



ISTISAN CONGRESSI 15 | C2

ISSN: 0393-5620 (cartaceo) • 2384-857X (online)

VI Seminario di studio

Salute globale e scenari attuali: nuovi contributi di ricerca

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 16 aprile 2015

RIASSUNTI

A cura di C. Acchioni, A. Massimi, B. Gambetta, E. Greco,
E. Luzzi, P. Ricci, I. Schietroma, C.F. Sinopoli, P. Zuccalà e A. Mazzaccara



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

VI Seminario di studio

Salute globale e scenari attuali: nuovi contributi di ricerca

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 16 aprile 2015

RIASSUNTI

A cura di

Chiara Acchioni (a), Azzurra Massimi (b), Barbara Gambetta (b), Emilio Greco (b),
Eleonora Luzzi (c), Pasquale Ricci (c), Ivan Schietroma (b),
Concetta Filomena Sinopoli (d), Paola Zuccalà (b) e Alfonso Mazzaccara (e)

*(a) Dipartimento di Malattie Infettive Parassitarie ed Immunomediate,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

*(b) Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive,
Sapienza Università di Roma, Roma*

*(c) Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore,
Sapienza Università di Roma, Roma*

(d) Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Clinica della Memoria, Sapienza Università di Roma, Roma

(e) Ufficio Relazioni Esterne, Istituto Superiore di Sanità, Roma

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
15/C2

Istituto Superiore di Sanità

VI Seminario di studio. Salute globale e scenari attuali: nuovi contributi di ricerca. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 aprile 2015. Riassunti.

A cura di Chiara Acchioni, Azzurra Massimi, Barbara Gambetta, Emilio Greco, Eleonora Luzzi, Pasquale Ricci, Ivan Schietroma, Concetta Filomena Sinopoli, Paola Zuccalà e Alfonso Mazzaccara 2015, vii, 70 p. ISTISAN Congressi 15/C2

Esiste un bisogno crescente di chiare evidenze scientifiche che possano supportare le politiche per la salute. Questo vale per una serie di aspetti che vanno dai protocolli diagnostici applicati alle malattie trasmissibili, agli approcci terapeutici, agli studi epidemiologici, alla definizione e identificazione dei determinanti della salute con particolare riguardo alle situazioni di grave disuguaglianza, alle contaminazioni ambientali, alla relazione tra malattia e diritti così come alla relazione tra malattia e diritto. L'obiettivo del Dottorato di Ricerca in Malattie Infettive, Microbiologia e Scienze della Salute è proprio quello di fornire momenti di crescita, finalizzati alla formazione di nuovi ricercatori, nel campo delle malattie infettive, della microbiologia, della parassitologia, della sanità pubblica e medicina sociale, nella medicina legale e nelle scienze forensi. L'obiettivo di questo sesto appuntamento, nell'ambito della collaborazione tra Istituto Superiore di Sanità e l'Università Sapienza di Roma, con i dottorandi è proprio quello di fornire una cornice il più possibile unitaria a un quadro complesso di ricerche di base e applicate nell'ambito degli obiettivi del dottorato.

Parole chiave: Salute globale, Microbiologia, Malattie infettive, Salute pubblica, Medicina sociale, Medicina legale

Istituto Superiore di Sanità

VI Seminary global health. New path for scientific research. Istituto Superiore di Sanità. Rome, April 16, 2015. Abstract book.

Edited by Chiara Acchioni, Azzurra Massimi, Barbara Gambetta, Emilio Greco, Eleonora Luzzi, Pasquale Ricci, Ivan Schietroma, Concetta Filomena Sinopoli, Paola Zuccalà and Alfonso Mazzaccara 2015, vii, 70 p. ISTISAN Congressi 15/C2 (in Italian and in English)

There is a growing need for clear scientific evidence that can support health policies. This applies to a number of issues including diagnostic protocols applied to communicable diseases, therapeutic approaches, epidemiological studies, the definition and identification of the health determinants (with particular reference to situations of severe inequality), environmental contamination, the relationship between disease and rights as well as the relationship between disease and law. The objective of the PhD Program in Infectious Diseases, Microbiology and Health Sciences is precisely to provide moments of intellectual growth, aimed at the training of new researchers in the field of infectious diseases, microbiology, parasitology, public health and social medicine, in forensic medicine and forensic sciences. The objective of the sixth meeting with graduate students, part of the collaboration between the Italian National Institute of Health, and the Sapienza University of Rome, is precisely to provide a frame as unitary as possible to a complex picture of basic and applied research within the objectives of the doctorate.

Key words: Global Health, Microbiology, Infectious Diseases, Public Health, Social Medicine, Legal Medicine

Per informazioni su questo documento scrivere a: alfonso.mazzaccara@iss.it

Il Rapporto è disponibile online sul sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:

Acchioni C, Massimi A, Gambetta B, Greco E, Luzzi E, Ricci P, Schietroma I, Sinopoli CF, Zuccalà P, Mazzaccara A (Ed.). *VI Seminario di studio. Salute globale e scenari attuali: nuovi contributi di ricerca. Roma, 16 aprile 2015. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2015 (ISTISAN Congressi 15/C2).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 119 del 16/5/2014 (cartaceo) e n. 120 del 16/5/2014 (online)

Direttore Responsabile della serie: *Paola De Castro*
Redazione: *Paola De Castro, Egiziana Colletta e Patrizia Mochi*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



COMITATO SCIENTIFICO

Giovanni De Virgilio Ufficio Relazioni Esterne, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Stefano D'Amelio Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza
Università di Roma, Roma

RELATORI E MODERATORI

Gianfranco Tarsitani Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina
Transazionale, Sapienza Università di Roma, Roma
Claudio Maria Mastroianni Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza
Università di Roma, Roma
Anna Teresa Palamara Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Istituto
Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti, Sapienza Università di
Roma, Roma
Delia Goletti Unità di Ricerca Traslazionale, Dipartimento di Epidemiologia e
Ricerca Preclinica, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive
Lazzaro Spallanzani, Roma
Guido Favia Dipartimento di Camerino, Camerino
Roberta Curini Dipartimento di Chimica, Sapienza Università di Roma, Roma
Vittorio Fineschi Dipartimento di Scienze Anatomiche Istologiche Medico Legali e
dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma
Giuseppe La Torre Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza
Università di Roma, Roma
Serafino Ricci Dipartimento di Scienze Anatomiche Istologiche Medico Legali e
dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma
Leonardo Palombi Accademia Romana di Sanità Pubblica, Roma
Carlo Vittorio Resti Sanità Internazionale e Cooperazione, Ospedale San Camillo e C.
Forlanini, Roma
Max Rapp Ricciardi Università di Gothenburg, Svezia

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Chiara Acchioni Dipartimento di Malattie Infettive Parassitarie ed Immunomediate,
Istituto Superiore di Sanità, Roma
Azzurra Massimi Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza
Università di Roma, Roma
Barbara Gambetta Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza
Università di Roma, Roma
Emilio Greco Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza
Università di Roma, Roma
Eleonora Luzzi Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali
e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma
Pasquale Ricci Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali
e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma

Ivan Schietroma	Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma
Concetta Filomena Sinopoli	Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Clinica della Memoria, Sapienza Università di Roma, Roma
Paola Zuccalà	Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma
Alfonso Mazzaccara	Ufficio Relazioni Esterne, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Si ringraziano:

Debora Guerrera, per l'assistenza tecnica e per il lavoro di editing;
Stefania Bocci e Patrizia Bellotti per il loro contributo alla realizzazione del Convegno.

INDICE

Programma	v
Prima sessione	
Le ricerche del dottorato nelle malattie infettive, microbiologia e parassitologia	1
Poster	9
Nuove linee di ricerca	25
Seconda sessione	
Le ricerche del dottorato in scienze della salute, chimica ambientale, medicina sociale e medicina legale	53
Indice degli autori	69

PROGRAMMA

Mercoledì 16 aprile 2015

- 8.30 Registrazione dei partecipanti
- 9.00 Indirizzo di benvenuto:
**Walter Ricciardi, Giovanni De Virgilio, Vincenzo Vullo,
Paolo Villari, Elio Ziparo, Stefano D'Amelio**
- 9.30 Lezione magistrale
La salute della comunità e le politiche di sviluppo
Gianfranco Tarsitani

Prima sessione

LE RICERCHE DEL DOTTORATO NELLE MALATTIE INFETTIVE, MICROBIOLOGIA E PARASSITOLOGIA

Moderatori: **Claudio Maria Mastroianni, Anna Teresa Palamara,
Marco Sgarbanti, Pier Daniela Valenti**

- 10.00 Introduzione alla sessione:
Ricerca di potenziali biomarcatori per la diagnosi immunologica di tubercolosi
Delia Goletti
- 10.20 Introduzione alla sessione:
Controllo simbiotico di vettori di parassitosi
Guido Favia
- 10.40 *Impiego di composti immunomodulatori stimolanti la riattivazione
della replicazione di HIV-1 in modelli cellulari di latenza*
Chiara Acchioni
- 10.50 *Human polyomavirus JC replication in multiple sclerosis patients treated
with Natalizumab: viral markers as tools for an early PML diagnosis?*
Elena Anzivino
- 11.00 *La lattoferrina nella modulazione della risposta infiammatoria
in cellule epiteliali e macrofagiche*
Alessandra Frioni
- 11.10 *Caratterizzazione molecolare di Ascaris spp. da ospite umano e suino:
aggiornamento del quadro epidemiologico*
Barbara Gambetta

11.20 *Immunità innata e differenze di genere in soggetti con infezione da HIV*
Raffaella Marocco

11.30 **Poster**
Nuove Linee di Ricerca

Intervallo

Seconda sessione

LE RICERCHE DEL DOTTORATO IN SCIENZE DELLA SALUTE, CHIMICA AMBIENTALE, MEDICINA SOCIALE E MEDICINA LEGALE

Moderatori: **Roberta Curini, Vittorio Fineschi, Giuseppe La Torre,
Serafino Ricci**

12.00 Introduzione alla seconda sessione:
La sinergia tra le istituzioni per l'attuazione della ricerca scientifica
Leonardo Palombi

12.20 Introduzione alla sessione:
*Rapporti tra Cooperazione Internazionale e Salute Pubblica.
L'esperienza del CUAMM*
Carlo Vittorio Resti

12.40 Introduzione alla sessione:
Understanding Groups and Leaders- Experienced based Learning
Max Rapp Ricciardi

13.00 Intervallo pranzo

14.00 *PM2.5 in abitazioni e scuole: caratterizzazione chimica
e confronti indoor/outdoor*
Luca Tofful

14.10 *Necessità di maggiore attenzione alle disuguaglianze
nella pianificazione della prevenzione in Italia*
Corrado De Vito

14.20 *Politiche di contrasto alle disuguaglianze. Il caso del Lazio*
Anna Di Nicola

14.30 *L'educazione alla salute nella prevenzione sociale e sanitaria delle malattie*
Emilio Greco

- 14.40 *Sviluppo di un metodo per la determinazione del bioaerosol nel pm10 atmosferico*
Francesca Marcovecchio
- 14.50 *Drug associated liver injuries: an analysis of current concepts*
Regy Mathew
- 15.00 *Malattia di Alzheimer: future strategie in salute pubblica e globale. Rilevanza etica e preventiva della diagnosi genetica*
Concetta Filomena Sinopoli
- 15.10 *Vaccine coverage and determinants of incomplete vaccination in children aged 12-23 months in Dschang, West Cameroon: a cross-sectional survey during a polio outbreak*
Alessandro Miglietta
- 15.20 *Considerazioni medico legali e medico sociali sulla valutazione del paziente oncologico in chemioterapia*
Francesco Massoni
- 15.30 *Valutazione multidimensionale clinica, neuropsicologica, neuroradiologica e della capacità di prestare consenso informato al trattamento in pazienti con schizofrenia e comparazione con soggetti di controllo*
Claudia Dacquino
- 15.40 *I provvedimenti disciplinari degli ordini dei medici al vaglio della commissione centrale per gli esercenti le professioni sanitarie: un'analisi di merito e di metodo*
Debora Farina
- 15.50 *La responsabilità professionale odontoiatrica nella casistica giurisprudenziale del tribunale civile di Roma*
Roberto Manca
- 16.00 *Le basi genetiche della morte cardiaca improvvisa*
Silvia Zoppis
- 16.30 Conclusione dei lavori

Prima sessione

**Le ricerche del dottorato in malattie infettive,
microbiologia e parassitologia**

Moderatori:

*Claudio Maria Mastroianni, Anna Teresa Palamara,
Marco Sgarbanti, Pier Daniela Valenti*

IMPIEGO DI COMPOSTI IMMUNOMODULATORI STIMOLANTI LA RIATTIVAZIONE DELLA REPLICAZIONE DI HIV-1 IN MODELLI CELLULARI DI LATENZA

Chiara Acchioni, Ilenia Nardolillo, Anna Lisa Remoli, Giulia Marsili, Edvige Perrotti, Roberto Orsatti, Angela Battistini, Marco Sgarbanti
Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La terapia antiretrovirale (ART) è efficace nel contrastare la replicazione del virus HIV-1 e nell'impedire la progressione della malattia. Essa però non è in grado di eradicare completamente il virus, il quale persiste latente nei "reservoirs cellulari". Per tentare l'eliminazione di questi è stata proposta la strategia "Shock and kill" che prevede una fase iniziale di shock, consistente nell'induzione della replicazione del virus latente in presenza di ART, seguita da una fase di kill che prevede l'eliminazione di queste cellule, mediante l'impiego di farmaci *ad hoc* o ad opera del sistema immunitario. In questo studio viene valutata la capacità riattivante di composti immunomodulatori e l'effetto sinergico che deriva dalla combinazione degli stessi. La replicazione di HIV-1 dipende dall'attivazione di fattori di trascrizione cellulari prima che il trans-attivatore virale Tat venga sintetizzato. Abbiamo focalizzato l'attenzione sui fattori cellulari AP1 ed NFAT. Il razionale alla base della scelta è rappresentato da quanto già noto in letteratura circa i pathways di trasduzione del segnale coinvolti nella riattivazione dalla latenza nelle cellule T CD4+ centralmemory (TCM) che rappresentano il principale *reservoir* nei soggetti infetti. È stato poi sviluppato un modello cellulare di latenza, basato sulla linea cellulare JurkatLatente (JLat), in grado di mimare una caratteristica delle cellule TCM che è quella di mantenere il fattore cellulare NF-kappaB, in uno stato di inibizione quasi completa. NF-kappaB è cruciale per la replicazione del virus in cellule T CD4+ in attiva proliferazione, oltre ad essere uno dei principali mediatori cellulari dell'infiammazione. Alla luce di ciò abbiamo realizzato una linea cellulare stabile di JLat esprime un dominante negativo di NF-kappaB (IkappaB-alpha 2NDelta4). Su queste cellule sono stati saggiati sia composti attivanti AP1 sia composti stimolanti NFAT. Abbiamo osservato un sinergismo nel ripristinare la replicazione virale in seguito a trattamento combinato con un attivatore di AP1 ed uno di NFAT. Il coinvolgimento dei fattori studiati in questo processo di riattivazione è stato dimostrato mediante l'impiego di specifici inibitori dei pathways su cui abbiamo focalizzato l'attenzione. Abbiamo inoltre dimostrato un aumento sinergico dell'accumulo del fattore trascrizionale AP1 in seguito al trattamento combinato. In conclusione, la combinazione di composti testati è in grado di funzionare promuovendo la fase di "shock" senza richiedere l'attivazione di NF-kappaB e pertanto avendo maggiori possibilità di funzionare sulle cellule CD4+ TCM. Gli esperimenti condotti saranno replicati in un modello di latenza analogo basato su cellule primarie CD4+ TCM.

HUMAN POLYOMAVIRUS JC REPLICATION IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS TREATED WITH NATALIZUMAB: VIRAL MARKERS AS TOOLS FOR AN EARLY PML DIAGNOSIS?

Elena Anzivino (a), Anna Bellizzi (b), Donatella Maria Rodio (a), Monica Mischitelli (a), Manuela Morreale (c), Simona Pontecorvo (d), Marco Iannetta (a), Maria Antonella Zingaropoli (a), Maria Rosa Ciardi (a), Ada Francia (e), Vincenzo Vullo (a), Anna Teresa Palamara (b), Valeria Pietropaolo (a)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti, Sapienza Università di Roma, Roma*

(c) *Sezione di Neurologia, Dipartimento di Scienze Medico-Infermieristiche e Biotecnologie, Sapienza Università di Roma, Roma*

(d) *Centro di Sclerosi Multipla, Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Sapienza Università di Roma, Roma, Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico, Neuromed, Pozzilli, Isernia*

(e) *Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Sapienza Università di Roma, Roma*

Background. The human polyomavirus JC (JCV) is the aetiological agent of the demyelinating disease Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML). PML onset represents a growing concern about the safety of natalizumab, a biological drug used to treat multiple sclerosis. The precise mechanism by which this medication may have facilitated the PML pathogenesis is a matter of debate. On these bases, JCV infection monitoring, the possible Non Coding Control Region (NCCR) variations and the genotyping analysis of the Viral Protein 1 (VP1) were investigated.

Materials and methods. JCV DNA was searched in biological samples collected at the time of enrollment (t0) and every 4 months (t1, t2, t3) for 1 year and in the second year of treatment (t4, t5), using a quantitative PCR. PCR products corresponding to JCV NCCR and VP1 were sequenced. JCV-specific antibodies were assessed by STRATIFY JCV® in serum at t0 and t3.

