

# Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

**Il ruolo dell'infiammazione in oncologia:  
il Corso dell'Associazione A\_IATRIS**

**Cellule staminali tumorali:  
un filo rosso tra ricerca, clinica e sanità**

**Il Progetto MA.NU.AL. - Disturbi della NUtrizione  
e dell'ALimentazione: la MAppatura territoriale  
dei centri dedicati alla cura in supporto  
alle Azioni Centrali del Ministero della Salute**



**Decalogo Coronavirus**  
Dieci comportamenti da seguire

## SOMMARIO

### Gli articoli

|   |    |
|---|----|
| Il ruolo dell'infiammazione in oncologia:<br>il Corso dell'Associazione A_IATRIS.....   | 3  |
| Cellule staminali tumorali:<br>un filo rosso tra ricerca, clinica e sanità .....  | 7  |
| Il Progetto MA.NU.AL. - Disturbi della NUtrizione e dell'ALimentazione:<br>la MAppatura territoriale dei centri dedicati alla cura<br>in supporto alle Azioni Centrali del Ministero della Salute ..... | 11 |

### Le rubriche

|  |    |
|--|----|
| Nello specchio della stampa.<br>Illustrati i risultati del Sistema di sorveglianza<br>sui determinanti della salute nella prima infanzia ..... | 15 |
| Presentata la prima indagine ISS sui consulenti familiari .....  | 15 |
| News. Audizione dell'ISS su violenza e abuso sui minori .....  | 16 |
| News. Decalogo coronavirus. Dieci comportamenti da seguire .....   | 18 |

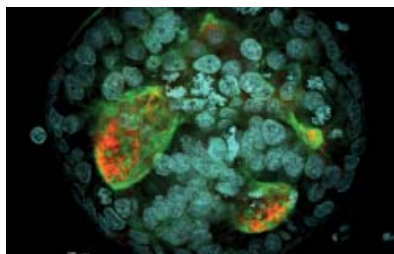


L'Associazione A\_IATRIS  
ha organizzato un Corso sullo sviluppo  
di nuove strategie diagnostiche  
per identificare  
nuovi biomarcatori oncologici

pag. 3

Laboratori dell'ISS  
sono costantemente impegnati  
nello studio delle cellule staminali tumorali  
e nell'identificazione di nuove strategie  
di prevenzione delle recidive tumorali

pag. 7



Il Progetto MA.NU.AL. ha l'obiettivo  
di fornire una mappatura  
in costante aggiornamento  
delle strutture pubbliche nazionali  
che si dedicano ai disturbi della nutrizione  
e dell'alimentazione

pag. 11



La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

### L'Istituto Superiore di Sanità

è il principale istituto di ricerca italiano  
nel settore biomedico e della salute pubblica.  
Promuove e tutela la salute pubblica nazionale  
e internazionale attraverso attività di ricerca,  
sorveglianza, regolazione, controllo, prevenzione,  
comunicazione, consulenza e formazione.

#### Dipartimenti

- Ambiente e salute
- Malattie cardiovascolari, endocrino-metaboliche e invecchiamento
- Malattie infettive
- Neuroscienze
- Oncologia e medicina molecolare
- Sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria

#### Centri nazionali

- Controllo e valutazione dei farmaci
- Dipendenze e doping
- Eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure
- Health technology assessment
- Malattie rare
- Prevenzione delle malattie e promozione della salute
- Protezione dalle radiazioni e fisica computazionale
- Ricerca su HIV/AIDS
- Ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci
- Salute globale
- Sostanze chimiche
- Sperimentazione e benessere animale
- Tecnologie innovative in sanità pubblica
- Telemedicina e nuove tecnologie
- Sangue
- Trapianti

#### Centri di riferimento

- Medicina di genere
- Scienze comportamentali e salute mentale

#### Organismo notificato

*Legale rappresentante e Presidente  
dell'Istituto Superiore di Sanità:*

Silvio Brusaferrò

*Direttore responsabile:* Paola De Castro

*Comitato scientifico, ISS:* Barbara Caccia,  
Paola De Castro, Loredana Ingrosso, Cinzia Marianelli,  
Luigi Palmieri, Anna Maria Rossi, Maria Teresa Tebano,  
Emanuela Testai, Vito Vetrugno, Ann Zeuner

*Redattore capo:* Paola De Castro

*Redazione:* Anna Maria Rossi, Giovanna Morini

*Progetto grafico:* Alessandro Spurio

*Impaginazione e grafici:* Giovanna Morini

*Fotografia:* Antonio Sesta, Luigi Nicoletti

*Distribuzione:* Patrizia Mochi, Sandra Salinetti,  
Silvia Negrola

*Redazione del Notiziario*

Servizio Comunicazione Scientifica

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

e-mail: pubblicazioni@iss.it

Iscritto al n. 475 del 16 settembre 1988 (cartaceo)

e al n. 117 del 16 maggio 2014 (online)

Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2020

Numero chiuso in redazione il 27 febbraio 2020



Stampato in proprio

# IL RUOLO DELL'INFIAMMAZIONE IN ONCOLOGIA: IL CORSO DELL'ASSOCIAZIONE A\_IATRIS



Egidio Iorio<sup>1</sup>, Chiara De Nuccio<sup>2</sup>, Franca Moretti<sup>2</sup> e Rossella Canese<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Servizio Tecnico-Scientifico Grandi Strumentazioni e Core Facilities, ISS  
<sup>2</sup>Servizio Tecnico-Scientifico Coordinamento e Supporto alla Ricerca, ISS

**RIASSUNTO** - Gli studi sull'infiammazione stanno assumendo un ruolo sempre più centrale in oncologia. Nuovi farmaci diretti verso bersagli tumorali potenziano il sistema immunitario del paziente. D'altro canto, l'infiammazione cronica può favorire lo sviluppo del tumore. Cruciale è quindi lo sviluppo di nuove strategie diagnostiche e prognostiche che identifichino nuovi biomarcatori in grado di distinguere la progressione tumorale dalla risposta alla terapia. In questo contesto si muove l'Associazione A\_IATRIS (Italian Advanced Translational Research Infrastructure) con il Corso "Biomarcatori e Tecniche di Diagnostica per Immagini nella Valutazione dell'Infiammazione in Oncologia" tenutosi a Roma nel febbraio 2019 e che vedrà una seconda edizione ad Aviano nel febbraio 2020.

**Parole chiave:** marker biologici; infiammazione; neoplasie

**SUMMARY** (*The role of inflammation in oncology: the course of the A\_IATRIS Association*) - Inflammation studies are playing an increasingly central role in oncology. New tumor targeted drugs enhance the patient's immune system. On the other hand, chronic inflammation can help tumor growth. The development of new diagnostic and prognostic strategies that identify new biomarkers able to distinguish tumor progression from response to therapy is therefore crucial. In this context, the Association A\_IATRIS organised the course "Biomarkers and diagnostic imaging techniques in the evaluation of inflammation in oncology" held in Rome last February and which will see a second edition next February in Aviano.

**Key words:** biomarkers; inflammation; cancer

franca.moretti@iss.it

**N**egli ultimi anni gli studi sull'infiammazione stanno assumendo un ruolo sempre più centrale in oncologia sia per necessità diagnostiche sia nell'ottica di nuove prospettive terapeutiche.

In questo contesto appare molto promettente lo sviluppo di farmaci diretti verso bersagli tumorali specifici in grado di potenziare il sistema immunitario del paziente. Con l'avvento di questi nuovi farmaci diventa sempre più cruciale la necessità di sviluppare nuove strategie diagnostiche e prognostiche per l'identificazione dei pazienti che potrebbero trarne beneficio. Lo sviluppo della medicina di precisione è in parte dovuto agli incredibili progressi nelle tecnologie degli ultimi due decenni, che hanno portato sia a un sostanziale aumento della conoscenza della biologia

del tumore, che alla disponibilità di biomarcatori relativi ai meccanismi molecolari e cellulari coinvolti nella progressione tumorale e nella risposta alla terapia (1).

## Ruolo dei biomarcatori

Oggi per "biomarcatore" si intende una *caratteristica che viene oggettivamente misurata e valutata come indicatore di normali processi biologici, processi patogeni o risposte farmacologiche a un intervento terapeutico* (2). L'integrazione di tutte le informazioni molecolari, cellulari, di imaging, aspetti clinici e demografici che caratterizzano il biomarcatore sono utili per identificare le caratteristiche genotipiche e fenotipiche relative al tumore del singolo paziente. ▶

Numerosi studi hanno dimostrato che l'infiammazione cronica può favorire la genesi del tumore, la sua progressione e la sua capacità di generare metastasi. D'altra parte, anche il tumore stesso può scatenare una risposta infiammatoria creando processi infiammatori e tumorali interconnessi.

