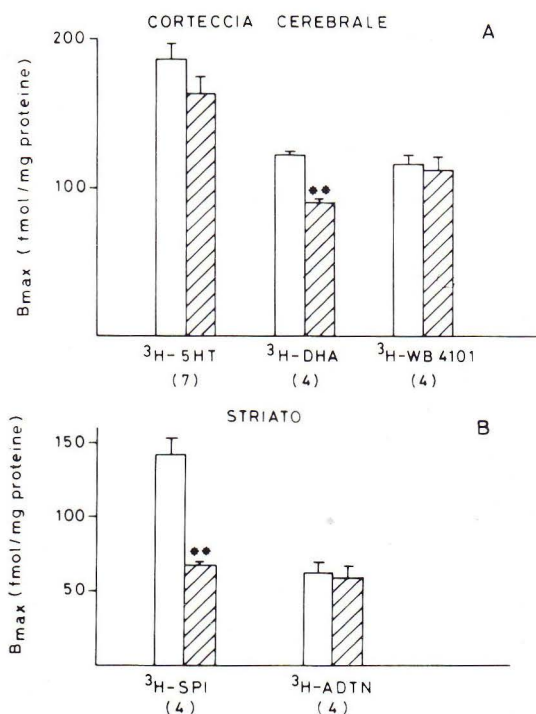


Fig. 4. Legami recettoriali in ratti dell'età di 3 mesi (colonne bianche) ed in ratti di 21-23 mesi (colonne tratteggiate).

^3H -SPI = spiroperidolo. In parentesi il numero dei ratti utilizzati.

** $p < 0.01$ test di Student.

(iii) Anche considerando la stessa classe di recettori si possono osservare cambiamenti selettivi di subclassi in rapporto

con l'invecchiamento. Ad esempio i recettori dopaminergici nello striato sono diminuiti nel ratto vecchio quando si misura la subclasse «antagonista» (legame allo spiroperidolo) mentre la subclasse «agonista» rimane invariata (legame all'ADTN) (vedi fig. 4B).

Uno dei risultati più consistenti e riproducibili in vari laboratori è certamente la diminuzione dei recettori dopaminergici nell'area nigrostriatale. Questo dato sembra essere indipendente sia dalla metodologia utilizzata, sia dalla specie animale o dal ceppo impiegato^{5,6,10,12,13,16,19,24,28,29,38,39}. E' possibile che questo diminuito numero di recettori dopaminergici stia alla base della ben nota alterazione del sistema extrapiramidale, caratteristica del soggetto anziano²².

Un'altra classe di recettori che è chiaramente diminuita con l'invecchiamento è quella dei recettori beta-adrenergici. Questa diminuzione è stata ritrovata in varie aree cerebrali^{4,8,18,28}, ma non nel tessuto cardiaco e nei linfociti circolanti^{1,15}. Nonostante che altre ricerche siano necessarie è possibile concludere che le variazioni di una classe di recettori cerebrali non si ripercuote necessariamente in una variazione degli stessi recettori a livello di organi periferici.

Adattamento dei recettori in rapporto con l'invecchiamento

Nonostante la notevole mole di ricerche sulla variazione dei recettori cerebrali in rapporto con l'invecchiamento relativamente poco è noto sulle alterazioni dei meccanismi di adattamento dei recettori indotti dall'invecchiamento cerebrale. Queste informazioni potrebbero essere invece interessanti considerando che la re-

golazione della sensibilità dei recettori è un fattore importante per il mantenimento dell'omeostasi e che questa fine regolazione può essere un'alterazione relativamente precoce nell'invecchiamento.

E' stato ad esempio osservato che durante l'invecchiamento esiste un blocco dell'adattamento dei recettori beta-adrenergici. Il gruppo di Weiss ha stabilito che la continua deplezione di catecolamine successiva ad un trattamento cronico con reserpina risultava in un aumentato numero di recettori beta-adrenergici nel cervello di ratto (corteccia cerebrale e cervelletto) giovane, ma non in quello di ratto vecchio^{8,41}. Inoltre negli animali esposti alla luce si verifica un aumento di densità dei recettori beta-adrenergici nella pineale in seguito ad un diminuito *input* adrenergico. Questo effetto non si verifica negli animali vecchi.

La fig. 5 mostra i risultati di un esperimento in cui ratti giovani e vecchi sono esposti ad uno stress da costrizione per periodi fino a 180 min. Si può osservare che la riduzione della densità dei recettori beta-adrenergici nei linfociti intatti era presente dopo 30 min di stress negli animali giovani mentre erano necessari 180 min di stress per osservare la stessa variazione negli animali vecchi; una riprova della minore adattabilità dei linfociti di ratti vecchi nel rispondere ad uno stimolo.

Il sistema dei recettori dopaminergici sembra invece comportarsi in modo differente. Randall e collaboratori³⁵ hanno studiato l'effetto del trattamento cronico con aloperidolo (antagonista dopaminergico) o con bromocriptina (agonista dopaminergico) sul legame dello ³H-spiroperidolo alle strutture striatali nonché l'effetto stereotipante dell'apomorfina utilizzando topi C57B1/6J. La bromocriptina induce una desensibilizzazione dei recettori dopaminergici sia nei topi giovani che in quelli vecchi, mentre l'alo-

peridolo determina una ipersensibilità nei topi giovani, ma non in quelli vecchi.

