

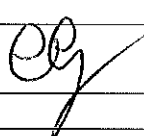


ISTITUTO PER LO STUDIO  
E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA

**DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE**

(Nominato con D.P.G.R.T. n. 233 del 13.12.2010)

N° 177 del 29/12/2011

Oggetto: Approvazione schema di "Accordo di collaborazione scientifica" tra L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO).	
Struttura Proponente	
Proposta n. <u>177</u>	Responsabile del procedimento
	Responsabile controllo di gestione e contabilità 
	Estensore <u>Gianni Amunni</u>

IMMEDIATAMENTE ESEGUIBILE



Importo di spesa:

Conto Economico n.

Eseguibile a norma di Legge dal 29 DIC. 2011

Pubblicato a norma di Legge il 29 DIC. 2011

Inviato al Collegio Sindacale il 29 DIC. 2011

L'anno 2011, il giorno 29 del mese di DICEMBRE  
Il sottoscritto Prof. Gianni Amunni, nella sua qualità di

**DIRETTORE GENERALE**

di questo Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, con sede in Via Cosimo Il Vecchio 2 - 50139 Firenze, in forza del Decreto del Presidente della Giunta Regionale Toscana n. 233 del 13.12.2010.

**Visto** il D. Lgs. vo 30/12/1992 n. 502 e sue successive modifiche ed integrazioni e la L. R. Toscana n. 40 del 24/02/2005 di disciplina del Servizio Sanitario Regionale e successive modificazioni ed integrazioni;

**Vista** la LRT 4 febbraio 2008, n. 3 recante "Istituzione e organizzazione dell'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO) Gestione liquidatoria del Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica";

**Dato atto** che in forza della Legge RT 4 febbraio 2008, n. 3 l'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO) è Ente del Servizio Sanitario Regionale, dotato di personalità giuridica pubblica e di autonomia organizzativa, amministrativa e contabile e subentra nelle attività esercitate dal disciolto CSPO a far data dal 1 Luglio 2008;

**Richiamata** la delibera GRT n. 507 del 30.06.2008 avente per oggetto "LR 04/02/2008 n. 3 – Istituzione e organizzazione dell'Istituto per lo studio e la Prevenzione oncologica (ISPO), gestione liquidatoria del Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica. Subentro dell' ISPO al CSPO: determinazioni in merito" , con particolare riferimento all'allegato "D" della citata delibera;

**Vista** la delibera del Direttore Generale n° 5 del 14.07.2008 con la quale è stato approvato il regolamento dell'ispo;

**Dato atto che:**

- l'ISS, quale organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi dell'art. 2 punto b) del DPR 20/01/01 n.70, stipula accordi di collaborazione con amministrazioni, enti, associazioni ed altre persone giuridiche pubbliche o private nazionali, estere o internazionali, per lo svolgimento di ricerche particolari attinenti ai compiti istituzionali;
- l'ISPO, tra l'altro, svolge attività di ricerca e di sviluppo nel campo della prevenzione primaria e secondaria dei tumori e nella valutazione della assistenza per la patologia oncologica anche in collaborazione con altre istituzioni;
- l'ISS e l'ISPO hanno identificato una serie di aree di ricerca di comune interesse;

**Considerata**, pertanto, la coincidenza di intenti tra l'ISPO e l'ISS;

**Valutata** l'opportunità di collaborazione tra ISS e ISPO, finalizzata allo sviluppo di ricerche scientifiche di comune interesse rientranti principalmente nell'area della prevenzione oncologica ed in particolare alla realizzazione di progetti di ricerca in questo ambito e in settori correlati;

**Dato atto** che, l'ISS e l'ISPO realizzeranno la suddetta collaborazione facendo riferimento alle proprie risorse finanziarie disponibili nei rispettivi bilanci di previsione;

**Ritenuto** opportuno procedere all'approvazione dello schema di Accordo di collaborazione di cui all'allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto, condiviso da entrambe le parti, autorizzandone la stipula;

**Ravvisata** la necessità di dichiarare il presente atto immediatamente esecutivo ai sensi della normativa vigente;

**Con il parere favorevole** del Direttore Sanitario;

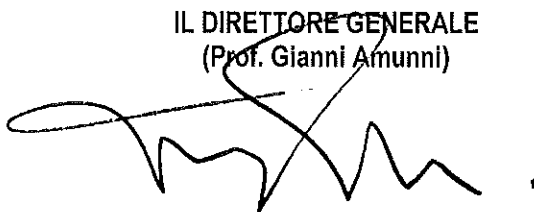
## D E L I B E R A

Per quanto esposto in narrativa:

1. di approvare e recepire lo schema di Accordo di collaborazione di cui all'allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto, avente ad oggetto "Accordo di collaborazione scientifica" tra L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO);
2. di dare atto che l'ISS e l'ISPO realizzeranno la suddetta collaborazione facendo riferimento alle proprie risorse finanziarie disponibili nei rispettivi bilanci di previsione;

3. di dichiarare il presente atto immediatamente esecutivo ai sensi della normativa vigente in materia;
4. di trasmettere il presente atto all'albo di pubblicità degli atti di questo Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica e al Collegio Sindacale.

IL DIRETTORE GENERALE  
(Prof. Gianni Amunni)



IL DIRETTORE SANITARIO  
(Dott.ssa Chiara Neri)



## Elenco degli allegati

Allegato "A "	"Accordo di collaborazione scientifica" tra L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO)	n. 3 pp.
Allegato 1	Documento allegato all'accordo di collaborazione per iniziative di ricerca Nella prevenzione dei tumori	n. 19 pp.

Strutture aziendali da partecipare :

- SC Epidemiologia Clinica e Descrittiva – ISPO
- Affari generali e convenzioni ISPO

-

## ACCORDO DI COLLABORAZIONE SCIENTIFICA

TRA

l' Istituto Superiore di Sanità, in seguito denominato ISS, con sede in Roma, 00161 Viale Regina Elena 299, CF 80211730587, rappresentato dal Presidente Prof. Enrico Garaci,

E

L'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, in seguito denominato ISPO, con sede in Firenze, Via Cosimo il Vecchio 2, CF 94158910482, P.IVA 05872050488, rappresentato dal Prof. Gianni Amunni;

Premesso che

- l'ISS quale organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi dell'art. 2 punto b) del DPR 20/01/01 n.70, stipula accordi di collaborazione con amministrazioni, enti, associazioni ed altre persone giuridiche pubbliche o private nazionali, estere o internazionali, per lo svolgimento di ricerche particolari attinenti ai compiti istituzionali;
- l'ISPO, tra l'altro, svolge attività di ricerca e di sviluppo nel campo della prevenzione primaria e secondaria dei tumori e nella valutazione della assistenza per la patologia oncologica anche in collaborazione con altre istituzioni;
- l'ISPO ha manifestato il proprio interesse a sviluppare specifiche attività di ricerca scientifica;
- l'ISS e l'ISPO hanno pertanto identificato una serie di aree di ricerca di comune interesse;

si conviene e si stipula quanto segue:

### Art. 1

Oggetto del presente accordo, è la collaborazione tra ISS e ISPO. finalizzata allo sviluppo di ricerche scientifiche di comune interesse rientranti principalmente nell'area della prevenzione oncologica ed in particolare alla realizzazione di progetti di ricerca in questo ambito e in settori correlati (Documento Allegato).

E' previsto, altresì, che la collaborazione si estenda anche nello sviluppo di specifici progetti di ricerca da presentare per la richiesta di finanziamento ad altri enti ed istituzioni sia nazionali che internazionali. Per questi ultimi, saranno stipulate apposite convenzioni con l'indicazione dell'obiettivo, dei responsabili per la ricerca, delle modalità di gestione del contributo concesso.