In questo contesto diversi studi hanno riportato che alcuni componenti dei tumori possono essere estrusi nel flusso sanguigno e in altri fluidi corporei, e identificati nelle biopsie liquide: DNA tumorale circolante (ctDNA), cellule tumorali circolanti (CTC) o microRNA circolanti (miRNA). Questi biomarcatori circolanti possono essere utilizzati per rivelare il tumore nelle fasi iniziali, per monitorare la progressione del tumore e per rilevare la ricaduta del tumore con un approccio minimamente invasivo. Inoltre, l'accumulo di big data derivanti da approcci multi-OMICS, che vanno dalla genomica alla metabolomica, offrono un'opportunità unica per la scienza della biologia dei sistemi permettendo di rivelare la complessità delle cellule tumorali e le loro interazioni con il microambiente. In futuro, un approccio basato sulla biologia dei sistemi dopo un'opportuna standardizzazione di dati sperimentali e modelli computazionali potrebbe prevedere meglio i cambiamenti fenotipici delle cellule tumorali e le loro interazioni in seguito a trattamenti antitumorali (3, 4).



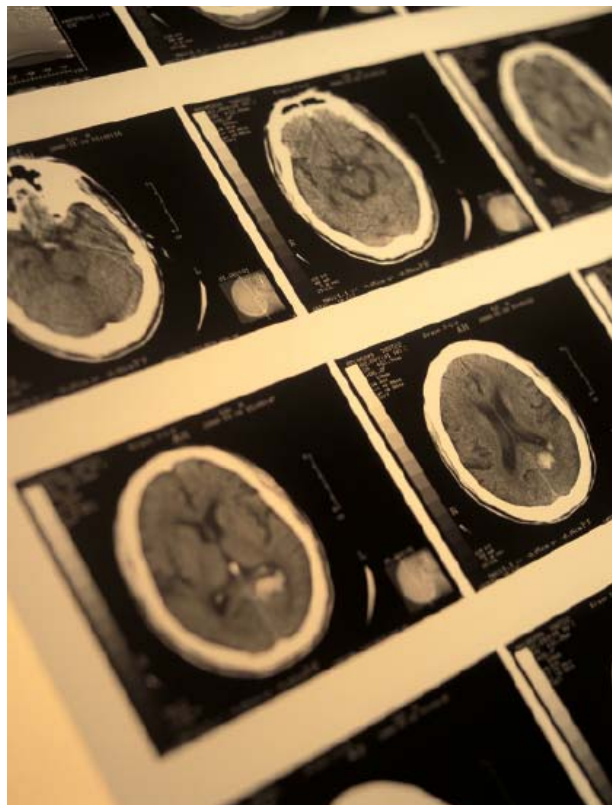
Nonostante i progressi compiuti sia nello sviluppo di nuove tecnologie che nell'utilizzo di diverse matrici biologiche, sono stati effettivamente tradotti in pratica clinica pochi biomarcatori (5, 6). C'è dunque un "gap" tra la ricerca sui biomarcatori e le sue applicazioni cliniche. Questo divario potrebbe essere parzialmente colmato da valutazioni critiche sulla scelta appropriata dei marker tumorali e sullo sviluppo di appropriate linee guida basate sull'evidenza dei loro benefici clinici.

I microambienti tumorali contengono differenti cellule infiammatorie e mediatori che possono essere considerati dei biomarcatori per la diagnosi precoce e lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative. Il microambiente tumorale può favorire o sfavorire la progressione del cancro a causa della presenza di cellule stromali, maligne, immunitarie ed endoteliali. A seconda del loro stato di polarizzazione, diversi sottogruppi di leucociti possono avere una funzione pro o antitumorale attraverso la secrezione di citochine, chemochine o fattori di crescita. Studiare la complessa interazione tra il microambiente tumorale e il sistema immunitario, può permettere la scoperta di nuovi bersagli biologici per l'identificazione del processo infiammatorio o il monitoraggio e il trattamento del tumore.

## Ruolo dell'imaging

L'ipossia tumorale è presente in molti tipi di cancro e ha un valore prognostico e predittivo sia per la radioterapia che per la chemioterapia (7). L'ipossia nel cancro è stata associata a fenotipi tumorali aggressivi che sono caratterizzati da rapida progressione, resistenza al trattamento e scarsa prognosi. L'eterogeneità intratumorale delle regioni ipossiche rappresenta anche una sfida per la pratica clinica in oncologia. La quantificazione delle regioni ipossiche in diversi tipi di cancro utilizzando biomarcatori funzionali basati sull'imaging consente la personalizzazione del trattamento (8).

Numerosi studi indicano che una diminuzione del pH extracellulare induce la diffusione delle cellule tumorali attraverso i vasi sanguigni e linfatici peggiorando la prognosi a lungo termine dei pazienti con tumore (9). Questa acidosi extracellulare risultante da aumentati livelli di metaboliti acidi induce un fenotipo più aggressivo, quale l'aumento dell'invasione e della capacità metastatica, chemio-



resistenza e inibizione della risposta immunitaria antitumorale (10). I meccanismi molecolari responsabili di questa riprogrammazione metabolica che si verifica durante l'acidosi rappresentano nuovi bersagli terapeutici.

Nelle ricerche più innovative volte a migliorare la diagnosi e la prognosi dei pazienti, i parametri di imaging sono integrati con biomarcatori molecolari. È quindi auspicabile una più stretta integrazione dell'imaging con i relativi campi biomedici e la creazione di grandi database clinici integrati e condivisibili (11) nonché la creazione di banche di immagini per fornire un ampio set di dati per analisi di radiomica.

Un interessante supporto per i patologi può derivare anche dallo sviluppo della tecnologia di imaging multispettrale *ex vivo* per visualizzare diversi biomarcatori (fino a sei) nello stesso campione (12). Con questa tecnologia è possibile identificare non solo le cellule tumorali, le cellule immunitarie, le cellule stromali e le cellule endoteliali, ma anche l'espressione di alcune molecole (ad esempio, il recettore inibitorio della morte cellulare programmata, PD-1), che sono specifici dei linfociti infiltranti il tumore *in situ* e potrebbero essere predittivi dell'esito clinico in diversi tumori.

## L'Associazione A\_IATRIS

In questo contesto si colloca un'importante iniziativa dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con l'Associazione A\_IATRIS (Italian Advanced Translational Research Infrastructure). L'Associazione rappresenta il nodo italiano dell'Infrastruttura europea EATRIS-ERIC (European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine - European Research Infrastructure Consortium), l'infrastruttura di ricerca dedicata alla medicina traslazionale.

A\_IATRIS, formata da 21 istituti italiani di eccellenza e coordinata dall'ISS, si prefigge di rispondere a una delle esigenze primarie del Paese nel campo della salute, ovvero di trasferire velocemente le nuove conoscenze della ricerca biomedica dal laboratorio al letto del paziente, razionalizzando e potenziando l'utilizzo delle risorse umane ed economiche disponibili, e generando nuove e migliori opportunità in termini di ritorno economico e di competitività per il Paese.

## L'attività di formazione

Nell'ambito delle attività di formazione, le Piattaforme Biomarcatori e Imaging & Tracer dell'Associazione A\_IATRIS hanno promosso l'organizzazione del Corso "Biomarcatori e Tecniche di Diagnostica per Immagini nella Valutazione dell'Infiammazione in Oncologia", che si è tenuto il 22 febbraio 2019 presso l'ISS. ▶



Il Corso, integrando le conoscenze e le competenze delle due Piattaforme (Biomarcatori, Imaging & Tracer), ha messo in evidenza lo stato dell'arte delle più avanzate tecnologie oggi disponibili, le prospettive dei biomarcatori in oncologia e il contributo della diagnostica per immagini al fine di migliorare il percorso diagnostico e il follow-up terapeutico.

L'obiettivo del Corso è stato quello di fornire agli accademici, medici e ricercatori, le conoscenze dei principali biomarcatori oncologici e le loro prospettive di sviluppo, le capacità per valutare le metodologie e la performance diagnostica dei marcatori in relazione alle caratteristiche della patologia e, infine, le conoscenze relative alle tecniche avanzate di imaging.

Pur senza pretesa di essere esaustivo, il Corso ha voluto trattare questi aspetti fondendo due diversi punti di vista, quello dei biomarcatori e quello dell'imaging, ritenendo di portare a una visione più ampia e a prospettive nel trattamento personalizzato del cancro.

