

Effetto spending review: taglio del 18,8% ai plafond provvisori delle imprese per il 2013

Mannaia Aifa sui budget H

Effetto boomerang dai Ce regionali - Variabili clou: vaccini e cure C

Il budget provvisorio della spesa farmaceutica ospedaliera 2013 - pubblicato dall'Aifa il 28 marzo - riduce del 18,8% i fatturati aziendali 2012, con una perdita per le imprese di circa 800 milioni (cfr. Tab. 1).

La notizia è esplosa come un terremoto e ha mandato in fibrillazione tutto il sistema: per il valore - del tutto inatteso a fronte dell'aumento del tetto di spesa dal 2,4% al 3,5% del Fsn - e per l'assenza di qualsiasi pregresso confronto tra le parti.

L'effetto boomerang - spiega il documento Aifa - deriva dal fatto che la nuova disciplina, frutto della spending review 2 (L. 135 dell'agosto 2012) - conferma la scelta di un Dl recante misure urgenti del 2007 (L. 222/2007), che fa coincidere la spesa ospedaliera con quella rilevata dal conto economico (Ce) di Asl e Ao. Questi ultimi sono decisamente più elevati rispetto al flusso dei dati della tracciabilità (ex Dm 15 luglio 2004), alimentato da produttori e grossisti, che rileva le quantità di confezioni movimentate verso il Ssn e il relativo valore economico.

Storie di spending. La norma che ha guidato i calcoli dell'Authority prevede che la spesa farmaceutica ospedaliera è calcolata al netto delle somme versate dalle aziende per la sospensione della riduzione del 5% dei prezzi dei farmaci, delle somme restituite dalle stesse alle Regioni con il pay back ovvero per procedure di rimborsabilità condizionata (risk sharing).

La "spending 2" assegna inoltre all'Aifa il compito di

attribuire a ciascuna azienda un budget annuale in base agli acquisti effettuati dalle strutture nei 12 mesi precedenti, incrementato con il 10% delle risorse derivanti dalle scadenze brevettuali d'anno. Il restante 80% servirà come fondo aggiuntivo per i farmaci innovativi; il 10% come fondo garanzia per eventuali emergenze del settore.

Le variabili della mannaia. Secondo i primi calcoli messi a punto dagli addetti ai lavori, a crocifiggere le aziende è la quantificazione di due variabili: la spesa per i vaccini e quella per i farmaci C e C-bis consumati in ospedale. Gli effetti della differente base di calcolo sono sintetizzati nelle tabelle 2 e 3, dove il modello A si basa sui Ce regionali e il modello B sui dati desunti dalla tracciabilità (Rapporto Osmed).

Tra l'ospedaliera lorda al netto dei vaccini dei modelli Ce (8.007 milioni) e quella desunta dalla tracciabilità (7.223 milioni) c'è una differenza di 784 milioni: per questo con il modello A il budget company ospedaliero scende del 18,8%, mentre con il modello B calerebbe solo dello 0,17% (cfr. tabella 2).

Seconda variabile critica i consumi in C e C-bis: nei Ce valgono 466,1 milioni, secondo la tracciabilità fatturata dalle aziende quotano 671 milioni (al netto dei vaccini). Col modello B si avrebbe addirittura un incremento del budget company H del +5,8%. Ma la legge non lo prescrive.

S.Tod.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Tab. 1 - Incremento % attribuibile ai budget 2013

Spesa farmaceutica ospedaliera 2012*	4.230,7 [A]
- Spesa 2012 per medicinali innovativi	10,7 [B]
- Rid. prezzi farmaci generici-equivalenti	42,5 [C]
Mercato 2013 da budget a invarianza di consumi rispetto al 2012	4.177,4 [D=A-B-C]
- Tetto 3,5% 2013	3.724,5 [E]
- Risorse fondi di riserva e innovatività	274,9 [F]
Finanziamento 2013 da budget	3.449,7 [G=E-F]
- Variazione % mercato farmaci, escluso Ossigeno (O ₂)	-17,4% [H=(G-D)/D]
- Crescita mercato farmaci, escluso (O ₂)	-727,8 [I=G-D]
- Ossigeno terap. (O ₂) di fascia A** e H	70,37 [L]
- Mercato 2012 Ossigeno terapeutico (O ₂)	70,37 [M=L]
Mercato 2013 a invarianza dei consumi rispetto al 2012, incluso (O ₂)	4.247,8 [N=D+M]
Variazione % mercato farmaci	-18,8% [O=(N-G)/G]
Crescita mercato farmaci	-798,1 [P=N-G]

Dati di spesa in mln €. (*) Dato stimato; (**) al netto della spesa per le confezioni in A di ossigeno terapeutico in distribuzione diretta
Fonte: Aifa

Tab. 2 - Le variabili in gioco/1

Spesa lorda al netto dei vaccini - Confronto del modello A e del modello B			
Voce	Modello		Δ
	A	B	
Spesa lorda al netto dei vaccini	8.007	7.223	784
Δ percentuale su 2012	-18,8%	-0,17%	
Variazione mercato farmaci	-798,1	-6	

Tab. 3 - Le variabili in gioco/2

Spesa farmaci C e C-bis - Confronto del modello A e del modello B			
Voce	Modello		Δ
	A	B	
Spesa lorda al netto dei vaccini	8.007	7.223	784
Spesa farmaci C e C-bis	466,1	671	205
Δ percentuale su 2012	-18,8%	+5,8%	
Variazione mercato farmaci	-798,1	+205	