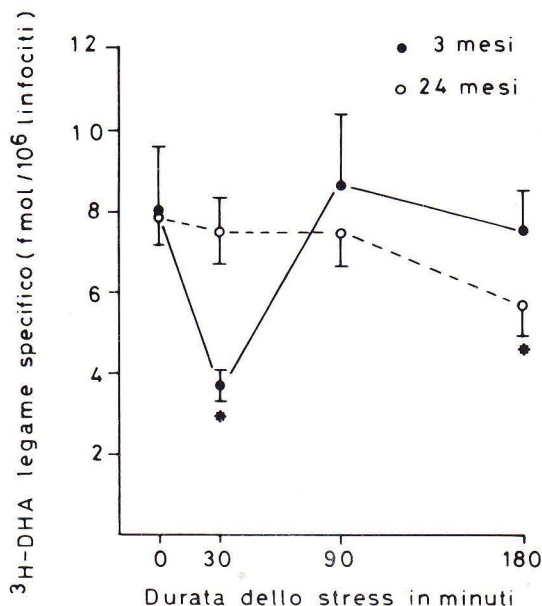


Fig. 5. Effetto di uno stress da costrizione sui recettori beta-adrenergici di ratti giovani e vecchi. La concentrazione del legante ^3H -DHA era 2 nM.
* $p < 0.05$ test di Dunnett.

Altri gruppi di ricercatori hanno studiato la sensibilità dei recettori dopaminergici in differenti ceppi di ratto dopo somministrazione di aloperidolo o flufenazina utilizzando varie metodologie quali il legame specifico del ^3H -spiroperidolo o del ^3H -ADTN a strutture striatali, la stimolazione dell'adenilciclasi da dopamina, la stereotipia da apomorfina ed il comportamento rotatorio. Le conclusioni generali che si possono trarre indicano che nei ratti

vecchi non esistono importanti alterazioni nella regolazione dei recettori dopaminergici^{10,13,29,36}.

Osservazioni conclusive

Variazioni dei recettori cerebrali devono essere considerati fra i vari fattori che possono spiegare differente efficacia terapeutica ed il differente spettro di effetti collaterali indotti dai farmaci psicotropi in soggetti anziani. Nonostante questi studi siano ancora ad un livello iniziale si può già suggerire che la diminuzione dei recettori cerebrali non va considerata un effetto uniforme ed aspecifico dovuto alla gliosi ed alla perdita di neuroni cerebrali. Si possono infatti mettere in evidenza cambiamenti specifici di recettori in rapporto con determinate aree cerebrali, con determinate classi o subclassi di recettori. Alcune di queste variazioni avvengono solo in certe specie animali o in determinati ceppi. Sembra più interessante considerare quelle variazioni recettoriali legate all'invecchiamento che sono ritrovabili in tutte le specie animali incluso l'uomo, anche se è difficile ottenere dati attendibili in quest'ultima specie.

I recettori dopaminergici e beta-adrenergici cerebrali sono diminuiti in varie specie animali e meritano perciò una particolare attenzione. Le variazioni dei recettori dopaminergici sono accompagnate anche da una diminuzione di altri parametri dopaminergici quali i livelli di dopamina, l'uptake, il turnover^{2,11,34}, la tirosina idrossilasi²³, l'adenilciclasi dopaminodipendente^{7,11,20} ed alcuni parametri funzionali²².

Tuttavia anche se esiste una diminuzione dei recettori dopaminergici cerebrali i rimanenti sembrano essere in grado di adattarsi a vari stimoli. Ciò sembra suggerire che la diminuzione dei recet-

tori cerebrali sia essenzialmente associata alla nota perdita dei neuroni dopaminergici. La variazione dei recettori beta-adrenergici sembra invece associata anche ad un deficit relativo di adattamento^{8,41}.

Una diminuita densità dei recettori cerebrali durante l'invecchiamento può quindi avere un significato differente a seconda che mantengano o meno la loro capacità di adattamento.

E' auspicabile che le ricerche sui recettori cerebrali vengano estese in tutti i vari aspetti (numero, affinità, adattamento, modulazione) e vengano inquadrati con altri dati che permettano una migliore conoscenza dell'effetto dei farmaci nei soggetti anziani.

References

1. Abrass, I.B., and Scarpace, P.J., 1981, Human lymphocyte beta-adrenergic receptors are unaltered with age. *J. Gerontol.* 36: 298-301.
2. Algeri, S., Calderini, G., Lomuscio, G., Toffano, G., and Ponzio, F., 1981, Catecholamines and adaptive mechanisms in senescent rats. In: *Apomorphine and other Dopaminomimetics*, vol. 2 *Clinical Pharmacology* (G.U. Corsini, and G.L. Gessa, eds.), pp. 225-234, Raven Press, New York.
3. Calderini, G., Aldinio, C., Crews, F., Gaiti, A., Scapagnini, U., Algeri, S., Ponzio, F. and Toffano, G., 1981, Aging and information processing. In: *Apomorphine and other Dopaminomimetics*, vol. 2 *Clinical Pharmacology* (G.U. Corsini, and G.L. Gessa, eds.), pp. 235-242, Raven Press, New York.
4. Creese, I., 1978, Receptor binding as a primary drug screening device. In: *Neurotransmitter Receptor Binding* (Yamamura, H.I., Enna, S.J. and Kuhar, M.J. eds.), pp. 141-170, Raven Press, New York.
5. De Blasi, A., Cotecchia, S., and Mennini, T., 1982, Selective changes of receptor binding in brain regions of aged rats. *Life Sci.* 31: 335-340.
6. De Blasi, A., and Mennini, T., 1982, Selective reduction of one class of dopamine receptor binding sites in the corpus striatum of aged rats. *Brain Res.* 242: 361-364.
7. Govoni, S., Loddo, P., Spano, P.F., and Trabucchi, M., 1977, Dopamine receptor sensitivity in brain and retina of rats during aging. *Brain Res.* 138: 565-570.
8. Greenberg, L.H., and Weiss, B., 1978, β -adrenergic receptors in aged rat brain: reduced number and capacity of pineal gland to develop supersensitivity. *Science* 201: 61-63.
9. Heusner, J.E., and Bosmann, H.B., 1981, GABA stimulation of ^3H -diazepam binding in aged mice. *Life Sci.* 29: 971-974.
10. Hirschhorn, I.D., Makman, M.H., and Sharpless, N.S., 1982, Dopamine receptor sensitivity following nigrostriatal lesion in aged rat. *Brain Res.* 234: 357-368.
11. Jonec, V., and Finch, C.E., 1975, Ageing and dopamine uptake by subcellular fractions of the C57BL/6J male mouse brain. *Brain Res.* 91: 197-215.