Questo approccio originale è stato molto gradito dai partecipanti al Corso e gli argomenti trattati sono stati giudicati di grande importanza per la formazione del personale del Servizio Sanitario Nazionale (l'analisi dei questionari di gradimento



ha riportato un tasso di gradimento del 97%). Allo stesso tempo, il Corso ha risposto agli obiettivi formativi prefissati dall'Associazione A\_IATRIS e, sulla base del successo ottenuto, si è deciso di organizzare la seconda edizione del Corso, che si terrà presso il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano il 20 febbraio 2020. ■

#### Dichiarazione sui conflitti di interesse

*Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.*

#### Riferimenti bibliografici

1. Saracci R. Epidemiology in wonderland: Big Data and precision medicine. *Eur J Epidemiol* 2018;33:245-57.
2. Khleif SN, Doroshow JH, Hait WN. AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative consensus report: advancing the use of biomarkers in cancer drug development. *Clin Cancer Res* 2010; 16:3299-3318.
3. Seyhan AA, Carini C. Are innovation and new technologies in precision medicine paving a new era in patients centric care? *J Transl Med* 2019;17:114.
4. Vandenbrouck Y, Christiany D, Combes F, et al. Bioinformatics tools and workflow to select blood biomarkers for early cancer diagnosis: an application to pancreatic cancer. *Proteomics* 2019:e1800489.
5. Olivier M, Asmis R, Hawkins GA, et al. The need for multi-omics biomarker signatures in precision medicine. *Int J Mol Sci* 2019;20(19):4781.
6. Zou J, Wang E. Cancer biomarker discovery for precision medicine: new progress. *Curr Med Chem* 2019; 26(42):7655-71.
7. Forster JC, Marcu LG, Bezak E. Approaches to combat hypoxia in cancer therapy and the potential for in silico models in their evaluation. *Phys Med* 2019;64:145-56.
8. Mapelli P, Zerbetto F, Incerti E, et al. 18F-FAZA PET/CT hypoxia imaging of high-grade glioma before and after radiotherapy. *Clin Nucl Med* 2017;42: e525-6.
9. Thews O, Riemann A. Tumor pH and metastasis: a malignant process beyond hypoxia. *Cancer Metastasis Rev* 2019;38:113-29.
10. Pillai SR, Damaghi M, Marunaka Y, et al. Causes, consequences, and therapy of tumors acidosis. *Cancer Metastasis Rev* 2019;38: 205-22.
11. Weaver O, Leung JWT. Biomarkers and imaging of breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2019;210:271-8.
12. Lim JCT, Yeong JPS, Lim CJ, et al. An automated staining protocol for seven-colour immunofluorescence of human tissue sections for diagnostic and prognostic use. *Pathology* 2018;50:333-41.

## CELLULE STAMINALI TUMORALI: UN FILO ROSSO TRA RICERCA, CLINICA E SANITÀ



Ann Zeuner, Maria Laura De Angelis, Rachele Rossi e Federica Francescangeli  
Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare, ISS

**RIASSUNTO** - Nel cancro esistono delle cellule staminali tumorali (CST) dotate di particolare adattabilità e resistenza alle terapie. Queste cellule possono entrare in uno stato silente in cui rimangono inattive per anni per poi rigenerare una malattia più aggressiva. L'esistenza delle CST è di grande importanza per i pazienti sopravvissuti a una diagnosi di tumore, i quali rappresentano una percentuale sempre più consistente della popolazione e necessitano di nuove strategie sanitarie in grado di prevenire la ricomparsa della malattia. Studiare le CST e identificare nuovi modi per prevenire le recidive tumorali rappresenta una priorità per migliorare la salute pubblica negli anni futuri.  
**Parole chiave:** cancro; salute pubblica; metastasi

**SUMMARY** (*Cancer stem cells: a red thread through research, clinics and health*) - Cancer stem cells are found in many tumors and are characterized by an extreme plasticity and therapy resistance, being responsible for tumor recurrence many years after diagnosis. A common thread links cancer stem cells with patients surviving after a diagnosis of cancer, who represent a continuously increasing part of the population and require dedicated strategies in order to prevent disease recurrence. Research on cancer stem cells and development of new strategies to prevent cancer recurrence are primary goals to improve the future of public health.

**Key words:** cancer; public health; metastasis

ann.zeuner@iss.it

Secondo una leggenda popolare cinese ogni persona porta fin dalla nascita un invisibile filo rosso legato al mignolo della mano sinistra, che lo lega alla propria anima gemella. Allo stesso modo, la ricerca è collegata attraverso un filo immaginario alla possibilità di migliorare la vita dei pazienti sia a livello individuale che a livello collettivo. I fili rossi che collegano la ricerca alla salute dei cittadini sono numerosi, ma in questo articolo ne seguiremo uno in particolare, rappresentato da una peculiare popolazione di cellule tumorali denominate cellule staminali tumorali (CST). Identificate vent'anni fa nelle leucemie e successivamente in molti altri tumori, le CST sono cellule capaci di rigenerarsi indefinitamente, di sopravvivere alle terapie e di generare metastasi in altri distretti corporei (1).

I laboratori di ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità studiano le CST da circa quindici anni e hanno scoperto per la prima volta le cellule staminali

nei tumori del colon-retto e del polmone, ampliando successivamente gli studi anche ad altri tumori (2, 3). Negli anni seguenti, l'Istituto ha ospitato una biobanca di CST di tumori intestinali e ha pubblicato numerosi studi sugli aspetti biologici e clinici di queste cellule, ponendosi all'avanguardia in quest'area di ricerca (4-7).

### Le cellule staminali e le nuove sfide della ricerca sul cancro

La ricerca sulle CST ha avuto un momento di grande slancio alimentato dal concetto che l'eliminazione selettiva di queste cellule (considerate le madri di tutte le cellule tumorali) avrebbe portato all'estinzione del tumore stesso. Tuttavia, l'avanzamento delle conoscenze nel campo delle CST ha rivelato una realtà molto più complessa del previsto ed evidenziato i ▶



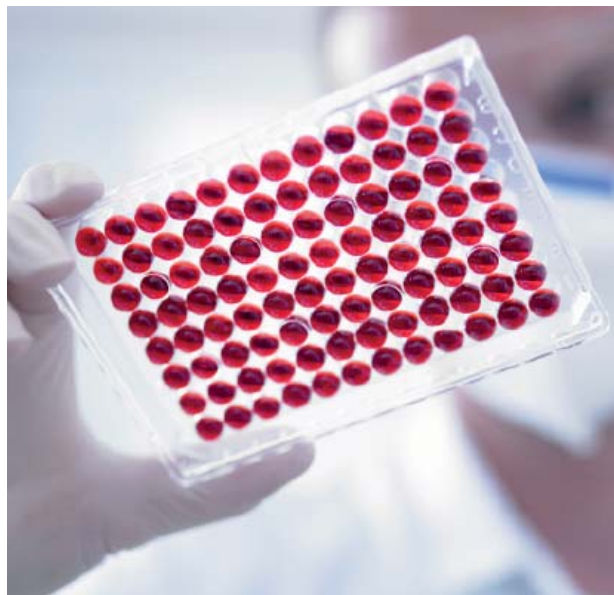
limiti sia delle ipotesi che dei modelli sperimentali inizialmente a disposizione degli scienziati. A ciò si è aggiunto il fatto che le sperimentazioni cliniche di agenti farmacologici “anti-staminali tumorali” hanno finora dato risultati piuttosto deludenti, sottolineando la necessità di sviluppare nuove teorie, modelli e approcci clinici in grado di affrontare più efficacemente la capacità rigenerativa dei tumori (8, 9).

A questo proposito, negli anni più recenti è emerso che le CST non rappresentano un'entità statica, ma una condizione transitoria che può essere acquisita e persa più volte da cellule tumorali diverse (8, 10). Lo stato staminale di una cellula tumorale dipende in parte da fluttuazioni dell'espressione genica, che avvengono in modo casuale o stocastico. Ma è anche fortemente determinato da fattori (micro)ambientali come la disponibilità di ossigeno o sostanze nutritive, la vicinanza a particolari cellule di supporto (che formano la nicchia staminale), l'azione del sistema immunitario, la presenza di terapie antitumorali o di altre sostanze capaci di influenzare la crescita tumorale (11).

Una delle caratteristiche fondamentali delle CST è una estrema diversificazione delle strategie di sopravvivenza, unita a una grande adattabilità. Infatti all'interno di un singolo tumore le CST, a dispetto del fatto di avere lo stesso profilo genetico, si trovano in stati

funzionali molto diversi. Gli stati alternativi in cui si possono trovare le CST includono proliferazione/quiescenza, stato epiteliale o mesenchimale, metabolismo basato sulla glicolisi o sulla fosforilazione ossidativa, presenza/assenza di marcatori proteici. In realtà, anche il concetto di “stati alternativi” si sta progressivamente sgretolando di fronte all'osservazione che le CST non compiono uno switch tra uno stato e l'altro, ma occupano l'intera gamma di possibilità ibride tra una configurazione e il suo opposto, diversificando enormemente le possibilità di adattamento (8, 12).

Non solo le CST si trovano in una molteplicità di stati che rendono difficile il loro riconoscimento e soprattutto il targeting farmacologico, ma sono in grado di rispondere prontamente a qualsiasi variazione ambientale grazie a una maggiore plasticità rispetto alle cellule tumorali non-staminali. In risposta a nuove condizioni ambientali le CST modificano velocemente il loro assetto molecolare attraverso modificazioni epigenetiche che comprendono l'adattamento metabolico e la modulazione di sequenze regolatorie non codificanti (microRNA, piRNA, long-noncoding RNA, elementi trasponibili). La capacità delle CST di rispondere a cambiamenti ambientali con variazioni epigenetiche (e solo in un secondo tempo con mutazioni genetiche, che possono insorgere per esempio in seguito a una esposizione prolungata a un farmaco) rende queste cellule estremamente versatili e pronte a fronteggiare le aggressioni esterne in tempi rapidissimi (8, 13).