### Art. 2

L'ISS e l'ISPO realizzeranno la suddetta collaborazione facendo riferimento alle rispettive unità di personale di ruolo e non di ruolo che verranno chiamate a collaborare dai Responsabili Scientifici, nonché alle proprie dotazioni strumentali ed alle risorse finanziarie disponibili nei rispettivi bilanci di previsione.

Le parti metteranno a disposizione proprio personale in relazione alle singole iniziative che saranno attivate.

In ogni caso ognuna delle parti provvederà ,in base alla legislazione vigente, alla formazione ed informazione delle unità di personale che frequenteranno le rispettive sedi sulle procedure interne e sugli eventuali rischi specifici, pur restando a carico degli Enti di provenienza i rimanenti obblighi assicurativi, di tutela sanitaria e di sicurezza sui posti di lavoro.

#### Art. 3

La durata del presente accordo è stabilita in 3 anni a decorrere dalla data di sottoscrizione di entrambe le parti che potrà essere prorogata previo consenso scritto delle parti.

#### Art. 4

Il responsabile scientifico, chiamato a coordinare le attività di ricerca, sarà per l'ISS il Dr Pietro Comba

Il responsabile scientifico, chiamato a coordinare le attività di ricerca, sarà per ISPO il Dr Eugenio Paci

#### Art. 5

I risultati scientifici ottenuti in virtù degli studi e delle ricerche che saranno oggetto della presente collaborazione saranno di proprietà, con pari quota, delle parti sottoscrittrici del presente accordo.

I risultati scientifici eventualmente brevettabili e le invenzioni industriali saranno regolamentate in ottemperanza a quanto previsto dal D.Lgs. N. 30 del 2005 relativo a "invenzioni dei ricercatori, delle Università e degli Enti pubblici di ricerca".

Le pubblicazioni e le diffusioni dei risultati parziali o finali della collaborazione di ricerca, potranno avvenire solo con il consenso scritto tra le parti. Restano escluse da tale obbligo tutte le informazioni e conoscenze che siano di rilevanza per le parti in considerazione del ruolo istituzionale spettante ad ognuna.

#### Art. 6

Ad ognuna delle parti del presente accordo, ai sensi dell'art.1373 c.c., è attribuita la facoltà di recedere e tale facoltà può anche essere esercitata finché l'accordo stesso non abbia avuto un principio di esecuzione.

#### Art. 7

Il presente accordo potrà essere risolto in ogni momento qualora uno dei contraenti dichiari l'impossibilità, per causa non imputabile, di proseguire la collaborazione. In questo caso verrà fatto salvo il finanziamento già utilizzato.

In caso di inadempimento la relativa risoluzione verrà disciplinata dagli artt.1453 e seg. c.c.

#### Art. 8

In caso di controversia nell'interpretazione o nell'esecuzione del presente accordo, la questione verrà definita in prima istanza in via amichevole. Qualora non fosse possibile, il foro competente sarà quello di Roma.

Art. 9

Il presente atto, redatto in duplice copia, è soggetto a registrazione solo in caso d'uso ai sensi dell'art. 4 - tariffa parte II del DPR 131/86. Le spese dell'eventuale registrazione sono a carico della parte che la richiede.

Per l'Istituto Superiore di Sanità

Il Presidente  
Prof. Enrico Garaci

Per l'Istituto per lo Studio e la Prevenzione  
Oncologica

Il Direttore Generale  
Prof. Gianni Amunni



ALLEGATO A  
alle Delibere D.G.  
n. 177 del  
8/12/2011

Istituto Superiore di Sanità      Istituto per lo Studio e Prevenzione Oncologica

***DOCUMENTO ALLEGATO ALL'ACCORDO DI COLLABORAZIONE  
PER INIZIATIVE DI RICERCA NELLA PREVENZIONE DEI TUMORI***

*A cura di Pietro Comba, Eugenio Paci e Roberto Pasetto*

*Collaborazione di :*

*A. Biggeri, F. Bochicchio, E. Bravo, R. Capocaccia, F. Carozzi, E. Chellini, R. Crebelli, E. Crocetti, P. Di Bonito, E. Dogliotti, S. Francisci, G. Gorini, S. Lagorio, G. Miccinesi, L. Miligi, C. Neri, D. Palli, C. Pini, A. Polichetti, S. Salmaso, M. Zappa*

*Firenze, 16 Dicembre 2011*

## **INTRODUZIONE**

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (ISPO) da molti anni collaborano attraverso l'attività svolta da numerosi ricercatori su obiettivi di comune interesse, anche con la partecipazione a progetti collaborativi di tipo nazionale e internazionale. In questi ultimi anni tale collaborazione ha portato ad una serie di pubblicazioni scientifiche di qualità ed ha soprattutto confermato le relazioni tra i ricercatori che operano nei due Istituti. In un incontro tecnico che si è tenuto il giorno 11 Luglio 2011 presso l'ISS, è stato confermato l'ampio fronte di interesse comune e soprattutto la disponibilità dei ricercatori a sviluppare questi momenti di collaborazione.

La Presidenza dell'ISS e la Direzione Generale dell'ISPO hanno indicato ai ricercatori un obiettivo di rafforzamento della collaborazione attraverso la formalizzazione di un accordo tra i due Istituti che consenta di accrescere le potenzialità del lavoro comune finora realizzato e la programmazione di nuove iniziative e azioni di comune interesse.

Questa prospettiva nasce in un momento di rinnovamento della funzione di ISPO nell'ambito del Sistema Sanitario della Regione Toscana.

L'Assessorato per il Diritto alla Salute della Regione Toscana ha identificato in ISPO uno strumento per lo sviluppo della Prevenzione Oncologica sia come offerta di servizi di qualità per la popolazione della regione Toscana sia per la ricerca e lo sviluppo in questo settore. L'Istituto Superiore di Sanità ha funzioni istituzionali che prevedono rapporti di collaborazione scientifica con le Regioni e in questo processo la formalizzazione di un rapporto con la Regione Toscana e ISPO, in quanto istituto regionale, può rappresentare una importante esperienza di collaborazione istituzionale.

### **Le caratteristiche istituzionali di ISPO e le sue principali attività in ambito regionale e nazionale**

L'ISTITUTO PER LO STUDIO E LA PREVENZIONE ONCOLOGICA è stato istituito con Legge Regionale Toscana n. 3 del 04.02.2008, ereditando professionalità e competenze del Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica (CSPO), ed ha sede legale in via Cosimo Il Vecchio 2 - 50139 Firenze (recapiti Direzione Generale :Tel. 055 32697830 - Fax 055 32697971 e-mail:[direzione.generale@ispo.toscana.it](mailto:direzione.generale@ispo.toscana.it)).