12. Joseph, J.A., Berger, R.E., Engel, B.T., and Roth, G.S., 1978, Age-related changes in the nigrostriatum: A behavioral and biochemical analysis. *J. Gerontol.* 33: 643-649.
13. Joseph, J.A., Filburn, C.R., and Roth, G.S., 1981, Development of dopamine receptor denervation supersensitivity in the neostriatum of the senescent rat. *Life Sci.* 29: 575-584.
14. Landfield, P.W., Baskin, R.K., and Pitler, T.A., 1981, Brain aging correlates: Retardation by hormonal-pharmacological treatments. *Science* 214: 581-584.
15. Landmann, R., Bittiger, H., and Bühler, F.R., 1981, High affinity beta-2-adrenergic receptors in mononuclear leucocytes: Similar density in young and old normal subjects. *Life Sci.* 29: 1761-1771.
16. Levin, P., Janda, J.K., Joseph, J.A., Ingram, D.K., and Roth, G.S., 1981, Dietary restriction retards the age-associated loss of rat striatal dopaminergic receptors. *Science* 214: 561-562.
17. Leysen, J.E., Gommeren, W. and Laduron, P.M., 1978, Spiperone: A ligand of choice for neuroleptic receptors. 1. Kinetics and characteristics of in vitro binding. *Biochem. Pharmacol.* 27: 307-316.
18. Maggi, A., Schmidt, M.J., Ghetti, B., and Enna, S.J., 1979, Effect of aging on neurotransmitter receptor binding in rat and human brain. *Life Sci.* 24: 367-374.
19. Makman, M.H., Ahn, H.S., Thal, L.J., Sharpless, N.S., Dvorkin, B., Horowitz, S.G., and Rosenfeld, M., 1979, Aging and monoamine receptors in brain. *Fed. Proc.* 38: 1922-1926.
20. Makman, M.H., Ahn, H.S., Thal, L.J., Sharpless, N.S., Dvorkin, B., Horowitz, S.G., and Rosenfeld, M., 1980, Evidence for selective loss of brain dopamine- and histamine-stimulated adenylate cyclase activities in rabbits with aging. *Brain Res.* 192: 177-183.
21. Marquis, J.K., Lippa, A-S., and Pelham, R.W., 1981, Dopamine receptor alterations with aging in mouse and rat corpus striatum. *Biochem. Pharmacol.* 30: 1876-1878.
22. Marshall, J.F., and Berrios, N., 1979, Movement disorders of aged rats: Reversal by dopamine receptor stimulation. *Science* 206: 477-479.
23. McGeer, E.G., Fibiger, H.C., McGeer, P.L., and Wickson, V., 1971, Aging and brain enzymes. *Exp. Gerontol.* 6: 391-396.
24. Memo, M., Lucchi, L., Spano, P.F., and Trabucchi, M., 1980, Aging process affects a single class of dopamine receptors. *Brain Res.* 202: 488-492.
25. Memo, M., Spano, P.F. and Trabucchi, M., 1981, Brain benzodiazepine receptor changes during ageing. *J. Pharm. Pharmacol.* 33: 64.

26. Mennini, T. and Garattini, S., 1982, Benzodiazepine receptors': Correlation with pharmacological responses in living animals. *Life Sci.* 31: 2025-2036.
27. Mennini, T., Poggesi, E., Caccia, S., Bendotti, C., Borsini, F., and Samanin, R., 1980, Adaptive changes in central serotonin receptors after long-term drug treatment in rats. In: *Neurotransmitters and their Receptors* (U.Z. Littauer, Y. Dudai, I. Silman, V.I. Teichberg and Z. Vogel, eds.) pp. 101-118, Wiley & Sons, Chichester.
28. Misra, C.H., Shelat, H.S., and Smith, R.C., 1980, Effect of age on adrenergic and dopaminergic receptor binding in rat brain. *Life Sci.* 27: 521-526.
29. Misra, C.H., Shelat, H. and Smith, R.C., 1981, Influence of age on the effects of chronic fluphenazine on receptor binding in the rat brain. *Eur. J. Pharmacol.* 76: 317-324.
30. Murugauah, K., Theodorou, A., Mann, S., Clow, A., Jenner, P., and Marsden, C.D., 1982, Chronic continuous administration of neuroleptic drugs alters cerebral dopamine receptors and increases spontaneous dopaminergic action in the striatum. *Nature* 296: 570-572.
31. Pedigo, N.W., McDougal, J.N., Burks, T.F. and Yamamura, H.I., 1981, Benzodiazepine receptor binding in frontal cortex and cerebellum from aged rats. *Fed. Proc.* 40: 311.
32. Pedigo, N.W., Schoemaker, H., Morelli, M., McDougal, J.N., Malick, J.B., Burks, T.F., and Yamamura, H.I., 1981, Benzodiazepine receptor binding in young, mature and senescent rat brain and kidney. *Neurobiol. Aging* 2: 83-88.
33. Peroutka, S.J. and Snyder, S.H., 1980, Long-term antidepressant treatment decreases spiroperidol-labeled serotonin receptor binding. *Science* 210: 88-90.
34. Pradhan, S.N., 1980, Central neurotransmitters and aging. *Life Sci.* 26: 1643-1656.
35. Randall, P.K., Severson, J.A., and Finch, C.E., 1981, Aging and the regulation of striatal dopaminergic mechanisms in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 219: 695-700.
36. Roffman, M., Cordasco, F., and Kling, A., 1980, Apomorphine-induced stereotypy in mature and senescent rats following cessation of chronic haloperidol treatment. *Commun. Psychopharmacol.* 4: 283-286.
37. Scatchard, G., 1949, The attractions of proteins for small molecules and ions. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 51, 660-672.
38. Severson, J.A., and Finch, C.E., 1980, Reduced dopaminergic binding during aging in the rodent striatum. *Brain Res.* 192: 147-162.
39. Thal, L.J., Horowitz, S.G., Dvorkin, B., and Makman, M.H., 1980, Evi-

dence for loss of brain (^3H)spiroperidol and (^3H)ADTN-binding sites in rabbit brain with aging. *Brain Res.* 192: 185-194.