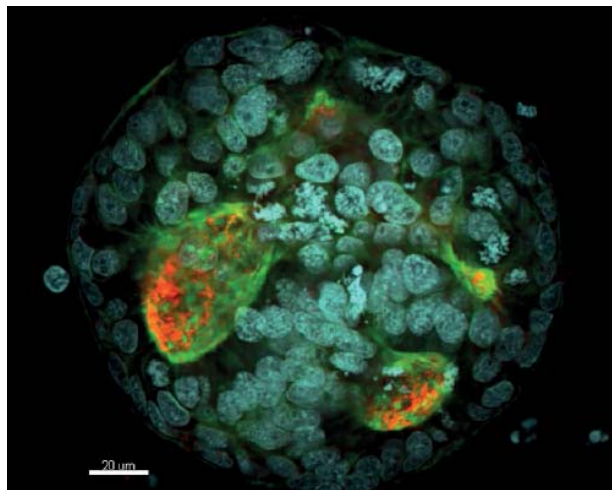




## Cellule staminali tumorali quiescenti: il nemico silenzioso

Fra le strategie di sopravvivenza messe in atto dalle CST, una delle più efficaci è la quiescenza o dormienza. Si tratta di uno stato in cui la cellula non si divide attivamente, ma riduce le attività relative alla proliferazione e alla biosintesi e adotta una strategia metabolica che le permette di sopravvivere in presenza di quantità limitate di ossigeno e di sostanze nutritive. Allo stesso tempo, la cellula staminale quiescente incrementa le sue capacità difensive, aumentando l'espressione di fattori di sopravvivenza che la proteggono da aggressioni esterne. Le CST quiescenti risultano estremamente utili alla sopravvivenza del tumore, e infatti si ritrovano in tutte le fasi principali della malattia (8).

In primo luogo le CST quiescenti si trovano nei tumori primari: negli anni addietro sono state identificate nei tumori della mammella, del pancreas e dell'ovaio, nel glioblastoma e nel melanoma (8). Recentemente il nostro team ha rivelato l'esistenza di CST quiescenti nel tumore del colon-retto, riuscendo per la prima volta a caratterizzare i segnali intracellulari attivi all'interno di queste cellule e i principali fattori responsabili della loro sopravvivenza (Figura) (14). Le CST quiescenti presenti nei tumori primari hanno la capacità di sopravvivere alle terapie antitumorali e riformare un tumore nello stesso luogo anche a distanza di molti anni.



**Figura** - Cellule staminali di tumore del colon (colorate in verde brillante) in un modello di coltura tridimensionale. Cortesia di Michele Signore (ISS)

Uno dei problemi più rilevanti collegati alle CST è rappresentato dalla loro capacità migratoria, grazie alla quale possono staccarsi attivamente dal tumore, entrare nel circolo sanguigno e stabilirsi in altri distretti corporei adatti allo sviluppo di metastasi. Una volta giunte nei siti pre-metastatici le CST creano una nicchia adatta a soddisfare i loro bisogni, sfruttando le proprietà delle cellule locali e talvolta usurpando la nicchia delle staminali appartenenti al tessuto stesso. Le CST insediate nei siti pre-metastatici rimangono per un periodo di lunghezza variabile nello stato quiescente, che le rende più resistenti e le aiuta a eludere le difese immunitarie (8, 15).

## CST quiescenti e recidive tumorali: nuovi concetti di prevenzione e implicazioni per la salute pubblica

L'esistenza di CST quiescenti, che possono rimanere nascoste in vari organi o tessuti anche dopo la rimozione chirurgica del tumore, ha importanti implicazioni per i ricercatori, per i medici e soprattutto per i pazienti che vivono dopo una diagnosi di cancro. Questi ultimi sono aumentati da 2 milioni e 244 mila nel 2006 a quasi 3 milioni e mezzo nel 2019 e rappresentano il 5,3% dell'intera popolazione italiana (16). È quindi evidente la necessità di comprendere a fondo i meccanismi che regolano la quiescenza delle CST e di sviluppare nuove strategie per prevenirne la riattivazione e la conseguente formazione di metastasi. Le strategie che potrebbero essere messe in atto per diminuire il rischio di recidiva nei pazienti sopravvissuti a un tumore sono strettamente collegate alla conoscenza delle CST quiescenti e alla possibilità di interferire con i loro processi vitali. Una strategia terapeutica è rappresentata da farmaci in grado di eliminare direttamente le CST quiescenti o di prolungare lo stato di quiescenza. Alcune terapie antitumorali attualmente in uso si basano su questo principio, come la terapia ormonale utilizzata per i tumori ormono-sensibili del seno o della prostata. Altri farmaci in grado di prolungare la quiescenza delle CST sono in fase di sperimentazione pre-clinica o clinica (8, 13).

La capacità delle CST di riattivarsi e di dar luogo a recidive sembra collegata anche a fattori relativi allo stile di vita, che influenzano fortemente la qualità del microambiente tumorale in termini di ossigenazione, acidità, presenza di stimoli infiamma- ▶



tori e accessibilità da parte delle cellule immunitarie. Un'alimentazione sana e naturale insieme ad attività fisica e riduzione dello stress hanno dimostrato di ridurre l'incidenza di recidive nel tumore della mammella (7). Nei tumori intestinali è stato dimostrato che le CST sono particolarmente sensibili alle sostanze presenti negli alimenti, e pertanto l'alimentazione può influire significativamente sulla comparsa della malattia, sulla progressione e sulla risposta alle terapie (17).

Le nuove scoperte nel campo delle CST pongono nuove sfide alla ricerca e terapia dei tumori, ma anche alla sanità pubblica. Il concetto di prevenzione dei tumori si estende dalla necessità di evitare la malattia alla necessità di convivere con essa, ma allo stesso tempo di impedire che si manifesti in modo letale. Alcuni dei tumori più diffusi tra la popolazione come il cancro della prostata o della mammella possono rimanere silenti per decenni, nel corso dei quali è probabilmente possibile mettere in atto strategie preventive adatte a prolungare la dormienza della malattia. Un obiettivo primario della ricerca sanitaria è pertanto quello di identificare nuove strategie di prevenzione specificamente adatte a impedire la ricomparsa della malattia. Mantenere vivo il filo rosso che collega chi studia la malattia, chi la cura e chi la vive è fondamentale per realizzare questo obiettivo. ■

#### Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

#### Riferimenti bibliografici

1. Kreso A, Dick JE. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell* 2014;14(3):275-91.
2. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007;445(7123):111-5.
3. Eramo A, Lotti F, Sette G, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death Differ* 2008;15(3):504-14.
4. Zeuner A, Todaro M, Stassi G, et al. Colorectal cancer stem cells: from the crypt to the clinic. *Cell Stem Cell* 2014;15(6):692-705.
5. De Angelis ML, Zeuner A, Policicchio E, et al. Cancer stem cell-based models of colorectal cancer reveal molecular determinants of therapy resistance. *Stem Cells Transl Med* 2016;5(4):511-23.
6. Francescangeli F, Contavalli P, De Angelis ML, et al. Dynamic regulation of the cancer stem cell compartment by Cripto-1 in colorectal cancer. *Cell Death Differ* 2015;22(10):1700-13.
7. Orienti I, Francescangeli F, De Angelis ML, et al. A new bioavailable fenretinide formulation with antiproliferative, antimetabolic, and cytotoxic effects on solid tumors. *Cell Death Dis* 2019;10(7):529.
8. De Angelis ML, Francescangeli F, La Torre F, et al. Stem cell plasticity and dormancy in the development of cancer therapy resistance. *Front Oncol* 2019; 9:626.
9. Annett S, Robson T. Targeting cancer stem cells in the clinic: Current status and perspectives. *Pharmacol Ther* 2018;187:13-30.
10. Hermann PC, Sainz B Jr. Pancreatic cancer stem cells: A state or an entity? *Semin Cancer Biol* 2018;53:223-23.
11. Prager BC, Xie Q, Bao S, et al. Cancer stem cells: the architects of the tumor ecosystem. *Cell Stem Cell* 2019;24(1):41-53.
12. Kröger C, Afeyan A, Mraz J, et al. Acquisition of a hybrid E/M state is essential for tumorigenicity of basal breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116(15):7353-62.
13. De Angelis ML, Francescangeli F, Zeuner A. Breast cancer stem cells as drivers of tumor chemoresistance, dormancy and relapse: new challenges and therapeutic opportunities. *Cancers (Basel)* 2019;11(10).
14. Francescangeli F, Contavalli P, De Angelis ML, et al. A pre-existing population of ZEB2+ quiescent cells with stemness and mesenchymal features dictate chemoresistance in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2020;39(1):2.
15. Adorno-Cruz V, Kibria G, Liu X, et al. Cancer stem cells: targeting the roots of cancer, seeds of metastasis, and sources of therapy resistance. *Cancer Res* 2015;75(6):924-9.
16. Rapporto AIOM, AIRTUM, PASSI d'Argento, SIAPEC-IAP. *I numeri del cancro in Italia 2019* ([www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019\\_Numeri\\_Cancro-operatori-web.pdf](http://www.aiom.it/wp-content/uploads/2019/09/2019_Numeri_Cancro-operatori-web.pdf)).
17. Francescangeli F, De Angelis ML, Zeuner A. Dietary factors in the control of gut homeostasis, intestinal stem cells, and colorectal cancer. *Nutrients* 2019;11(12).