Results. A significant association was found between patients showing viruria and antibodies in the serum respect to those patients with no JCV-specific antibodies after 1 year of natalizumab. Conversely, viremia was significantly prevalent in comparison to viruria during the second year of treatment. Regarding NCCR, sequencing revealed the presence of 4 rearranged structures in peripheral blood mononuclear cells belonging to patients treated with 12 natalizumab infusions and STRATIFY JCV® positive at t3. In particular, two of them were compatible with the neurotropic variant found in a PML patient. Finally, VP1 sequence analysis showed the prevalence of the European genotypes 1A, 1B and 4.

Conclusions. In conclusion, for a more accurate PML risk stratification, testing JC viruria seems to be useful to identify patients who harbor JCV with an undetectable

specific humoral immune response. It may also be important to study NCCR rearrangements since they could generate neuro-invasive viral variants increasing the risk of PML onset.

LA LATTOFERRINA NELLA MODULAZIONE DELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA IN CELLULE EPITELIALI E MACROFAGICHE

Alessandra Frioni, Francesca Berlutti, Piera Valenti

Dipartimento Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

La Lattoferrina (Lf), glicoproteina in grado di chelare due ioni ferrici per molecola, è un importante fattore del sistema di difesa dell'ospite, in grado di modulare le infezioni e la risposta immunitaria. Dati contrastanti sull'attività pro- o anti- infiammatoria della Lf sembrano attribuibili ai diversi modelli cellulari, quali macrofagi o cellule epiteliali infettate da batteri o stimulate dall'LPS. Nella presente ricerca viene valutato l'effetto della Lf su un epitelio e su varie linee cellulari e macrofagiche differentemente infettate o infiammate. In particolare:

- l'epitelio, ottenuto da un paziente affetto da Fibrosi Cistica, è stato stimolato da LPS o infettato da *Pseudomonas aeruginosa* LESB58 di isolamento clinico;
- cellule Caco-2 differenziate sono state infettate con *Escherichia coli* adesivo/invasivo, ceppo LF82, isolato da un soggetto affetto da morbo di Crohn (CD);
- macrofagi umani, THP-1, stimolati con l'LPS estratto da *Escherichia coli*.

I risultati ottenuti hanno mostrato che nell'epitelio e nelle culture cellulari differentemente infettate e infiammate, la Lf riduce significativamente la sopravvivenza batterica intracellulare, modulando la risposta infiammatoria e la sintesi della ferroportina (Fpn), componente cruciale nel controllo dell'omeostasi del ferro intracellulare e, conseguentemente, nella moltiplicazione dei batteri intracellulari. Per ciò che riguarda i macrofagi umani, recentemente è stato scoperto che esistono due fenotipi macrofagici differenziati: M1 e M2. In particolare, M1 è il fenotipo infiammatorio, mentre M2 è il fenotipo tollerogenico. Entrambi i fenotipi sono caratterizzati da una differente sintesi della Fpn, della ferritina intracellulare e dei recettori della transferrina.

CARATTERIZZAZIONE MOLECOLARE DI ASCARIS SPP. DA OSPITE UMANO E SUINO: AGGIORNAMENTO DEL QUADRO EPIDEMIOLOGICO

Barbara Gambetta (a), Serena Cavallero (a), Viliam Snabel (b), Vito Perrone (c), Simona Gabrielli (a), Stefano D'Amelio (a)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Istituto di Parassitologia, Accademia Slovaca delle Scienze, Kosice, Slovacchia*

(c) *Dipartimento di Prevenzione, Azienda ASL Roma B, Servizio Veterinario, Roma*

L'ascariasi è una malattia negletta tropicale causata dall'infestazione dell'uomo e del suino da parte di *Ascarislumbricoides*, e *A. suum*. Lo stato tassonomico dei due nematodi è oggetto di dibattito scientifico, in quanto presentano similarità morfologiche, genetiche e biochimiche; inoltre diversi studi hanno mostrato la presenza di ibridi, flusso genico e trasmissione crociata. L'incertezza tassonomica determina notevoli difficoltà nella diagnosi e nell'epidemiologia, con conseguenze sulla pianificazione di strategie di controllo. *A. lumbricoides* è la maggiore causa dell'infestazione umana in regioni altamente endemiche (Cina, Guatemala, Africa), a differenza delle regioni non endemiche come l'Europa e il Nord America dove la trasmissione all'uomo sembra essere zoonotica. Lo scopo di questo studio è stato quello di caratterizzare circa 300 esemplari di *Ascaris spp.* da ospiti umani e suini provenienti da Italia e Slovacchia, e da ospiti umani provenienti dalla Colombia, utilizzando il marcatore nucleare ITS per identificare i genotipi tipici di *A. suum*, *A. lumbricoides* e del loro ibrido. Inoltre è stato studiato mediante filogenesi Bayesiana e Network di Massima Parsimonia il marcatore mitocondriale *cox1* per confrontare i genotipi circolanti nelle zone di studio con quelli noti in letteratura. In origine vennero descritti 3 cladi filogenetici (A, B e C) con una chiara affiliazione all'ospite e al grado di endemia, ma studi più recenti hanno smentito questa netta corrispondenza. I dati del presente lavoro sono stati utili al fine di aggiornare le informazioni sull'epidemiologia molecolare dell'ascariasi: i risultati preliminari mostrano una corrispondenza tra genotipi e ospiti, sebbene siano comunque presenti anche i genotipi alternativi. Considerando i dati rispetto all'origine geografica, in Italia viene confermato il ruolo dei suini come maggiore fonte di infestazione umana, mentre in Slovacchia e in Colombia sembra essere presente solo il genotipo umano. Le analisi filogenetiche confermano i dati recentemente descritti in cui non c'è una chiara corrispondenza tra cladi e affiliazione all'ospite, suggerendo una revisione tassonomica di *Ascaris*.

IMMUNITÀ INNATA E DIFFERENZE DI GENERE IN SOGGETTI CON INFEZIONE DA HIV

Raffaella Marocco, Miriam Lichtner, Claudia Mascia, Tiziana Tieghi, Valeria Belvisi,
Claudio Maria Mastroianni, Vincenzo Vullo

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

Introduzione. Tra le persone con infezione da HIV circa la metà è costituita da donne; presentano una più lunga sopravvivenza e un più basso rischio di progressione verso cause di morte AIDS correlate e non AIDS correlate a seguito dell'introduzione delle terapia antiretrovirale (HAART). L'obiettivo di questo studio è stato quello di investigare le cellule dendritiche mieloidi (mDC) e plasmocitoidi (pDC), immunoattivazione dei linfociti T CD4+ e CD8+ e produzione di INF-alpha nelle donne e uomini con infezione da HIV; valutare se lo stato ormonale può influenzare i parametri immunologici. Inoltre abbiamo studiato l'impatto del sesso femminile nel determinare il rapporto CD4/CD8 nella nostra popolazione.

Metodi. Le sottopopolazioni di cellule dendritiche circolanti (mDC e pDC) sono state valutate in campioni di sangue intero di 183 soggetti HIV positivi (58 donne, 125 uomini) e 66 donatori sani mediante truCOUNT. La produzione di INF-alpha è stata analizzata in campioni sangue intero stimolato con imiquimod.

Risultati. Le donne HIV positive presentano un più basso livello di mDC rispetto agli uomini ($p=0,002$) e rispetto ai donatori sani ($p=0,04$); tale differenza statisticamente significativa si mantiene nei soggetti in terapia antiretrovirale efficace e con carica virale non rilevabile ($p=0,001$). Abbiamo osservato una correlazione positiva tra i livelli di mDC e testosterone in entrambi i sessi ($p=0,002$, $R=0,59$; $p=0,0038$; $R=0,7$). L'analisi della produzione di INF-alpha mostra che le donne hanno un'augmentata produzione rispetto ai donatori sani. Inoltre per quanto riguarda le differenze di ratio CD4/CD8 abbiamo osservato che le donne HIV positive presentano una *ratio* CD4/CD8 significativamente più alta rispetto al sesso maschile ($p=0,0006$). L'analisi di regressione logistica ha identificato come variabili indipendenti significativamente associate al raggiungimento di una *ratio*>1 vi sia il sesso femminile ($p=0,05$, OR 1,7, 95%CI 1-3).

Conclusioni. Lo studio suggerisce che l'immunità innata svolge un ruolo importante nel regolare le differenze di attivazione immunitaria e di progressione della malattia nelle donne e uomini con infezione da HIV.

Poster

PIANIFICAZIONE E VALUTAZIONE DEI PIANI REGIONALI DELLA PREVENZIONE (PNP) 2014-2018 NEL SISTEMA DI GOVERNANCE MULTILIVELLO REGIONE ASL

Lilia Biscaglia (a), Paolo Villari (b)

(a) Area Sanità Pubblica, Promozione della Salute, Sicurezza Alimentare e Screening, Regione Lazio, Roma

(b) Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

Con l'Intesa Stato-Regioni del 13/11/2014 è stato adottato il PNP 2014-2018. Entro marzo 2015, una nuova Intesa Stato-Regioni ratificherà i criteri e le tappe per la valutazione dei Piani Regionali della Prevenzione (PRP), già discussi e licenziati dal Coordinamento Interregionale per la Prevenzione. Entro il 31/05/2015, le Regioni dovranno approvare il testo definitivo del PRP 2014-2018. Per favorire la creazione di una rete di competenze, ma anche di relazioni, finalizzata a favorire l'applicazione dei principi e delle indicazioni del PNP per la pianificazione regionale, l'Istituto Superiore di Sanità ha attivato una Comunità di Pratica (CoP) composta dai professionisti regionali incaricati di redigere i PRP. Secondo la definizione originale, una CoP è costituita da un gruppo di persone che condividono un interesse rispetto a una tematica e che approfondiscono la loro conoscenza ed esperienza in quest'area mediante interazioni continue. In ambito sanitario solo recentemente le CoP hanno iniziato a essere descritte e valorizzate. La CoP si basa sull'assunto che l'apprendimento è parte integrante della natura umana, e avviene tanto più efficacemente quanto più è inserito "nel contesto della nostra esperienza concreta di partecipazione alla vita reale". La CoP del PNP è stata pensata per interagire, svilupparsi e agire in tre diversi ambienti: in presenza, nel proprio contesto professionale e *online*. Sono stati alternati momenti formalizzati di incontro in presenza che prevedevano presentazioni, esercitazioni in gruppo, produzione di elaborati, a momenti meno strutturati con attività realizzate sulla base del mandato e della tempistica di pianificazione del PNP. Per quanto riguarda la componente *online* è stato predisposto un ambiente basato su Moodle 1.9: una piattaforma per l'apprendimento, basata sulla teoria del costruttivismo sociale, che permette di utilizzare strumenti di comunicazione sincroni (chat) e asincroni (forum), oltre a database, cartelle di condivisione di materiale, carico e scarico di risorse. Nel Lazio, l'approccio della CoP sarà utilizzato per la pianificazione del PRP al fine di favorire l'efficacia e l'efficienza delle attività di implementazione del PRP a livello regionale e di ASL.

MALARIA VECTORS, SPECIATION PROCESSES AND EVOLUTIONARY DYNAMICS: TACKLING A DEVASTATING PUBLIC HEALTH ISSUE WHILE STUDYING BIOLOGICAL PHENOMENA

Giordano Bottà (a), Alistair Miles (b), Beniamino Caputo (a), Alessandra della Torre (a)
(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*
(b) *Centre for Genomics and Global Health, University of Oxford, Oxford, United Kingdom*

Human malaria kills approximately 600.000 people every year, mainly children under 5 years of age. In countries where malaria is endemic, the most effective measure to prevent infections is controlling the mosquitoes of the genus *Anopheles* capable to transmit the Plasmodium parasite. Yet, the huge potential of *Anopheles* genome to rapidly adapt to diverse ecological conditions and to develop insecticide resistance represent a constant challenge for vector control implementation in particular in sub-Saharan Africa, where two recently diverged species (*Anopheles gambiae* and *An. coluzzii*) are the major responsible of the very high burden of the disease. Cutting edges genomics technologies have the potential to unravel the mechanisms underlying the speciation processes which lead to the evolution of these highly specialised malaria vectors. The PhD is carried out in the frame of a collaboration between the Molecular Entomology group of the DSPMI and the *Anopheles gambiae* 1000 genomes project (Ag1000G). This is a consortial project involving 13 institutions which aims to provide the foundation for a new era of research into the evolutionary and population genomics of malaria vectors. So far, whole genome deep sequence data has been generated for 765 *An. gambiae* and *An. coluzzii*, collected from 8 countries spanning sub-Saharan Africa revealing an astonishing level of nucleotide diversity (1SNP every ~5 base pairs). The PhD project has been so far focused on the development of Sequenome multiplexes for the genotyping of the *An. gambiae* and *An. coluzzii* diagnostic SNPs across the 5 chromosomal arms. This approach has been applied to study patterns of gene flow and ancestral polymorphisms in the entire *range* of distribution of the two species and has, so far: i) revealed *An. coluzzii* alleles in *An. gambiae* population from East Africa, where *An. coluzzii* is not present; ii) revealed introgression of mutations conferring insecticide resistance across species and geographic barriers; iii) confirmed ongoing gene flow between *An. gambiae* and *An. coluzzii* in the “far west” of their sympatric distribution; iv) identified putative genes which could have led to the adaptive divergence and reproductive isolations of the two species.

STUDIO DELL'EFFICACIA DELLE AZIONI A SCALA URBANA PER CONTRASTARE L'INQUINAMENTO ATMOSFERICO E RIDURRE GLI EFFETTI SULLA SALUTE UMANA

Silvia Brini (a), Silvia Canepari (b)

(a) *Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale, Roma*

(b) *Dipartimento di Chimica, Sapienza Università di Roma, Roma*

È noto che nella maggior parte delle aree urbane italiane il traffico veicolare è, insieme al riscaldamento domestico (quest'ultimo soprattutto nelle città del nord e durante i mesi invernali), la principale causa di inquinamento dell'aria. Considerando che, nelle città a più alta densità di popolazione, i cittadini per soddisfare le esigenze di mobilità, utilizzano di più il mezzo pubblico o la modalità attiva (bicicletta, spostamenti pedonali) rispetto a quanto accade in città meno dense, si vogliono verificare per le più importanti 60 città italiane, nel medio-lungo termine, la composizione del parco veicolare dei trasporti privati e pubblici con le relative caratteristiche, gli andamenti delle concentrazioni in aria dei più importanti inquinanti atmosferici e i trend delle emissioni in atmosfera dal parco veicolare in relazione alla densità di popolazione. Sono state a questo scopo messe a punto le seguenti basi di dati:

- livelli di concentrazione di PM₁₀, NO_x e CO e analisi dei *trend*, 2003-2012;
- stime delle emissioni in aria a livello comunale di PM₁₀, NO_x e CO, 2000-2012;
- dati relativi alle caratteristiche del parco veicolare e all'offerta di trasporto pubblico (parco veicoli privati, veicoli diesel e offerta di trasporto pubblico), 2004-2011;
- densità abitativa, 1998-2013.

Dai risultati qualitativi preliminari dello studio risulta come in città a maggiore densità, per le quali sono disponibili le informazioni nelle basi di dati sopra elencate, negli ultimi dieci anni diminuisce il numero totale di autoveicoli privati immatricolati (la percentuale di veicoli diesel sul totale del parco è invece in costante aumento), mentre si incrementa l'offerta di trasporto pubblico locale (numero di vetture per 10.000 abitanti); si è osservata inoltre la diminuzione delle emissioni e delle concentrazioni in aria di PM₁₀ e CO. Nei passi successivi dello studio saranno presi in considerazione ulteriori indicatori di qualità dell'aria, indicatori di mobilità attiva nonché indicatori di tipo economico per verificare, rispetto alla crescita economica, l'accoppiamento dell'offerta di trasporto pubblico e il sostanzialmente disaccoppiamento dell'inquinamento atmosferico. I risultati dell'analisi statistica, applicata alle città del campione studiato, consentiranno di mettere in evidenza le relazioni tra le variabili considerate.

SPERIMENTAZIONE DI UN SISTEMA DI SORVEGLIANZA RELATIVO AI PRINCIPALI DETERMINANTI DI SALUTE DALL'EPOCA DEL CONCEPIMENTO AL SECONDO ANNO DI VITA

Marta Buoncristiano (a), Gianfranco Tarsitani (b), Angela Spinelli (c)

(a) Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

(b) Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Transazionale, Sapienza Università di Roma, Roma

(c) Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La letteratura scientifica documenta che, attraverso la riduzione dell'esposizione a fattori di rischio e alla promozione di fattori protettivi, alcuni rilevanti problemi di salute del bambino e dell'adulto sono prevenibili mediante semplici azioni realizzabili nel periodo perinatale e nei primi anni di vita. Il Ministero della Salute/CCM (Centro Nazionale per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie) ha promosso e finanziato un progetto volto a sperimentare un sistema di sorveglianza dei principali determinanti di salute del bambino dal concepimento ai primi 2 anni di vita inseriti nel programma nazionale *GenitoriPiù*: assunzione di acido folico in periodo peri-concezionale, non assunzione di alcol in gravidanza e in allattamento, non esposizione al fumo in gravidanza e al fumo passivo per il neonato, allattamento al seno, posizione corretta del neonato durante il sonno, vaccinazioni, promozione della lettura ad alta voce ai bambini. Il progetto, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con 5 Regioni (Campania, Calabria, Marche, Puglia, Veneto), l'ASL Milano e l'Università Ca'Foscari Venezia, prevede la rilevazione delle informazioni relative ai determinanti di salute all'interno dei centri vaccinali mediante un questionario somministrato alle mamme in occasione della seduta vaccinale del proprio figlio. Complessivamente, sono coinvolti nel Progetto 14 Distretti Sanitari (ai quali afferisce una popolazione di circa 1,6 milioni di individui) e 72 ambulatori/centri vaccinali. L'analisi dell'organizzazione, della dotazione strutturale e della capacità operativa dei centri coinvolti, propedeutica all'avvio della sorveglianza, ha messo in evidenza una forte eterogeneità regionale di cui si è dovuto necessariamente tener conto in fase di progettazione del sistema. È stato, quindi, deciso di adattare le modalità della rilevazione quanto più possibile alle peculiarità organizzative di ciascuna realtà in modo da favorire la fattibilità e sostenibilità dell'esperienza, pur garantendo la confrontabilità dei dati raccolti. Tale eterogeneità rappresenta un elemento di forte valore per l'identificazione degli elementi ostativi e favorevoli all'ampliamento della sorveglianza ad altre aree del Paese e la sua sostenibilità nel tempo. La rilevazione è iniziata nella seconda metà di gennaio 2015 e dopo circa due mesi sono stati compilati oltre 3.000 questionari pari a circa un quarto del campione, con un tasso di partecipazione di circa il 95%. Sebbene siano emerse difficoltà in alcune aree, tali dati uniti al basso livello di risposte mancanti costituiscono un segnale di inizio positivo della esperienza.