Le funzioni istituzionali previste nella legge regionale riguardano in particolare:

- attività di ricerca e valutazione epidemiologica in ambito di prevenzione primaria e secondaria dei tumori
- valutazione di nuove tecnologie e qualità dell'assistenza oncologica
- registrazione e valutazione: Registro Tumori della Regione Toscana (RTRT), Registro di Mortalità Regionale (RMR), Centro Operativo Regionale (COR) dei Mesoteliomi , Registro regionale dei tumori naso-sinusali
- assistenza sanitaria e psicologica, di riabilitazione e follow-up dei pazienti oncologici
- formazione degli operatori sanitari ed educazione alla salute sia regionale sia nazionale
- Osservatorio Nazionale Screening (ONS), attività attribuita dal Ministero della Salute
- coordinamento nazionale del Progetto Integrato di Oncologia per la prevenzione, Ministero della salute
- sede della Banca dati Nazionale AIRTUM, attività in convenzione con l'Associazione Italiana Registri Tumori
- ruolo strategico nell'ambito della rete dell'Istituto Tumori Toscano (ITT) che raggruppa, coordinandole, le attività oncologiche presenti in Toscana
- Centro di Riferimento Regionale per la prevenzione oncologica – CRR: strumento tecnico della rete oncologica regionale per il monitoraggio dell'attività di screening organizzato con funzioni di supporto tecnico-professionale per i programmi aziendali

I principali settori di Ricerca & Sviluppo sono riferiti a :

- determinanti di salute e di rischio oncologico legati agli stili di vita ed alla suscettibilità individuale
- epidemiologia descrittiva, valutazione qualitativa e monitoraggio per il governo clinico della assistenza oncologica
- valutazione e ricerca sugli interventi di prevenzione primaria e secondaria
- strategie innovative per la diagnosi e terapia nella patologia oggetto di diagnosi precoce in oncologia
- innovazione e valutazione di tecnologia nel settore dei marker biomolecolari di esposizione e di diagnostica precoce
- organizzazione e gestione di biobanche per studi finalizzati a stoccaggio e valutazioni di campioni biologici
- innovazione e ricerca su nuove tecnologie di diagnostica per immagini nelle patologie oggetto di diagnosi precoce

- studi su correlazione tra mortalità e morbosità per patologia oncologica e diseguaglianze socio economiche
- valutazione epidemiologica sul rischio cancerogeno in ambiente di vita e di lavoro e valutazione di interventi per la riduzione del rischio oncologico
- metodologia biostatistica

Nella maggior parte di queste attività, in particolare per gli aspetti che hanno una valenza nazionale e di ricerca & sviluppo, la collaborazione con Dipartimenti e Servizi che operano nell'ISS è già una realtà e ha notevoli potenzialità di crescita.

## **PRINCIPALI LINEE DI RICERCA E SVILUPPO DI COMUNE INTERESSE TRA ISS E ISPO**

In questo documento sono presentate le linee strategiche della collaborazione, fatta salva la possibilità di integrare l'accordo di collaborazione sulla base di nuove proposte e progetti di ricerca proposti dai ricercatori dei due Istituti. Le linee di ricerca che vedono collaborazioni attive tra i due istituti nell'ambito di progetti di ricerca multicentrici nazionali e internazionali sono numerose e importanti e affrontano temi d'interesse epidemiologico e biomolecolare. Tali collaborazioni potranno essere accresciute da gruppi di lavoro bilaterali che ne promuovano la realizzazione.

E' essenziale in questa fase distinguere le attività che hanno già adeguate risorse finanziarie e possono essere svolte senza risorse aggiuntive (tra le quali la 1, 2.1, 2.2, e 5) da quelle che richiedono finanziamenti *ad hoc*.

Alla luce di quanto esposto, si propone di considerare le seguenti aree di collaborazione.

### **1. Monitoraggio della patologia oncologica su base di popolazione (reti oncologiche, registri tumori), percorsi diagnostico-terapeutici, neoplasie rare, costi e diseguaglianze. [Responsabili scientifici: Riccardo Capocaccia (ISS) - Emanuele Crocetti (ISPO)]**

1.1 E' presente una duratura collaborazione che è nata nel 1990 con il progetto Eurocare e che si è consolidata negli anni parallelamente alla sua evoluzione (attualmente Eurocare5) e agli studi correlati (Itacare, Rarecare, Haemacare), ISPO ha partecipato sia tramite i dati del Registro Tumori della Regione Toscana sia tramite la fornitura di dati e di servizi della Banca dati AIRTUM, che gestisce. In particolare sono stati sviluppati approfondimenti basati sulla raccolta di variabili prognostiche del tumore (stadio) e sui percorsi clinici diagnostico-terapeutici (progetto ACC-Rete). C'è un coinvolgimento diretto di ISPO nel progetto ACC-Stime relativo alla produzione di stime e proiezioni a livello regionale e nazionale.

**1.2 Valutazione dei costi di patologie oncologiche con dati dei Registri Tumori [Responsabili Scientifici: Silvia Francisci (ISS) - Guido Miccinesi (ISPO)]** E' in fase di realizzazione un progetto collaborativo per la definizione sia della metodologia che degli applicativi connessi per stimare i costi sanitari, a cominciare da quelli ospedalieri, per le diverse patologie oncologiche. Il progetto ha già portato a dei risultati per una sede tumorale (colon-retto: ICD10 C 33-34) e sarà sviluppato anche per sedi con diverse caratteristiche di sopravvivenza (polmone e mammella: ICD10 C 50). Il metodo proposto prevede il confronto tra due coorti di casi incidenti in due differenti aree italiane coperte da registro tumori (Toscana e Veneto), seguite per storia di ricoveri ospedalieri per 5 anni e per sopravvivenza un ulteriore anno, al fine di definire i ricoveri avvenuti entro un anno dal decesso. I costi attribuibili alle cure oncologiche ospedaliere sono computati sulla base dei DRG di quei ricoveri che per definizione diagnostica o processi diagnostici e terapeutici riportati nella Scheda di Dimissione Ospedaliera sono considerati attribuibili alla cura oncologica. Tali costi sono a loro volta attribuiti a tre diverse fasi (iniziale, intermedia, finale) del processo di cura sulla base della data di diagnosi e di decesso, per descrivere per ogni sede tumorale la curva ad U dei costi dell'intero percorso di cura. Infine i costi medi per fase, stadio della malattia e fascia di età vengono ripartiti sui casi prevalenti per uno specifico anno di calendario, previa distribuzione degli stessi nelle tre fasi sopra dette. Per quest'ultimo passaggio sarà sviluppato un applicativo specifico correlato al software SEER stat.

## **2. Studi Epidemiologici, nei settori ambiente e salute e stili di vita; valutazione di indicatori biomolecolari di esposizione, effetto e suscettibilità**

### **2.1 Sviluppi del Progetto SENTIERI [Responsabili scientifici: Pietro Comba (ISS) – Annibale Biggeri, Emanuele Crocetti (ISPO)]**

#### **2.1.1 Messa a punto di nuovi metodi statistici per la sorveglianza in aree ad alto rischio; sintesi quantitativa dei risultati relativi alle singole aree in esame; studio dei vari aspetti della relazione fra esposizioni ambientali e fattori socioeconomici [Responsabili scientifici: Pietro Comba (ISS) – Annibale Biggeri (ISPO)]**

Il Progetto SENTIERI (Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insedimenti Esposti a Rischio di Inquinamento), attraverso indicatori di mortalità, ha descritto il profilo di salute delle popolazioni residenti nei comuni di 44 Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche dei suoli (SIN), per gli anni 1995-2002 (1, 2). In SENTIERI, per ogni SIN è stata valutata l'associazione tra la mortalità e le sorgenti locali di contaminazione ambientale.

La collaborazione tra il Reparto di Epidemiologia Ambientale ISS e la UO di Biostatistica ISPO avrà quale obiettivo generale lo studio dello stato di salute delle popolazioni residenti nei siti inquinati anche attraverso l'utilizzo dei dati ed i risultati dello studio SENTIERI. Ciò sarà possibile grazie alla pluriennale esperienza della UO di Biostatistica nello sviluppo e applicazione di metodi statistici per la definizione dei profili di salute delle popolazioni residenti nelle aree a rischio ambientale.

La collaborazione riguarderà i seguenti aspetti.

- i) Applicazione dei più recenti approcci di analisi statistica alla definizione dei profili di salute delle popolazioni residenti nei siti inquinati.
- ii) Utilizzo di metodologie di valutazione comparativa e sintesi quantitativa per l'analisi dei risultati di più siti inquinati.
- iii) Approfondimento dei vari aspetti della relazione tra esposizioni ambientali e fattori socio-economici a partire dai dati disponibili sui SIN analizzati in SENTIERI.