# IL PROGETTO MA.NU.AL. - DISTURBI DELLA NUTRIZIONE E DELL'ALIMENTAZIONE: LA MAPPATURA TERRITORIALE DEI CENTRI DEDICATI ALLA CURA IN SUPPORTO ALLE AZIONI CENTRALI DEL MINISTERO DELLA SALUTE



Claudia Gandin<sup>1</sup>, Luisa Mastrobattista<sup>1</sup>, Adele Minutillo<sup>1</sup>, Claudia Mortali<sup>1</sup>, Guido Mortali<sup>1</sup>, Giovanna Romano<sup>2</sup>, Liliana La Sala<sup>2</sup> e Roberta Pacifici<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro Nazionale Dipendenze e Doping, ISS

<sup>2</sup>Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ufficio VI, Prevenzione delle Dipendenze, Doping e Salute Mentale, Ministero della Salute

**RIASSUNTO** - Nel 2018, il Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie - CCM del Ministero della Salute ha finanziato il Progetto "Disturbi della Nutrizione e dell'Alimentazione: la MAppatura territoriale dei centri dedicati alla cura in supporto alle Azioni Centrali del Ministero della Salute - MA.NU.AL.". Il Progetto MA.NU.AL. ha una durata biennale ed è coordinato dal Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'Istituto Superiore di Sanità in stretta collaborazione con il Ministero della Salute e le Regioni, con il contributo di esperti delle principali società scientifiche e delle associazioni del settore. Il Progetto è di fondamentale importanza per la prosecuzione, il consolidamento, l'integrazione e la messa a regime di una mappatura formale nazionale delle strutture pubbliche e convenzionate collocate sul territorio nazionale che si dedicano ai disturbi della nutrizione e dell'alimentazione. Il Progetto prevede anche un aggiornamento costante e periodico delle strutture coinvolte, al fine di garantire alle persone affette da tali patologie, alle loro famiglie e ai vari operatori sanitari a cui tali soggetti afferiscono, i migliori livelli di accesso e appropriatezza dell'intervento. L'articolo introduce il Progetto e riporta in sintesi gli obiettivi e le principali tappe operative previste per i prossimi due anni di lavoro.

**Parole chiave:** disturbi della nutrizione e dell'alimentazione; assistenza sanitaria; modelli organizzativi

**SUMMARY** (*The MA.NU.AL. Project - Nutrition and Eating Disorders: the map of Italian centers dedicated to the treatment in support of the key actions of the Ministry of Health*) - In 2018, the National Centre for Disease Prevention and Control - CCM of the Ministry of Health funded the Project "Nutrition and Eating Disorders: the map of Italian centers dedicated to the treatment in support of the key actions of the Ministry of Health - MA.NU.AL.". The MA.NU.AL. Project is coordinated by the National Centre on Addiction and Doping of the Italian National Institute of Health in close collaboration with the Ministry of Health and the Regions and with the contribution of experts from the main specific scientific societies and associations. The Project is of fundamental importance for the continuation, consolidation, integration and implementation of a formal national mapping of public and contracted structures dedicated to eating disorders, with a constant and periodic update, in order to guarantee the people affected by these pathologies, their families and the various health workers to whom these subjects refer, the best levels of access and appropriateness of the intervention. The article introduces the Project and summarizes the objectives and the main operational stages planned for the next two years of work.

**Key words:** eating disorders; healthcare; organizational models

claudia.gandin@iss.it

I disturbi della nutrizione e dell'alimentazione (DA), in particolare l'anoressia, la bulimia nervosa e il disturbo da alimentazione incontrollata *binge eating*, sono un problema di sanità pubblica di crescente importanza e oggetto di attenzione sanitaria e sociale sul piano scientifico e mediatico per la loro diffusione, per l'esordio sempre più precoce tra le fasce più giovani della popolazione e per l'eziologia multifattoriale complessa.

Il Manuale Statistico Diagnostico dei Disturbi Mentali (DSM-5) dell'American Psychiatric Association definisce i quadri della categoria diagnostica, gli indici di gravità sulla base dell'intensità dei sintomi presentati, i principali sintomi e comportamenti diversamente associati fra loro ad aggravare il rischio di complicanze (1).

Di recente, studi epidemiologici internazionali hanno rilevato un aumento dell'incidenza di DA nel genere femminile di età compresa tra i 12 e 25 anni. ►



In Occidente, Italia inclusa, si stima una prevalenza dell'anoressia dello 0,2-0,8% e della bulimia di circa il 3%, con un'incidenza dell'anoressia di 4-8 nuovi casi per anno su 100.000 individui e di 9-12 per la bulimia, con un'età di esordio tra i 10 e i 30 anni, e un'età media di insorgenza di 17 anni. Attualmente questi disturbi rappresentano un importante problema di salute pubblica dal momento che risultano in continuo aumento. In particolare, nella bulimia e nel disturbo da alimentazione incontrollata, si registra un progressivo abbassamento dell'età di insorgenza, tanto che tali patologie non riguardano più soltanto gli adolescenti, ma anche bambini in età prepubere, con conseguenze molto più gravi sul corpo e sulla mente.

L'importanza dell'identificazione e dell'intervento precoce sta nel fatto che, se non trattate adeguatamente, tali patologie aumentano il rischio di danni permanenti a carico di tutti gli organi e apparati dell'organismo (cardiovascolare, gastrointestinale, endocrino, ematologico, scheletrico, sistema nervoso centrale, dermatologico ecc.) che possono portare, nei casi più severi, alla morte. L'esperienza maturata e riferita dai professionisti del settore evidenzia l'importanza di prevedere per queste condizioni un intervento precoce, strutturato e multidisciplinare, che si avvalga quindi della collaborazione di diverse figure professionali.

Di fondamentale importanza a tal riguardo è la disponibilità di un "primo riferimento", cioè di una "mappa" delle strutture pubbliche e convenzionate e delle associazioni dedicate ai DA, con un aggiornamento costante e periodico, al fine di garantire ai cittadini affetti da tali patologie, alle loro famiglie e ai vari operatori sanitari a cui tali soggetti afferiscono (medici di medicina generale, pediatri, gastroenterologi, endocrinologi, dietologi ecc.) i migliori livelli di accesso e appropriatezza dell'intervento. A tal

riguardo, circa 10 anni fa il Ministero della Salute, la Presidenza del Consiglio e la Regione Umbria, nell'ambito di un progetto CCM, hanno dato avvio a uno studio che ha portato alla prima mappatura di tali servizi. A distanza di anni, tuttavia, si è fatta sentire con forza l'esigenza di aggiornare e meglio dettagliare le informazioni contenute nella mappatura sulla base delle conoscenze ed esperienze maturate dalle precedenti attività, nonché di potenziare il coinvolgimento dei diversi protagonisti, in particolare le Regioni e le Associazioni di settore (2).

Il Progetto "Disturbi della NUtrizione e dell'ALimentazione: la MAppatura territoriale dei centri dedicati alla cura in supporto alle Azioni Centrali del Ministero della Salute - MA.NU.AL in supporto alle Azioni Centrali del Ministero della Salute", si pone come continuità delle seguenti attività che hanno coinvolto l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) a partire dal 2012:

- la celebrazione della Conferenza di Consenso sui disturbi del comportamento alimentare del 2012, che ha avuto luogo presso l'ISS e che ha prodotto un importante documento di indirizzo sulla gestione appropriata dei DA basato sulle evidenze scientifiche nelle aree dell'epidemiologia, della prevenzione e dei modelli organizzativi, pubblicato nella serie *Rapporti ISTISAN* dell'ISS (3, 4) in collaborazione con il Ministero della Salute, la USL 1 dell'Umbria e la Consult@noi (Associazione nazionale che raggruppa associazioni di familiari e pazienti in Italia);
- l'aggiornamento del documento di indirizzo suddetto, a un anno di distanza (2013), da parte dello stesso gruppo, che evidenzia chiaramente la necessità di poter disporre di una mappa dei servizi territoriali aggiornata, di istituire Tavoli di lavoro regionali a partire dalle raccomandazioni e di coinvolgere i portatori di interesse (pazienti, famigliari, associazioni);
- la partecipazione, nel periodo 2011-2013, al Progetto "Salute e benessere dei giovani", promosso e finanziato dal Dipartimento della Gioventù e del Servizio Civile Nazionale della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dal Dipartimento di Ricerca Sociale e Comunicazione della Sapienza Università di Roma e dalla USL 1 dell'Umbria, che includeva l'aggiornamento della mappatura per fornire un'informazione puntuale e aggiornata sull'offerta assistenziale nazionale;