STUDIO DELL'ATTIVITÀ ANTIBATTERICA DI ASSOCIAZIONI ANTIBIOTICHE NEI CONFRONTI DI MICRORGANISMI MULTIRESISTENTI (MDR)

Alessia Cipolla, Alessandra Oliva, Maria T. Mascellino, Alessandra D'Abramo, Claudio Maria Mastroianni, Vincenzo Vullo

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

Introduzione. Le infezioni causate da *K.pneumoniae* Resistente ai Carbapenemi (Kp-RC) sono gravate da elevata morbilità e mortalità. In Italia, circa il 40% dei ceppi è anche colistino-resistente. Combinazioni antibiotiche innovative quali ertapenem+meropenem (doppio carbapenemico) hanno dimostrato efficacia in caso di infezioni sostenute da Kp-RC. Scopo dello studio è stato valutare l'attività di differenti combinazioni antibiotiche nei confronti di Kp-RC, con particolare attenzione ai pazienti trattati con ertapenem+meropenem.

Materiali e metodi. Sono stati analizzati 19 ceppi di Kp-RC provenienti da pazienti ricoverati c/o Policlinico Umberto I di Roma. Il sistema VITEK-2 è stato usato per l'identificazione e la suscettibilità antibiotica. La produzione di carbapenemasi è stata verificata mediante il test di Hodge modificato mentre il test di identificazione fenotipica con acido boronico e acido dipicolinico è stato utilizzato per individuare il tipo di carbapenemasi prodotta. Le minime concentrazioni inibenti (MICs) dei seguenti antibiotici sono state determinate con la macrodiluzione in brodo: ertapenem, meropenem, doripenem, colistina, rifampicina e tigeciclina. La sinergia di differenti associazioni è stata valutata mediante il metodo *checkerboard* con il calcolo del *FIC-index*. Nei pazienti trattati con doppio carbapenemico (n=9), l'attività della combinazione ertapenem+meropenem è stata valutata mediante le curve di *killing*.

Risultati. Dei 19 ceppi analizzati, il 58% (11/19) era colistino-resistente mentre tutti erano sensibili alla tigeciclina. Tutti gli isolati erano KPC produttori. La combinazione colistina+rifampicina era sinergica nel 95% dei ceppi mentre colistina+meropenem, colistina+doripenem e colistina+tigeciclina risultavano sinergiche rispettivamente nel 94%, 90% e 90% dei ceppi. In totale, 9 pazienti sono stati trattati con ertapenem+meropenem con risposta microbiologica nel 78% dei casi (7/9). Negli studi di *killing*, ertapenem e meropenem da soli non presentavano attività battericida mentre in combinazione risultavano battericidi e sinergici a 4, 6, 8 e 24 h alle seguenti concentrazioni: 0,5xMIC meropenem +1xMIC ertapenem, 1xMIC meropenem +1xMIC ertapenem, 2xMIC meropenem +1xMIC ertapenem.

Conclusioni. I ceppi di Kp-RC erano associati ad elevati livelli di resistenza ai carbapenemi. I regimi contenenti colistina mostravano elevati livelli di sinergia *in vitro*, anche nei confronti dei ceppi colistino-resistenti. In considerazione dell'elevata efficacia *in vitro* e *in vivo* di ertapenem+meropenem, è possibile utilizzare tale opzione terapeutica nei casi in cui la colistina non può essere somministrata per resistenza o tossicità.

STUDIO DEL RUOLO DELL'ASSE CCL2/CCR2 NELL'INFEZIONE DA HIV-1: MECCANISMI MOLECOLARI E POTENZIALI APPROCCI TERAPEUTICI

Daniela Angela Covino (a), Michela Sabbatucci (a), Cristina Purificato (a), Alessandra Mallano (b), Mauro Andreotti (b), Laura Fantuzzi (a)

(a) Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La chemochina CCL2 rappresenta un fattore chiave alla base dell'infiammazione cronica e del danno tissutale negli individui HIV-1 infetti. Studi precedenti del nostro gruppo hanno dimostrato che la produzione di questa chemochina aumenta nel corso del differenziamento macrofagico e in seguito a infezione con HIV-1. Nei macrofagi infetti, il blocco dell'attività biologica della CCL2 determina la diminuzione della replicazione virale. In questo studio abbiamo valutato i meccanismi attraverso i quali la CCL2 modula la replicazione virale nei macrofagi primari e il coinvolgimento di fattori di restrizione dell'ospite. I risultati ottenuti dimostrano che la neutralizzazione della CCL2 determina una forte diminuzione della percentuale di cellule p24 Gag⁺, non alterando l'ingresso del virus, ma riducendo l'accumulo del DNA virale totale, integrato ed episomale. Abbiamo quindi valutato il coinvolgimento in questo fenomeno del SAMHD1, un fattore di restrizione che limita i deossinucleotidi disponibili per la trascrizione inversa e degrada l'RNA virale. I risultati ottenuti indicano che gli effetti mediati dal blocco della CCL2 non dipendono da un'alterata espressione/funzione di SAMHD1. Abbiamo poi analizzato l'espressione genica globale mediante RNAseq, dimostrando che il blocco della CCL2 induce l'espressione di diversi geni coinvolti nelle risposte antivirali, in particolare Mx2 e APOBEC3A. Mx2 inibisce la replicazione di HIV-1 riducendo l'integrazione del DNA virale. APOBEC3A è una citidina deaminasi che determina sostituzioni G→A, riducendo l'accumulo del DNA virale. Esperimenti di validazione dei dati di trascrittomici hanno dimostrato che l'espressione di Mx2 è indotta a livello dell'mRNA ma non della proteina, mentre APOBEC3A aumenta a livello sia dei trascritti sia della proteina nei macrofagi di controllo e infetti. Questo effetto è indipendente dall'IFN di tipo I e non si osserva in seguito alla neutralizzazione di altre chemochine. In conclusione, questo studio dimostra che la neutralizzazione della CCL2 svolge un'azione restrittiva sulla replicazione di HIV-1 nei macrofagi agendo su fasi successive all'ingresso del virus in modo SAMHD1-indipendente. Inoltre, nei macrofagi la CCL2 agisce come regolatore endogeno negativo dell'espressione di fattori coinvolti nella risposta antivirale, tra i quali APOBEC3A. Questi risultati suggeriscono che la CCL2 possa rappresentare un nuovo bersaglio terapeutico per potenziare le difese innate dell'ospite nei confronti di HIV-1, proteggere i macrofagi dall'infezione e limitare la trasmissione virale.

VALUTAZIONE EPIDEMIOLOGICA DELL'IMPATTO DELLE LINEE GUIDA PER L'ANTIBIOTICOPROFILASSI PERIOPERATORIA NELL'ADULTO (SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA 2008) PER INTERVENTI CHIRURGICI SELEZIONATI NELLA REGIONE LAZIO

Federica Ferraro (a), Vincenzo Puro (a), Vincenzo Vullo (b)

(a) Dipartimento di Epidemiologia e Ricerca Preclinica, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Roma

(b) Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

Introduzione. Le Infezioni del Sito Chirurgico (ISC) rappresentano una complicanza comune degli interventi chirurgici con potenziali gravi conseguenze per il paziente. L'Antibiotico Profilassi Perioperatoria (APP) ha come obiettivo la riduzione dell'incidenza delle ISC utilizzando gli antibiotici secondo le evidenze scientifiche disponibili. La mancata aderenza alle raccomandazioni supportate dalle evidenze scientifiche può produrre un utilizzo inappropriato degli antibiotici, causare complicanze nel decorso del paziente chirurgico, indurre antibiotico-resistenze e generare un consumo evitabile di farmaci.

Obiettivi. Valutare l'aderenza alle Linee Guida per l'antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto (SNLG2008) nella Regione Lazio; individuare i determinanti associati al rischio di somministrazione di APP inappropriata; definire un percorso formativo mirato al miglioramento dell'aderenza alle raccomandazioni basate sull'evidenza.

Metodi. Il progetto si avvale di uno studio di coorte, ovvero sorveglianza attiva di interventi chirurgici selezionati effettuati in un campione di chirurgia della Regione Lazio, e di uno studio di prevalenza puntuale dell'utilizzo di antibiotici e delle Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA) nelle medesime chirurgie.

Risultati preliminari. Allo studio di coorte hanno partecipato 30 centri regionali, con l'invio di dati relativi a 3.267 interventi senza inserimento di protesi e 399 con inserimento di protesi (sorveglianza attiva rispettivamente a 30 e 365 giorni dall'intervento). L'APP è stata eseguita in 2.748 (90,5%) procedure non protesiche e in 389 (98,0%) con inserimento di protesi. All'indagine di prevalenza, hanno partecipato 29 Strutture Ospedaliere. Il giorno dello studio il 44,2% dei 1.811 pazienti osservati era in trattamento antibiotico; il 4,0% presentava almeno una ICA contratta in un ospedale per acuti.

Conclusioni. Le fasi successive del progetto comporteranno un aggiornamento sulle conoscenze relative al comportamento degli operatori sanitari riguardo all'APP, una valutazione delle attitudini prescrittive prima e dopo la diffusione delle Linee Guida (confronto con sorveglianze regionali delle ISC del 2008 e 2011) e una valutazione dell'uso degli antibiotici nelle chirurgie della Regione che, a loro volta, consentiranno di definire opportuni interventi formativi di *antimicrobial stewardship*, individuando nella Regione i professionisti da coinvolgere e le aree cliniche e i livelli di assistenza sui quali intervenire.

VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELL'ARIA IN AREE A DIVERSO IMPATTO ANTROPICO, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AL PARTICOLATO ATMOSFERICO ED ALLA SUA COMPOSIZIONE CHIMICA

Daniele Frasca (a,b), Silvia Canepari (a,b), Cinzia Perrino (b)

(a) Dipartimento di Chimica, Sapienza Università di Roma, Roma

(b) CNR, Istituto sull'Inquinamento Atmosferico, Roma

Nell'ottobre 2013 l'IARC (International Agency for Research on Cancer) ha ufficialmente riconosciuto l'inquinamento atmosferico, ed in particolare il materiale particolare (PM), come agente cancerogeno. Il PM è composto da una miscela eterogenea di diversi inquinanti originati da molteplici sorgenti emissive, naturali e antropiche. La sua concentrazione e composizione chimica varia nello spazio e nel tempo in funzione dell'intensità delle sorgenti e delle condizioni meteorologiche. Nel presente lavoro viene valutata la qualità dell'aria nelle aree industriali di Ferrara, Gela (Cl) e Monfalcone (Go). L'area di studio di Ferrara comprende tre siti posti a diversa distanza da un impianto di termovalorizzazione. A partire dal 2008, sono state effettuate due campagne intensive per anno nei mesi di gennaio e giugno e due di monitoraggio di base nei mesi aprile e ottobre. Ciò ha permesso di generare un'ampia serie temporale di dati, utili per comprendere l'andamento nel tempo della concentrazione delle diverse specie chimiche presenti nella polvere e la sua relazione con i fenomeni meteorologici. L'area di studio a Gela comprende cinque siti di campionamento, uno posto all'interno del perimetro della raffineria, due immediatamente all'esterno e due rispettivamente a 5 e 15 chilometri circa di distanza dall'impianto. Il monitoraggio ha previsto due periodi di campionamento della durata di 15 giorni, uno nel periodo estivo e l'altro nel periodo invernale, allo scopo di individuare il contributo delle sorgenti, sia interne che esterne allo stabilimento, alla concentrazione di polvere atmosferica. Il monitoraggio in corso presso Monfalcone, finalizzato al controllo delle immissioni di una centrale termoelettrica a carbone, prevede sette siti di campionamento posti a diverse distanze dall'impianto; anche in questo caso sono previsti quattro periodi di campionamento, nelle stagioni invernale ed estiva, nel corso di due anni. Per tutte le campagne di cui sopra, l'applicazione al PM di un metodo di frazionamento chimico (frazioni estratta e residua) e dimensionale (frazioni fine e grossolana) ha permesso di suddividere la concentrazione totale di 20 elementi (As, Ba, Be, Cd, Co, Cu, Fe, Li, Mn, Pb, Ni, Rb, S, Sb, Se, Sn, Sr, Ti, Tl, V) in quattro diversi contributi, associati a diverse sorgenti emissive. I risultati ottenuti hanno evidenziato, per i siti di Ferrara e Gela, uno scarso contributo delle sorgenti locali e industriali alle concentrazioni di PM, mostrando invece un maggior contributo dovuto a sorgenti di tipo occasionale e incontrollato. È tutt'ora in corso il monitoraggio nell'area di Monfalcone.

EPIDEMIOLOGIA E PREVENZIONE DELLE INFEZIONI CORRELATE ALL'ASSISTENZA E MONITORAGGIO DEGLI ALERT ORGANISM

Alessandra Marani (a), Iolanda Santino (b), Gianfranco Tarsitani (c)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Unità Operativa Dipartimentale di Microbiologia, Ospedale Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma, Roma*

(c) *Unità Operativa Semplice di Igiene e Tecnica, Ospedaliera Ospedale Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma, Roma*

Ogni giorno, il 5,7% dei pazienti negli ospedali europei ha almeno un'infezione correlata all'assistenza. I microrganismi più isolati sono: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp, *Candida* spp, *Clostridium difficile*, *Enterobacter* spp e *Acinetobacter* spp (ECDC 2013). I microrganismi che si possono incontrare in ospedale hanno spesso, ma non sempre, un profilo di rischio diverso nei confronti del paziente rispetto a quelli comunitari. Su tutti gli isolamenti microbiologici su vari campioni biologici quasi la metà sono *alert organism*. Gli *alert organism* sono microrganismi responsabili di infezioni gravi, facilmente trasmissibili, resistenti a più antibiotici, di rilievo epidemiologico, per i quali è necessaria un'attivazione tempestiva di misure di controllo sia a carattere generale sia specifico. La normativa vigente impone al medico la denuncia, non solo delle classiche malattie infettive soggette a notifica secondo le cinque classi, ma anche in caso di riscontro di *alert organism*. Com'è noto non tutte le infezioni correlate all'assistenza sono prevenibili perché non sempre sono legate a fattori modificabili. Tuttavia, essendo molteplici i determinanti delle infezioni correlate all'assistenza, si può agire su quelli modificabili. Tra questi vi sono pratiche assistenziali che non corrispondono a quelle efficaci per ridurre il rischio di infezione, utilizzo non appropriato di antibiotici oppure le carenze di risorse e di struttura. Tra i microrganismi isolati nei pazienti si vuole analizzare la frequenza di isolamenti di *alert organism* che sono considerati un particolare evento da sorvegliare per il controllo delle epidemie in ospedale e per il miglioramento della qualità del servizio assistenziale rivolto ai pazienti. Identificare i microrganismi, individuare gli *alert*, considerare in quale tipo di campione biologico si individuano e monitorare l'andamento nel periodo di tempo è un passaggio fondamentale nella sorveglianza ed il controllo delle infezioni correlate all'assistenza.

Sarebbe necessario considerare ogni infezione contratta in ospedale come un evento avverso non tollerabile mettendo in atto misure per la prevenzione di tutte le infezioni. Il medico quindi è tenuto ad utilizzare tutti gli strumenti a sua disposizione percorrendo un cammino di conoscenza che lo forma, con riflessione tecnico-professionale per capire l'eziologia, per identificare i rischi, per correggere le procedure e modificare alcuni comportamenti di tutto il personale sanitario e prevenire la ripetizione di un evento avverso.