1. Pirastu R, Ancona C, Iavarone I, Mitis F, Zona A, Comba P (eds). SENTIERI Project. Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento. Valutazione della Evidenza Epidemiologica. *Epidemiol Prev* 2010; 34 (5-6 Suppl 3).
2. Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, Zona A, Comba P (eds). SENTIERI Project. Risultati. *Epidemiol Prev* 2011; 35 (5-6 Suppl 4).

### **2.1.2 Stima dell'incidenza dei tumori nei siti di interesse nazionale (SIN) serviti da registri tumori [Responsabili scientifici: Pietro Comba (ISS) – Emanuele Crocetti (ISPO)]**

I principali obiettivi della collaborazione tra Istituto Superiore di Sanità e Associazione Italiana Registri Tumori (ISS-AIRTUM), nell'ambito dello sviluppo del Progetto SENTIERI, sono: stimare l'incidenza dei tumori nei SIN; analizzare il profilo di incidenza dei tumori in età pediatrica (0-14 anni) e adolescenziale (15-19 anni); commentare i dati di incidenza in relazione a una griglia di ipotesi eziologiche. Nel complesso, in 141 dei 298 comuni inclusi in SENTIERI, è attivo un Registro Tumori AIRTUM. La finestra temporale di attività di registrazione dei tumori che verrà considerata nello studio è relativa al decennio 1996-2005. Il numero di casi di tumore attesi nella popolazione dei singoli SIN verrà stimato applicando i tassi di incidenza (specifici per sede, età, genere e periodo di calendario), delle seguenti popolazioni di riferimento: a) popolazione servita dall'insieme dei Registri Tumori operanti sull'intero territorio nazionale (Pool nazionale); b) popolazione residente nella Macroarea geografica dei Registri Tumori nella quale è inserito il SIN;

la classificazione di Macroarea è quella proposta dall'Istat (Nord, Centro, Sud e isole) e adottata dall'AIRTUM.

Lo studio dell'incidenza dei tumori in età pediatrica e adolescenziale è una delle principali priorità degli organismi di sanità pubblica comunitari ed internazionali, connessa all'esigenza di proteggere la salute infantile dall'esposizione involontaria ai fattori di rischio ambientali.

Nello studio collaborativo l'incidenza dei tumori verrà analizzata anche nei Registri diversi da quelli specializzati infantili, per le classi di età 0-14, 15-19 e 0-19 anni. Il calcolo del rischio di incidenza (SIR) in ciascun SIN adoterà come unico riferimento il pool nazionale dei Registri.

## **2.2 Valutazione del ruolo degli inquinanti ambientali nella cancerogenesi (t. della mammella e Linfoma non Hodgkin) mediante l'analisi della distribuzione spaziale dei casi toscani inclusi nello Studio "Envirogenomarkers - Genomics biomarkers of environmental health (EU Seventh Framework Programme-7FP)", con riferimento a sorgenti puntiformi di IPA, Cadmio e PCB [Responsabili scientifici: Pietro Comba (ISS) – Domenico Palli (ISPO)]**

Il progetto Envirogenomarkers (EGM) si pone come obiettivo generale l'identificazione e la validazione di nuovi biomarcatori di esposizione e malattia facendo uso delle più recenti tecnologie nell'ambito di un ampio studio caso-controllo "nested" nelle coorti EPIC-Italia e Umea (Svezia). Una importante fase del progetto prevede la valutazione della esposizione ad inquinanti ambientali quali idrocarburi policiclici aromatici (IPA), PCB (8 congeneri) e cadmio (addotti o livelli ematici in corso di misurazione nei laboratori internazionali del progetto), nelle aree di residenza di un campione dei partecipanti del progetto EPIC-Italia con uno specifico approccio metodologico (georeferenziazione con metodo GIS). Il Reparto di Epidemiologia Ambientale del Dipartimento di Ambiente e connessa Prevenzione Primaria dell'ISS sta conducendo la geo-referenziazione dei circa 400 soggetti appartenenti alla coorte EPIC- Firenze inclusi nel progetto EGM, e la individuazione delle sorgenti puntuali di inquinamento ambientale ubicate nelle aree di Firenze e Prato, in stretta collaborazione con l'UO di Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale dell'ISPO che ha coordinato la fase di identificazione delle casistiche (casi di tumore mammario e linfoma non Hodgkin e controlli) e il recupero dei campioni biologici dalla Banca Biologica del Progetto. A breve saranno disponibili le misurazioni dei livelli individuali di altri biomarcatori (ad es. piombo e metaboliti del DDT). Le analisi dei risultati, la disponibilità di un database articolato e ricco di informazioni individuali, e gli sviluppi del progetto consentiranno la valutazione delle associazioni tra esposizioni e rischio di malattia e delle possibili implicazioni per la salute pubblica.

### **2.3 Radon [Responsabili scientifici: Francesco Bochicchio (ISS) – Lucia Miligi (ISPO)- E.Chellini (ISPO)]**

Il rischio di tumore polmonare da esposizione al radon è stato largamente studiato negli ultimi 20 anni da studi epidemiologici di tipo caso-controllo (su popolazione generale esposta in casa e su lavoratori esposti in miniera) e di coorte (lavoratori esposti in miniera). Le analisi “pooled” di tali studi e gli studi più recenti su minatori esposti a livelli medio-bassi hanno portato ad una rivalutazione significativa (circa un raddoppio) di tale rischio ed hanno mostrato che l’incremento di rischio è statisticamente significativo anche per esposizioni prolungate a concentrazioni medio-basse, e che vi è una forte sinergia tra radon e fumo di sigaretta. Di conseguenza tutte le raccomandazioni e normative internazionali in materia (a cominciare dal WHO nel 2009 fino all’imminente Direttiva Europea sulla radioprotezione) sono state adeguate, prevedendo una protezione da tali rischi molto più stringente ed estesa alla generalità della popolazione. Viene inoltre fortemente raccomandato un raccordo con le “policy” collegate al radon, quali quelle sul fumo di sigaretta, sulla “Indoor Air Quality”, sul risparmio energetico.

L’ISS coordina il Piano Nazionale Radon e collabora con tutte le Regioni. In tale ambito è iniziata da qualche anno (ed è tuttora in corso) una collaborazione molto stretta con la Regione Toscana (in particolare l’ARPAT e l’assessorato alla sanità) in cui l’ISS fornisce un supporto alla programmazione di un’indagine campionaria sul radon nelle abitazioni e nei luoghi di lavoro e alla successiva analisi dei dati, nonché alla pianificazione delle attività successive a tale indagine.

Nell’ambito dell’accordo di collaborazione scientifica tra ISS-ISPO si potrebbero sviluppare le seguenti iniziative:

1) uno studio pilota di informazione/prevenzione dai rischi prodotti dall’azione congiunta di radon e fumo di sigaretta, da attuarsi presso alcune scuole della Toscana; tale studio dovrebbe essere organizzato in collaborazione con i colleghi ISS e ISPO che si occupano di fumo di sigaretta, oltre che con ARPAT e assessorato alla sanità della Regione Toscana;

2) un’indagine campionaria pilota sulla concentrazione di radon nelle abitazioni da attuarsi tramite alcune scuole della Toscana (o altre strutture molto ramificate sul territorio), per sperimentare un modello di indagine “proxy” di un’indagine rappresentativa; tale studio dovrebbe essere organizzato in collaborazione con ARPAT e Assessorato alla sanità della Regione Toscana.

Entrambi questi studi potrebbero essere parzialmente finanziati con i fondi che dovrebbero essere assegnati dal Ministero della Salute all’ISS per la seconda fase di attuazione del Piano Nazionale Radon, e richiedono quindi risorse aggiuntive.