SALUTE: HAUSERMANN (ASSOGENERICI), FARMACI EQUIVALENTI NON MINANO COMPARTO

Salute: Hausermann (AssoGenerici), farmaci equivalenti non minano comparto MILANO (MF-DJ)--"E' scoraggiante che ancora si dipinga il farmacogenerico e chi lo produce come una sorta di malattia esogena che starebbe minando il comparto farmaceutico italiano". Così il presidente di AssoGenerici, Enrique Hausermann, replica in unanota alle dichiarazioni rese da Lucia Aleotti, vicepresidente di Farindustria, alla III Conferenza "Farmaci a brevetto scaduto: i problemi irrisolti e le soluzioni proposte" organizzata dalla Società italiana di farmacologia. "Le 50 aziende associate ad AssoGenerici danno lavoro in Italia a 10.000 persone, e affidano il 60% della produzione a contoterzisti italiani: non credo che tutti possano presentare dati analoghi. Non siamo un corpo estraneo alla farmaceutica italiana, quindi, ma ne siamo oggi uno dei protagonisti" prosegue Hausermann. In Italia la quota dei medicinali equivalenti puri a fine 2012 toccava il 16% dei farmaci dispensati a carico del Ssn, ma rappresentando una spesa di poco superiore all'8% del totale e nell'ultimo quadriennio, grazie agli equivalenti, il Servizio sanitario ha risparmiato circa 400 milioni l'anno. "La risposta classica di Farindustria a queste cifre, e alle timide misure di promozione del ricorso agli equivalenti, è che lo Stato risparmia comunque visto che viene rimborsato soltanto il prezzo di riferimento", afferma ancora il presidente di AssoGenerici. "E' un ragionamento che non regge. Innanzitutto il prezzo di riferimento scende perché esiste il generico, per non parlare di ciò che si può o potrebbe risparmiare con la prescrizione dei biosimilari. Il secondo aspetto è che si sottovaluta che gli oltre 650 milioni all'anno (dati Osmed 2012) spesi dai cittadini per pagare la differenza tra brand ed generico sono fondi sottratti all'economia delle famiglie e, alla fine, anche allo stesso finanziamento del Servizio sanitario attraverso il prelievo fiscale. Il risultato di questo circolo vizioso dovrebbe essere evidente anche a Farindustria, visto che giustamente lamenta i ritardi nell'introduzione nei proutuari regionali dei farmaci innovativi. Infine, sarebbe il caso di prendere atto che alla produzione di generici si sono accostate grandi aziende del farmaco di ricerca e altre stanno arrivando. Esiste quindi un generico che nuoce al comparto e uno che invece non suscita preoccupazioni?" conclude Hausermann. albalberto.chimenti@mfdowjones.it(fine)MF-DJ NEWS

Tutte le voci del comparto, dalla produzione alla vendita, lanciano l'allarme sui cedimenti del settore

La filiera dei farmaci: «Ora basta»

Ricavi a picco, l'export frena - E Aifa taglia del 18,8% i budget industriali in ospedale

Vessate da manovre reiterate, da un mercato interno a retromarcia, con l'export che scricchiola e la minaccia di una sostanziosa riduzione del budget per la spesa ospedaliera, le aziende farmaceutiche lanciano l'estremo grido d'allarme: "Non possiamo sopportare altri passi indietro".

E mentre dalle file di Farmindustria si annunciano nuove procedure di mobilità e il rischio di fuga degli investitori con perdita di posizioni anche sul fronte della produzione, è sofferenza estrema anche per la catena distributiva.

La filiera si ricompatta nell'emergenza e progetta un patto senza pregiudizi a tutela del comparto, come conferma in una intervista il presidente Farmindustria, Massimo Scaccabarozzi.

A PAG. 2-3

Massimo Scaccabarozzi, presidente di Farmindustria, a tutto campo in difesa di un comparto in bilico

«Patto di filiera per la filiera»

Decisioni shock sul budget ospedaliero - Si rischia la fuga degli investitori

«Lo status quo è finito per tutti, anche per le istituzioni. La ripresa deve passare per il valore più importante che abbiamo, quello industriale. In questo momento purtroppo sembra che non interessi a nessuno. E non parlo soltanto della farmaceutica»

«L'uovo di Pasqua è stato amaro. L'Aifa ha appena formulato un budget ospedaliero inferiore del 18,8% a quello dello scorso anno. È una follia. Non si può ridurre il budget quando è stato aumentato il tetto».

È desolato il bilancio tracciato da Massimo Scaccabarozzi, presidente di Farmindustria, che a nome delle imprese del settore lancia anche un secondo allarme: «Si sentono le sparate più assur-

de... come quella del ministro Balduzzi che ha detto che non si devono brevettare i farmaci non innovativi. Si brevetta alla scoperta della molecola; il farmaco arriva 10 anni dopo: poi lo Stato decide se rimborsarlo o meno».

Non è che vi lamentate un po' troppo?

Noi cerchiamo di essere positivi, ma mettiamoci nell'ottica dell'investitore, soprattutto estero visto che ormai i farmaci innovativi sono tutti lì. La situazione è la seguente: è stato ridotto il tetto della territoriale dove ci sono ormai soprattutto solo farmaci generici i cui risparmi dovrebbero servire a finanziare l'innovazione che sta in ospedale e contemporaneamente hanno fissato un budget più basso per l'ospedale (si veda a pag. 4). Tutti gli associati stanno chiamando per chiedere: "Noi cosa diciamo alle case madri?". Prima o poi ci diranno: "Chiudiamo con l'Italia".

Italia addio, dunque?

Certo. Cominciano a vedere che siamo diventati un Paese che si regge per l'export, che i farmaci non ci vengono pagati, che ci impongono il pay back, che il mercato scende del 18%... rischiamo di diventare come la Grecia. Ancora una volta non comprendo questo approccio: sembra che questo Paese abbia come unico problema quello della farmaceutica, che invece è una risorsa per il Paese.

Una china pericolosa...