40. Tsang, C.C., Speeg, K.V.Jr., and Wilkinson, G.R., 1982, Aging and benzodiazepine binding in the rat cerebral cortex. *Life Sci.* 30: 343-346.

41. Weiss, B., Greenberg, L., and Cantor, E., 1979, Age-related alterations in the development of adrenergic denervation supersensitivity. *Fed. Proc.* 38: 1915-1921.

CONTESTACIÓ

DE

FRANCESC JANÉ I CARRENCÀ

Rector Magnífic,
Digníssimes Autoritats,
Estimats Col·legues,
Senyores, Senyors,

En nom del Departament de Farmacologia i Terapèutica de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, vull expressar la satisfacció de tots els seus membres i, naturalment, la meva personal, d'acollir a la nostra Universitat, com a Doctor Honoris Causa, el Professor Silvio Garattini. Ensem vull manifestar la nostra gratitud perquè la proposta unànime del Departament fos acollida amb el beneplàcit i l'interès de les Autoritats de la Facultat i de la Universitat.

La proposta de nomenament la justificàvem, en el seu moment, en creure que el Profesor Garattini reunia totes aquelles condicions que són consubstancials en aquesta distinció. En efecte, a unes qualitats personals excepcionals, molt ben conegudes per tots aquells que hem tingut l'oportunitat de tractar-lo, hi sumava una tasca no menys excepcional en la transmissió del saber —la

docència— i en l'adquisició de coneixements nous —la investigació—, atributs naturals de la Universitat, d'una ciència que tants beneficis ha dut a la Humanitat com és la Farmacologia.

La progressió de la Farmacologia en els últims quaranta anys ha estat realment formidable. A la introducció massiva de nous medicaments, que en molts casos han suposat un instrument decisiu en la profilaxi o el guariment de nombroses malalties, o per alleujar-ne el sofriment que comporten, s'hi han ajuntat paral·lelament uns avenços fins fa poc insospitats no solament en la comprensió de la forma com actuen, sinó també en el coneixement de com funciona l'organisme sa i malalt, utilitzant per això aquests «escapels profunds» que són les substàncies amb activitat biològica que coneixem amb el nom de fàrmacs.

La participació del nostre país en aquesta tasca, com en tantes altres, no ha estat pas capdavantera. Durant molts anys els esforços aïllats, sovint extraordinaris, d'alguns grups i escoles només han suposat això: una excepció. No voldria pas deixar passar aquesta ocasió sense citar una d'aquestes escoles, a la qual tant deuen —devem— molts farmacòlegs i en definitiva la Farmacologia de casa nostra: aquella que va constituir-se, ara fa més de quaranta anys, al voltant del Professor Valdecasas, en la vella Facultat del carrer Casanova.

Tot i constatar els progressos que en aquest sentit s'han fet en els darrers anys, és ben cert que la necessitat de mantenir un contacte amb països avançats o, millor, fer-hi un període d'aprenentatge, continua essent imperiosa, gairebé imprescindible. I si bé hi ha, teòricament, moltes possibilitats de triar, és simptomàtic que en els darrers disset o divuit anys molts farmacòlegs de tot l'Estat, sobretot els catalans i entre ells un gran nombre dels que formen part del Departament de Farmacologia d'aquesta Universi-

tat, hagin optat per anar a l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, de Milà, a Itàlia, institut fundat i dirigit pel professor Silvio Garattini.

¿Quines han estat les raons perquè tants universitaris i investigadors hagin escollit el «Mario Negri» per iniciar, millorar o completar llur formació? La resposta es fàcil: ultra poder participar en una recerca científica de gran nivell en determinades branques de la Farmacologia, el «Mario Negri» ofereix a l'investigador estranger un medi singularment estimulante per a la recerca, atesa la seva flexibilitat i el seu caràcter acollidor, d'un tarannà molt semblant al nostre, que freqüentment ultrapassa la tasca científica i es transforma en lligams humans perdurables. Així, és molt freqüent de veure com les relacions que els investigadors enceten durant llur estada no s'acaben quan deixen l'Institut, sinó que esdevenen un contacte i una col·laboració continuada quan l'investigador torna al seu lloc d'origen. Jo crec que, entre d'altres, aquesta era una de les fites més importants que pretenia assolir el Professor Garattini quan posà en marxa el «Mario Negri». Jo crec, també, que aquesta fita ha estat plenament assolida.

Perquè, si bé el grau de Doctor Honoris Causa s'atorga generalment en virtut d'uns mèrits científics, en el cas del Professor Garattini la peripècia personal i científica va tan lligada a la creació i la direcció del «Mario Negri», que la seva destacada contribució a l'avenç de la Farmacologia no pot ésser fàcilment separada d'aquest fet. En una recent entrevista li preguntaven si el binomi Mario Negri-Garattini era un «one man show», un espectacle d'una sola persona; fins aquí arriba la identificació.

La idea de la creació d'un centre de les característiques de l'actual Institut li va venir al Professor Garattini l'any 1957, en el curs d'un viatge als Estats Units, en constatar la diferència del nivell de

la recerca científica entre aquest país i el seu. La conclusió a què arribà fou que no era possible de proporcionar un veritable impuls a la recerca i obtenir resultats rellevants en les estructures universitàries o en els laboratoris industrials existents en aquell moment, precisament pels vincles i lligams que cadascun posa, de forma diferent i a vegades oposada, a l'investigador.