Gli obiettivi per il periodo 2012-2013 dipendono dal reperimento delle risorse, e includono comunque una definizione più dettagliata dei due progetti ed una loro più o meno parziale realizzazione.

#### **2.4 UV [Responsabili scientifici: Alessandro Polichetti (ISS) – Lucia Miligi (ISPO)]**

Oltre alle collaborazioni già in essere tra il Reparto di Radiazioni Non Ionizzanti del Dipartimento TESA dell'ISS e l'Unità Operativa di Epidemiologia Occupazionale e Ambientale dell'ISPO, si propone di avviare una nuova collaborazione in relazione alla prevenzione dei rischi per la salute connessi alle esposizioni alla radiazione ultravioletta (UV), con particolare riferimento all'utilizzazione di lampade abbronzanti e alle esposizioni non occupazionali alla radiazione solare. Tale argomento è già oggetto di attività scientifiche portate avanti da entrambi gli Istituti in maniera indipendente, per cui si ritiene utile una collaborazione finalizzata alla riduzione dei rischi per la popolazione che si espone, spesso volontariamente, ad un agente quale la radiazione UV classificato come "cancerogeno per l'uomo" dalla IARC.

Si prevede un monitoraggio delle apparecchiature per l'abbronzatura artificiale per quanto riguarda la diffusione del loro utilizzo, le modalità e i livelli di esposizione, sia in relazione a quelle operate da addetti nei centri estetici, che ricadono nell'ambito di applicazione di un recente decreto che impone nuovi obblighi per gli operatori (non garantendo tuttavia l'innocuità di tali apparecchiature), sia a quelle che è possibile acquistare, ed utilizzare, privatamente, in armonia con quanto la Toscana sta già facendo su questa materia.

Si valuterà la possibilità di effettuare indagini volte a monitorare la prevalenza di questa esposizione in diverse categorie di soggetti (studenti, lavoratori, sportivi ecc.), ed inoltre sarà valutata la possibilità, tramite opportuni modelli di indagine, di indagare alcune conseguenze immediate dell'esposizione a questi agenti, quali eritemi e ustioni, che possono essere considerate indicatori precoci del rischio di alcune patologie neoplastiche cutanee quali il melanoma e il carcinoma basocellulare. Si intende inoltre predisporre del materiale informativo sia per gli operatori sia per il pubblico, quest'ultimo spesso oggetto di messaggi contrastanti su rischi e benefici connessi alle esposizioni alla radiazione UV naturale ed artificiale.

#### **2.5 Campi ELF [Responsabili scientifici: Susanna Lagorio e Alessandro Polichetti (ISS) – Lucia Miligi (ISPO)]**

L'ISS e l'ISPO stanno partecipando allo studio di fattibilità in Italia del progetto TransExpo coordinato a livello internazionale da Leeka Kheifets (UCLA) e Gabor Mezei (EPRI) (1).

TransExpo si propone di studiare l'associazione tra leucemia infantile ed esposizione a campi magnetici a 50 Hz (ELF) tra bambini residenti in edifici che ospitano trasformatori Media Tensione / Bassa Tensione. Nei locali strettamente adiacenti a queste installazioni si possono misurare valori di ELF-MF di un ordine o due di grandezza superiori ai livelli "normali". Poiché però, il campo magnetico decresce velocemente all'aumentare della distanza dalla sorgente, negli appartamenti non in contatto con le cabine di trasformazione i livelli di campo magnetico ELF sono simili al background. Per evitare il bias di partecipazione che è la più considerata tra le spiegazioni non-causali dell'associazione campi ELF - leucemia infantile osservata nelle meta-analisi degli studi sinora pubblicati, la valutazione dell'esposizione dei bambini partecipanti a TransExpo non si baserà su misure nelle abitazioni ma sulla distanza spaziale tra l'abitazione del bambino e la cabina di trasformazione. L'affidabilità di questo metodo di valutazione va verificata in ogni paese interessato a partecipare allo studio. I risultati ottenuti in Ungheria (2-3), Finlandia (4), Israele (5) e Svizzera (6) sono soddisfacenti in quanto il sistema di classificazione degli appartamenti mostra elevata sensibilità e specificità.

TransExpo, inoltre, arruolando bambini con livelli di esposizione superiori al background, potrebbe anche consentire di valutare l'eventuale esistenza di una relazione esposizione-risposta meglio di quanto non sia stato finora possibile a causa del piccolo numero di bambini con livelli di induzione magnetica indoor superiori a 0.2-0.3  $\mu\text{T}$ .

La grande sfida nella fattibilità di TransExpo, a causa della rarità della malattia e dell'esposizione d'interesse, è trovare un numero sufficiente di paesi da coinvolgere nello studio internazionale. Sono stati contattati sinora più di 35 gruppi di ricerca in altrettante nazioni, con esiti diversi (molti dei quali negativi).

In Italia si è iniziato a valutare la possibilità di una partecipazione nazionale nel 2008 e per questo è stato ottenuto dall'ISS un finanziamento di € 70000 (su fondi intramurali dedicati a ricerche collaborative con agenzie USA) per condurre nel biennio 2011-12 studi pilota a Roma e Milano e verificare la possibilità di estendere la partecipazione a Firenze e Bologna.

1. Kheifets LI, Breslow N, Mezei G (EPRI Project Manager), and the TransExpo Study Group. TransExpo: International Study of Childhood Leukemia and Residences Near Electrical Transformer Rooms. EPRI Report 1019901, December 2010 (available at [www.epri.com](http://www.epri.com)).
2. Szabo J, Janossy G, Thuroczy G. Survey of residential 50 Hz EMF exposure from transformer stations. *Bioelectromagnetics* 2007; 28: 48-52.

3. Thuroczy G, Janossy G, Nagy N et al. Exposure to 50 Hz magnetic field in apartment buildings with built-in transformer stations in Hungary. *Radiat Prot Dosimetry* 2008; 131: 469-473.
4. Ilonen K, Markkanen A, Mezei G, Juutilainen J. Indoor transformer stations as predictors of residential ELF magnetic field exposure. *Bioelectromagnetics* 2008; 29: 213-218.
5. Hareuveny R, Kandel S, Yitzhak N, Kheifets L, Mezei G. Exposure to 50 Hz magnetic fields in apartment buildings with indoor transformer stations in Israel. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2011; 21: 365–371.
6. Rössli M, Jenni D, Kheifets L, Mezei G. Extremely low frequency magnetic field measurements in buildings with transformer stations in Switzerland. *Sci Total Environ* 2011 Aug 15; 409 (18): 3364-3369.

## **2.6 Allergeni [Responsabili scientifici: Carlo Pini (ISS) – Annibale Biggeri (ISPO)]**

Nell'ambito del settore ambiente e stili di vita, l'ISS ha avviato, come continuazione di studi precedenti analoghi, uno studio volto alla identificazione di eventuali carenze nel rispetto delle linee guida sul controllo dei rischi dell'esposizione a una cattiva qualità dell'aria indoor per malattie respiratorie ed allergiche nelle scuole primarie e secondarie di primo grado. Al momento la collaborazione con l'UO di biostatistica dell'ISPO è in corso nell'ambito del progetto CCM 2010-2012 "Esposizione ad inquinanti indoor: linee guida per la valutazione dei fattori di rischio in ambiente scolastico e definizione delle misure per la tutela della salute respiratoria degli scolari e degli adolescenti". Tale progetto, che si svolge in collaborazione anche con altre unità operative, nella sua prima fase ha richiesto l'identificazione, in base a criteri stabiliti nell'ambito del progetto stesso, di un campione di scuole in cui eseguire l'indagine. Le informazioni necessarie sulle caratteristiche ambientali indoor e sulla salute respiratoria/allergica dei bambini saranno raccolte mediante questionari predisposti *ad hoc*. Inoltre una serie di analisi saranno effettuate per valutare i livelli di esposizione agli inquinanti indoor (allergeni, PM, CO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, VOCs). Il valore aggiunto del progetto sarà, dopo opportuna analisi statistica dei questionari e dei dati ambientali, la realizzazione di un data base unico per analisi statistiche centralizzate e finalizzate a verificare l'utilità degli indicatori elaborati nel progetto, l'implementazione delle linee guida attualmente esistenti, ed il trasferimento dei risultati al personale scolastico.