Sì. Molte aziende mi stanno comunicando l'apertura di nuove procedure di mobilità e questo non farà certo bene al settore e tanto meno al Paese. E tutto ciò accade pur avendo dei tetti di spesa che garantiscono la governance del settore. Le case madri sono in totale fibrillazione: quel "meno 18" in un mercato, come quello ospedaliero, dove arrivano i farmaci innovativi e dove c'è il mas-

simo del controllo, è una scelta gravissima.

L'Italia è 87ma al mondo tra i Paesi "easy to do business". E il tavolo dello Sviluppo è rimasto un grande assente...

Nonostante il pessimo piazzamento in classifica continuiamo a fare scelte che non aiutano la ripresa. Sembra che il male di questo Paese siano i farmaci: non capisco perché, visto che tra l'altro è l'unica spesa che ha una governance dettata dai tetti di spesa appunto. Tomando al tavolo



dello Sviluppo: è partito con buoni propositi, ma non ha avuto il tempo di produrre alcunché. Ci siamo lasciati all'ultimo incontro augurandoci che il prossimo Esecutivo proseguiva nella stessa direzione.

Parliamo di Prontuari. Quello nazionale sarà rivisto: cosa vi aspettate? E quelli regionali?

Dovendo fare dei piani industriali abbiamo continuato a chiedere ad Aifa un confronto almeno per capire quali sono i criteri di ristrutturazione adottati: ci hanno promesso degli incontri ma ancora non è accaduto nulla. A livello regionale mi domando che senso abbiano i vari prontuari quando a livello nazionale c'è un'Aifa che fa l'assessment dei farmaci, fissa un prezzo che è il più basso in Europa, sottopone a monitoraggio continuo tutti i nuovi farmaci e così via.

L'Italia già ha perso ormai quasi tutti i centri di ricerca: mi chiedo di questo passo quando perderemo anche la produzione. Probabilmente è arrivato il momento di non pensare più ai silos, ma a un settore nella sua globalità per il valore che porta e per i costi che produce in termini assistenziali. Il tavolo dello Sviluppo andava proprio in questa direzione: non si può più parlare solo con l'Aifa e la Salute, bisogna allargare la partecipazione all'Economia e allo Sviluppo economico.

Pochi giorni fa il Dg dell'Aifa, Luca Pani, ha ribadito le critiche alla devolution in campo sanitario e farmaceutico e auspicato la creazione di una agenzia regolatoria centrale per farmaceutica, dispositivi e diagnostica. Che ne pensa?

Sono sempre favorevole ai momenti di sintesi: se si vuole affrontare il problema nella sua globalità ben venga questa soluzione, a patto che non serva invece a ingessare ulteriormente il settore. A livello regionale sono assolutamente d'accordo: la situazione attuale è un vero disastro. Ogni Re-

gione ha commissioni diverse, tempi diversi, richieste diverse: dobbiamo preparare dossier ad hoc per l'inclusione nei prontuari locali quando già abbiamo predisposto i dossier per l'Ena e l'Aifa. Quell'87° posto è ben meritato.

Lei ha chiesto un patto di stabilità per il settore. Che misure vorrebbe per il comparto?

La garanzia di un adeguato finanziamento dell'innovazione con totale trasparenza dei dati. La garanzia della trasparenza totale sulla revisione del Prontuario, per avere le idee chiare su come rivedere i piani industriali in Italia, visto che lo scorso anno siamo stati costretti a rivedere le nostre previsioni ogni tre mesi.

C'è chi pensa a nuovi modelli di intervento delle aziende, a esempio sulla presa in carico del paziente cronico. Le sembra un percorso possibile a fronte dell'accesso all'innovazione?

Io penso di sì. Penso sia arrivato il momento. La spesa privata è ancora in aumento - quasi 30 miliardi - e abbiamo un numero di badanti che supera quello dei dipendenti di Asl e ospedali. Forse potremmo indirizzare questa spesa privata in modo che il cittadino possa avere un'assistenza migliore aiutando il Ssn a integrare le prestazioni. Penso che in futuro ci debbano essere ampie aperture per fornire non solo beni separati - il device, il farmaco ecc. - ma un sistema di servizi integrati.

Dunque, più pezzi della filiera dovrebbero accordarsi per fornire un servizio completo?

Certo. Ma è sufficiente anche che solo alcune aziende decidano di investire in quella direzione. Per farlo serve però una visione chiara sul futuro, perché sono investimenti che costano e non si può cambiare scenario ogni tre mesi. Comunque lo status quo è finito per tutti, anche per le istituzioni. Ora è tempo di fermarsi a ragionare su come far uscire l'Italia dalla crisi. La crescita deve

passare per il valore più importante di cui dispone il Paese, il valore industriale. In questo momento purtroppo sembra però che il valore industriale non interessi a nessuno. E non parlo solo della farmaceutica.

Si sta già ragionando su un patto di filiera: quali azioni potreste avviare con genericisti, farmacisti e grossisti?

Abbiamo tutti un interesse comune: fornire un servizio decente e garantire alla filiera una sopravvivenza in termini di sviluppo e crescita. Ci sono principi comuni su cui possiamo trovarci tutti d'accordo: niente mercati protetti, né da una parte né dall'altra; libertà d'impresa sia da una parte che dall'altra; tutela dei fondi riservati alla farmaceutica, affinché i risparmi derivanti dalle scadenze brevettuali vengano effettivamente reinvestiti nell'innovazione. Anche sulla revisione del Prontuario bisogna lavorare assieme: sono certo che troveremo una proposta comune da portare alle istituzioni.

Lei ama il rock. Ma è più farmaceuticamente rock tagliare i brevetti per assicurare il diritto alla tutela della salute, come fa l'India, o non fornire i farmaci agli ospedali come accade in Grecia?