L'oportunitat de dur a la pràctica aquesta idea sorgí quan un industrial joier i filantrop milanès, Mario Negri, que des d'uns anys abans havia entrat en contacte amb un grup de joves investigadors que treballaven aleshores a l'Institut de Farmacologia de la Universitat de Milà, l'animador dels quals era el Professor Garattini, morí l'any 1960 i deixà en el testament una part del seu patrimoni per a la fundació d'un Institut, establint-ne de forma precisa les seves característiques i finalitats, els òrgans d'administració, i nomenant-ne director el mateix Garattini. L'Institut, que porta el nom del seu fundador, és una institució sense ànim de lucre («Ente Morale») per a la investigació científica i per a la instrucció superior i tècnica en el camp bio-mèdic. Va iniciar les seves activitats ara fa exactament vint anys, la qual cosa fa doblement oportú l'acte que ara celebrem.

Al començament, a l'Institut hi treballaven vint-i-tres persones, «desterrades», com diu el mateix Garattini, de la Universitat. Actualment hi treballen gairebé quatre-centes persones amb diferents nivells de formació i diferents funcions, la gran majoria d'elles, però, dedicades a la recerca.

La filosofia del creixement de l'Institut s'ha basat en la incorporació de persones no formades prèviament fora d'ell, sinó exclusivament sobre la cooptació de nous llicenciats universitaris, graduats tècnics i batxillers, per rebre una formació i inserir-se després a la Societat. La instrucció superior postgraduada de llicen-

ciats universitaris en medicina, farmàcia, veterinària, biologia i química orgànica permet d'aconseguir, després de tres anys, el títol d'«especialista en recerca farmacològica». En el cas dels perits de química orgànica, els permet, després del mateix període de temps, d'esdevenir «tècnics en recerca bioquímica».

Els investigadors estrangers són una presència constant i creixent al «Mario Negri» des de la seva fundació. Més de dos-cents estudiosos del voltant de trenta països hi han fet estades de durada variable, amb una mitjana de més d'un any. Moltes d'aquestes persones ocupen actualment càrrecs importants a la Universitat, en organismes de recerca, a la indústria químicofarmacèutica i fins i tot als organismes públics en llurs països d'origen.

És molt difícil de resumir, en poques paraules, quins són els camps de recerca de l'Institut. Si bé n'hi ha tres de fonamentals: la quimioteràpia del càncer, la neuropsicofarmacologia i la farmacologia cardíoc-vascular i de l'hemostàsia, també hi ha importants línies d'investigació sobre el metabolisme dels fàrmacs, la toxicologia ambiental, la farmacologia clínica i les malalties rares.

El fet que el Professor Garattini hagi iniciat i participi molt activament en la majoria d'elles fa també difícil que en poques ratlles puguem resumir el que ha estat i és la seva activitat investigadora. Diguem, només, que com a reflex d'ella ha publicat com a autor o co-autor més de set-cents treballs, molts d'ells en revistes internacionals de gran prestigi científic, a més de nombrosos llibres i monografies. Ha estat un pioner en la recerca psicofarmacològica, en particular en el camp dels fàrmacs antidepressius i dels anorèctics i en la farmacologia de l'agressivitat, en la quimioteràpia del càncer i de la disseminació tumoral, en diferents aspectes de la farmacologia cardíoc-vascular (lípid i aterosclerosi; plaquetes, he-

mostàsia i trombosi), en el metabolisme dels fàrmacs i la farmacocinètica en general, i en l'estudi de la toxicologia.

Aquesta intensíssima activitat investigadora explica que el Professor Garattini sigui membre de nombroses societats científiques internacionals, del comitè editorial de moltes revistes de prestigi reconegut i de diferents comitès d'experts, inclosa l'Organització Mundial de la Salut. És un conferenciant convidat habitual dels més importants congressos i symposiums internacionals, i són famosos arreu del món els que ell mateix organitza en el «Mario Negri», que generalment apareixen després en forma de llibres o monografies de gran difusió.

Rector Magnífic, en aquesta breu exposició he intentat de donar, no sé si amb paraules prou encertades, una notícia de quina ha estat fins ara l'obra de Silvio Garattini, una obra que, sens dubte, es al mateix temps plena de futur. Es tracta d'una obra de primera magnitud, feta per un universitari fora de la Universitat, però que té totes les característiques pròpies d'aquesta. La figura científica de Garattini quedaria incompleta, però, si no s'hi ajuntés la seva personalitat humana, remarcable en tants aspectes. Garattini és un home d'una vastíssima curiositat, donat a la col·lectivitat, preocupat pel desenvolupament de la recerca i de la ciència en general, interessat per la cosa pública del seu país i per les manifestacions culturals i esportives. Té una activitat infatigable, una memòria prodigiosa i una capacitat d'adaptació excepcional. En tot el que fa hi posa el mateix entusiasme, un entusiasme contagiós. Un íntim col·laborador seu ens deia: «Garattini es pren la feina com un sacerdot; hi ha molt poques persones que puguin fer-ho com ell». És senzill, fuig sempre de qualsevol ostentació i tots els que el coneixem sabem com són d'acollidors i cordials la seva presència i el seu tracte.

Rector Magnífic, en reconeixement dels mèrits del Professor Silvio Garattini demano per a ell el grau de Doctor Honoris Causa per la Universitat Autònoma de Barcelona.

He dit.

CURRICULUM VITAE

PROF. SILVIO GARATTINI,
Dr. Med., F.R.C. Path.

Nom: Silvio Garattini

Data de Naixement: 12 de novembre de 1928

Lloc de naixement: Bergamo, Itàlia

Nacionalitat: Italiana

Idiomes: Francès, anglès, italià

Educació:

1947 Diploma en Química Industrial, Bergamo

1948 «Maturità Scientifica», Bergamo

1954 Dr. Med., «Cum Laude». Universitat de Torí

Educació Postgraduada

1955 «Libera Docenza» en Quimioteràpia

1956 «Libera Docenza» en Farmacologia

Experiència postgraduada

1954 Assistent, Institut de Farmacologia, Universitat de Milà

1959-1962 Director en funcions, Institut de Farmacologia, Universitat de Milà

1963 Director, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milà

1971-1975 Professor Adjunt de Bioquímica, City University of New York, Flushing, New York, USA.