## **2.7 Valutazione di indicatori biomolecolari di esposizione, effetto e suscettibilità [Responsabili scientifici: Eugenia Dogliotti e Riccardo Crebelli (ISS) – Domenico Palli (ISS)]**

**2.7.1** Il reparto di Epidemiologia Molecolare, Dipartimento Ambiente e Prevenzione Primaria collabora da diversi anni con il reparto di Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale dell'ISPO. La collaborazione è iniziata su un progetto relativo all'identificazione di fattori di rischio ambientali e genetici nell'insorgenza del cancro gastrico. Questa ricerca ha permesso di identificare varianti di geni della risposta infiammatoria, del metabolismo e della riparazione del DNA che costituiscono un fattore di rischio per l'insorgenza di questo tipo di tumore (1-3). La collaborazione si è poi estesa allo studio dei profili di espressione genica di tumori gastrici permettendo l'identificazione di una "firma" di espressione genica dei tumori con instabilità genetica (4) e alla caratterizzazione di varianti di enzimi della riparazione frequenti in tessuti gastrici (5). Attualmente la collaborazione verte sull'analisi dei profili di metilazione dei tumori gastrici con instabilità genetica e sulla caratterizzazione del profilo di espressione di geni della riparazione del DNA con lo scopo di disegnare inibitori specifici dei pathways di riparazione attivati (synthetic lethality). Infine i profili mutazionali dei campioni tumorali verranno identificati attraverso l'analisi simultanea di 238 mutazioni somatiche in 19 oncogeni comunemente mutati nei tumori umani al fine di una caratterizzazione molecolare utilizzabile quale fattore diagnostico /prognostico per una strategia terapeutica personalizzata. A questo scopo verranno utilizzati i campioni disponibili nella Banca Biologica del progetto, opportunamente integrati da una campagna di reclutamento di nuovi casi.

1. Palli D, Saieva C, Gemma S, Masala G, Gomez-Miguel MJ, Luzzi I, D'Errico M, Matullo G, Ozzola G, Manetti R, Nesi G, Sera F, Zanna I, Dogliotti E, Testai E. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms and gastric cancer in a high-risk Italian population. *Int J Cancer*, 2005, 115:284-9.
2. Palli D, Saieva C, Luzzi I, Masala G, Topa S, Sera F, Gemma S, Zanna I, D'Errico M, Zini E, Guidotti S, Valeri A, Fabbrucci P, Moretti R, Testai E, del Giudice G, Ottini L, Matullo G, Dogliotti E, Gomez-Miguel MJ. Interleukin-1 gene polymorphisms and gastric cancer risk in a high-risk Italian population. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100:1941-8.
3. Palli D, Polidoro S, D'Errico M, Saieva C, Guarrera S, Calcagnile AS, Sera F, Allione A, Gemma S, Zanna I, Filomena A, Testai E, Caini S, Moretti R, Gomez-Miguel MJ, Nesi G, Luzzi I, Ottini L, Masala G, Matullo G, Dogliotti E. Polymorphic DNA repair and metabolic genes: a multigenic study on gastric cancer. *Mutagenesis*, 2010, 25:569-75.
4. D'Errico M, de Rinaldis E, Blasi MF, Viti V, Falchetti M, Calcagnile A, Sera F, Saieva C, Ottini L, Palli D, Palombo F, Giuliani A, Dogliotti E. Genome-wide expression profile of sporadic gastric cancers with microsatellite instability. *Eur J Cancer*, 2009, 45:461-9.

5. Simonelli V, D'Errico M, Palli D, Prasad R, Wilson SH, Dogliotti E. Characterization of DNA polymerase beta splicing variants in gastric cancer: the most frequent exon 2-deleted isoform is a non-coding RNA. *Mutat Res*, 2009, 670:79-87.

**2.7.2** E' in essere una collaborazione tra l'UO Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale dell'ISPO e il Dipartimento di Ambiente e Prevenzione Primaria dell'ISS, Reparto di Tossicologia Genetica.

In tale ambito è stata recentemente condotta una indagine sulla predisposizione genetica all'insorgenza del tumore gastrico, con particolare riferimento al profilo di espressione genica e la suscettibilità individuale agli effetti genotossici in soggetti con familiarità per tale neoplasia (1, 2).

Una nuova linea di ricerca riguarda l'influenza di fattori alimentari sulla stabilità genomica. Una prima indagine ha riguardato l'associazione tra nutrienti e lunghezza dei telomeri (3). Ulteriori indagini sono programmate per delucidare le interrelazioni tra abitudini alimentari, status metabolico, profilo epigenetico e stabilità genomica.

1. F.Marcon, D.Palli, A.Zufferli, E.Mazzoli, E.Siniscalchi, F.Sera, C.Saieva, and R.Crebelli (2009) Evaluation of radiation-induced chromosome instability in subjects with a family history of gastric cancer. *Biomarkers* 14: 226-234.

2. Marcon F, Silvestrini F, Siniscalchi E, Palli D, Saieva C, Crebelli R. (2011) Gene expression in response to ionizing radiation and family history of gastric cancer. *Fam Cancer*. 10: 107-118.

3. Marcon F, Siniscalchi E, Crebelli R, Saieva C, Sera F, Fortini P, Simonelli V, and D Palli (2011) Diet-related telomere shortening and chromosome stability. *Mutagenesis* 26, in press.

### **3. Studi di monitoraggio e di integrazione tra vaccinazione HPV e screening per il cervicocarcinoma [Responsabili scientifici: Paola Di Bonito e Stefania Salmaso (ISS) – Francesca Carozzi (ISPO)]**

I papilloma virus (HPV) sono considerati causa necessaria del carcinoma della cervice uterina. La monografia dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) del 2005 ha valutato che esistono sufficienti prove che 13 tipi di HPV (16,18, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 66) sono cancerogeni per la cervice. Recentemente sono stati sviluppati vaccini anti-HPV che proteggono, per quanto riguarda gli HPV ad alto rischio, dal tipo 16 e dal tipo 18, che sono associati a circa il 70% dei casi di cancro cervicale, ma non proteggono, o proteggono parzialmente, contro altri tipi di virus HPV responsabili del restante 30% dei carcinomi. Perciò lo screening cervicale dovrà essere continuato anche per le donne vaccinate per prevenire casi di cancro che sorgano dagli altri tipi oncogenici.