Non è rock né l'uno né l'altro. La cosa più importante è il dialogo tra i Governi e le imprese, trasparente e senza pregiudizi da entrambe le parti. Peraltro, il 95% dei pazienti che in India prendevano il glivec lo ricevevano gratuitamente nell'ambito di un programma stabilito da Novartis. Ma questo non lo dice nessuno. In Grecia non si è trovato un meccanismo valido per garantire i farmaci ai pazienti: ho sempre escluso che questo possa avvenire anche in Italia. Servono coerenza e trasparenza da parte di tutti. E niente pregiudizi.

**Sara Todaro
Roberto Turno**

© RIPRODUZIONE RISERVATA

I numeri

25,7 mld

Totale produzione farmaceutica (+2,3%)

28,2 mld

Domanda totale farmaceutica (-2,7%)

17,2 mld

Export totale farmaceutica (+12,5%)

19,7 mld

Import totale farmaceutica (+2,9%)



Epigenetica

Così cibo o stress alterano i geni Ma il reset è possibile

FRANCESCO BOTTACCIOLI*

Quanto grandi sono le differenze tra le cellule, anche di pura forma (per esempio tra un neurone piramidale e un linfocita) che è difficile pensare che contengano lo stesso patrimonio genetico. Per questo, per molto tempo si è pensato che, una volta differenziata, la cellula perdesse selettivamente alcuni geni. Oggi, sappiamo che la differenziazione cellulare dipende da cambi, che si realizzano nello sviluppo, nella espressione dei geni piuttosto che da modificazioni nella sequenza dei nucleotidi. Il mantenimento stabile di queste differenze tra le cellule (nel senso che vengono conservate e trasmesse con la divisione cellulare, la cosiddetta mitosi) è sotto il controllo epigenetico, che si realizza modificando l'espressione genica, senza modificare la sequenza del Dna.

Una ricerca iniziata settanta anni fa

Il termine "epigenetica", esplicitamente ripreso da Aristotele, è stato usato negli anni '40 del Novecento dall'embriologo e genetista inglese Conrad Waddington (1905-1975) per descrivere la serie di fenomeni che porta dal genotipo al fenotipo. Waddington definì l'epigenetica come «le interazioni dei geni con il loro ambiente che danno vita al fenotipo» e cioè all'individuo vivente concreto. È noto infatti che dallo stesso patrimonio genetico

possono manifestarsi diversi fenotipi. Per esempio si verifica che gemelli mono- zigoti, cioè che

hanno lo stesso patrimonio genetico, possono essere molto diversi sia a livello macroscopico, per esempio l'altezza, sia dal punto di vista della incidenza di malattie, che si pensa abbiano una solida base genetica, come la schizofrenia.

«È possibile — scrisse Waddington settanta anni fa — che una risposta adattativa possa essere fissata nel genoma senza attendere il manifestarsi di una mutazione». Un'intuizione che la moderna ricerca molecolare ha pienamente confermato: è possibile modificare stabilmente l'attività del genoma senza cambiare la sequenza delle basi, bensì cambiando l'espressione delle informazioni ivi contenute.

Alcune conoscenze sono ormai assodate, al-

tre sono oggetto di studi non ancora conclusivi. Il dato di fatto è che l'ambiente e i comportamenti (alimentazione, attività fisica, stress) sono in grado di produrre una segnatura epigenetica sul Dna delle nostre cellule e che l'epigenoma, così formato, viene trasmesso alle cellule figlie quando una cellula si divide (la cosiddetta mitosi). Abbiamo anche alcuni dati significativi che ci possa essere una trasmissione di tipo transgenerazionale e cioè dai genitori ai figli. Ecco alcuni esempi.

Lo stress fisico: i figli della fame

A partire dal 1976 sono stati pubblicati i primi risultati di uno studio sui figli dell'"inverno di fame" dell'Olanda durante la II guerra mondiale e cioè su giovani nati da donne gravide tra il novembre del 1944 e l'aprile del 1945 quando l'occupazione tedesca aveva ridotto alla fame la popolazione.

I figli di que-

ste donne che hanno sofferto la fame, soprattutto nel terzo trimestre della gravidanza, sono nati con un peso minore del normale e, una volta diventati adulti, hanno manifestato un aumento dell'incidenza di vari disturbi psichiatrici e anche un accelerato declino delle funzioni cognitive, nonché un aumento di tipici disturbi legati al basso peso alla nascita, come diabete, obesità, problemi cardiovascolari.

L'epigenetica ha evidenziato i possibili meccanismi con cui la fame della gestante induce un'alterazione in geni fondamentali per la crescita e per il corretto andamento della vita adulta. Con un lavoro di genetisti della Leiden University Medical Center, nei Paesi Bassi, è stato dimostrato che i figli della fame, sessant'anni dopo, presentavano una minore metilazione del gene che comanda la sintesi di IGF2, il fattore insulino simile di tipo 2 che regola la crescita e la stabilità della cellula, essendo implicato, come l'IGF1, nella genesi del cancro e in altre patologie.

Il ruolo dell'alimentazione

È ormai assodato che una dieta eccessiva, sia come quantità di calorie sia come presenza di zuccheri raffinati e di determinati tipi di grassi, causa l'attivazione del fattore di trascrizione nucleare NF-κB, che è la maggior via di segnalazione intracellulare di attivazione di alcune centinaia di geni deputati alla produzione di sostanze infiammatorie. L'attivazione costante di fattori di tipo infiammatorio come NFκB causa una segnatura epigenetica delle cellule immunitarie in senso infiammatorio. Dall'altra parte, è di-

mostrato che alcune sostanze come il resvera-

Una intuizione di 70 anni fa ora spiegata dalla scienza: una risposta adattativa che si fissa anche senza vere e proprie mutazioni.