- partecipazione, nel periodo 2014-2016, al Progetto “Diritto dei giovani alla salute ed alla cittadinanza - Azioni di informazione e studio delle modalità di prevenzione per i giovani cittadini e non cittadini italiani”, promosso e finanziato dal Dipartimento della Gioventù e del Servizio Civile Nazionale della Presidenza del Consiglio dei Ministri, il Dipartimento di Ricerca Sociale e Comunicazione della Sapienza Università di Roma e dalla USL 1 dell’Umbria, che includeva un nuovo aggiornamento della mappatura dei servizi;
- organizzazione di due Convegni, l’ultimo dei quali nel febbraio 2018 “Disturbi dell’alimentazione: sensibilizzazione, diagnosi precoce e prospettive future”, organizzato dal Centro Nazionale Dipendenze e Doping (CNDD) in collaborazione con la Regione Umbria e la Consult@noi con la finalità di condividere le principali criticità e i punti di forza delle attuali linee di indirizzo e gli esempi di buona pratica. Più in particolare, il Progetto MA.NU.AL. è di fondamentale importanza per la prosecuzione, il consolidamento, l’aggiornamento, l’integrazione e la messa a regime di una mappatura formale nazionale che terrà conto del “codice lilla” di recente introdotto (5) e delle raccomandazioni del Ministero della Salute per aiutare gli operatori sanitari ad accogliere i pazienti in Pronto Soccorso e avviare il giusto iter terapeutico (6, 7).

### Obiettivi generali e specifici

Il Progetto MA.NU.AL. si propone l’obiettivo generale di favorire l’incontro tra la domanda dei cittadini e l’offerta delle risorse territoriali relativamente ai DA.

I principali obiettivi specifici sono i seguenti:

- collaborare alla creazione di indicatori condivisi per la raccolta di informazioni sui Centri per i DA;
- creare una mappatura delle risorse territoriali per la presa in carico e trattamento dei DA.

Le informazioni raccolte andranno anche a costituire una guida sulle risorse territoriali per i DA e saranno utili per analizzare in forma aggregata l’utenza afferente alle strutture per la cura dei DA.

A quest’ultimo riguardo, a completamento dell’analisi delle strutture per la cura dei DA, il Progetto MA.NU.AL. prenderà in esame, in forma aggregata, le caratteristiche dell’utenza a esse afferenti, come ad esempio il numero totale di utenti presi in carico da

ciascuna struttura, il genere, la classe di età, il canale d’invio dell’utenza, le diagnosi principali, il tempo trascorso dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi clinica e alla presa in carico presso una struttura, con l’obiettivo di contribuire a far emergere le principali necessità e criticità locali e produrre valutazioni in settori a oggi scarsamente tenuti in considerazione nonostante l’entità della problematica di sanità pubblica.

### Metodologia

Lo studio, di durata biennale, prevede le seguenti attività per il raggiungimento degli obiettivi prefissati:

Per quanto concerne la collaborazione alla creazione di indicatori condivisi per la raccolta di informazioni sui Centri per i DA, le attività previste sono le seguenti:

- riunioni con il Ministero della Salute per definire congiuntamente la strategia progettuale;
- individuazione dei membri del Tavolo tecnico di lavoro;
- incontri in plenaria dei membri del Tavolo tecnico utilizzando anche gli strumenti di video-conferenza.

Per quanto riguarda invece la creazione di una mappatura delle risorse territoriali per la presa in carico e il trattamento dei DA, le attività in programma sono:

- costruzione e aggiornamento di un database di strutture pubbliche e convenzionate che offrono un servizio di cura per le persone con DA, completo di indirizzi di posta elettronica;
- ideazione e costruzione di una piattaforma web di architettura front-office costituita da una scheda di rilevazione;
- costruzione di una scheda di rilevazione;
- rilevazione e supporto per l’adesione delle risorse territoriali;
- elaborazione dei dati compreso il controllo di qualità dei dati (grado di copertura dei servizi che hanno compilato la scheda di rilevazione e grado di com- ▶



pletezza delle informazioni raccolte rispetto a quelle richieste). Sarà possibile, inoltre, monitorare costantemente lo stato di avanzamento dell'aggiornamento e intervenire con eventuali solleciti presso le strutture;

- creazione di una guida territoriale, utile strumento di riferimento per i cittadini e per gli operatori. La guida offrirà informazioni dettagliate in merito a: struttura che accoglie il Servizio; indirizzo e numero telefonico; responsabile ed équipe; modalità di contatto; tipologia dell'intervento; informazioni sull'accessibilità (orari di apertura, modalità di accesso, ticket ecc.); numero di utenti accolti dall'inizio dell'attività e nell'ultimo anno;
- diffusione della guida sul portale del Ministero della Salute e dell'ISS.

Tra le innovazioni del progetto MA.NU.AL. c'è la creazione di una piattaforma web sulla base di già consolidate esperienze di piattaforme web attive per le dipendenze del CNDD (fumo e gioco d'azzardo) in cui i singoli Centri, previo invio di una periodica richiesta di aggiornamento dei dati da parte del coordinamento, potranno modificare/integrare in piattaforma con una chiave di accesso riservata.

Le fasi preliminari del Progetto sono servite non solo per armonizzare la strategia progettuale, ma anche per promuovere la costituzione di un Tavolo di lavoro tra i rappresentanti del Ministero della Salute, dell'ISS e degli stakeholder interessati, coinvolgendo le Regioni, con particolare riferimento ai referenti regionali per questa tematica.

Sulla base delle indicazioni di volta in volta emerse dal Tavolo di lavoro, al quale hanno partecipato anche esperti in rappresentanza delle principali società scientifiche e delle associazioni del settore, è in corso la costruzione di un elenco dei Centri operanti per la presa in carico e il trattamento dei DA, che sarà poi inserito nella piattaforma web che ospiterà una scheda di rilevazione utile per armonizzare e potenziare le risorse territoriali che operano nell'ambito del trattamento dei DA. La scheda di rilevazione, completata di recente, consentirà la mappatura a livello nazionale dei Centri socio-sanitari e la sua flessibilità garantirà l'aggiornamento continuo delle informazioni.

Il coordinamento e il monitoraggio del Progetto avrà sede presso il CNDD/ISS. L'Istituto ha il ruolo di promuovere i contatti con le diverse strutture, avvalendosi del supporto tecnico-scientifico di collaboratori esperti, interni ed esterni all'Istituto, e di

supervisionare le attività, assicurando un controllo di qualità e incoraggiando eventuali iniziative di sanità pubblica a livello locale. Il personale dell'ISS opererà a stretto contatto con il CCM del Ministero della Salute, con i rappresentanti delle Regioni e con gli esperti del mondo delle società scientifiche per monitorare le attività e verificare l'appropriatezza delle procedure. Presso l'Istituto sarà inoltre creata una guida con gli indirizzi e le informazioni di base di ciascuna struttura, suddivisa per Regione. La guida sarà un utile strumento per le strutture di dominio pubblico e sarà scaricabile sul sito web dell'Istituto. Al termine del Progetto, l'Istituto provvederà alla divulgazione scientifica sia a livello nazionale che internazionale delle attività e delle priorità emergenti durante il processo di raccolta delle informazioni di interesse. ■

#### Dichiarazione sui conflitti di interesse

*Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.*

#### Riferimenti bibliografici

1. American Psychiatric Association (APA). *DSM-5. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*, tr. it. Milano: Raffaello Cortina; 2014.
2. *Linee di indirizzo nazionali per la riabilitazione nutrizionale nei disturbi dell'alimentazione*. Roma: Ministero della Salute; 2017 (Quaderni del Ministero della Salute; 29).
3. De Virgilio G, Coclite D, Napoletano A, Barbina D, Dalla Ragione L, Spera G, Di Fiandra T (Ed.). *Conferenza di consenso sui Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) negli adolescenti e nei giovani adulti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013 (Rapporti ISTISAN 13/6).
4. De Virgilio G, Coclite D, Napoletano A, Barbina D, Di Fiandra T (Ed.). *Convegno. Lo stato dell'arte e le prospettive nella gestione dei DCA a un anno dalla Conferenza nazionale di consenso*. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 30 ottobre 2013. *Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013 (Rapporti ISTISAN 13/49).
5. Italia. Presidenza del Consiglio dei Ministri 8 maggio 2018. Indizione della «Giornata nazionale del fiocchetto lilla dedicata ai disturbi del comportamento alimentare». *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 140, 19 giugno 2018.
6. Ministero della Salute. *Disturbi della nutrizione e dell'alimentazione: raccomandazioni per familiari*. Marzo 2018 ([www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2774\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2774_allegato.pdf)).
7. Ministero della Salute. *Interventi per l'accoglienza, il triage, la valutazione ed il trattamento del paziente con disturbi della nutrizione e dell'alimentazione: "raccomandazioni in pronto soccorso per un codice lilla"* ([www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2775\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2775_allegato.pdf)).