L'Italia è stato il primo Paese europeo ad aver pianificato una strategia di vaccinazione pubblica contro i Papillomavirus umani (HPV) 16/18. Tale vaccinazione produrrà negli anni una progressiva immunizzazione della popolazione con un'auspicabile riduzione sia delle infezioni da parte dei genotipi HPV16 e 18 sia del cancro della cervice. E' logico considerare che l'introduzione della vaccinazione anti-HPV non potrà essere economicamente vantaggiosa senza modificazioni nelle politiche di screening esistenti: allungamento degli intervalli tra i test di screening e probabile modifica del test di screening. I dati raccolti da studi di efficacia dei vaccini forniscono però poche informazioni a questo riguardo, dato che le donne prese in esame negli studi hanno un'età complessiva più bassa e sono screenate molto più intensivamente di quelle coinvolte nei programmi di screening regolari. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a seguito della disponibilità dei vaccini ha costituito un gruppo denominato HPV LABNet per l'analisi e la valutazione degli aspetti laboratoristici legati all'introduzione, follow-up e sorveglianza dei vaccini profilattici per HPV. Gli obiettivi principali di questo gruppo sono promuovere procedure condivise a livello internazionale, contribuire a trasferire le tecnologie laboratoristiche, le metodologie e i protocolli ad altri laboratori all'interno del proprio paese, fornire informazioni sull'uso di standard internazionali per HPV DNA e sierologia, partecipare a controlli di qualità, nonché assicurare il coordinamento con le autorità nazionali di tutti gli aspetti laboratoristici connessi con le malattie da HPV. Il Laboratorio dell'ISPO di Firenze è l'unico laboratorio italiano inviato a partecipare attivamente dal 2007 ai lavori nel gruppo HPV LABNet dell'OMS.

### **3.1. Collaborazione ISS-CNESPS - ISPO [Responsabili scientifici: Stefania Salmaso (ISS) – Francesca Carozzi (ISPO)]**

Il Ministero della Salute Italiano, attraverso il Centro per il Controllo e la prevenzione delle Malattie (CCM), a partire dal 2006-07 ha pianificato e finanziato una serie di studi per preparare l'introduzione della vaccinazione anti HPV e l'uso del test HPV nello screening tra cui :

- Tre studi sulla prevalenza dei tipi di HPV circolanti in Italia
- Uno studio sull'accettabilità del vaccino nelle giovani donne
- Un'analisi indipendente di costo efficacia di diverse strategie di screening e vaccinali mediante un modello markoviano.
- Studi pilota per l'implementazione dello screening basato sull'HPV

Nell'ambito dello studio Pregio, Il laboratorio di Biologia Molecolare dell'ISPO ha coordinato le attività molecolari svolte all'interno del progetto, ottimizzando e uniformando le procedure, la metodologia utilizzata nonché lo stoccaggio dei campioni per l'eventuale genotipizzazione; ha

inoltre messo in atto un programma di controllo di qualità delle analisi molecolari basato sulla circolazione di campioni fra i vari laboratori, secondo le procedure già sperimentate nel trial NTCC. Sono state inoltre centralizzate in ISPO le genotipizzazioni dei campioni provenienti dai centri di Firenze, Napoli, Viterbo, Sulmona, Pescara, Bologna, Imola e Teramo.

### **3.2 Collaborazione ISS-MIPI - ISPO [Responsabili scientifici: Paola di Bonito (ISS) – Francesca Carozzi (ISPO)]**

Il progetto “Studio per la valutazione della efficacia protettiva e dell’impatto della vaccinazione sullo screening per il cervico-carcinoma in Toscana” finanziato da ITT (Istituto Toscano Tumori), basato su un’offerta attiva e gratuita del vaccino a donne nell’età di inizio screening, si propone di valutare l’impatto della vaccinazione sull’attività di screening regolare, la siero prevalenza HPV specifica prima della vaccinazione e al successivo round di screening, la dinamica dell’infezione dopo la vaccinazione, e di comparare lo stato di prevalenza di HPV in campioni cervicali ed in urina per valutare la possibilità di monitorare l’infezione da HPV nelle ragazze più giovani con un metodo non invasivo. I test sierologici all’interno del progetto sono eseguiti da ISPO con la metodologia VLPs-Elisa e sono effettuati in collaborazione con WHO HPV LabNet Regional Reference Laboratory for Europe in Losanna. Attualmente il saggio effettuato con VLPS rappresenta il test di riferimento e viene riportato nel ‘First WHO HPV Laboratory Manual’, alla cui stesura e revisione ha contribuito anche il gruppo di ISPO. Al momento non ci sono saggi sierologici disponibili in commercio per cui la risposta immunitaria anti-hpv può avvalersi solo di test in house e la difficoltà a reperire VLPs di buona qualità rende molto difficile la ricerca in questo settore.

Pertanto, il primo obiettivo che si propone in questo settore della collaborazione ISS-ISPO è la valutazione di un saggio sierologico sviluppato dal gruppo di ISS sugli stessi campioni in cui viene effettuato il test con VLPS. Il saggio si basa in questo caso su proteine ricombinanti espresse in *Escherichia coli* in grado di evidenziare la risposta anticorpale sia dopo l’infezione naturale (1,2) che dopo vaccinazione HPV (dati non pubblicati).

1. Di Bonito P, Grasso F, Mochi S, Accardi L, Donà MG, Branca M, Costa S, Mariani L, Agarossi A, Ciotti M, Syrjänen K, Giorgi C. Serum antibody response to Human papillomavirus (HPV) infections detected by a novel ELISA technique based on denatured recombinant HPV16 L1, L2, E4, E6 and E7 proteins. *Infect Agent Cancer*. 2006 Nov 8;1:6.
2. Giorgi C, Di Bonito P, Grasso F, Mochi S, Accardi L, Donà MG, Branca M, Costa S, Mariani L, Agarossi A, Ciotti M, Syrjänen K; the HPV-PathogenISS group. *Clinical and epidemiological*

correlates of antibody response to human papillomaviruses (HPVs) as measured by a novel ELISA based on denatured recombinant HPV16 late (L) and early (E) antigens. *Infect Agent Cancer*. 2008 Jun 26;3(1):9.

#### **4. Collaborazione ISS-CNESPS - ISPO [Responsabili scientifici: Stefania Salmaso (ISS) – Giuseppe Gorini, Elisabetta Chellini (ISPO)]**

Passi (Progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia) è un sistema di sorveglianza di popolazione portato avanti dalle Regioni con il coordinamento del CNESPS, sui progressi nelle Aziende sanitarie per la salute in Italia. Passi prevede la raccolta di dati sui principali fattori di rischio comportamentali per la salute, tra cui l'abitudine al fumo, e sull'adozione di misure di prevenzione da parte della popolazione adulta tra 18 e 69 anni. Il sistema intende fornire informazioni che possono essere usate dai professionisti della salute che devono progettare, realizzare e valutare interventi in sanità pubblica a livello delle Asl e delle Regioni.

ISPO ha disegnato ed effettuato studi per valutare l'efficacia di interventi per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo, disincentivare l'iniziazione e ridurre l'esposizione a fumo passivo, nonché studi per la valutazione di impatto della legge 3/2003 (legge "Sirchia") e, tramite modelli di simulazione, la valutazione di impatto di politiche per il controllo del tabagismo non ancora implementate in Italia.

ISPO può collaborare alle analisi dei dati di Passi relative all'abitudine al fumo e può dare un contributo nella valutazione di impatto, tramite la raccolta di dati di Passi, di politiche per il controllo del tabagismo.

#### **5. Integrazione delle attività della Regione Toscana sulle biobanche nel quadro nazionale [Responsabili scientifici: Elena Bravo (ISS) – Domenico Palli, Francesca Carozzi (ISPO)]**

##### **5.1 Collaborazione ISS-ISPO sulle Biobanche di popolazione [Responsabili scientifici: Elena Bravo (ISS) - Domenico Palli (ISPO)]**

Il progetto "Costruzione dell'Hub Italiano delle Biobanche di popolazione" (HIBP), coordinato dal Dipartimento BCN dell'ISS e finanziato dal Ccm, si propone di integrare le attività di singole biobanche nazionali di popolazione in un network, con lo scopo di sinergizzare le potenzialità di medicina predittiva e preventiva delle singole strutture e collezioni con una rete di informazione, collaborazione, ed interazione dei patrimoni biologici italiani. Il progetto è stato avviato con la collaborazione di 4 biobanche (membri fondatori), in collaborazione con il network internazionale p3g, e si pone l'obiettivo di integrare il maggior numero di biobanche di popolazione esistenti e operanti in Italia. Il progetto ha attivato già il sito [www.iss.it/hibp](http://www.iss.it/hibp) dove sono dettagliate le attività delle biobanche che già partecipano all'hub.