RELAZIONI GENETICHE E FENOTIPICHE TRA IL CEPPO AIEC LF82 E IL CEPPO EXPEC EC73

Massimiliano Marazzato (a), Marta Aleandri (a), Anna Riccioli (b), Catia Longhi (a), Anna Teresa Palamara (c), Maria Pia Conte (a)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Unità di Istologia ed Embiologia, Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti, Sapienza Università di Roma, Roma*

(c) *Dipartimento di Sanità Pubblica, Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti, Sapienza Università di Roma, Roma*

I ceppi di *Escherichia coli* aderenti/invasivi (AIEC) rappresentano un nuovo gruppo di *E. coli* potenzialmente patogeni, i quali giocano un ruolo eziologico nella patogenesi della malattia di Crohn (CD). I ceppi AIEC sono in grado di aderire e invadere le cellule epiteliali, così come di sopravvivere all'interno dei macrofagi. Anche se questi ceppi non possiedono nessuno dei classici fattori di virulenza comuni ai patogeni diarroici essi possiedono molti geni associati alla virulenza e caratteristici di *E. coli* patogeni extraintestinali. Il completo sequenziamento del genoma del ceppo AIEC di riferimento LF82, ha confermato la presenza di caratteristiche genetiche comuni fra questo e gli *E. coli* patogeni extraintestinali (EXPEC). Tra i gruppi EXPEC quelli uropatogeni (UPEC) rappresentano la causa più frequente di infezioni del tratto urinario (UTI) e sono stati riconosciuti come importanti agenti eziologici di prostatite batterica. Le UTI acute causate dai ceppi UPEC possono provocare infezioni ricorrenti, definite "reinfezioni", quando nella nuova infezione è coinvolto un ceppo differente rispetto a quello che ha causato l'infezione originaria, oppure "recidive" quando la nuova infezione è provocata dallo stesso ceppo responsabile della UTI originaria. Geneticamente differenti dagli *E. coli* commensali ritrovati nel tratto intestinale, i ceppi UPEC possiedono un arsenale di fattori di virulenza che facilitano la loro crescita e persistenza all'interno dell'ambiente colonizzato. I ceppi UPEC sono in grado di aderire alle cellule dell'ospite di invaderle e, una volta penetrate, di replicare ad alti livelli generando comunità intracellulari simili a quelle formanti biofilm (IBCs). È opinione largamente accettata che i ceppi UPEC si siano originati dall'ambiente intestinale dove rappresentano una piccola frazione della flora batterica. Recentemente è stato ipotizzato che l'infezione della prostata da parte di isolati UPEC potrebbe generare processi patogenetici capaci di produrre e sostenere un'infezione cronica. Inoltre, l'impossibilità di identificare la causa della malattia nella maggior parte degli individui affetti da prostatite cronica sintomatica, ha fatto ipotizzare che i sintomi possano derivare da una infiammazione precedente, innescata da una infezione del tratto urogenitale.

MAL PRACTICE MEDICA E LEGGE BALDUZZI. VALUTAZIONE DELLE LINEE GUIDA

Pasquale Ricci (a,b), Gianfranco Tarsitani (b)

(a) *Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Transazionale, Sapienza Università di Roma, Roma*

La Legge 189/2012 (legge Balduzzi) in materia di *mal-practice medica*, richiama l'attenzione sull'applicazione delle Linee Guida (LG) come strumento di valutazione della condotta professionale. L'esperienza internazionale, centrata principalmente sull'impiego di strumenti di valutazione della qualità delle LG, lascia scettici sulla utilità di quello che si propone come "mezzo di prova" laddove impiegato senza una analitica contestualizzazione al caso di specie. Limiti poco incoraggianti in merito alla applicabilità metodica delle LG nell'impiego della "evidenza scientifica" in ambito giuridico, richiamano l'onere che grava sul valutatore dello specifico caso clinico. Tali direttive costituiscono la premessa alla esigenza di implementare le nozioni medico legale (e medico sociali) in tema di responsabilità professionale con le più recenti acquisizioni metodologiche di *evidence based medicine*. Per questi motivi, allo scopo di meglio esperire un'analisi sperimentale per identificare le criticità sotto l'aspetto giuridico e medico legale ed a supporto del processo analitico di revisione della letteratura nazionale ed internazionale, si è cercato di identificare la griglia entro cui posizionare le LG, nel contesto del rapporto medico paziente. A tal fine allo scopo della presente ricerca sono state sottoposte alcune *linee guida* alla "valutazione di qualità" di revisori, attraverso uno strumento scientificamente riconosciuto. Lo strumento impiegato è l'AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) ed i revisori sono stati scelti tra professionisti sia delle neuroscienze, che medici legali. La significativa variabilità riscontrata tra le singole valutazioni dei reviewers, soprattutto appartenenti alla stessa branca specialistica (medicina legale/sanità pubblica), depone per una difficoltà applicativa dello strumento in questione, in sede valutativa. Gli avanzamenti delle acquisizioni (durante il lavoro) è stato validato per mezzo della sottomissione della ricerca a riviste specializzate internazionali che ne hanno recepito e condiviso obiettivi e metodologia, pubblicandone il prodotto. Ho confrontato la portata innovativa della novella (L.189/2012) con l'esperienza dottrinale e giurisprudenziale spagnola, della quale ho studiato direttamente ed in comparazione l'ordinamento giuridico e il management. In conclusione, alla luce del lavoro svolto, la recente normativa impone l'acquisizione di strumenti che consentano un'analisi critica delle migliori evidenze scientifiche disponibili "al tempo" ai fini della valutazione della condotta medica, scevra da vincoli precostituiti, che determinino un approccio al dato scientifico condizionato.

CD49D EXPRESSION ON T LYMPHOCYTES AND CD8 EFFECTOR PERCENTAGE AS PREDICTORS OF JC VIRUS REACTIVATION IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS ON NATALIZUMAB TREATMENT

Maria Antonella Zingaropoli (a), Marco Iannetta (b), Anna Bellizzi (a), Elena Anzivino (a), Manuela Morreale (c), Simona Pontecorvo (c), Alessandra D'Abramo (a), Alessandra Oliva (a), Sara Lo Menzo (a), Valeria Pietropaolo (a), Ada Francia (c), Claudio Maria Mastroianni (a), Vincenzo Vullo (a), Maria Rosa Ciardi (a)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica, e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *INSERM, Parigi, Francia*

(c) *Dipartimento di Neurologia, Sapienza Università di Roma, Roma*

Objectives. The treatment of Multiple Relapsing-Remitting Sclerosis (RRMS) with natalizumab, an anti-CD49d monoclonal antibody, raises the risk of JC Virus (JCV) reactivation and the development of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML). Aim of the study was to identify immunophenotypic markers of JCV activation in natalizumab treated RRMS patients.

Methods. Blood and urine samples were collected prior to the first administration of natalizumab and after 12 and 24 months (T0, T1, T2, respectively) in 16 patients and only at T1 and T2 in 10 additional patients. JCV-DNA and peripheral blood T lymphocyte phenotype were detected by real-time PCR and flow cytometry, respectively.

Results. JCV-DNA was detectable in blood and urine (T0: 25% and 19%, T1: 25% and 31% and T2: 31% and 25%, respectively). We observed a reduction of CD49d median fluorescence intensity (MFI) on CD4⁺, CD8⁺ T lymphocytes and their subpopulations, with the exception of naïve cells (CD4⁺ and CD8⁺ central memory [CM] p≤0.001 and p=0.008; effector memory [EM] p=0.038 and p≤0.001; effector [E], p≤0.001 and p≤0.001, respectively) associated with an increased percentage of peripheral blood CD8⁺ CM (p=0.026), EM (p=0.007) and E (p=0.045). Performing a logistic regression analysis, at T1 the percentage of CD8⁺ E resulted a predictor of JCV-DNA positivity (p=0.044). At T2 both CD4⁺ E and CD8⁺ E predicted the presence of JCV-DNA. Using a multiple logistic regression analysis only CD8⁺ E percentage was still statistically associated with the presence of JCV-DNA (p=0.011). ROC analysis showed that a cut-off of 13.3% for CD8⁺ E at T1 (specificity: 83.3%, sensitivity: 80%, AUC=0.82, p<0.021) and 11.9% at T2 (specificity 94%, sensitivity 80%, AUC=0.9 p<0.001) was able to predict JCV reactivation.

Conclusions. Natalizumab treatment reduces CD49d expression on T lymphocytes and impairs the migration of T cells from the peripheral blood towards the central nervous system (CNS), reducing immune surveillance and facilitating JCV reactivation and PML development. The percentage of CD8⁺ E could be an useful tool in order to identify patients with an increased risk of JCV reactivation.

STUDIO DELLE CELLULE DENDRITICHE, DEI MONOCITI E DEI FATTORI SOLUBILI DI IMMUNOATTIVAZIONE MONOCITO-MACROFAGICA NEI SOGGETTI CON COINFEZIONE HIV/HCV SOTTOPOSTI A TERAPIA ANTIRETROVIRALE SOPPRESSIVA

Paola Zuccalà, Miriam Lichtner, Claudia Mascia, Francesco Schiavone, Serena Vita, Stefano Savinelli, Raffaella Marocco, Tiziana Tieghi, Fabio Mengoni, Vincenzo Vullo, Claudio Maria Mastroianni

Dipartimento Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

Introduzione. L'attivazione dell'immunità innata sembra svolgere un ruolo nel processo fibrogenetico HCV-correlato. I monociti infiammatori e i macrofagi tissutali sostengono la stimolazione delle cellule stellate intraepatiche contribuendo alla progressione verso la cirrosi epatica. In corso di infezione da HIV è dimostrato uno stato di attivazione mieloide anche durante la terapia antiretrovirale (ARV), per cui il soggetto coinfecto potrebbe avere uno stimolo profibrotico anche in assenza di replicazione virale. Scopo dello studio è quello di valutare le sottopopolazioni di cellule dendritiche, (mDC, pDC e SlanDC), monociti (classici, intermedi e non classici) e i fattori solubili legati all'attivazione mieloide (IP-10, sCD163) in soggetti con monoinfezione HCV, coinfezione HIV/HCV e con monoinfezione HIV.

Materiali e metodi. Sono stati arruolati 72 soggetti di cui 10 HIV/HCV con infezione HCV attiva, 10 HIV/HCV con pregressa infezione da HCV, 25 monoinfetti HCV, 17 monoinfetti HIV e 10 soggetti sani. Tutti i soggetti HIV positivi erano in terapia ARV con HIV-RNA < 20 cp/ml. I livelli plasmatici di IP-10 e sCD163 (pg/ml) sono stati misurati tramite test immunoenzimatico ELISA. Le sottopopolazioni delle cellule dendritiche (mDC, pDC, SlanDC), dei monociti (classici, atipici ed intermedi) e l'immunoattivazione CD4 e CD8 HLA-DR/38+ sono state valutate tramite citofluorimetro a 7 fluorocromi. La fibrosi epatica è stata valutata con il Fibroscan. Le analisi statistiche sono state effettuate tramite Kruskal-Wallis ANOVA con Dunn's test, Spearman correlation e Wilcoxon.

Risultati. SlanDC e pDC sono ridotte negli HIV/HCV con infezione HCV attiva rispetto ai soggetti sani. Un aumento significativo delle mDC è stato ritrovato negli HIV/HCV con infezione HCV attiva ($p=0,028$), nei coinfecti con viremia HCV negativa ($p=0,0062$) e negli HIV+ ($p=0,0026$) rispetto ai soggetti HCV monoinfetti. Una diminuzione dei monociti classici è stata riscontrata nel gruppo dei coinfecti con infezione HCV attiva rispetto ai coinfecti con viremia HCV negativa ($p=0,026$) e rispetto al gruppo dei monoinfetti HIV ($p=0,0139$). I livelli di IP-10 sono risultati maggiori nei pazienti HCV monoinfetti rispetto ai coinfecti e ai controlli ($p<0,05$) e quelli di sCD163 sono più alti sia nei coinfecti che nei monoinfetti rispetto ai controlli sani ($p<0,0001$).

Conclusioni. La differente distribuzione dei sottotipi cellulari e dei fattori solubili tra i vari gruppi suggerisce che i soggetti coinfecti sembrano avere un'espansione della linea mieloide delle DC. Ulteriori studi sono necessari per capire i meccanismi immunologici che portano ad una progressione più veloce e più severa della malattia epatica.

Nuove Linee di Ricerca

IL RUOLO DELLE IMPLICAZIONI GENETICHE ED ISTOPATOLOGICHE NELLA PATOLOGIA TROMBO-EMBOLICA: DALLA PRATICA FORENSE ALLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO

Isabella Aquila, Vittorio Fineschi

Dipartimento di Scienze Anatomiche Istologiche Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma

Il Trombo-Embolismo Venoso (TEV) rappresenta la terza patologia cardiovascolare più frequente dopo l'infarto miocardico e l'ictus. Nonostante l'importante carico epidemiologico ancora oggi il TEV rappresenta una delle patologie più frequentemente misconosciute sul piano clinico con un'accuratezza diagnostica *ante-mortem* compresa nel *range* di solo il 10-30% con una elevata mortalità. L'incidenza della patologia aumenta con l'avanzare dell'età, variando da 1 su 100.000 casi nei soggetti giovani, fino a 1 su 100 nei soggetti di età più avanzata. Sono stati riconosciuti numerosi fattori di rischio che riguardano sia fattori estrinseci quali fratture, interventi chirurgici, immobilizzazione, e sia condizioni genetiche di trombofilia tra cui il fattore V Leiden e la mutazione G2021A del gene per la protrombina.

Obiettivi. In questa ricerca il nostro intento è quello di analizzare retrospettivamente tutti i casi giunti nella pratica forense ai fini dell'accertamento medico legale tanato-diagnostico in cui l'embolia polmonare sia stata riconosciuta quale *causa mortis*. Per ogni caso sarà condotta un'analisi della storia clinica ed anamnestica dei soggetti deceduti con l'individuazione di eventuali fattori di rischio per trombosi. Nel caso di pazienti ospedalizzati verranno valutate le misure di profilassi e di trattamento messe in atto dai sanitari. Sarà inoltre eseguita una ricerca, nei campioni biologici di sangue, prelevato in sede autoptica, delle più frequenti mutazioni genetiche trombofiliche. Infine, con lo scopo di ottenere un'età istologica del processo tromboembolico e quindi per retrodatarne la formazione e comprenderne il meccanismo eziopatogenetico (soprattutto nei casi in cui vi sia stato un trattamento anticoagulante in vita), saranno studiate le caratteristiche istopatologiche delle formazioni reperite in sede autoptica tramite colorazioni con ematossilina-eosina, immunistochimica ed osservazione microscopica.

Risultati attesi. Le conclusioni dello studio porteranno a molteplici novità sia dal punto di vista della pratica medico legale che dal punto di vista della pratica clinica circa l'efficacia dei farmaci antitrombotici e la prevenzione degli eventi trombo-embolici con la corretta individuazione dei soggetti a rischio attraverso una proposta di sviluppo e messa a punto di una scheda di rischio trombo-embolico, per i soggetti che presentino uno o più fattori predisponenti, da inserire quale allegato in tutte le cartelle di degenza clinica per pazienti ospedalizzati.

CONOSCENZA E PREVENZIONE DELLA NEOPLASIA DELLA CERVICE UTERINA TRA LE DONNE STRANIERE CON E SENZA REGOLARE PERMESSO DI SOGGIORNO

Agreta Bicaj, Maurizio Marceca

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

Nell'anno 2013 le donne straniere residenti in Italia rappresentavano circa il 53% sul totale degli stranieri (dati Rapporto UNAR 2014). La maggior parte di queste appartengono alla fascia d'età che rappresenta il *target* dello *screening* di massa gratuitamente offerto dai servizi sanitari regionali pubblici (25-64 anni).

Obiettivo. Lo studio si propone di analizzare e studiare le donne straniere a qualunque titolo presenti in Italia, perché considerate soggetti a maggior rischio per l'insorgenza del tumore al collo dell'utero in relazione alla loro provenienza da Paesi con condizioni igienico sanitarie peggiori rispetto a quelle italiane e per le caratteristiche socio-marginali che spesso le contraddistinguono in Italia. Attraverso metodiche quantitative e qualitative, la ricerca si propone di esaminare la loro corretta conoscenza dello *screening* del carcinoma della cervice uterina e l'effettiva adesione agli interventi di prevenzione secondaria attuati nel nostro Paese. Poiché dai dati di letteratura disponibili emerge una maggiore vulnerabilità alla diagnosi tardiva di carcinoma della cervice uterina spiegabile soprattutto attraverso una minore copertura dello *screening* in questo gruppo di popolazione, saranno indagate le variabili correlate e l'effettivo ricorso ed accesso allo *screening* nelle strutture del servizio sanitario pubblico. Si tenterà infine di indagare le strategie praticabili per questa popolazione *hard to reach*, anche attraverso la collaborazione con realtà di volontariato sanitario particolarmente qualificate presenti nella città di Roma.

Risultati attesi. Lo studio, della durata di tre anni, ha come obiettivo a medio-lungo termine il miglioramento e la facilità dell'accesso alle campagne di prevenzione primaria e secondaria della popolazione oggetto dello studio, anche laddove la strategia combinata (vaccinazione anti-HPV + indagine diagnostica successiva) dovesse essere nel frattempo modificata.

DEFINIZIONE DELLE MODALITÀ DI TARATURA PER LE APPARECCHIATURE E STIMA DELL'INCERTEZZA DI MISURA RELATIVE ALLA DETERMINAZIONE DI INQUINANTI DI NATURA BIOLOGICA (CONTAMINAZIONE DI INCUBATORI IN UN LABORATORIO ANALISI)

Paolo Bisio

ASL AL, Azienda Sanitaria Locale Provincia di Alessandria, Servizio Prevenzione e Protezione, Alessandria

Il campionamento del bioaerosol può essere effettuato con modalità diverse, che comunque prevedono la cattura della componente corpuscolata dell'aerosol, contenente la frazione biologica che si intende evidenziare; la raccolta delle particelle aerodisperse può essere convenientemente ottenuta tramite un flusso prodotto da un sistema di aspirazione, dotato di controllo e definizione della portata e dei volumi di aria (campionamento attivo). Tra le apparecchiature maggiormente impiegate figurano i campionatori monostadio ad impatto ortogonale, come ad esempio il Surface Air System (SAS), che garantiscono il prelievo di elevati volumi d'aria, ma non consentono, per caratteristiche costruttive, l'utilizzo in serie con strumentazione di controllo del flusso d'aspirazione. Le modalità analitiche, inoltre, risentono storicamente di una scarsa propensione per l'impiego di algoritmi matematici che permettano di ricondurre il risultato delle prove microbiologiche all'interno di un intervallo di incertezza.