Distincions

- 1951-1952 Beca «Adriano Valenti»
- 1954 Premi «Marzotto» per a l'Estudi dels Fàrmacs Antituberculosos
- 1955 Premi de la Ciutat de Bergamo
Beca del Consell Nacional d'Investigació d'Itàlia
- 1956 Premi de la Fundació «Vittorio Emanuele»
- 1957 Beca del Consell Nacional d'Investigació d'Itàlia per visitar diferents Institucions Acadèmiques als U.S.A.
- 1960 Beca del Consell Nacional d'Investigació d'Itàlia per visitar el Japó en relació a la recerca sobre Quimioteràpia Antineoplàstica
- 1970 Premi «Papa Joan XXIII» per investigacions en Quimioteràpia Antineoplàstica
- 1974 Ciutadà Honorari de Texas, U.S.A.

Comitès Professionals (membre)

- 1966 Committee on Cancer Chemotherapy, International Union Against Cancer (U.I.C.C.)
- 1973-present World Health Organization, Expert Advisory Panel on Cancer
- 1974 Regional Commission Therapeutic Hospital Formularies
- 1975 Vice President S.A.G.O., Italy
«Expert» in Pharmacology and Toxicology, Ministry of Health, France
«Member» Scientific Committee, Institut de Cancerologie et d'Immunogénétique (I.C.I.G.), Paris, France
- 1976 «Expert» Consiglio Superiore Sanità
- 1977 Committee Medical Biology, National Research Council
- 1978 Ministry of Health: Experts Committee for the admission of new substances in animal feeding
- 1979 Comitato Esperti Riforma Sanitaria, Ministero Lavoro
- 1982 Liaison Committee for Regulatory Agencies

Societats científiques nacionals i internacionals (membre)

American Association for the Advancement of Science
American Association for Cancer Research
American Chemical Society, Division of Medical Chemistry
American College of Neuropsychopharmacology
Argentine Association of Biological Psychiatry, Honorary Member
British Pharmacological Society, Associate Member
Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (C.I.N.P.)
Commission for Experimental Oncology, International Union Against Cancer
Council on Arteriosclerosis of the American Heart Association
Eur. Ass. Cancer Res.
Eur. Group on Cancer Chemotherapy (G.E.C.A.). President 1965-1968
European Society of Biochemical Pharmacology
European Society for Clinical Investigation
European Society for the Study of Drug Toxicity
International Brain Research Organisation (I.B.R.O.)
International Society for Research on Aggression
Italian Society of Biological Psychiatry
Italian Society of Cancerology
Italian Society of Chemotherapy, Secretary 1955-1960
Italian Society of Pharmacology
Italian Society of Teratology
New York Academy of Sciences
Polish Pharmacological Society
Royal College of Pathologists
Society of Biological Psychiatry
Société de Chimie Thérapeutique
Working Group of the Italian Ministry of Public Education for the
«G.A.P.» among the countries of the Organization for Economic
Cooperation and Development

Comitès editorials (membre)

Advances in Cancer Chemotherapy
Aggiornamento Medico
Appetite

Archivos de Farmacología y Toxicología
 Arch. Int. Pharmacodyn.
 Bioengineering in Experimental Medicine
 Biomedicine
 Biosciences Communications
 Bulletin of Molecular Biology and Medicine
 Cancer Chemotherapy and Pharmacology
 Chemico-Biological Interactions
 Clinical and Experimental Metastasis
 Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology
 Drug and Alcohol Abuse Research
 Drug Metabolism and Drug Interactions
 E.O.R.T.C. Monograph Series
 European J. of Cancer
 European J. of Drug Metabolism and Pharmacokinetics
 Farmacopea Ufficiale
 Giornale Italiano di Chemioterapia
 Giornale Italiano di Oncologia
 Immunopharmacology
 Int. J. of Obesity
 J. of Pharmacobio-dynamics
 Medical Biology
 Medicina et Pharmacologia Experimentalis
 Medecine Européenne
 Naunyn-Schmied. Archives Pharmacology
 Neuroparmacology and Psychopharmacology
 Neuropsychobiology
 Nuovo Bollettino di Farmacologia Clinica
 Oncology
 Progress in Neuro-Psychopharmacology
 Psychopharmacology
 Research Communication in Chemical Pathology and Pharmacology
 Rivista degli Ospedali
 Scienza e Tecnologia degli Alimenti
 Substance and Alcohol actions/Misuse

Treballs

És autor i co-autor de més de 700 *treballs*, publicats la majoria d'ells en revistes científiques internacionals.

Com a mostra, hom relaciona els publicats l'any 1981, i els tractats i actes de congressos.

a) Treballs originals publicats l'any 1981

- ALESSANDRI, G., GIAVAZZI, R., FALAUTANO, P., SPREAFICO, F., GARATTINI, S., MANTOVANI, A.: «A murine ovarian tumor with unique metastasizing capacity», *Eur. J. Cancer.*, 17, 651-658, 1981.
- BALLABIO, M., CACCIA, S., GARATTINI, S., GUIZO, G., ZANINI, M.G.: «Antileptazol activity and kinetics of clobazam and N-desmethyloclobazam in the guinea pig», *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 253, 192-199, 1981.
- BROGGINI, M., COLOMBO, T., D'INCALCI, M., DONELLI, M.G., GESCHER, A., GARATTINI, S.: «Pharmacokinetics of hexamethylmelamine and pentamethylmelamine in mice», *Cancer Treat. Rep.*, 65, 669-672, 1981.
- CACCIA, S., BALLABIO, M., GARATTINI, S.: «Relationship between camazepam, N-methyl-oxazepam and oxazepam brain concentration and antileptazol effect in the rat», *J. Pharm. Pharmacol.*, 33, 185-187, 1981.
- CACCIA, S., BALLABIO, M., SAMANIN, R., ZANINI, M.G., GARATTINI, S.: «(—)-m-chlorophenyl-piperazine, a central 5-hydroxytryptamine agonist, is a metabolite of trazodone», *J. Pharm. Pharmacol.*, 33, 477-479, 1981.
- CACCIA, S., DAGNINO, G., GARATTINI, S., GUIZO, G., MADONNA, R., ZANINI, M.G.: «Kinetics of fenfluramine isomers in the rat», *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.*, 6, 297-301, 1981.
- CARLI, M., BALLABIO, M., CACCIA, S., GARATTINI, S., SAMANIN, R.: «Studies on some pharmacological activities of (7-nitro-2-amino-5-phenyl-3H-1,5-benzodiazepine) (CP 1414 S) in the rat. A comparison with diazepam», *Arzneimittelforsch.*, 31, 1721-1723, 1981.
- COLOMBO, T., BROGGINI, M., GARATTINI, S., DONELLI, M.G.: «Differential adriamycin distribution to blood components», *Eur. J. Drug Metabol. Pharmacokin.*, 6, 115-122, 1981.