Pertanto, primo obiettivo che si propone della collaborazione ISS-ISPO è di promuovere l'entrata dell'ISPO e del suo coordinamento della rete EPIC-Toscana nella rete HIBP e di facilitarne la partecipazione anche alle diverse iniziative del progetto HIBP del CCM. Questa collaborazione può



estendersi, infatti, alla partecipazione al progetto pilota che il progetto HIBP sta promuovendo, e alla visibilità per l'ISPO in tutte quelle iniziative in cui l'HIBP è coinvolto ed a un progressivo inserimento anche nei processi decisionali collegiali dell'HIBP.

In particolare, l'UO di Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale dell'ISPO, può diventare membro effettivo del progetto HIBP con la biobanca di popolazione EPIC-Firenze raccolta nell'area fiorentina nell'ambito dello studio prospettico europeo EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition), uno studio di coorte avviato nel periodo 1993-1998, il cui follow-up (anagrafico dello stato in vita, e di incidenza dei tumori e delle principali malattie cronicodegenerative) è tuttora in corso. Il numero totale di partecipanti toscani è di circa 13.500 soggetti, di ambedue i sessi, di età all'arruolamento compresa tra 35 e 64 anni, residenti prevalentemente nelle provincie di Firenze e Prato. Per ciascun soggetto (dopo la firma di un consenso informato) sono state raccolte dettagliate informazioni individuali (dati anagrafici, misure antropometriche, pressione arteriosa e polso periferico, abitudini alimentari e di stile di vita mediante specifici questionari standardizzati), un prelievo di sangue periferico (aliquotato nei suoi componenti principali e stoccato in azoto liquido). E' in fase di progettazione il richiamo di una parte della coorte con l'obiettivo di aggiornare le abitudini alimentari e di stile di vita, e di raccogliere un nuovo campione di sangue a distanza di circa 15-20 anni dalla prima raccolta. Restano da definire in dettaglio le modalità di partecipazione di EPIC-Firenze al progetto HIBP in particolare in riferimento ai principi di collaborazione ed interazione delle biobanche coinvolte, le modalità di utilizzo dei dati individuali ed, eventualmente, dei campioni biologici di EPIC all'interno di HIBP e nell'ambito di futuri specifici progetti la cui validità e fattibilità dovrebbe essere oggetto di specifica valutazione da parte di un gruppo di esperti del settore della Epidemiologia Molecolare. La coorte EPIC Firenze fa parte del consorzio EPIC sia a livello italiano (con altri 4 centri partecipanti) che europeo (in totale 10 paesi) ed è in corso un dibattito approfondito sulla possibilità di una adesione collettiva del consorzio. Anche a livello toscano si sta discutendo della costituzione di un nodo regionale della rete.

## **5.2. Collaborazione ISS-ISPO sulla partecipazione della biobanca oncologica ISPO a BBMRI [Responsabili scientifici: Elena Bravo (ISS) - Francesca Carozzi (ISPO)]**

L'ISS, ha istituito il Nodo nazionale dell'infrastruttura di ricerca europea BBMRI (BBMRI-IT), con il mandato del Ministro della Salute di avviare una serie di iniziative volte al coordinamento della partecipazione delle biobanche di ricerca italiane al costruendo consorzio europeo con autonomia giuridica BBMRI-ERIC. In questo consorzio ERIC sono i governi degli stati membri, in base alle

priorità delineate dalle roadmap nazionali, a decidere di aderire al consorzio e garantirne la sostenibilità economica, e sono i Nodi nazionali a coordinare la partecipazione delle biobanche.

Pur non essendo, al momento, corrisposto al Nodo, un finanziamento dedicato, in questo primo anno di attività il Nodo, oltre a rappresentare scientificamente l'Italia nelle riunioni europee, ha avviato una serie di attività tra le più varie e sono riportate sul sito del Nodo: [www.bbmri-eric.it](http://www.bbmri-eric.it).

In campo oncologico, l'importanza e la necessità di raggiungere questi obiettivi per l'ISS con le Regioni è sottolineata nel programma nazionale della ricerca 2011-2013. Il documento sottolinea l'importanza delle biobanche oncologiche nella pratica clinica e di ricerca e rimarca l'esigenza di una normativa regionale e nazionale che, tra l'altro, razionalizzi e riduca i costi di queste strutture.

E' quindi un'occasione unica quella di stabilire una collaborazione tra ISS e la biobanca oncologica dell' ISPO della Regione Toscana al fine di raggiungere gli obiettivi che sono in linea con i piani regionali, nazionali ed europei di sviluppo tecnico ed economico. L'applicazione per il consorzio BBMRI-ERIC alla Commissione europea (e quindi la adesione degli stati membri) è prevista per dicembre 2011.

Aree di collaborazione che sono state discusse nell'ambito dell'incontro tecnico e che dovranno essere approfondite con l'obiettivo di rendere operativa la collaborazione tra i due Istituti, riguardano a) il progetto di sviluppo e collaborazione per la gestione delle biobanche nel quadro della collaborazione Europea coordinata da ISS per l'Italia (BBMRI) e b) la ricerca e valutazione relativa a marcatori biomolecolari di anticipazione diagnostica e di aggressività in campo di diagnosi precoce. Su questi due temi verrà promosso uno specifico approfondimento delle potenzialità di collaborazioni di ricerca sulla base di proposte dei ricercatori interessati.

## **6. Collaborazione operativa relativa alle funzioni nazionali di ISPO [Responsabili scientifici: Stefania Salmaso (ISS) – Marco Zappa e Emanuele Crocetti (ISPO)]**

Due attività di rete nazionale sono affidate a ISPO e sono realizzate per conto del CCM –Ministero della salute:

**6.1** L'Osservatorio Nazionale Screening (Azione Centrale del PNP), una iniziativa del Ministero della Salute, che coordina il monitoraggio della rete dei programmi di screening in Italia e che ha già attiva collaborazione nell'ambito dello studio PASSI.

**6.2** La Banca Dati AIRTUM che raccoglie e aggiorna i dati della rete dei registri tumori Italiani e che è realizzata da ISPO per conto dei Registri Tumori Italiani. La collaborazione tra Registri Tumori e CNESPS è pluriennale e ha sempre visto una positiva collaborazione tra AIRTUM e ISS, peraltro regolata in una Convenzione tra l'associazione e l'ISS.

## CONCLUSIONI

I due Istituti sono impegnati a valutare periodicamente l'andamento delle collaborazioni nelle diverse aree di ricerca, a valutare lo sviluppo delle attività e dei progetti e a favorire la possibilità di accedere a finanziamenti e incrementare la partecipazione a progetti di ricerca comuni.

Ogni anno verrà prodotto un rapporto sulle attività collaborative e sulle pubblicazioni ove siano rappresentati autori dei due Istituti.

I due Istituti si impegnano nell'ambito delle collaborazioni attivate e di altre eventualmente emergenti a procedere a meccanismi di coinvolgimento dei propri ricercatori valorizzando la possibilità di integrare le rispettive competenze.

In particolare si ritiene importante favorire lo sviluppo di modalità concordate di gestione relativamente alle tematiche oggetto della collaborazione ISS- ISPO di azioni di sanità pubblica che riguardano il territorio della Regione Toscana, facilitando il coordinamento e l'identificazione in ISPO dell'interlocutore tecnico professionale per quei temi che sono oggetto della collaborazione.