C'è un aspetto positivo: la reversibilità, entro certi limiti

trolo (uva rossa), la curcumina (curcuma), il butirrato e altri acidi grassi a catena corta (prodotti dalla flora intestinale) inducono una deacetilazione e quindi contrastano la segnatura epigenetica in senso infiammatorio.

Ma è confortante pensare che la segnatura epigenetica è, entro certi limiti, reversibile e che quindi possiamo provare a resettare, tramite comportamenti e cure adeguati, gli appunti della vita sul nostro genoma. Per ristabilire la salute. Conclusione: la vita non è il semplice prodotto del genoma, essa retroagisce sulle condizioni che l'hanno prodotta, cambiandole. Fino a che punto, ce lo dirà la rivoluzione in corso.

*Presidente onorario della Società Italiana di Psiconeuroendocrinologia

© RIPRODUZIONE RISERVATA

COS'È?

È la branca della genetica che studia l'interazione dei geni con l'ambiente. È da questa interazione che si sviluppano le caratteristiche dell'essere vivente (fenotipo)

ESEMPIO

I topi non accuditi alla nascita avranno una segnatura epigenetica che li rende più vulnerabili allo stress (segni visibili nell'ippocampo)



I risultati di recenti ricerche sugli interferenti endocrini, sia a livello animale che umano

Il passaggio tra generazioni non si cancella mai del tutto

La ricerca epigenetica s'interroga sulla possibilità che l'epigenoma di ognuno di noi possa essere trasmesso ai figli. Un'affermazione che fa i rizzare i capelli a un neodarwinista che sente puzza dell'odiato Lamarcke. Eppure i dati a favore non mancano. Un gruppo del Center for Reproductive Biology della Washington University ha realizzato una serie di esperimenti sull'animale utilizzando un interferente endocrino (sostanze capaci di legarsi a recettori di vari ormoni), il pesticida "vinclozolina", che ha una documentata attività anti-androgena. In un primo esperimento, i ricercatori hanno dimostrato che l'esposizione al pesticida di un animale, nel momento del suo sviluppo sessuale, causa un effetto transgenerazionale sulla fertilità maschile e sulla funzione testicolare: più del 90% dei maschi delle successive quattro generazioni analizzate avevano, infatti, una ridotta capacità spermatica.

L'analisi epigenetica ha confermato alterazioni nella metilazione di geni e sequenze di Dna, di derivazione paterna, che risultano associate alle malattie riscontrate.

Lo stesso gruppo di ricercatori più recentemente ha dimostrato che femmine di ratto non esposte da tre generazioni al pesticida evitano di accoppiarsi con maschi che sono stati esposti all'interferente endocrino. Qualche mese fa sulla rivista *Pnas* l'aggiornamento: gli animali, i cui avi di quarta generazione sono stati esposti al pesticida, sono più ansiosi, meno sociali e più grassi degli altri e, sotto

stress, hanno un'alterazione dei circuiti cerebrali "emotivi" (amigdala e ippocampo).

Ancora: un modello sperimentale che induce una condizione cronica di "disfatta sociale", che i topi e ancor più gli esseri umani provano quando sono esclusi dal contesto sociale e non vedono una via d'uscita, induce marcati comportamenti depressivi e ansiosi nei figli, nipoti e pronipoti. Trasmissione che riguarda l'epigenoma degli spermatozoi.

Studi anche sugli umani. Uno di questi ha dimostrato che uomini di Taiwan che masticano regolarmente semi di palma ("noci di betel"), fatto che li predispone al diabete, trasmettono questo rischio alla progenie (per via paterna). Un lavoro di oncologi dell'università di Sydney di qualche anno fa ha rintracciato una segnatura epigenetica su un gene di riparazione che predispone allo sviluppo del cancro, in particolare del colon-retto. Studiando i figli di persone con diagnosi di cancro e con l'epimutazione, i ricercatori hanno trovato che quest'ultima in due dei tre figli maschi era stata trasmessa dalla madre ma riportata allo stato normale, mentre nel terzo figlio la segnatura epigenetica era rintracciabile a livello somatico, ma eliminata a livello spermatico. Tutto questo significa che nei processi di maturazione degli spermatozoi (e degli ovuli) intervengono meccanismi di cancellazione e di reset dell'epigenoma che limitano la trasmissione tra generazioni, ma non la cancellano del tutto.

(f. bot.)

© RIPRODUZIONE RISERVATA

I MISTERI DEL DNA

20mila numero stimato di geni umani che "fabbricano" le proteine

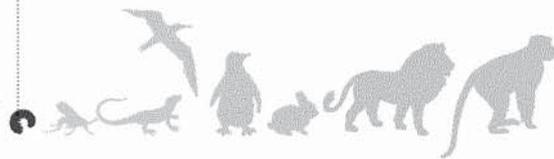
2% è lo spazio che occupano sul Dna umano

98% del Dna non "fabbrica" proteine (Dna "oscuro")

L'ambiente è in grado di modificare il Dna "oscuro"