Obiettivi. Il lavoro si propone pertanto: 1) di individuare una modalità di riferimento del volume d'aria campionato con il SAS al campione metrologico primario e di stimare l'incertezza associata al campionamento d'aria; 2) di stimare la precisione e l'accuratezza del metodo analitico in termini di sensibilità e specificità e di determinarne l'incertezza tenendo conto dell'errore casuale dato dalla distribuzione di Poisson; 3) di combinare matematicamente i contributi di incertezza dovuti al campionamento e all'analisi per ottenere l'incertezza totale del metodo di misura.

Risultati attesi. Il conseguimento di detti obiettivi consentirà la definizione di una variazione al metodo tradizionalmente adottato, permettendone l'utilizzo secondo i requisiti stabiliti dalla norma di riferimento per l'accreditamento dei laboratori di prova (UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2000).

PHYLOGENY OF MURRAY VALLEY ENCEPHALITIS VIRUS

Eleonora Cella (a,b), Ivan Gabrielli (c), Marta Giovanetti (a), Alessandra Lo Presti (a), Gabriella d'Ettore (b), Vincenzo Vullo (b), Massimo Ciccozzi (a)

(a) *Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*

(c) *Dipartimento di Genetica, Sapienza Università di Roma, Roma*

Murray Valley Encephalitis Virus (MVEV) is a zoonotic Flavivirus endemic to Northern West (NW), West Australia and Papua New Guinea (PNG). The aim of this study was to define the phylogenetic analysis of MVEV in Australia and PNG.

Methods. It was considered the E gene region for the phylogenetic analysis, the dataset consisted in 47 sequences downloaded from NCBI and isolated in different regions of NW Australia, and PNG. The sequences were aligned using Clustal X and manually edited by Bioedit software. Modeltest 3.7 was used to select the simplest evolutionary model that fitted adequately the sequence data. The dated tree, was estimated by using a Bayesian MCMC approach implementing a HKY using both a strict and an uncorrelated log-normal relaxed clock model. The demographic history was also analyzed on the MVEV E gene sequences by performing the Bayesian skyline Plot.

Results. The estimated mean value of the MVEV E gene evolutionary rate was 0.407×10^{-3} substitution/site/year under the relaxed clock with the exponential growth model (95% HPD: 0.623×10^{-4} - 0.780×10^{-3}). The time scale spreads over 250 years (year 1759) defining different epidemic entries for the clade I in the years 1948, 1966, 1989 and 2001, whereas for the clade II being multiple epidemic entries with different years and spread in the different Australian and Papua New Guinea location. The analysis of the BSP seems to define a relative constant population until the year 2000, when a strong reduction occurred, probably due to a bottleneck.

Discussion. As already described the hypothesis of wide-spreading in Australia of MVEV is probably due two factors: a first contribution of viraemic migratory water-birds and a second contribution of wind-borne infected mosquitoes. In the endemic regions of northern WA the presence of MVEV population is only partially influenced by variation in rain-falling: in wetlands the intensity of rain-falling could have a detrimental effect to Culex larvae, decreasing the vector fitness; in arid grasslands an initial increasing of Aedes can leads to an more extensive viral diffusion.

MECCANISMI DI ANTIBIOTICO RESISTENZA IN *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

Roberto Colangeli
Università di Rutgers, New Jersey, USA

Un terzo della popolazione umana è infetta da *M. tuberculosis* (M.tb), con circa 1,7 milioni di morti ogni anno. Il controllo della TB è reso complesso dalla comparsa di ceppi resistenti ai farmaci, che rappresenta la più grande minaccia nell'ambito delle malattie infettive. Il fenomeno della tolleranza è stato riconosciuto come uno delle principali cause dello sviluppo della resistenza al farmaco. In questo scenario, diventa sempre più urgente trovare nuovi farmaci in grado di sostituire quelli divenuti inefficaci.

Obiettivi. Allo scopo di studiare i meccanismi di antibiotico tolleranza in M.tb lo studio si propone di: a) identificare i geni responsabili della tolleranza verso Isoniazide (INH) utilizzando una libreria di mutanti ottenuta per mezzo di inserzioni di transposone; b) studiare ceppi di M.tb provenienti da pazienti che non hanno risposto alla terapia antibiotica. Si ipotizza che ceppi di M.tb provenienti da pazienti che hanno subito una ricaduta, siano biologicamente differenti dai ceppi di M.tb che provengono da pazienti curati.

Metodi. La libreria di circa 3.000 mutanti in M.tb è stata creata per mezzo di inserzioni di transposone. Ogni mutante è stato cresciuto in liquido in piastre ELISA fino a saturazione e poi diluito in una nuova piastra ELISA ad una concentrazione di circa 1.000 batteri per pozzetto. In ogni pozzetto INH è stata aggiunta ad una concentrazione di 0,025mg/ml (al disotto della MIC per M.tb). Le piastre ELISA sono state incubate a 37 gradi per 10-12 settimane. Un'assenza di crescita in presenza di concentrazioni di INH al disotto della MIC suggerisce mutazioni in geni coinvolti nella tolleranza. Diciotto mutanti sono stati selezionati durante questo *screening*, tra questi i più interessanti sono coinvolti nella riparazione del DNA e nella formazione della parete cellulare. Due mutanti sono stati caratterizzati come le due subunità del M.tb proteasoma. Una seconda possibilità di studiare la tolleranza antibiotica in M.tb consiste nello studiare ceppi di M.tb provenienti da pazienti che hanno subito una ricaduta e di controlli provenienti da pazienti in cui la terapia ha funzionato. Trenta ceppi provenienti da ciascun gruppo sono stati analizzati utilizzando il sistema MGIT con concentrazioni di INH al disotto della MIC.

Risultati parziali. Si suggerisce l'esistenza di una netta differenza in INH MIC tra i due gruppi.

IL GAMBLING NEGLI ADOLESCENTI SUL TERRITORIO DI ROMA

Mariassunta Crusco, Serafino Ricci

Dipartimento di Scienze Anatomiche Istologiche Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma

Il *Gambling* è classificata nel DSM-V sotto la categoria *Substance-Related and Addictive Disorders*. L'idea di un approfondimento è nata in seno all'osservazione del *Gambling* come problematica di interesse medico sociale emergente. Il gioco, da attività ricreativa, si è trasformato in business commerciale rappresentando il 4% del PIL italiano nel 2010. Studi condotti sul mondo giovanile dimostrano come i *Gambler* adolescenti possano essere considerati più a rischio per lo sviluppo di forme patologiche rispetto alla popolazione adulta. Secondo i dati ESPAD2009 (The European School Survey Project on Alcohol and other Drugs) l'11,1% degli studenti di 15-19 anni ha un profilo di rischio moderato-grave di gioco patologico.

Obiettivi. a) Quantificare la prevalenza del fenomeno in una popolazione di studenti di scuola media superiore al fine di identificare i soggetti a rischio/affetti da *Gambling*; b) valutare la qualità della vita correlata allo stato di salute così come viene percepita tra gli studenti; c) rilevare il livello di percezione del rischio di salute legato all'uso incontrollato dei giochi nella popolazione di studenti nella città di Roma; d) descrivere l'eventuale presenza di comportamenti ritenuti a rischio e correlabili al *Gambling*. Il progetto si prefigge di somministrare una batteria di test (Sogs-RA, SF36, RTBQ-FR) all'interno delle classi selezionate casualmente.

Risultati attesi. I risultati consentiranno di operare confronti e associazioni tra la presenza di stili comportamentali a rischio e *Gambling*; di valutare il contestuale uso/abuso di sostanze e il livello di percezione del rischio di salute legato al *Gambling* per genere e per area geografica (centro-periferia); di mettere in evidenza eventuali idee suicidarie e tendenze delinquenziali che potrebbero delinarsi già in età giovanile. Il fine ultimo del progetto sarà quello di fornire, attraverso l'identificazione dei comportamenti a rischio e delle problematiche secondarie ad esso associate (ideazioni suicidarie, dipendenze da sostanze di abuso, compromissioni economiche), soluzioni sostenibili e realizzabili in modo tale da identificare eventuali strategie di intervento sulla salute del giocatore patologico.

NUOVI ORIZZONTI DELLA RESPONSABILITÀ DELLE STRUTTURE OSPEDALIERE

Pierluigi Crusco, Serafino Ricci

Dipartimento di Scienze Anatomiche Istologiche Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma

Le fonti normative sulla responsabilità medica, compresa la recente giurisprudenza, hanno determinato un incremento delle liti ed un collasso delle strutture ospedaliere. Tale fenomeno trova la sua spiegazione nel fatto che la struttura sanitaria possa essere chiamata a rispondere nei confronti del paziente tanto per il fatto colposo commesso dal medico, nella qualità di suo dipendente od incaricato, quanto per il fatto colposo proprio. Per tale ragione gli ultimi interventi legislativi sono stati diretti ad arginare la responsabilità della struttura ospedaliera, modificando i principi delle disposizioni normative in materia, prospettando come effetto principale la riduzione della spesa. Con l'introduzione della legge n. 189/2012, legge Balduzzi, è stata caratterizzata la colpa grave del medico, la quale, prima della citata riforma, non godeva di una definizione giuridica così dettagliata, contraddistinta dalla inosservanza delle linee guida e delle buone pratiche. Svincolando, in base alle normative vigenti, la persona giuridica dall'onere risarcitorio che graverà, nell'ipotesi di colpa grave, a questo punto concreta, sul personale sanitario. Così facendo, il personale sanitario si vedrà costretto a selezionare ed attenersi alle migliori evidenze scientifiche disponibili, non fosse altro per evitare di rispondere in prima persona alle conseguenze delle proprie scelte e della propria condotta. Il legislatore, con le recenti riforme, in buona sostanza, pone le premesse per la deresponsabilizzazione della persona giuridica, gravando il rischio "assicurativo" sanitario interamente sul personale assistenziale.

Obiettivi. Verificare come incidano sulla spesa sanitaria tanto i casi di *malpractice* che quelli per fatto proprio delle strutture sanitarie attraverso: 1) un confronto della casistica della responsabilità sanitaria con riferimento all'inadempimento da colpa medica ovvero da responsabilità diretta della struttura sanitaria; 2) una descrizione delle branche specialistiche escluse dall'ipotesi di possibile rivalsa da parte della struttura; 3) una quantificazione di tale contenzioso sotto il profilo economico con riferimento alle diverse branche specialistiche.

Risultati attesi. Lo studio della giurisprudenza e della casistica selezionata ci consentirà di verificare l'ipotesi di un "inasprimento" del rapporto medico/struttura sanitaria, valutare l'effetto sortito dalla recente normativa e quantificare le dimensioni di un istituto, quello della rivalsa, da intendere con significativi vantaggi in termini di gestione del rischio clinico e programmazione sanitaria mediante un'ottimizzazione del servizio dettata alternativamente da una politica di qualificazione delle risorse umane ovvero di investimenti nell'organizzazione e nelle tecnologie ospedaliere.

STUDI *IN VIVO* PER DEFINIRE IL RUOLO DELLE INFEZIONI RICORRENTI DA *HERPES SIMPLEX VIRUS 1* (HSV-1) NELLA COMPARSA DEI *MARKER* TIPICI DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

Marco Fabiani (a), Giovanna De Chiara (b), Anna Teresa Palamara (a)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Istituto di Farmacologia Traslazionale, CNR, Roma*

La Malattia di Alzheimer (MA) è una patologia multifattoriale che conduce a declino progressivo le funzioni cognitive con una conseguente demenza e perdita della memoria. Tale patologia è caratterizzata dall'accumulo nel tessuto cerebrale, in particolare nella corteccia e nell'ippocampo, di placche extracellulari di proteina β -amiloide ($A\beta$) e grovigli neuro fibrillari intraneuronali (NFT) composti dalla proteina Tau iperfosforilata. Tra i numerosi fattori implicati nella patogenesi di MA diverse evidenze sperimentali ed epidemiologiche indicano l'infezione da HSV-1 come un possibile fattore di rischio per lo sviluppo della malattia. In particolare, gli studi effettuati precedentemente dal nostro laboratorio, hanno dimostrato come l'infezione da HSV-1 in cellule neuronali, determini l'aumento del processamento amiloidogenico della proteina precursore dell'amiloide (APP), con la iperproduzione di $A\beta$, e di altri frammenti di APP, con un elevato potenziale neurotossico. Alla luce di tali risultati si è messo a punto un modello murino di infezioni ricorrenti da HSV-1 con cui definire la relazione causale tra le riattivazioni di HSV-1 che possono avvenire nel corso della vita e la neurodegenerazione.

Obiettivo. Lo scopo di questo studio è quello di analizzare la comparsa dei *marker* di neurodegenerazione tipici di MA nel tessuto cerebrale del modello animale di infezioni ricorrenti da HSV-1.

Risultati attesi. Tale studio mira a mettere in evidenza una possibile correlazione tra il numero di riattivazioni di HSV-1 e la progressione o gravità della malattia di Alzheimer, aprendo la strada a nuove possibilità di terapia e prevenzione per la sottopopolazione di pazienti MA infettati da HSV-1 e soggetti a frequenti riattivazioni virali.

VALUTAZIONE DELL'EFFETTO DELLA DETERSIONE AGGIUNTIVA SUL RISCHIO DI INFEZIONI NELLE TERAPIE INTENSIVE DI UN GRANDE OSPEDALE ROMANO

Massimo Fabiani, Stefano Petti

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

I pazienti ricoverati presso le unità di terapia intensiva presentano peculiarità e suscettibilità microbiologiche specifiche, essendo particolarmente sensibili alle infezioni da parte di microrganismi opportunisti, sia a causa della gravità delle patologie di base che sottendono al ricovero in terapia intensiva, sia a causa di una frequente compromissione dello stato immunitario, inoltre, sono esposti ad uno stretto contatto con lo staff medico ed infermieristico, il che comporta un aumento della possibilità di contaminazione a partire dall'ambiente o da altri pazienti. I pazienti colonizzati rappresentano un vero e proprio serbatoio tanto da rendersi responsabili della colonizzazione di superfici ambientali, di dispositivi medici, di altri pazienti tramite il personale medico-infermieristico o il contatto diretto con la fonte. L'esposizione a terapia antibiotica multipla può selezionare e favorire la proliferazione di microrganismi patogeni che rapidamente sviluppano resistenza ai comuni antibiotici.

Obiettivi. Alla luce di quanto sopraccitato, l'obiettivo del progetto è l'audit dell'impatto di una maggiore pulizia ambientale, con l'uso di diversi detergenti, in prossimità del letto del paziente nei reparti di Terapia Intensiva controllati. Le procedure di decontaminazione e sanificazione prevengono la diffusione delle infezioni attraverso gli oggetti venuti a contatto con il paziente e le superfici ambientali, rimuovendo la sporcizia visibile e invisibile, preparando in modo idoneo le superfici per il contatto diretto dei disinfettanti. Pertanto è essenziale una idonea decontaminazione degli oggetti e delle superfici con l'impiego di detergenti, acqua e sfregamento meccanico.

Risultati attesi. La situazione poco soddisfacente e la costante volontà di miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria ha favorito nel corso del tempo lo sviluppo di sistemi di sorveglianza all'interno delle strutture sanitarie che, attraverso la raccolta sistematica dei dati, l'analisi e l'interpretazione, consentissero il monitoraggio e la precoce individuazione di problemi ed eventi sentinella al fine di ridurre la frequenza delle infezioni ospedaliere, migliorare la qualità dell'assistenza e ridurre i costi. I risultati attesi di tale progetto mirano a valutare l'impatto potenziale di detersione aggiuntiva ed una pulizia più accurata di reparto, testando le superfici toccate con le mani degli operatori. Introdurre detergenti aggiuntivi, una pulizia ambientale adeguata ed una formazione e informazione continua del personale dovrebbero produrre un effetto positivo misurabile sull'ambiente clinico, con evidenti benefici per i pazienti ed economici per l'ospedale.

SENSE AND SENSIBILITY: FORMAZIONE DELLA FIGURA DELL'EMOTIONAL MANAGER E RIDUZIONE DELLO STRESS LAVORO-CORRELATO

Stefania Fagnoli (a), Stefano Ferracuti (b)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Sapienza Università di Roma, Roma*

Agli inizi del '900 Taylor, fondatore del taylorismo, e i suoi seguaci, tra cui Ford, elaborarono teorie volte ad adattare le “caratteristiche fisiche” del corpo umano alle macchine (*the right man to the right work*) rendendosi partecipi di quello che fu chiamato il “miracolo industriale”. L'affaticamento fisico veniva ad esempio ritenuto come l'unico possibile e l'operaio era visto come una risorsa da adattare ad una macchina per finalità unicamente produttive. Fortunatamente da allora notevoli progressi sono stati fatti: negli anni '60 è nata “l'ergonomia”, quest'incredibile scienza che il fondatore Murrell definì come “la scienza che si propone di adattare il lavoro all'uomo” e attualmente si pone particolare attenzione anche ai rischi psicosociali dell'ambiente di lavoro. Il NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health), Agenzia Federale statunitense operante nella prevenzione delle patologie da lavoro, definisce come stress occupazionale “l'insieme delle risposte psichiche e fisiche di allarme che occorrono quando le richieste da parte del lavoro non corrispondono alle capacità, alle risorse o alle necessità del lavoratore”. La normativa italiana vigente (D. Lgs. 81/08 e s.m.i.) obbliga il datore di lavoro ad inserire nel Documento di Valutazione dei Rischi la valutazione del rischio “stress lavoro-correlato”. A tal proposito, considerando e riaffermando la centralità del lavoro nella vita umana (l'individuo trascorre più tempo al lavoro che in famiglia), si sente sempre di più la necessità di formare figure dirigenziali (*emotional manager*) che siano in grado di gestire le emozioni dell'individuo, valutando le capacità di *coping* (adattamento) del lavoratore a situazioni di stress e cercando di ridurre quest'ultime. Il dottorato si propone *in primis* lo scopo di studiare i mezzi di rilevazione dello stress occupazionale esistenti al fine di individuare i più idonei (attraverso monitoraggio ambientale per rilevare condizioni ambientali stress correlate, somministrazione di varie tipologie di questionari presenti in letteratura per la valutazione soggettiva dello stress, misurazione parametri biologici al fine di valutare modificazioni biologiche stress-indotte). In secondo luogo si cercherà di creare un nuovo strumento di rilevazione (ad esempio una web app). Tali dati saranno infine utilizzati per formare la figura manageriale in oggetto.

VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI *KILLING* INTRACELLULARE DEI NEUTROFILI NEL PAZIENTE CIRROTICO: STUDIO PILOTA

Stefania Grieco, Elisa Biliotti, Donatella Palazzo, Gloria Taliani
Dipartimento di Medicina Clinica, Sapienza Università di Roma, Roma

Le infezioni batteriche rappresentano una complicanza frequente nel paziente cirrotico con un'incidenza circa quattro volte maggiore rispetto a quella della popolazione generale (46% vs 12%). Questo dato è ancor più rilevante se si prendono in considerazione i pazienti con malattia in fase di scompenso. Sebbene i dati a riguardo siano limitati, anche le infezioni fungine risultano più frequenti e maggiormente virulente nella popolazione cirrotica. Nel 42% dei casi gli eventi infettivi sono gravi e possono determinare quadri di encefalopatia epatica, sepsi e shock con un incremento della mortalità di 5-6 volte. Un recente studio multicentrico ha evidenziato come un secondo episodio infettivo sia caratterizzato da una prognosi peggiore. I principali meccanismi patogenetici responsabili comprendono: alterazioni immunologiche sistemiche, definite come *cirrhosis-associated immune dysfunction syndrome* e la traslocazione batterica intestinale. Attualmente in letteratura sono disponibili studi che valutano la funzionalità del neutrofilo nel paziente con abuso etilico. Mancano dati rilevanti nel paziente con cirrosi epatica HCV.

Obiettivi. Lo studio si propone di studiare *in vitro* la capacità di *killing* intracellulare dei neutrofilo nei confronti di germi gram-positivi, gram-negativi, *Candida spp* e *Aspergillus spp* nel paziente con cirrosi epatica HCV in diversi stadi di gravità di malattia, con e senza infezioni concomitanti. Si procederà inoltre alla misurazione dell'endotossinemia-DNA batterico. Saranno arruolati 30 pazienti cirrotici maschi con eziologia HCV-correlata, suddivisi in due gruppi di 15 pazienti ciascuno in relazione alla gravità di malattia, classificata secondo lo score di Child-Pugh (15 pazienti Child A e 15 pazienti Child B). Saranno esclusi i pazienti con età > 65 anni, con eziologia diversa da quella HCV, affetti da epatocarcinoma o altre neoplasie, da malnutrizione proteica e/o da condizioni di immunodepressione (acquisite o congenite). Ciascun gruppo sarà composto da 5 pazienti cirrotici senza infezioni in atto e 10 pazienti cirrotici con infezione batterica o fungina in atto. L'attività di *killing* dei neutrofilo verrà studiata sia durante l'infezione che dopo guarigione completa dall'infezione.

Risultati attesi. Valutare se la cirrosi epatica HCV sia una condizione associata a una minore funzionalità dei neutrofilo in relazione alla gravità di malattia e alla concomitanza di eventi infettivi. Valutare se esiste una correlazione tra alterata funzionalità dei neutrofilo ed endotossinemia-DNA batterico.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF A WASH PROCEDURE FOR THE REMOVAL OF METHADONE SPIKED DRUG-FREE HAIR SAMPLES

Chrystalla Kyriakou (a), Francesco P. Busardò (a), Gail Cooper (b)

(a) *Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Consulente di Tossicologia Forense, RIS, Roma*

Hair drug testing has obtained increased recognition and significance over the last 20 years in both forensic and clinical toxicology due to its many benefits over conventional matrices such as blood and urine. Hair testing is widely utilised and is recognized as a complimentary testing matrix with samples routinely collected during criminal investigations, such as drug-facilitated crime, child custody cases and drug-related deaths. The role of external hair contamination however is still an issue and is stated as one of the main limitations of hair drug testing. Hair can be externally contaminated when individuals are environmentally exposed to drugs *i.e.* a person is exposed to cannabis smoke when in the company of cannabis users or an individual who handles drug powders and touches their hair. Washing hair samples prior to analysis aims to remove gross contamination including, any hair care products, dirt and any externally adhered drugs. Ideally the solvents used should only remove external contamination opposed to incorporated drugs in the hair shaft. The Society of Hair Testing (SoHT) guidelines state that external contamination must be taken into account when interpreting the findings and laboratories should evaluate the effectiveness of their wash procedures.

Aims. The aim of the project is to address the question of how laboratories can investigate to what extent their wash procedures are effective. This presents a considerable challenge as drugs are incorporated into the hair shaft by many different routes and as a consequence it is not possible to replicate all real-life scenarios. Moreover, the outcomes that will be reached by the end of this project will be compared with the ones obtained from the same project, previously carried out.

Methods. A number of hair samples (both natural and cosmetically treated) will be donated and collected by professional hairdressers. All of the samples will be first screened by immunoassay to ensure that the samples are methadone-free. The hair samples will be spiked with known concentration of methadone (solution equivalent to 10ng/mg) and then will be washed with water and dichloromethane. Solid-phase extraction (SPE) and analysis of both washings and hair extracts using liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS-MS) will be followed. Incubation times (0.5 and 1 hour) will be investigated and limitations will be assessed.

METODI STATISTICO-MATEMATICI PER IL CONTROLLO INTEGRATO DI ZANZARE VETTRICI DI PATOGENI

Mattia Manica (a), Beniamino Caputo (a), Roberto Rosà (b), Alessandra della Torre (a)
(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*
(b) *Dipartimento di Biodiversità ed Ecologia Molecolare, Centro Ricerca e Innovazione, Fondazione Edmund Mach, San Michele all'Adige, Trento*

La rilevanza delle malattie trasmesse da vettori è esplicitata dai considerevoli oneri sociali ed economici che esse comportano. L'Organizzazione Mondiale della Sanità indica come elemento chiave nella lotta contro queste patologie il controllo integrato dei vettori. Attualmente i metodi di controllo disponibili hanno mostrato effetti limitati e non conclusivi. Inoltre, le possibili controindicazioni delle pratiche di controllo, sia per la salute umana e ambientale, sia per il rischio di insorgenza di resistenze nei vettori, impongono una attenta valutazione sull'uso comune di questi metodi e l'individuazione di una strategia coordinata di applicazione per gli stessi.

Obiettivo. Obiettivo del progetto è sviluppare nuovi modelli per l'analisi della distribuzione spazio-temporale di specie di zanzare vettrici di patogeni umani e zoonotici (quali *Aedes albopictus* in Italia ed *Anopheles gambiae* in Africa sub-sahariana) e per la valutazione dell'efficacia di strategie di controllo anti-vettoriale. L'attività di ricerca si svolgerà su due linee principali. La prima consisterà nell'analisi delle variazioni spaziali della densità delle specie vettrici in funzione di parametri climatici ed ecologici e della loro dinamica temporale, con la finalità ultima di stimare indicatori biologici ed epidemiologico-statistici utili per la valutazione del rischio di trasmissione di patogeni umani e zoonotici. La seconda linea di ricerca consisterà, invece, nel produrre modelli per la valutazione dell'efficacia di strategie di controllo anti-vettoriale, al fine di descriverne l'impatto e delineare una possibile ottimale integrazione fra più metodi, fornendo indicazioni per il coordinamento degli stessi e realizzando scenari descrittivi sull'uso comune dei trattamenti. Sarà dato rilievo all'integrazione dell'indispensabile conoscenza biologica del fenomeno con metodi statistico-matematici e alla formazione di una figura professionale in grado di comprendere e comunicare in entrambi i campi.

Risultati attesi. Obiettivo finale del progetto è lo sviluppo di modelli di distribuzione di specie di Culicidi, che possano essere utilizzati per la valutazione del rischio di trasmissione di patogeni da essi trasmessi, e di metodi matematici per la valutazione di interventi di controllo tradizionali o innovativi, nell'ottica di sviluppare modelli predittivi dell'efficacia di tali interventi.

SIERO-PREVALENZA DI ECHINOCOCCOSI CISTICA IN LAVORATORI PROFESSIONALMENTE ESPOSTI

Agnese Martini, Stefano D'Amelio

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

L'Echinococcosi Cistica, zoonosi causata dal cestode *Echinococcus granulosus*, è distribuita globalmente in tutti i continenti, tranne l'Antartide. L'ampia distribuzione geografica e l'elevato costo che comportano prevenzione e trattamento hanno determinato un grande interesse scientifico e normativo per l'argomento, inserendola tra le patologie ad interesse occupazionale. Infatti il D.M. 27/04/2004, aggiornato dal D.M. 12/09/2014, inserisce l'Echinococcosi Cistica negli elenchi delle numerose zoonosi occupazionali del settore zootecnico e parazootecnico (Lista I "malattie la cui origine lavorativa è di elevata probabilità" - Gruppo 3).

Obiettivi. Gli scarsi dati disponibili supportano l'ipotesi di una siero prevalenza positiva in soggetti professionalmente al rischio di Echinococcosi Cistica. Lo studio si propone di: a) valutare la siero prevalenza in categorie lavorative esposte a *Echinococcus granulosus* (ad es. agricoltori, allevatori, veterinari); b) studiare modelli di valutazione del rischio lavorativo e protocolli di sorveglianza sanitaria applicabili in lavoratori esposti; c) identificare misure generali e specifiche di tutela, con particolare riguardo alle misure preventive/protettive per la gestione del rischio nelle categorie professionali maggiormente a rischio; d) valutare la differenza di genere, età e provenienza nella risposta all'esposizione al rischio da Echinococcosi Cistica; e) migliorare le competenze degli addetti ai lavori nella gestione del rischio biologico da agenti zoonotici e identificare azioni formative innovative ed efficaci che incidano sulle criticità rilevate (livello individuale ed organizzativo).

Risultati attesi. I dati consentiranno di: a) accrescere la conoscenza sulla sieroprevalenza da *Echinococcus granulosus* in specifiche categorie a rischio; b) confermare l'esistenza o meno di un maggior rischio di infezione per alcune categorie lavorative; c) evidenziare le criticità operative e le condizioni lavorative a maggior rischio espositivo.

TEMATICHE EMERGENTI DI RICERCA INFERMIERISTICA IN SANITÀ PUBBLICA NELL'OTTICA DELLA SOSTENIBILITÀ DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE (SSN)

Azzurra Massimi, Paolo Villari

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

Le transizioni in atto in Italia (“epidemiologica”, per la riduzione del carico di malattie infettive e il contemporaneo aumento delle cronico-degenerative; “demografica”, per l’invecchiamento della popolazione e l’aumento della speranza di vita; “sociale”, per la disgregazione delle reti di supporto parentali), influenzano fortemente l’organizzazione sanitaria rendendo indispensabile la continuità delle cure nel tempo e nei passaggi tra i diversi livelli assistenziali. Tali fattori, insieme alla crescita dei costi e alle inefficienze, stanno esercitando una forte pressione sulla spesa sanitaria, tanto che la sostenibilità del SSN è oggetto corrente e costante di discussione. La ricerca infermieristica - intesa come individuazione di modelli innovativi, centrati sull’infermiere, tali da garantire l’efficacia delle cure e la riduzione delle spese - può svolgere un ruolo di primaria importanza per aggiornare il modello organizzativo e strutturale del sistema sanitario in modo da renderlo più vicino alle persone e ai bisogni di salute che esse esprimono.

Obiettivi. Si concentrerà l’attenzione su tre ambiti di ricerca infermieristica in Sanità Pubblica: 1) stili di vita e prevenzione: individuare i fattori di rischio ed i determinanti di salute sui quali la figura dell’infermiere dovrebbe agire per sviluppare appropriate strategie di prevenzione primaria tramite uno studio di coorte rivolto alle donne tra i 25 e i 64 anni afferenti ogni anno ai consultori dell’ASL RMA; 2) assistenza primaria: con particolare attenzione all’intervento di supporto al *Self-Management*, scelta d’elezione per rispondere in maniera strutturata alla crescente necessità di gestire al meglio una complessa condizione di malattia quale quella di pazienti affetti da patologie croniche e cronico degenerative - valutare l’efficacia di una Nurse-Led Secondary Prevention comparata ad una Physician-Led Secondary Prevention relativamente a vari *outcome* di salute tramite revisione sistematica della letteratura, *survey* e intervista a testimoni privilegiati; 3) formazione: valutare tramite *survey* specifica somministrata ai laureati magistrali italiani, se l’attuale percorso formativo di II livello ha recepito i cambiamenti del panorama sanitario, garantendo la formazione di professionisti in grado di gestire la nuova domanda di salute.

Risultati attesi. Oltre a garantire un sostanziale apporto allo sviluppo della ricerca infermieristica, le attività progettuali evidenzieranno il ruolo significativo dell’infermieristica applicata alla Sanità Pubblica nell’ottica del miglioramento della sostenibilità del SSN.

PROGETTO DI PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE E BENESSERE SOCIALE IN UNA MULTINAZIONALE ITALIANA

Vincenzo Nicosia (a), Stefano Pignalosa (b), Alice Mannocci (b), Rosella Saulle (b), Marina Ortis (c), Giuseppe La Torre (b), Sabina Sernia (b,c)

(a) Salute e Medicina del Lavoro, Saipem SPA, San Donato Milanese, Milano

(b) Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

(c) Centro di Medicina Occupazionale, Sapienza Università di Roma, Roma

Saipem, Società del Gruppo Eni, è considerata leader mondiale nel settore dei servizi per l'industria petrolifera. L'azienda opera prevalentemente all'estero in siti remoti. Prima di partire per la destinazione estera, il lavoratore viene sottoposto alla sorveglianza sanitaria finalizzata alla corretta espressione del giudizio di idoneità alla mansione, in considerazione della destinazione geografica.

Obiettivi. È stato condotto uno studio retrospettivo (2000-2010), analizzando le cartelle cliniche dei dipendenti operativi all'estero, assunti da almeno cinque anni. Si è riscontrato un eccesso del valore di *Body Mass Index* (BMI) rispetto alla media Nazionale ed un rischio di malattie cardiovascolari superiore in tutte le fasce di età analizzate. L'analisi del rischio di un evento coronarico fatale (CHD) a 10 anni è stata realizzata su 280 dipendenti (con anzianità lavorativa 5 anni). È stata notata una percentuale di rischio maggiore rispetto ai pari età in condizioni di buona salute generale in tutte le fasce di età analizzate. In particolare tra i 55 e i 59 anni presentano un rischio percentuale medio di subire un evento coronarico fatale pari al 10,62% rispetto al 7% di riferimento. Saranno quindi introdotte una serie di azioni correttive nella popolazione di lavoratori all'estero quali: una valutazione cardiologica più approfondita con esami di secondo livello, un programma di educazione alimentare e di educazione fisica, modifica dei menù, periodica valutazione del BMI, con valutazione finale dei risultati. Il progetto sarà esteso anche ai dipendenti italiani, come Promozione della salute (WHP).

Risultati attesi. Grazie all'applicazione delle misure correttive adottate a un idoneo programma di informazione, è previsto un rientro nei valori medi Nazionali del BMI e del rischio cardiovascolare, oltre ad un miglioramento della qualità di vita da parte della popolazione estero/Italia studiata.

L'IMPATTO DEL DOLORE CRONICO NON ONCOLOGICO SULLA QUALITÀ DI VITA. STUDIO MULTICENTRICO SUI CENTRI DI TERAPIA DEL DOLORE DELLA RETE DEL COMUNE DI ROMA

Albina Paterniani, Serafino Ricci

Dipartimento di Scienze Anatomiche Istologiche Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma

Il Dolore Cronico non oncologico (DC) è considerato un problema di salute pubblica che ha un forte impatto sulla qualità di vita delle persone e sul sistema sanitario. Il dolore cronico può essere considerato come un fattore stressante, che riduce le capacità di *coping*, e può divenire fonte di grave invalidità e disabilità psico-fisica per la conseguente limitazione nello svolgimento dell'attività lavorativa per l'interferenza significativa sulle Attività di Vita Quotidiana (AVQ), può portare alla disabilità e ridotta Qualità della Vita (QV).

Obiettivi. Questo studio si propone di valutare e monitorare l'impatto del DC sulla Qualità di vita dei soggetti adulti che afferiscono ai Centri di Terapia del Dolore (CTD), nella Rete del Comune di Roma. Obiettivi specifici saranno volti a: a) misurare l'impatto del dolore cronico benigno sullo svolgimento delle attività di vita quotidiana sulla popolazione adulta, prima e durante il regime terapeutico multidisciplinare; b) misurare gli esiti (*outcome*) assistenziali post-trattamento in termini di benessere percepito; c) quantificare l'assenteismo lavorativo determinato dal DC; d) descrivere la qualità di vita percepita dai pazienti e i fattori che influenzano negativamente e positivamente la QV; e) descrivere la qualità percepita dei pazienti e sulle interazioni con i professionisti sanitari dei CTD.