## Nello specchio della stampa



### Illustrati i risultati del Sistema di sorveglianza sui determinanti della salute nella prima infanzia

Presentati il 26 novembre 2019 i risultati del Sistema di sorveglianza sui determinanti di salute nella prima infanzia, coordinato dall'ISS, promosso e finanziato dal Ministero della Salute e svolto in collaborazione con la ULSS 9 Scaligera di Verona e con 11 Regioni: Piemonte, Valle d'Aosta, Provincia Autonoma (PA) di Trento, Marche, Lazio, Campania, Puglia, Calabria, Basilicata, Sicilia, Sardegna. La Regione Toscana partecipa fornendo i risultati dell'Indagine sul percorso nascita già attiva sul proprio territorio che investiga indicatori comuni alla sorveglianza. La sorveglianza viene effettuata tramite indagini campionarie periodiche, finalizzate a produrre stime di prevalenza rappresentative a livello regionale e, per alcune Regioni, a livello aziendale. La sorveglianza raccoglie importanti informazioni su alcuni determinanti di salute dei bambini, promossi dal Programma GenitoriPiù, che riguardano aspetti dell'intero percorso nascita: dall'assunzione dell'acido folico in epoca periconcezionale alle azioni raccomandate durante la gravidanza e l'allattamento, oltre ad altri aspetti importanti per la salute del bambino piccolo, come le vaccinazioni, la sicurezza in auto e in casa, la lettura precoce ad alta voce e l'utilizzo delle tecnologie audiovisive e digitali, e l'esposizione a schermi (TV, tablet, cellulare). In questa prima edizione della rilevazione sono state intervistate complessivamente 29.492 mamme di bambini fino a 2 anni di età, utilizzando un questionario anonimo autocompilato presso i Centri Vaccinali tra dicembre 2018 e aprile 2019. In tutte le 11 Regioni coinvolte nella rilevazione il tasso di partecipazione è risultato superiore al 95%.



Comunicato stampa n. 24/2019 del 26 novembre 2019 ripreso da:

ANSA, Adnkronos Salute, AGI, AGIR, *Giorno-Carlino-Nazione*, *Provincia-Cremona*, *Quotidiano del Sud*, *Nuova Sardegna*, *ANSA.it\_Salute&benessere*, *Agenparl.eu*, *Agenpress.it*, *Agenzianova.com*, *Sanita24*, *Ilsole24ore.com*

### Presentata la prima indagine ISS sui consultori familiari

Dal concepimento fino alla nascita, per tutta l'adolescenza e anche nell'età adulta i consultori familiari tutelano la salute della donna e del bambino, offrono servizi essenziali, ma sono troppo pochi e con notevoli differenze nelle diverse aree del Paese rispetto ai bisogni della popolazione. Questa la prima fotografia scattata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) grazie al progetto CCM "Analisi delle attività della rete dei consultori familiari per una rivalutazione del loro ruolo con riferimento anche alle problematiche relative all'endometriosi" finanziato e promosso dal Ministero della Salute e coordinato dal Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva dell'ISS i cui dati sono stati diffusi il 12 dicembre 2019 nell'ambito del Convegno "I Consultori Familiari a 40 anni dalla loro nascita tra passato, presente e futuro". L'indagine è stata effettuata su 1.800 consultori italiani e realizzata sui loro modelli organizzativi, sulle attività e sulle relative risorse.



Comunicato stampa n. 25/2019 dell'11 dicembre 2019 ripreso da:

ANSA, Adnkronos, AGI, *Corriere della Sera/Salute*, *Avvenire*, *Agenparl.eu*, *Agenpress.it*, *Dire.it*, *Ilsole24ore.com*, *IlMessaggero.it*, *QuotidianoSanità.it*, *PanoramaSanità.it*, *Sanitàinformazione.it/Salute*, *Ilfarmacistaonline.it*

a cura di

Paola Prestinaci, Cinzia Bisegna, Daniela De Vecchis, Gerolama Maria Ciancio, Patrizia Di Zeo  
Ufficio Stampa, ISS

NEWS

## Audizione dell'ISS su violenza e abuso sui minori

Camera dei Deputati, Roma  
16 gennaio 2020

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è intervenuto in audizione il 16 gennaio 2020 presso la Commissione parlamentare per l'infanzia e l'adolescenza della Camera dei Deputati nell'ambito dell'Indagine conoscitiva sulle forme di violenza fra i minori e ai danni di bambini e adolescenti. L'antropologa Eloïse Longo, ricercatrice del Dipartimento di Neuroscienze, ha presentato in audizione il documento di consensus elaborato dal Tavolo Pediatrico nell'ambito del Progetto "REpellere Vulnera Ad Mulierem et Puerum (REVAMP) - Controllo e risposta alla violenza su persone vulnerabili: la donna e il bambino, modelli d'intervento nelle reti ospedaliere e nei servizi socio-sanitari in una prospettiva europea", coordinato dall'Ospedale Galliera di Genova e dall'ISS e supportato dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma di Attività 2014-2017 del Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM).

L'abuso e il maltrattamento sul minore è un fenomeno complesso e spesso sottostimato che riguarda tutte le società. Dai dati di letteratura scientifica internazionale si stima che la prevalenza dei casi di abuso o negligenza nei bambini visitati al Pronto Soccorso ospedaliero sia compresa tra il 2 e il 10% (1). In Italia lo studio multicentrico Italian Child Maltreatment study group (IChilMa) ha rilevato il 2% di casi di sospetto maltrattamento, con danno osservabile, tra i bambini visitati in Pronto Soccorso Pediatrico (da 163 a 204 ogni 10.000 bambini residenti) (2).

Tale fenomeno costituisce un problema di sanità pubblica per le gravi conseguenze che comporta sulla salute psico-fisica del bambino nel breve, medio e lungo periodo. Vale la pena sottolineare come nella maggior parte dei casi la violenza sul bambino si espliciti in ambito familiare (genitori, parenti, caregiver in ambito domestico) e relazionale, di comunità e scuola (conoscenti, amici, compagni, educatori caregiver in ambito di comunità). A questa caratteristica di natura "domestica" si aggiunge la complessa configurazione delle sue forme: trascuratezza grave, incuria, discoria, ipercura, maltrattamento fisico e psicologico, abuso sessuale, violenza assistita, bullismo (3).

Non a caso l'Organizzazione Mondiale della Sanità (4) sottolinea il ruolo centrale del sistema socio-sanitario nella presa in carico delle vittime di violenza, rilevando l'impatto che traumi o esposizione a forme di violenza fisica e psicologica prolungate nel tempo hanno sulla salute psico-fisica delle vittime. In ragione dell'elevato numero di accessi il Pronto Soccorso rappresenta, quindi, un osservatorio e un nodo di intercettazione importante per identificare e accogliere situazioni di maltrattamento che potrebbero altrimenti rimanere in una condizione di invisibilità, dando avvio alla presa in carico complessiva del minore e indirizzando a percorsi di sostegno e protezione. La letteratura scientifica suggerisce come un sistema di screening in setting di emergenza sanitaria (o a livello ambulatoriale) basato sull'utilizzo di indicatori accompagnati dall'esame obiettivo, rappresenti la procedura più promettente per una diagnosi precoce di abuso in Pronto Soccorso (5). ▶





NEWS

Il documento di consensus elaborato dal Tavolo Pediatrico avanza la proposta di un modello organizzativo gestionale fondato su aspetti importanti quali: la centralità dei servizi di Emergenza pediatrica per intercettare e accogliere situazioni di maltrattamento, che potrebbero altrimenti rimanere in una condizione di invisibilità; la presenza nella struttura di specializzazioni funzionali alla rilevazione diagnostica differenziale, cura e follow-up dei pazienti potenzialmente soggetti ad abusi e maltrattamenti; un'équipe multidisciplinare (costituite dalle seguenti figure: pediatra, psicologo, assistente sociale infermiera pediatrica, medico di direzione sanitaria con l'affiancamento di altre figure - ad esempio, educatore, neuropsichiatra infantile, ginecologo, medico legale - a seconda delle situazioni); la definizione di strumenti organizzativi e di modello di lavoro integrato; attività di formazione per tutti gli operatori coinvolti.