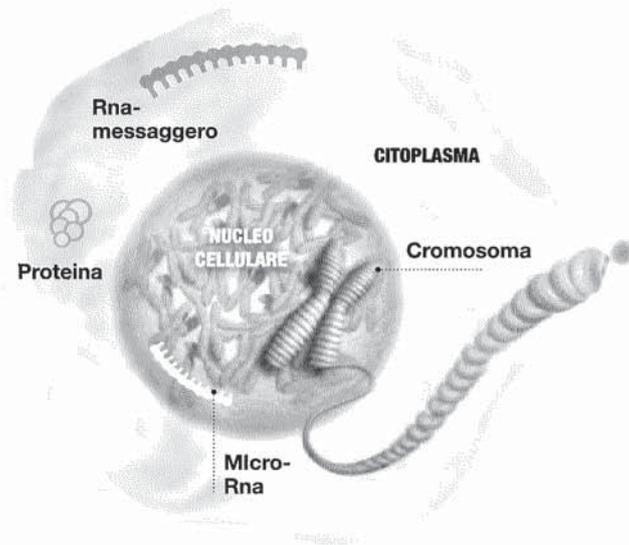
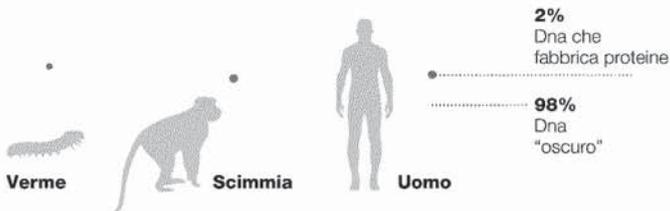
C.Elegans
La parte di Dna che produce proteine di questo vermetto è lunga poco meno di quella umano. La parte oscura è invece di 30 volte più corta

SCALA DELL'EVOLUZIONE



L'uomo
È l'essere vivente più complesso. Si crede che nel Dna oscuro risiedano i dati genetici che lo contraddistinguono dalle altre specie

L'uomo ha il record di Dna oscuro



PROTEINE SEMPLICI

COLLAGENE
Costituente principale del derma e tessuto connettivo



SEZIONE DELLA PELLE

ALBUMINA
Presente nel sangue. È essenziale per la corretta distribuzione dei liquidi corporei

ELASTINA
Costituente principale di pareti di arterie e vene

MIOSINA
Costituente principale dei muscoli

CHERATINA
Costituente principale di pelle, unghie e capelli

ENZIMI

Rendono possibili le reazioni chimiche che tengono in vita il corpo umano

ESEMPI

IDROLASI

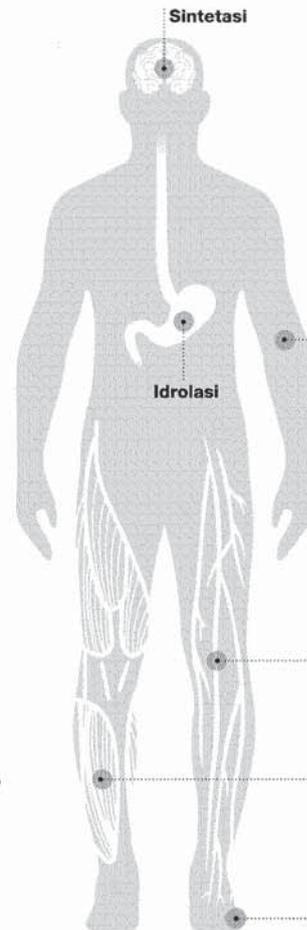
Facilitano la scissione di altre molecole, come gli enzimi digestivi o quelli che distruggono i batteri

SINTETASI

Sintetizzano molecole unendone due più piccole, così nascono ormoni e mediatori chimici del cervello

POLIMERASI

Formano lunghe molecole assemblando piccole molecole come avviene per le proteine, il Dna e Rna