Risultati attesi. Acquisire elementi e dati conoscitivi affidabili per valutare l'impatto del dolore cronico non oncologico sulla qualità di vita fisica e mentale dei pazienti che afferiscono ai centri di terapia del dolore della rete del Comune di Roma, finalizzati ad una prima descrizione del fenomeno. Descrivere la percezione della qualità di vita e le esperienze di interazione con i professionisti sanitari. Individuare le variabili predittive degli esiti al fine di orientare interventi migliorativi e preventivi sulla conoscenza e sull'assistenza al dolore cronico.

CARATTERIZZAZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA AM. TUBERCULOSIS

Elisa Petruccioli (a), Delia Goletti (a), Claudio Maria Mastroianni (b)

(a) *Unità di Ricerca Traslazionale, Dipartimento di Epidemiologia e Ricerca Preclinica, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Roma*

(b) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*

Il *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) è responsabile di 8,6 milioni di nuovi casi di Tuberculosis (TB) ogni anno (*WHO global TB report 2013*). Si stima che un terzo della popolazione mondiale abbia un'Infezione Tuberculare Latente (ITBL) che si può evolvere a TB attiva nel 5%-10% dei casi. Il virus della immunodeficienza umana (HIV) aumenta la probabilità di sviluppare la TB. Tra i test disponibili per la diagnosi di ITBL, il test cutaneo alla tubercolina (TST) ha diversi limiti: una bassa specificità nei soggetti vaccinati con il BCG e una bassa sensibilità negli individui immunodepressi. I saggi basati sul rilascio di interferone (IFN)- γ (IGRA), sono più specifici ma poco sensibili in caso di infezione da HIV. Gli IGRA si basano sulla quantità di IFN- γ prodotto da cellule T stimulate con ESAT-6 e CFP-10 (antigeni codificati dalla Regione RD1 del genoma di Mtb). Questi test, non distinguendo tra TB e ITBL, hanno scarso valore predittivo nell'identificare gli individui che svilupperanno TB, pertanto sono necessari nuovi biomarcatori per discriminare i vari stadi di TB. Recenti studi propongono la caratterizzazione della risposta immunitaria a Mtb come strumento diagnostico aggiuntivo.

Obiettivi. Lo scopo dello studio è correlare il profilo immunologico specifico per Mtb in pazienti con e senza infezione da HIV, con lo stadio TB e identificare nuovi correlati di protezione di TB. Il progetto si basa sulla caratterizzazione delle cellule T specifiche per Mtb in termini di: produzione citochine, capacità proliferativa, stato di memoria/attivazione. Le cellule mononucleate del sangue periferico di pazienti con TB e ITBL verranno stimulate con antigeni di Mtb (peptidi RD1 ed antigeni della latenza di Mtb) e la risposta immunitaria verrà caratterizzata per citofluorimetria e con tecnologia LUMINEX. I dati generati verranno confrontati con i risultati dei test TST e IGRA.

Risultati attesi. Lo studio della risposta immunitaria a Mtb potrebbe contribuire allo sviluppo di test immunologici per la diagnosi di ITBL e fornire informazioni sulla capacità del soggetto di contrastare o risolvere l'infezione tuberculare in atto.

STUDIO DEL DIFFERENZIAMENTO GENOMICO E FLUSSO GENICO TRA I PRINCIPALI VETTORI AFROTROPICALI DI MALARIA ALL'ESTREMO OCCIDENTALE DEL LORO AREALE DI DISTRIBUZIONE E VALUTAZIONE DELL'IMPATTO SULLA TRASMISSIONE DI *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Verena Pichler, Beniamino Caputo, Alessandra della Torre
Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

Zanzare del genere *Anopheles* sono responsabili della trasmissione di varie specie di *Plasmodium*, agenti eziologici della malaria, che colpisce ogni anno centinaia di milioni di persone. In Africa occidentale i vettori più efficienti sono rappresentati da *Anopheles gambiae* ed *An. coluzzii* che solo di recente sono state elevate a rango di specie. Il loro processo di divergenza, probabilmente spinto da forze selettive che hanno agito sulla ripartizione della nicchia ecologica, ha avuto importanti conseguenze per la salute pubblica, in quanto l'adattamento delle due specie a diversi contesti ecologici ha modificato i livelli di trasmissione della malaria in alcune aree geografiche, determinando l'estensione della trasmissione a stagioni/regioni in precedenza libere da malaria. La parte più occidentale dell'areale di simpatria delle due specie è considerata una zona di contatto secondario dove la frequenza di ibridazione ed il flusso genico sono molto più elevati che altrove e dove risultati preliminari portano ad ipotizzare che il processo di ibridazione possa aver favorito una sotto-strutturazione all'interno delle due specie, con possibili conseguenze sulla capacità vettrice di *An. gambiae* ed *An. coluzzii*.

Obiettivo. Nel corso di questo studio popolazioni di *An.gambiae* ed *An.coluzzii* raccolte lungo un transetto est-ovest in Guinea Bissau verranno analizzate per valutare l'entità del flusso genico tra le due specie in questa zona di contatto secondario, l'effetto del processo di ibridazione sulla struttura genetica e genomica delle popolazioni e l'impatto di questi processi sulla trasmissione della malaria.

Risultati attesi. Al termine del lavoro ci si attende di avere precise informazioni su: a) frequenza e distribuzione degli ibridi lungo il transetto geografico esaminato; b) frequenza di eventi di introgressione e ricombinazione tra ed all'interno delle regioni genomiche che maggiormente differenziano le due specie nel resto del loro areale di distribuzione; c) grado di differenziamento intra-specifico nelle popolazioni esaminate; d) effetto del processo di ibridazione e di differenziamento intraspecifico su caratteri genetici implicati nella resistenza agli insetticidi o all'infezione da *Plasmodium*.

LE NUOVE TECNOLOGIE A DISPOSIZIONE DELLA ISTOPATOLOGIA FORENSE ED IL SUO UTILIZZO NELLE INDAGINI E NEL PROCESSO PENALE

Enrica Pinchi, Vittorio Fineschi

Dipartimento di Scienze Anatomiche Istologiche Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma

La istopatologia forense è da lungo tempo pervasa dall'esigenza di oggettività e di "certezze" nell'aspirazione verso una *evidence-based forensic medicine*, non solo nell'attività di ricerca ma anche nella routinaria attività medico-legale. Le tecnologie e le metodologie operative di laboratorio a disposizione della medicina forense sono oggi avanzate e sofisticate, ma ben di rado trovano accesso nell'operatività quotidiana e nella ricerca, con ricadute nella pratica giudiziaria. La disponibilità di risorse e di tecnologie sempre più avanzate ha reso progressivamente meno affidabili gli strumenti "tradizionali" in mano al medico legale: l'esperienza scientifica non sistematica, le leggi epidemiologiche, il parere degli esperti o, ancor peggio, l'esperienza personale.

Obiettivo. Lo studio si prefigge di effettuare un cambio di impostazione concettuale e operativo volto a migliorare l'approccio di indagine dell'istopatologo forense con le correnti disponibili tecnologie, sia in ambito di ricerca sia nella metodologia routinariamente posta in essere. La pratica autoptica e le correlate tecnologie istologiche rappresentano un esempio eclatante della necessità di utilizzare metodiche di studio innovative. La rarità d'uso, nei casi autoptici, di metodiche immunoistochimiche o di applicazioni microscopiche sofisticate è assolutamente da superare. Inoltre, metodiche come l'epigenetica, l'ibridazione *in situ* e la *in situ* PCR non debbono più essere considerate come argomenti di nicchia elitaria ma, tramite collaborazione anche inter-universitaria, alla portata di tutti gli operatori del settore.

Risultati attesi. Messa a punto di metodi sistematici e riproducibili di ricerca delle evidenze scientifiche in medicina legale, caratterizzati da rigore metodologico, esplicitazione delle tecniche utilizzate e certezza della loro validità.

TUTELA DELLA SICUREZZA E DELLA SALUTE PER IL TERZO SETTORE ALLA LUCE DELL'APPLICAZIONE DELL'ART. 3 DEL DECRETO LEGISLATIVO 81/2008 CON PARTICOLARE RIGUARDO ALLA SORVEGLIANZA SANITARIA

Silvia Sanasi (a), Stefano Sacchetto (b), Laura Pacifici (c), Gianfranco Tarsitani (d)

(a) Comitato Locale XV Roma, Croce Rossa Italiana, Roma

(b) Comitato Regionale Lazio Croce Rossa Italiana, Roma

(c) Comitati Regionali Piemonte e V. D'Aosta Croce Rossa Italiana, Torino

*(d) Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, Sapienza
Università di Roma, Roma*

È ormai consolidato il ruolo del “Terzo Settore”, quello del volontariato sempre più determinante nella risposta al moltiplicarsi di bisogni sociali come le nuove povertà, l'emergenza, la protezione civile e il trasporto infermi, ma solo in tempi recenti ci si è interrogati sulle reali necessità di protezione, salute e sicurezza del personale volontario e a tutt'oggi poco o nulla è stato fatto. Scarsa è anche l'informazione del personale volontario riguardo a queste tematiche.

Obiettivi. Lo scopo di questo progetto è codificare e standardizzare delle procedure che garantiscano la tutela e la sicurezza del personale afferente al mondo del volontariato in Italia. La fase pilota, con il coinvolgimento della totalità dei volontari di un Comitato Regionale di CRI prevede: 1) revisione della legislazione in materia di volontariato, le normative in materia di Salute e Sicurezza sui luoghi di lavoro, i protocolli di Sorveglianza Sanitaria più comuni dettati dalla prassi e dalle conoscenze scientifiche propri della Medicina del Lavoro; 2) predisposizione prototipo di approccio sanitario testando la cartella sanitaria e di rischio, il certificato anamnestico per i volontari ed il format per il giudizio di idoneità; 3) visita medica e *screening* diagnostico/strumentali mirati al reale di esposizione, con la redazione di protocolli sanitari contenenti gli accertamenti in grado di distinguere la popolazione necessitante di Controllo Sanitario da quella che, per tempi di esposizione e tipologia di rischi, necessita di vera e propria Sorveglianza Sanitaria. Nella prima fase del progetto, analizzando i dati raccolti preliminarmente, si verificherà la validità del prototipo, individuandone le criticità e i punti di forza. Nella seconda fase si esporterà il modello e lo si applicherà ad altre realtà di volontariato prediligendo la realtà di Croce Rossa e di Protezione Civile-Croce Rossa.

Risultati attesi. Questo lavoro vuole individuare un protocollo di sorveglianza e controllo sanitario adeguato alle reali necessità della componente di volontariato scevro da demagogie ed eccessiva semplificazione, realizzabile con risorse interne, che mira a rappresentare un riferimento qualificato per tutte le altre realtà del volontariato presenti in Italia.

STUDIO FENOTIPICO E FUNZIONALE DELLE CELLULE NK (*NATURAL KILLER*) IN PAZIENTI CON INFEZIONE DA HIV E HPV ANALE

Ivan Schietroma, Vincenzo Vullo

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

L'associazione tra HPV (*Human Papilloma Virus*) e patologie diverse dal cancro della cervice uterina è ancora poco studiata e i dati della letteratura sono spesso molto eterogenei tra di loro. L'HPV è considerato il più importante agente eziologico del cancro dell'ano ed è presente nell'86%-100% dei tumori anali e perianali, con un'associazione quasi paragonabile a quella con il cancro della cervice uterina. L'infezione anale da papilloma virus umano è molto diffusa nella popolazione con infezione da HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) e in moltissimi casi questi pazienti sono portatori di almeno un tipo di HPV ad alto rischio oncogenico esponendo questi individui ad un forte fattore di rischio per il carcinoma anale a cellule squamose (SCC). In assenza di immunocompromissione, le lesioni da infezione da HPV regrediscono generalmente senza alcun trattamento. L'infezione da HPV favorisce l'acquisizione dell'infezione da HIV e l'infezione da HIV costituisce un rischio maggiore di sviluppare displasia indotta da HPV e cancro a causa della compromissione immunitaria anche in presenza di HAART.

Obiettivi. Questo progetto propone lo studio fenotipico e funzionale delle popolazioni linfocitarie e NK (*Natural Killer*) del sangue periferico e della mucosa anale in soggetti che all'esame anoscopico mostrano lesioni associabili all'infezione da HPV; lo studio comparerà queste caratteristiche in pazienti con infezione da HIV e senza infezione da HIV al fine di valutare eventuali differenze di distribuzione, frequenza e funzionalità delle popolazioni cellulari in esame.

Risultati attesi. Valutare ed esplorare i meccanismi patogenetici tissutali dell'HPV nelle infezioni anali in soggetti con infezione da HIV. Fornirà informazioni circa il livello di compromissione delle funzioni antivirali delle cellule NK mucosali ed esplorerà il possibile coinvolgimento di alcuni *pathway* molecolari della trasmissione del segnale nelle cellule NK. Queste informazioni potranno costituire la base per futuri studi di tipo immunoterapeutico o vaccinale.

LE DISUGUAGLIANZE DI SALUTE NELLA POPOLAZIONE STRANIERA IN ITALIA

Flavia Sesti, Maurizio Marceca

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

Il fenomeno migratorio è in costante aumento sia a livello mondiale sia a livello nazionale: la mobilità umana aumenta con la crescita della popolazione. In Italia la presenza di stranieri è in continua crescita e alla fine del 2013 la componente regolare è stimata in quasi 5,4 milioni, con un'incidenza oltre l'8%. In ambito sanitario il cambiamento della composizione della popolazione presente sul territorio nazionale si pone come una nuova sfida per i servizi; le politiche sanitarie specifiche, a livello normativo, devono necessariamente partire dal dettato costituzionale, ed in particolare dall'art. 32 della Costituzione, che sancisce la tutela della salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività. La normativa nazionale in materia di diritto alla tutela della salute degli stranieri è molto articolata e trova oggi una disomogenea applicazione nei Servizi Sanitari Regionali (SSR), considerato quanto apportato dalla Riforma costituzionale del 2001, che individua la "tutela della salute" come materia di legislazione concorrente tra lo Stato e le Regioni, mentre l'immigrazione è materia di legislazione esclusiva dello Stato. È ormai noto che la salute è determinata non solo da fattori individuali non modificabili (età, sesso e fattori costituzionali), ma soprattutto da determinanti intermedi e distali (istruzione, reddito, lavoro, abitazione, ma anche le reti sociali e di comunità), influenzati dalle condizioni socio-economiche, culturali e ambientali generali. In taluni casi, una diversa esposizione di alcuni gruppi socioeconomici di popolazione a tali determinanti può generare processi che determinano disuguaglianze di salute e/o di assistenza; tali processi possono interessare anche la popolazione straniera presente sul territorio nazionale, che può trovarsi a vivere in condizioni socio-economiche svantaggiate. A partire dal quadro appena descritto, la ricerca vuole analizzare le disuguaglianze che possono essere generate da una disomogenea applicazione della normativa in materia di diritto alla tutela salute degli stranieri, al fine di offrire spunti per il miglioramento dell'organizzazione e del funzionamento dei servizi sanitari nella presa in carico della popolazione straniera.

METABOLOMICA NMR-BASED: APPROCCIO PER L'IDENTIFICAZIONE DI NUOVI *BIOMARKERS* PER LA CARATTERIZZAZIONE DI EFFETTI TOSSICI DA XENOBIOTICI

Mariangela Spagnoli (a), Roberta Curini (b)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Dipartimento di Chimica, Sapienza Università di Roma, Roma*

La spettroscopia ^1H NMR di campioni biologici è una tecnica robusta per misurare i profili biochimici, quindi potenzialmente applicabile anche per l'analisi di *biomarker* ambientali. Fornisce una misura simultanea, non selettiva di tutte le piccole molecole contenenti protoni non scambiabili ed è quindi uno strumento ideale per la ricerca di nuovi *biomarker*. Il termine *biomarker* è stato definito come “una risposta biologica a una sostanza chimica o sostanze chimiche che da una misura dell'esposizione e, a volte, anche, degli effetti tossici”. Questa tecnica si rivela particolarmente utile quando il meccanismo di azione tossica di uno xenobiotico su un organismo non è noto oppure non è del tutto chiaro. La parola “metabonomica” è stata coniata, per analogia con la genomica e la proteomica, per descrivere la misura quantitativa della risposta metabolica dinamica di un sistema vivente ad un “insulto” tossico o fisiologico, accoppiata con metodi di analisi multivariata dei dati. Studi di metabolomica su invertebrati sottoposti ad agenti tossici quali fenoli fluorurati e aniline hanno portato all'individuazione di biomarcatori innovativi. Inoltre, ricerche condotte utilizzando la spettroscopia ^1H NMR hanno dimostrato che l'istidina libera si è rivelata un biomarcatore idoneo per valutare l'esposizione al rame in invertebrati e che questo modello poteva essere applicato anche in estratti di tessuto. Questi esempi dimostrano che la metabolomica ha il potenziale di creare modelli di cambiamenti metabolici sufficientemente specifici per individuare le modalità di azione di tossici. I metodi metabolomici combinano la funzionalità del *profiling* metabolico di una vasta gamma di tecniche analitiche, tra cui la gas-cromatografia/spettrometria di massa (GC-MS), la cromatografia liquida/spettrometria di massa (LC-MS), e la spettroscopia ^1H NMR, con tecniche di *pattern recognition*. Questo approccio fornisce una “istantanea” dei metaboliti a basso peso molecolare che possono cambiare nel corso di una malattia, o a causa di una esposizione a xenobiotici. Profili metabolici possono essere “estratti” da algoritmi di *pattern recognition* per rivelare il sottoinsieme di metaboliti che cambiano in maniera più significativa, individuando potenziali profili diagnostici. Questo studio si propone di applicare l'approccio metabolomico a mezzo di NMR ed eventualmente altre tecniche analitiche sofisticate, a xenobiotici tossici per l'uomo per identificare potenziali biomarcatori di tossicità.