- DONELLI, M.G., COLOMBO, T., DAGNINO, G., MADONNA, M., GARATTINI, S.: «Is better drug availability in secondary neoplasms responsible for better response to chemotherapy», *Eur. J. Cancer.*, 17, 201-209, 1981.
- GARATTINI, S., CACCIA, S., MENNINI, T.: «Pharmacological and biochemical studies on benzodiazepines», *Medical Chemistry Advances*, Pergamon Press, pp. 171-178, Oxford, 1981.
- GARATTINI, S., SAMANIN, R.: «The pharmacological profile of some psychomotor stimulant drugs including chemical, neurophysiological, biochemical and toxicological aspects», *Handbook of Experimental Pharmacology*, vol. 55/II, Springer-Verlag., pp. 545-586, Berlin, 1981.
- GARATTINI, S., VALZELLI, L.: «Is the isolated animal a possible model for phobia and anxiety», *Prog. Neuropsychopharmacol.*, 5, 159-165, 1981.
- GHEZZI, P., DONELLI, M.G., PANTAROTTO, C., FACCHINETTI, T., GARATTINI, S.: «Evidence for covalent binding of adriamycin to rat liver microsomal proteins», *Biochem. Pharmacol.*, 30, 175-177, 1981.
- LADINSKY, H., CONSOLO, S., BELLANTUONO, C., GARATTINI, S.: «Interaction of benzodiazepines with known and putative neurotransmitters in the brain», *Handbook of Biological Psychiatry*, Part 4, Marcel Dekker, pp. 825-858, New York, 1981.
- LATINI, R., BONATI, M., MARZI, E., GARATTINI, S.: «Urinary excretion of an uracilic metabolite from caffeine by rat, monkey and man», *Toxicol. Letters.*, 7, 267-272, 1981.
- LUINI, W., MANTOVANI, A., GARATTINI, S.: «Effects of saccharin on primary humoral antibody production in rats», *Toxicol. Letters.*, 8, 1-6, 1981.
- MANTOVANI, A., GIAVAZZI, R., ALESSANDRI, G., SPREAFICO, F., GARATTINI, S.: «Characterization of tumor lines derived from spontaneous metastases of a transplanted murine sarcoma», *Eur. J. Cancer.*, 17, 71-76, 1981.
- MARZI, E., GAMBAZZA, K., PICCINELLI, G., GARATTINI, S., BARTOSEK, I.: «Effect of optical isomers of (+)-fenfluramine on pentobarbitone brain and plasma concentrations and sleeping time», *J. Pharm. Pharmacol.*, 33, 677-679, 1981.
- MENNINI, T., DE BLASI, A., BORRONI, E., BENDOTTI, C., BORSINI, F., SAMANIN, R., GARATTINI, S.: «Biochemical and functional studies on tolerance to anorectic activity of d-fenfluramine in comparison

- with d-amphetamine», *Anorectic Agents: Mechanisms of Action and Tolerance*, Raven Press, pp. 87-100, New York, 1981.
- PANTAROTTO, C., SALMONA, M., GARATTINI, S.: «Plasma kinetics and urinary elimination of saccharin in man», *Toxicol. Letters.*, 9, 367-371, 1981.
- RUSSO, R., BARTOSEK, I., PIAZZA, E., SANTI, A.M., LIBRETTI, A., GARATTINI, S.: «Differential pulse polarographic determination of BCNU pharmacokinetics in patients with lung cancer», *Cancer Treat. Rep.*, 65, 555-562, 1981.
- SPREAFICO, F., VECCHI, A., MANTOVANI, A., TAGLIABUE, A., SIRONI, M., LUINI, W., GARATTINI, S.: «The assessment of the immunotoxicity of xenobiotics. Experience with tetrachlorodibenzodioxin and saccharin», *Advances in Immunopharmacology*, Pergamon Press, pp. 295-310, Oxford, 1981.
- VALZELLI, L., BERNASCONI, S., GARATTINI, S.: «p-Chlorophenylalanine-induced muricidal aggression in male and female laboratory rats», *Neuropsychobiology*, 7, 315-320, 1981.
- VALZELLI, L., GARATTINI, S., BERNASCONI, S., SALA, A.: «Neurochemical correlates of muricidal behaviour in rats», *Neuropsychobiology*, 7, 172-178, 1981.

b) Tractats i Actes de Congressos

- GARATTINI, S., SHORE, P.A., (Eds.): *Advances in Pharmacology*, vols., 1, 2, 3, 4, 5, 6. Academic Press, New York, 1962-1968.
- GARATTINI, S., GOLDIN, A., HAWKING, F., KOPIN, J.L., (Eds.): *Advances in Pharmacology and Chemotherapy*, vols., 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18. Academic Press, New York, 1969-1981.
- GARATTINI, S., VALZELLI, L.: *Serotonin*, Elsevier Publ., Co., Amsterdam, 1965.
- GARATTINI, S., DUKES, M.N.G., (Eds.): *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1965.
- GARATTINI, S., SPROSTON, E.M., (Eds.): *Antitumoral effects of vinca rosea alkaloids*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1966.
- GARATTINI, S., DUKES, M.N.G., (Eds.): *Antidepressant drugs*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1967.
- GARATTINI, S., SIGG, E.B., (Eds.): *Aggressive behaviour*, Excerpta Medica, Amsterdam, 1969.