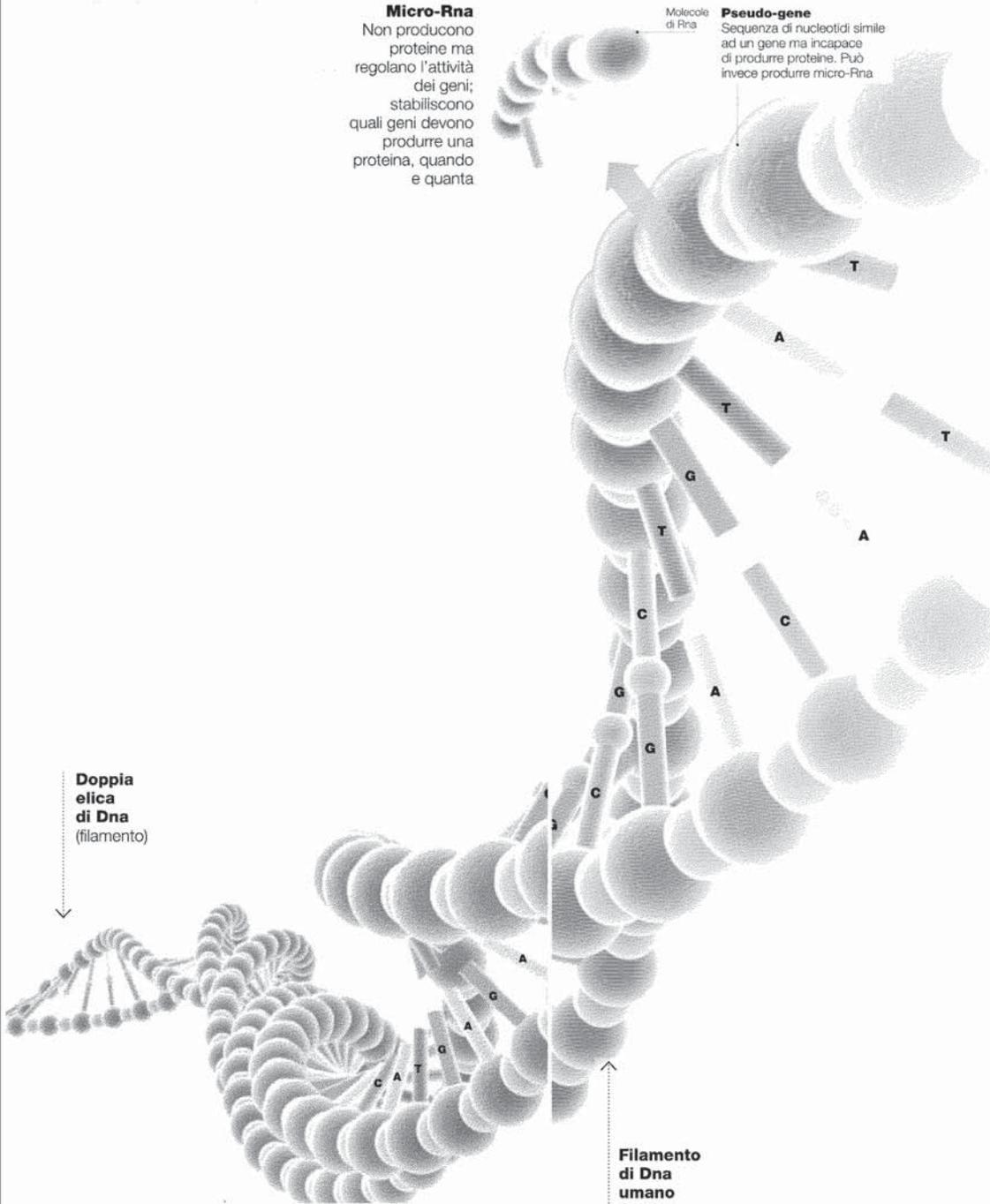


Micro-Rna
Non producono proteine ma regolano l'attività dei geni; stabiliscono quali geni devono produrre una proteina, quando e quanta

Pseudo-gene
Sequenza di nucleotidi simile ad un gene ma incapace di produrre proteine. Può invece produrre micro-Rna

LA DOPPIA ELICA DEL DNA SI APRE

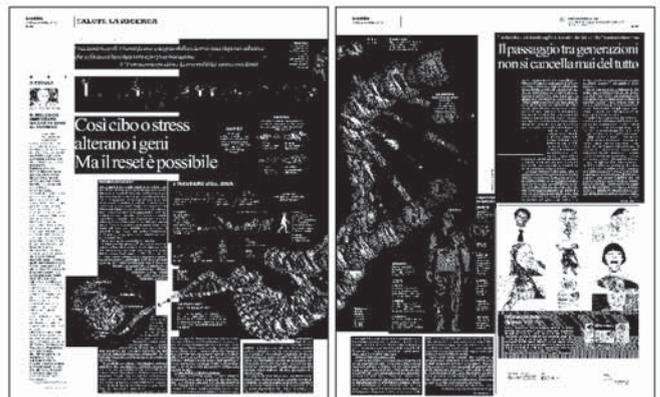
per trascrivere le sue informazioni in molecole di Rna. Se la parte copiata è un gene, si tratta di un Rna-messaggero. Se è un pseudo gene, di un micro-Rna



LA FABBRICA DELLE PROTEINE

All'esterno del nucleo, nel citoplasma, il Rna-messaggero porta le istruzioni per la produzione delle proteine, l'impalcatura degli organismi viventi. Le proteine si dividono in due grandi gruppi: **proteine semplici ed enzimi**

Filamento di Dna umano
Contiene 3 miliardi di lettere di 4 tipi: A T C G



I CONTENUTI DEL DL

Tutte le istruzioni alle aziende per le fatture in sospeso dalla Pa

Lorenzo Lodoli e Benedetto Santacroce > pagina 8



La lista dei pagamenti in ordine di «anzianità»

Gli enti devono pubblicare il piano sui siti istituzionali

In due anni circa 40 miliardi

Cosa prevede il decreto che sblocca i pagamenti della Pa?

I Comuni e le Province con maggiore liquidità disponibile, in attesa del decreto del ministero dell'Economia che allenti il patto di stabilità interno, potranno procedere a saldare una parte dei propri debiti. Con decreto sono stati sbloccati 40 miliardi di euro nei prossimi due anni (20 l'anno) per procedere al saldo di parte dei debiti certi liquidi ed esigibili maturati al 31 dicembre 2012 derivanti da fatture o da altra richiesta di pagamento vantati dalle imprese e dagli altri fornitori nei confronti della pubblica amministrazione. I pagamenti di questi debiti verranno esclusi dal patto di stabilità per un importo di 5 miliardi di euro per gli enti locali, di 1,4 miliardi per le Regioni e 500 milioni per le amministrazioni centrali. Viene stabilita la creazione di un Fondo unico per assicurare la liquidità per i pagamenti dei debiti con una dotazione complessiva di 26 miliardi di euro suddiviso in tre sezioni dedicate e comunicanti tra loro, per il pagamento dei debiti rispettivamente degli enti locali, delle Regioni e delle Province autonome per debiti diversi da quelli sanitari e sempre delle Regioni ma per debiti sanitari.

Liquidità dalla Cassa depositi

Quali sono gli effetti sui debiti degli enti locali?

Per distribuire i 5 miliardi di euro con i quali viene allentato il patto di stabilità i Comuni e le Province devono comunicare, entro il 30 aprile 2013, alla Ragioneria dello Stato gli spazi finanziari di cui hanno necessità per sostenere i pagamenti. Poi, con decreto da emanare entro il 15 maggio 2013, il ministero dell'Economia indicherà l'ammontare degli importi dei pagamenti che ciascun ente potrà escludere dal patto di stabilità. Ciascun Comune o Provincia può procedere al pagamento immediato di questi debiti maturati sino al 31 dicembre 2012

nei limiti del 13% delle disponibilità liquide presenti in tesoreria al 31 marzo 2013 e comunque non oltre il 50% degli spazi finanziari che intendono richiedere. La Cassa depositi e prestiti diviene l'unico mezzo mediante il quale il ministero dell'Economia anticiperà la liquidità agli enti locali che non sono in grado di far fronte ai pagamenti. Gli enti locali che non saranno in grado di estinguere i debiti maturati al 31 dicembre 2012 potranno chiedere alla Cassa depositi e prestiti, secondo le modalità stabilite in un addendum, le anticipazioni di liquidità necessarie che poi dovranno restituire secondo un piano di rate costanti che potrà protrarsi non oltre i 30 anni. Sono previste sanzioni pecuniarie che ricadono sui responsabili dei servizi interessati all'interno degli enti locali, a seguito di accertamento da parte della Corte dei Conti, nei casi in cui, senza giustificato motivo, non siano stati richiesti, nei termini e modi indicati, gli spazi finanziari per sostenere i pagamenti alle imprese oppure non siano stati effettuati i pagamenti per almeno il 90% degli spazi concessi.