Concludendo, il documento - parte di un lavoro istruttorio iniziale che necessita di un più ampio approfondimento e coinvolgimento dei Dipartimenti delle emergenze a livello nazionale - è stato apprezzato dalla Commissione parlamentare (6). ■

#### Riferimenti bibliografici

1. Euser EM, van Ijzendoorn MH, Prinzie P, Bakermans- Kranenburg MJ. Prevalence of child maltreatment in The Netherlands. *Child Maltreat* 2010;15(5):17-9.
2. Palazzi S, De Girolamo G, Liverani T, on behalf of IChilMa (Italian Child Maltreatment study group). Observational study of suspected maltreatment in Italian paediatric emergency departments. *Arch Dis Child* 2005;90:406-10.
3. Progetto REVAMP. Manuale per operatori di Pronto Soccorso. Riconoscere, accogliere e accompagnare le persone vittime di violenza relazionale, donne e minori in particolare. 2017; 230 p. ([http://old.iss.it/binary/casa/cont/Manual\\_Revamp\\_2.pdf](http://old.iss.it/binary/casa/cont/Manual_Revamp_2.pdf)).
4. World Health Organization. *Global status report on violence prevention 2014*. Geneva: WHO; 2014.
5. Pitidis A. Epidemiologia dell'abuso su minore: sorveglianza e problema dell'under-reporting. In: Pitidis A, Longo E, Cremonesi P, e gruppo di lavoro progetto REVAMP (Ed.). *Violenza e abuso su minore: modelli di intervento sanitario in Pronto Soccorso*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. (Rapporto ISTISAN, in corso di stampa).
6. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, 24 novembre 2017. Linee guida nazionali per le Aziende sanitarie e le Aziende ospedaliere in tema di soccorso e assistenza socio-sanitaria alle donne vittime di violenza. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 24, 30 gennaio 2018.

a cura di Eloise Longo  
Dipartimento di Neuroscienze, ISS



## Bollettino Epidemiologico Nazionale

### Il BEN diventa una rivista

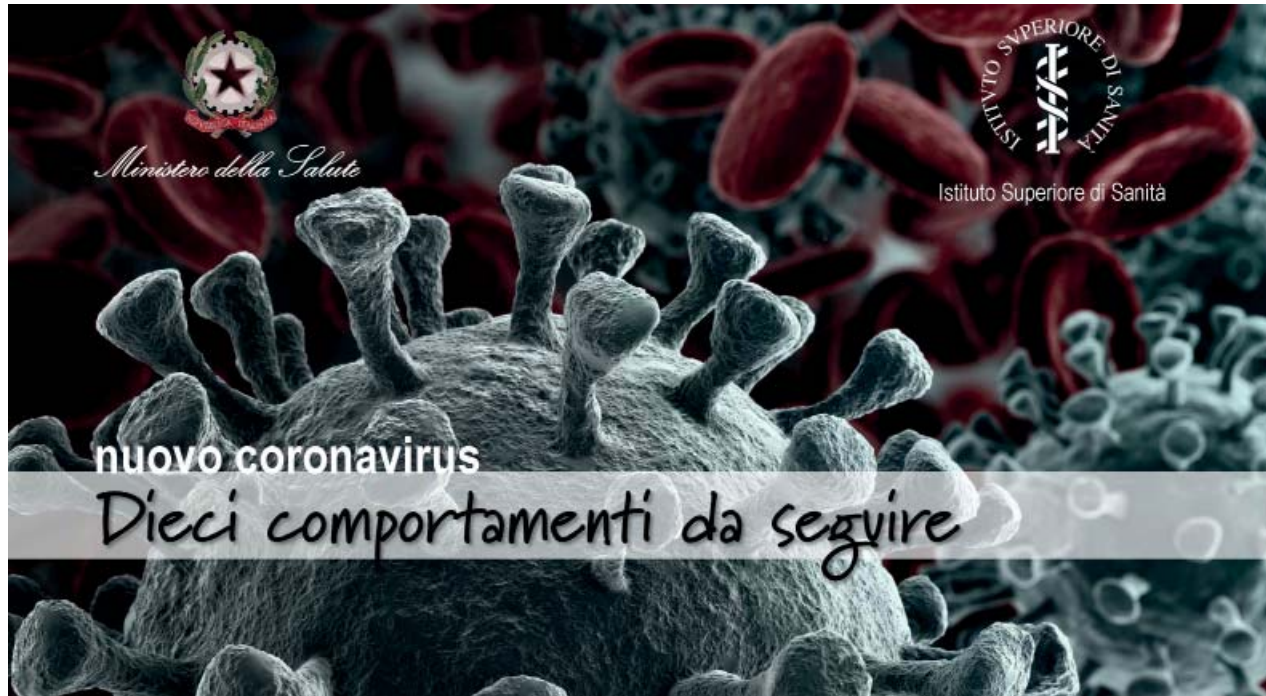
Il Bollettino Epidemiologico Nazionale (BEN), per 20 anni inserto del *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, diventa nel 2020 una rivista autonoma, andando ad ampliare la produzione editoriale dell'Istituto.

Il BEN, rivista online con periodicità trimestrale, sarà pubblicata nel portale di Epicentro ([www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it)) e sul sito dell'Istituto ([www.iss.it](http://www.iss.it)).

Il Comitato scientifico e il Comitato Editoriale del BEN ringraziano le colleghe e i colleghi del *Notiziario* per il prezioso e determinante supporto offerto nel corso di questi anni.

## **Decalogo sul coronavirus**

**prodotto dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Ministero della Salute  
con le Regioni, gli Ordini professionali e le Società scientifiche**



### **1 Lavati spesso le mani con acqua e sapone o con gel a base alcolica**

Il lavaggio e la disinfezione delle mani sono decisivi per prevenire l'infezione. Le mani vanno lavate con acqua e sapone per almeno 20 secondi. Se non sono disponibili acqua e sapone, è possibile utilizzare anche un disinfettante per mani a base di alcol al 60%. Lavarsi le mani elimina il virus.

### **2 Evita il contatto ravvicinato con persone che soffrono di infezioni respiratorie acute**

Mantieni almeno un metro di distanza dalle altre persone, in particolare quando tossiscono o starnutiscono o hanno la febbre, perché il virus è contenuto nelle goccioline di saliva e può essere trasmesso a distanza ravvicinata.

### **3 Non toccarti occhi, naso e bocca con le mani**

Il virus si trasmette principalmente per via respiratoria, ma può entrare nel corpo anche attraverso gli occhi, il naso e la bocca, quindi evita di toccarli con le mani non ben lavate. Le mani, infatti, possono venire a contatto con superfici contaminate dal virus e trasmetterlo al tuo corpo.

### **4 Copri bocca e naso con fazzoletti monouso quando starnutisci o tossisci. Se non hai un fazzoletto usa la piega del gomito**

Se hai un'infezione respiratoria acuta, evita contatti ravvicinati con le altre persone, tossisci all'interno del gomito o di un fazzoletto, preferibilmente monouso, indossa una mascherina e lavati le mani. Se ti copri la bocca con le mani potresti contaminare oggetti o persone con cui vieni a contatto.

## 5 Non prendere farmaci antivirali né antibiotici senza la prescrizione del medico

Allo stato attuale non ci sono evidenze scientifiche che l'uso dei farmaci antivirali prevenga l'infezione da nuovo coronavirus (SARS-CoV-2). Gli antibiotici non funzionano contro i virus, ma solo contro i batteri. Il SARS-CoV-2 è, per l'appunto, un virus e quindi gli antibiotici non vengono utilizzati come mezzo di prevenzione o trattamento, a meno che non subentrino co-infezioni batteriche.

## 6 Pulisci le superfici con disinfettanti a base di cloro o alcol

I disinfettanti chimici che possono uccidere il nuovo coronavirus (SARS-CoV-2) sulle superfici includono disinfettanti a base di candeggina/cloro, solventi, etanolo al 75%, acido peracetico e cloroformio. Il tuo medico e il tuo farmacista sapranno consigliarti.

## 7 Usa la mascherina solo se sospetti di essere malato o se assisti persone malate

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda di indossare una mascherina solo se sospetti di aver contratto il nuovo coronavirus, e presenti sintomi quali tosse o starnuti, o se ti prendi cura di una persona con sospetta infezione da nuovo coronavirus (viaggio recente in Cina e sintomi respiratori).

## 8 I prodotti MADE IN CHINA e i pacchi ricevuti dalla Cina non sono pericolosi

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato che le persone che ricevono pacchi dalla Cina non sono a rischio di contrarre il nuovo coronavirus, perché non è in grado di sopravvivere a lungo sulle superfici. A tutt'oggi non abbiamo alcuna evidenza che oggetti, prodotti in Cina o altrove, possano trasmettere il nuovo coronavirus (SARS-CoV-2).

## 9 Gli animali da compagnia non diffondono il nuovo coronavirus

Al momento, non ci sono prove che animali da compagnia come cani e gatti possano essere infettati dal virus. Tuttavia, è sempre bene lavarsi le mani con acqua e sapone dopo il contatto con gli animali da compagnia.

## 10 In caso di dubbi NON recarti al Pronto Soccorso: chiama il tuo medico di famiglia e segui le sue indicazioni

Il periodo di incubazione del nuovo coronavirus è compreso tra 1 e 14 giorni. Se hai febbre, tosse, difficoltà respiratorie, dolori muscolari, stanchezza NON recarti al Pronto Soccorso: chiama il tuo medico di famiglia per avere informazioni su cosa fare.

Testi rielaborati dalla Task Force Comunicazione ISS su fonti di: OMS, ECDC e ISS  
© Istituto Superiore di Sanità • febbraio 2020  
Progetto grafico: Servizio Comunicazione Scientifica • Istituto Superiore di Sanità

aggiornato al 27 febbraio 2020





### Nei prossimi numeri:

Sperimentazione clinica con soggetti vulnerabili

Benessere: formazione e comunicazione

Isola della Sostenibilità 2019

**Istituto Superiore di Sanità**

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma  
Tel. +39-0649901 Fax +39-0649387118

*a cura del Servizio Comunicazione Scientifica*