- COSTA, E., GARATTINI, S., (Eds.): *Amphetamines and related compounds*, Raven Press, New York, 1970.
- GARATTINI, S., MUSSINI, E., RANDALL, L.O., (Eds.): *The benzodiazepines*, Raven Press, New York, 1973.
- GARATTINI, S., FRANCHI, G., (Eds.): *Chemotherapy of cancer dissemination and metastasis*, Raven Press, New York, 1973.
- GARATTINI, S., MORSELLI, P.L.: *Interazioni tra farmaci*, Ferro Edizioni, Milano, 1973.
- MORSELLI, P.L., GARATTINI, S., COHEN, S.N., (Eds.): *Drug interactions*, Raven Press, New York, 1974.
- SALMONA, M., SARONIO, C., GARATTINI, S., (Eds.): *Insolubilized enzymes*, Raven Press, New York, 1974.
- MORSELLI, P.L., GARATTINI, S., SERENI, F., (Eds.): *Basic and therapeutic aspects of perinatal pharmacology*, Raven Press, New York, 1975.
- DAY, S.B., MYERS, L. W.P., STANLEY, P., GARATTINI, S., LEWIS, M.G., (Eds.): *Cancer invasion and metastasis: Biologic mechanisms and therapy*, Raven Press, New York, 1977.
- GARATTINI, S., BERENDES, H.W., (Eds.): *Pharmacology of steroid contraceptive drugs*, Raven Press, New York, 1977.
- GARATTINI, S., SAMANIN, R., (Eds.): *Central mechanisms of anorectic drugs*, Raven Press, New York, 1978.
- GARATTINI, S., (Ed.): *Depressive disorders*, Schattauer, Stuttgart, 1978.
- GARATTINI, S., PUJOL, J.F., SAMANIN, R., (Eds.): *Interactions between putative neurotransmitters in the brain*, Raven Press, New York, 1978.
- GAETANO DE, G., GARATTINI, S., (eds.): *Platelets, a multidisciplinary approach*, Raven Press, New York, 1978.
- TOGNONI, G., GARATTINI, S., (Eds.): *Drug treatment and prevention in cerebrovascular disorders*, Elsevier/North Holland, Amsterdam, 1979.
- FILER, L.J., Jr., GARATTINI, S., KARE, M.R., REYNOLDS, W.A., WURTMAN, R.J., (Eds.): *Glutamic acid: Advances in biochemistry and physiology*, Raven Press, New York, 1979.
- BELLANTUONO, C., TOGNONI, G., GARATTINI, S., (Eds.): *Prontuario commentato per la terapia farmacologica in psichiatria*, Farmacie Comunali Riunite, Reggio Emilia, 1979.
- GARATTINI, S., PAGLIALUNGA, S., SCRIMSHAW, N.S., (Eds.): *Single-cell protein. Safety for animal and human feeding*, Pergamon Press, Oxford, 1979.

GARATTINI, S., SAMANIN, R., (Eds.): *Anorectic agents: Mechanisms of action and tolerance*, Raven Press, New York, 1981.

DONATI, M.B., DAVIDSON, J.F., GARATTINI, S., (Eds.): *Malignancy and the hemostatic system*, Raven Press, New York, 1981.

Conferenciant Convidat

Ha estat conferenciant convidat a més de 130 reunions internacionals. Hom relaciona seguidament les corresponents als anys 1980, 1981 i 1982

1980

The Nutrition of the Cancer Patient, Bethesda, Md., USA.

Workshop on Plans for Clinical and Epidemiological Follow-up After Area-Wide Chemical Contamination, New York, N.Y., USA

International Conference on Clinical and Experimental Aspects of Metastasis, London, England

GESA X, La Baule, France

Medicinal Chemistry, Madrid, Spagna

Drug Treatment of Obesity, Roma, Italy

Impact of chlorinated dioxins and related compounds on the environment, Roma, Italy

12 CIMP Congress, Goteborg, Sweden

Quo vadis?, Montpellier, France

Tranquilizers (benzodiazepines): theoretical and applied aspects, Moscow USSR

Third Int. Caffeine Workshop, Hunt Valley, Md., USA

Clinical and Experimental Aspects of Metastasis, London, U.K.

1981

Nutrition cancer patient, Bruxelles, Belgique

Chlorhydrate de Minaprine, Paris, France

Quo Vadis? Montpellier, France (February)

54 Annual Meeting Japanese Pharmacology Society, Fukuoka, Japan

Development through Cooperation between QAPEC, Italy and South
European Countries, Roma, Italy
Workshop on Plans for Clinical and Epidemiological Follow up After
area Wide Chemical Contamination, Washington, USA
Workshop National Academy of Sciences, Milan, Italy
Colloque 1981, Chatenay-Malabry, France
Metabolism and pharmacokinetics of Environmental chemicals in Man,
Sarasota, Florida
III World Congress Biological Psychiatry, Stockholm, Sweden
Accountability in Hazardous Waste Management: Toxicological,
Ethical and Policy Issues, Rindge, N.H., USA
Satellite meeting of the Int. Symposium Podophyllotoxins in cancer
therapy, Southampton, U.K.
Trattamento nutrizionale del paziente oncologico. S. Margherita
Ligure, Italy
Quo Vadis? Montpellier, France (November)

1982

Safety Evaluation and Regulation of Chemicals, Boston, Mass., USA
The aging of the brain, Mantova, Italy
3rd Southeast Asian and Western Pacific Regional Meeting of Phar-
macologists Bangkok, Thailand
6th European Neuroscience Congress, Torremolinos, España



EXCLÒS DEL PRÉSTEC



Servei de Biblioteques

Reg. 123.285

Sig. UAB DHC / 7

Ref. 12500