Un contratto con l'Economia

Quali sono gli effetti sui debiti delle Regioni e delle Province autonome?

Le Regioni e le Province autonome, che non hanno la disponibilità liquida per procedere ai pagamenti dei debiti maturati sempre al 31 dicembre 2012 (diversi da quelli finanziari e sanitari) possono ottenere finanziamenti a valere sulla sezione del Fondo di riferimento. A tal fine, entro il 30 aprile faranno richiesta al ministero dell'Economia delle risorse necessarie per i pagamenti e dovranno ricevere entro il 15 maggio le relative ripartizioni. L'erogazione delle somme è condizionata alla sottoscrizione con il ministero dell'Economia di un contratto con che definirà le modalità di erogazione e restituzione di queste somme nonché alla presentazione di un piano di pagamento dei debiti per i quali è stata richiesta l'anticipazione di liquidità.

Piano pagamenti per il Ssn

Quali sono gli effetti sui debiti degli enti per il Ssn?

Viene prevista un'anticipazione di liquidità in favore sempre delle Regioni di 14 miliardi di euro necessari al pagamento dei debiti sanitari cumulati al 31 dicembre 2012 di cui 5 miliardi saranno distribuiti entro il 15 maggio 2013 alle Regioni sulla base di determinati dati ancorati proprio al volume del ritardo dei pagamenti dei debiti sanitari. Per ottenere queste erogazioni le Regioni dovranno sottostare ad alcune condizioni quali garantire le coperture per la restituzione allo Stato, presentare un piano dei pagamenti di questi debiti allegando anche l'elenco dei fornitori che saranno pagati e i relativi importi e sottoscrivere un contratto che prevede le modalità di erogazione di queste somme e la successiva restituzione da effettuare entro un periodo non superiore ai 30 anni. Anche in questo caso, ottenuta l'erogazione, la Regione dovrà provvedere immediatamente all'estinzione dei debiti indicati nel piano di pagamento.

Precedenza ai «più vecchi»

Quali sono le modalità di pagamento?

Va data priorità ai crediti non oggetto di cessione pro soluto (cessioni in cui il cedente non deve rispondere dell'eventuale inadempienza del debitore) e secondo il criterio dell'anzianità del credito. Il decreto prevede che le amministrazioni dovranno pubblicare i piani di pagamento sui propri siti internet e che per queste procedure non sarà necessaria la richiesta di certificazione da parte delle imprese creditrici, ma sarà responsabilità diretta dell'amministrazione identificare i soggetti creditori e gli importi da pagare. Per garantire che le somme necessarie per estinguere i debiti commerciali della Pa maturati al 31 dicembre 2012 non siano distratte è stata

introdotta la clausola di impignorabilità delle somme anticipate dal Fondo. Per assicurare il completamento del processo di liquidazione di tutti i debiti commerciali ante 2012 non ancora estinti, tutte le amministrazioni sono chiamate entro il 15 settembre 2013 alla ricognizione completa dei debiti commerciali scaduti o in scadenza accumulati ancora pendenti e a produrre, senza adempimenti o oneri per le imprese, l'elenco certificato di tutti i debiti ancora da onorare.

Si amplia la compensazione

Quali sono gli effetti nei confronti dei privati?

Il decreto prevede la semplificazione e la detassazione delle cessioni dei crediti con la conseguenza che i contratti di cessione dei crediti vantati per somministrazione, forniture ed appalti, che prima scontavano per ogni cessione l'imposta di registro in misura fissa pari ad euro 168,00 oltre ad una marca da bollo per euro 14,62, divengono esenti da imposte e tasse.

Altra novità importante è l'allargamento della possibilità di compensare crediti e debiti con la Pa. La possibilità già esistente di compensare crediti commerciali certificati con debiti fiscali iscritti a ruolo viene allargata a debiti fiscali conseguenti ad atti di deflazione del contenzioso tributario (ad esempio, le somme dovute a seguito di accertamento con adesione) nonché ai debiti fiscali derivanti da definizione agevolata delle sanzioni o da acquiescenza all'atto dell'amministrazione finanziaria. In tal caso il credito vantato dall'impresa deve essere certificato con le modalità indicate nella legge 2/2009 e la compensazione deve essere trasmessa dall'agenzia delle Entrate alla piattaforma elettronica che gestirà il rilascio di dette certificazioni. Viene inoltre elevata, a decorrere dal 2014, da 516mila euro a 700mila euro la soglia di compensazione orizzontale prevista dall'articolo 34, comma 1, legge 388/2000 a seguito della quale è possibile procedere alla compensazione tra crediti e debiti d'imposta e previdenziali.

A CURA DI
Lorenzo Lodoli
Benedetto Santacroce

La Guida rapida al Dl

Domande e risposte aiutano a chiarire come si applicherà il decreto legge varato dal Consiglio dei ministri di sabato

ONLINE IL DL COMMENTATO



Il testo commentato comma per comma

■ Entra in vigore oggi il decreto sui pagamenti della Pa: per scoprire cosa prevede il Dl è in vendita online a 2,99 euro l'e-book con il testo commentato. Gli abbonati alla versione digitale del «Sole 24 Ore» lo riceveranno domani in allegato, insieme al tabloid sul modello 730