CARATTERIZZAZIONE DI NUOVE SOSTANZE PSICOATTIVE E POSSIBILI *BIOMARKERS* MEDIANTE LC-MS/MS E UHPLC-HRMS

Gabriele Vannutelli (a), Roberta Curini (b), Adolfo Gregori (c), Manuel Sergi (d)
(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*
(b) *Dipartimento di Chimica, Sapienza Università di Roma, Roma*
(c) *Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche, RIS, Roma*
(d) *Facoltà di Bioscienze, Università degli Studi, Teramo*

Il consumo delle sostanze psicoattive sta cambiando negli ultimi anni a causa dell'introduzione di un grande numero di nuove molecole. Questi prodotti, venduti come droghe "legali" e denominati NPS (*New Psychoactive Substances*), sono composti psicoattivi non inclusi nella lista delle sostanze controllate e stanno emergendo ad un ritmo senza precedenti. Le loro strutture rientrano in diverse classi, ma i cannabinoidi sintetici, i catinoni e le fenetilammine sono oggi le più diffuse. Le strategie di *screening* che consentono l'individuazione di queste droghe sintetiche e i loro metaboliti in campioni forensi sono allo stato attuale piuttosto limitati.

Obiettivi. Il progetto prevede lo sviluppo di opportune metodiche analitiche per l'analisi di diversi campioni biologici: sangue (B), urine (U), fluido orale (OF), capelli (H). I campioni prelevati in casi sospetti correlati al consumo di sostanze stupefacenti, saranno forniti dall'Arma dei Carabinieri Reparto Investigazioni Scientifiche (RIS) di Roma. Saranno attuate differenti strategie analitiche per ottenere le principali informazioni dai campioni analizzati sfruttando appieno le tecniche cromatografiche e i dispositivi di spettrometria di massa. Considerando le caratteristiche peculiari di ciascuna matrice, sarà applicata una specifica estrazione e sviluppata una adeguata strategia di *clean-up* al fine di raggiungere le migliori prestazioni. In tossicologia forense, B è il campione più significativo, ma, ove possibile, saranno raccolti anche i campioni U e H. Inoltre saranno analizzati, focalizzando la ricerca su NPS, sequestri di droga contenenti composti non identificati e campioni ritenuti sospetti di soggetti risultati positivi o negativi ai test tossicologici di *screening* per le droghe illecite comuni.

Risultati. Il risultato concreto che ci si aspetta dal progetto proposto è la possibilità di avere un sistema analitico di allerta precoce per identificare nuove sostanze illegali, utilizzabile sia dalle forze dell'ordine che a scopi scientifici. Il progetto potrà aiutare ad avere una visione reale della diffusione di NPS in Italia. Inoltre, la conoscenza delle vie metaboliche di queste molecole aiuterà ad identificare gli analiti *target* (*biomarkers*) di ogni droga tra i vari campioni biologici.

Seconda Sessione

**Le ricerche del dottorato in scienze della salute,
chimica ambientale, medicina sociale e medicina legale**

Moderatori:

Roberta Curini, Vittorio Fineschi, Giuseppe La Torre, Serafino Ricci

PM_{2.5} IN ABITAZIONI E SCUOLE: CARATTERIZZAZIONE CHIMICA E CONFRONTI *INDOOR/OUTDOOR*

Luca Tofful (a,b), Cinzia Perrino (b)

(a) *Dipartimento di Chimica, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Istituto sull'Inquinamento Atmosferico, CNR, Montelibretti, Roma*

È noto che più del 90% del nostro tempo viene trascorso in ambienti confinati, principalmente abitazioni, scuole ed uffici. Ciò nonostante, ad eccezione di alcune linee guida riguardanti specifici componenti gassosi di particolare interesse per la salute, nessuna normativa è stata ancora prodotta nell'ambito della qualità dell'aria *indoor* (IAQ). Tra i parametri che concorrono alla valutazione della qualità dell'aria, il particolato atmosferico (PM) riveste sicuramente un ruolo chiave, se consideriamo la sua capacità di penetrare a fondo nell'albero respiratorio e di veicolare numerose specie dannose per la salute. La caratterizzazione chimica del PM negli ambienti confinati è tuttavia resa complessa principalmente per due motivi: a) la difficile discriminazione tra il contributo dovuto all'infiltrazione nei luoghi confinati di particelle generate *outdoor* e il contributo proveniente direttamente da sorgenti interne; b) la necessità di disporre di dispositivi per il prelievo delle polveri che non rechino disturbo agli occupanti. Lo studio proposto è stato condotto in scuole ed abitazioni ubicate in ambiente urbano, peri-urbano, rurale ed industriale. I campionamenti sono stati condotti su membrane in teflon e quarzo così da ottenere la caratterizzazione chimica completa del PM_{2.5} e la chiusura del bilancio di massa. In ciascun sito sono stati eseguiti campionamenti paralleli *indoor* ed *outdoor* e dove possibile, simultanei tra siti, impiegando campionatori silenziosi specificatamente progettati. Questo approccio ha consentito di confrontare sia le concentrazioni che la composizione chimica del PM_{2.5} in ciascun sito. Per ogni specie chimica sono stati inoltre valutati i rapporti di concentrazione e le correlazioni *indoor/outdoor*. In generale, la componente più abbondante è risultata quella organica, pari a circa il 60% in massa nelle case ed al 45% nelle scuole; ciò indica come le attività domestiche e la presenza degli occupanti influiscano notevolmente sui valori misurati *indoor*. Fattori di infiltrazione sono stati quantificati, in aree urbane, per alcuni componenti associati al traffico veicolare (carbonio elementare, stagno, molibdeno, manganese, antimonio) e nei siti costieri influenzati da traffico navale (nichel e vanadio). In inverno, un'elevata correlazione tra concentrazioni *indoor* ed *outdoor* è stata osservata per alcuni componenti derivanti dalla combustione di biomasse (potassio, cesio, rubidio). *Indoor*, valori elevati di rame sembrano essere correlati all'uso di apparecchi elettrici ed elettronici come asciugacapelli e computer. In alcune abitazioni dove erano presenti soggetti fumatori, elevate concentrazioni di potassio, cadmio e tallio sono risultate proporzionali al numero di sigarette fumate.

NECESSITÀ DI MAGGIORE ATTENZIONE ALLE DISUGUAGLIANZE NELLA PIANIFICAZIONE DELLA PREVENZIONE IN ITALIA

Corrado De Vito, Domitilla Di Thiene, Carolina Marzuillo, Alessandro Rinaldi, Paolo Villari
Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

Background. È ormai provato che le disuguaglianze socioeconomiche costituiscono un fattore importante in grado di influire sulla salute di una popolazione. La progettazione in ambito di prevenzione deve pertanto mantenere una attenzione elevata alla problematica e individuare nuovi sistemi per raggiungere i gruppi più svantaggiati. Obiettivo di questo studio è descrivere il livello di attenzione all'equità dei progetti di prevenzione e di identificare i predittori del livello di attenzione da parte delle Regioni italiane.

Metodologia. I dati sono stati estratti dai 19 Piani Regionali di Prevenzione (PRP) e dai progetti di promozione della salute e di prevenzione in essi sviluppati dalle Regioni italiane nell'ambito del Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2013. I PRP sono stati valutati utilizzando uno strumento appositamente sviluppato per lo scopo. L'analisi descrittiva dei livelli di attenzione alle disuguaglianze è stata effettuata rispondendo alle seguenti tre domande: Il progetto è rivolto a risolvere un problema di salute rilevante per i gruppi socialmente svantaggiati? Il progetto proposto prevede interventi per minimizzare le barriere di accesso che spesso ostacolano i soggetti socialmente svantaggiati? La valutazione dell'impatto del progetto include la misura anche nelle popolazioni svantaggiate? I predittori del livello di attenzione alle disuguaglianze sono stati individuati tramite un modello di regressione logistica multipla.

Risultati. Il livello di attenzione alle disuguaglianze nei 702 progetti della prevenzione non è in generale elevato. Globalmente solo 13 progetti (1,3%) sono specificamente indirizzati alla riduzione delle disuguaglianze. Il 6,1% (43 progetti) ha incluso attività volte alla risoluzione di problemi di salute rilevanti in gruppi svantaggiati, mentre soltanto 38 (5,4%) e 21 (3,0%) progetti sono tesi rispettivamente a migliorare l'accesso ai servizi e a valutare l'impatto del progetto nei gruppi svantaggiati. L'attenzione alle disuguaglianze è maggiore nei progetti di qualità metodologica elevata relativi alla prevenzione nei gruppi ad alto rischio, nelle regioni con una percentuale di immigrati più alta e in quelle con indice di Gini e spesa sanitaria in percentuale del PIL più elevati. I progetti delle regioni insulari hanno un livello di attenzione più basso rispetto al Nord.

Conclusioni. Il livello di attenzione alle disuguaglianze nella pianificazione della prevenzione regionale in Italia non è ottimale. È essenziale che i progetti di prevenzione tengano in considerazione le strategie per migliorare il raggiungimento dei gruppi svantaggiati e valutino l'impatto dei programmi e degli interventi sanitari sulle disuguaglianze in salute possibilmente già in fase di pianificazione oppure apportando dei correttivi a processi già avviati.

POLITICHE DI CONTRASTO ALLE DISUGUAGLIANZE. IL CASO DEL LAZIO

Anna Di Nicola (a), Salvatore Geraci (b), Gianfranco Tarsitani (c)

(a) Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

(b) Area sanitaria, Caritas, Roma

(c) Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e di Medicina Traslazionale, Sapienza Università di Roma, Roma

La Regione Lazio ha elaborato, per il biennio 2013-2014, il progetto “Salute senza esclusioni: per un Servizio Sanitario attivo contro le disuguaglianze” che vede coinvolti tutte le ASL e le Aziende ospedaliere della Regione e i Policlinici universitari pubblici. Tale progetto è stato previsto in ottemperanza agli obiettivi di piano definiti dall'accordo Stato, Regioni e Province Autonome del 22 novembre 2012 ed ha ricevuto circa 5 milioni di euro. Scopi della ricerca sono: valutare i risultati raggiunti utilizzando gli indicatori già definiti nel progetto stesso; individuare nuovi indicatori ai fini della valutazione della capacità organizzativa e di risposta dei soggetti coinvolti; evidenziare punti di forza e di debolezza e relative cause, anche analizzando il progetto in un'ottica di modello di attuazione di scelte programmatiche nazionali e regionali in materia di contrasto alle disuguaglianze. Le popolazioni incluse nel progetto sono rom, sinti e caminanti; immigrati, in particolare coloro con irregolarità giuridica; italiani e stranieri in condizioni di vulnerabilità sociale più o meno esplicita e/o sofferenza mentale. Sono stati definiti 3 macro-obiettivi suddivisi in obiettivi specifici. Complessivamente sono stati previsti 37 indicatori. Il progetto si concluderà il 31 marzo 2015. Pertanto non sono state concluse le valutazioni mediante questi indicatori poiché i dati giunti finora sono incompleti e a macchia di leopardo. Si sono individuati nuovi indicatori per la valutazione della *compliance* organizzativa. Si sono esaminate le fonti normative (piano regionale, atti aziendali, piani attuativi) per lo studio della possibile relazione tra gli impegni assunti a livello strategico e la risposta delle singole aziende. Dai parziali dati a disposizione si è già potuta osservare una notevole difficoltà amministrativo/contabile e organizzativa che non ha favorito l'attuazione della progettualità in maniera tempestiva ed entro i termini previsti. Si osservava inoltre una modalità di erogazione del finanziamento stanziato che certamente non incentivava un impegno ottimale per il pieno conseguimento degli obiettivi. Bisognerà attendere ovviamente il completamento del progetto per conclusioni definitive e per ricercare le cause di possibili risultati inferiori all'atteso. Tuttavia allo stato attuale è già evidente che questa modalità di realizzazione della programmazione nazionale e regionale è stata affetta da gravi discrasie amministrative e organizzative che rischiano di rendere poco efficiente l'allocazione delle risorse, anche se vincolate, del fondo sanitario nazionale, e di conseguenza di produrre inefficaci strategie locali di contrasto alle disuguaglianze nonostante l'attenzione programmatica della Regione Lazio.

L'EDUCAZIONE ALLA SALUTE NELLA PREVENZIONE SOCIALE E SANITARIA DELLE MALATTIE

Emilio Greco (a), Gianfranco Tarsitani (b)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e di Medicina Traslazionale, Sapienza Università di Roma, Roma*

Si è ormai acquisito il concetto fondamentale che non è sufficiente curare le malattie, ma è necessaria un'azione preventiva per evitarle. Avere cura della nostra salute non significa solamente prevenire le malattie fisiche o psichiche, ovvero le patologie, ma anche preoccuparci delle diverse cause esterne a noi che possono minacciarla. Per potere educare le persone a migliorare il proprio stato di salute è necessario individuare quali fattori possono influenzarla: possiamo individuarli fra quelli che dipendono dalla classe sociale, dal tipo di lavoro, dalle condizioni economiche, dalla collocazione geografica e dalla razza stessa. Sarebbe opportuno mettere in atto la costituzione di *health settings*, cioè di contesti educativi orientati alla promozione del benessere personale e sociale e a stili di vita salubri, con una riduzione dei comportamenti a rischio e degli aspetti devianti. I progetti di educazione alla salute devono promuovere l'autonomia personale e critica, come obiettivo di crescita dell'individuo, da intendersi come capacità di far fronte alle forme di conformismo negativo, sollecitate a volte, dalle aggregazioni giovanili, ma anche dai modi delle relazioni interpersonali e sociali che si svolgono nei contesti sociali e istituzionali, non esclusa la scuola. L'educazione alimentare, per esempio, fa parte del grande capitolo della prevenzione delle malattie, pietra miliare della medicina moderna. Nel campo sociale, l'educazione alimentare, se estesa ad ampie fasce della popolazione, porta con sé un beneficio incalcolabile, rappresentato dalla salute della specie umana, dal benessere della società in senso lato e, in prospettiva, dalla possibilità di dirottare ingenti risorse economiche dall'ambito della salute pubblica ad altri ambiti, quali la ricerca, istruzione, lavoro, ambiente. È opportuno attivare un processo di assunzione di responsabilità da parte delle istituzioni e dei gruppi di interesse coinvolti per il benessere di tutti i cittadini. Va ripensato e riorganizzato il sistema salute nel suo complesso per mantenere un SSN universale ed equo, attuando una efficace e costante opera di prevenzione primaria e secondaria tramite l'utilizzo di figure qualificate, quali sociologi della salute, psicologi e associazioni. Sarà necessario far prendere coscienza all'individuo che dipende soprattutto da lui stesso, costruire la propria salute. Ciò sarà possibile se ogni singolo cittadino farà proprie delle conoscenze di base sulla salute, visto che la stessa e le cure primarie, il "Diritto a misure preventive" è il primo diritto umano fondamentale sancito dalla Carta Europea. Pertanto, tutte le persone devono essere coinvolte nella pianificazione e fruizione dell'assistenza, in cui è compresa l'educazione sanitaria.

SVILUPPO DI UN METODO PER LA DETERMINAZIONE DEL BIOAEROSOL NEL PM₁₀ ATMOSFERICO

Francesca Marcovecchio (a,b), Cinzia Perrino (b)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *CNR, Istituto sull'Inquinamento Atmosferico, Area della Ricerca di Roma1, Monterotondo, Roma*

La valutazione delle sorgenti e gli effetti del particolato atmosferico (PM) richiede la caratterizzazione chimica del PM. Dato l'enorme numero di specie organiche che compongono il PM, la determinazione della concentrazione di ogni singolo contributo può considerarsi un'impresa molto ambiziosa, se non impossibile. Ad oggi è possibile la speciazione di circa il 20% della massa organica che costituisce il PM, mentre la frazione non identificata include, tra gli altri, il bioaerosol, cioè la biomassa derivante da funghi, batteri, pollini, spore e da frammenti di materiale non vitale vegetale e animale. In questo lavoro viene descritto lo sviluppo di un nuovo metodo per la determinazione semi-quantitativa del contributo di tutti i tipi di bioaerosol al particolato atmosferico. Il metodo consiste nel campionamento di PM su filtri di polycarbonato, colorazione del campione con fluorocromi adeguati (ioduro propidio-PI) ed analisi mediante microscopia ad epifluorescenza del bioaerosol. Mediante un software opportuno, le immagini raccolte al microscopio vengono elaborate e si determinano il numero di particelle positive alla fluorescenza e le rispettive dimensioni, ottenendo una stima del loro volume e della loro massa. Questo nuovo metodo è stato applicato ad una serie di campioni giornalieri di PM₁₀, raccolti nell'arco di 1 anno in un sito di campionamento periurbano collocato vicino Roma, allo scopo di fornire una prima panoramica di concentrazione del bioaerosol e delle sue variazioni stagionali. In parallelo ai campioni raccolti su polycarbonato, sono stati condotti campionamenti anche su supporti in quarzo per la determinazione della concentrazione della sostanza organica contenuta nel PM₁₀ mediante metodi termo-ottici. Una variante di questo metodo è stata sviluppata per essere applicata a campioni raccolti mediante impattore multistadio che consente il campionamento delle particelle su filtri diversi (dieci stadi dimensionali tra 0,18 e 18 μ m) a seconda delle loro dimensioni. Risultati sul campo hanno dimostrato che la distribuzione dimensionale delle particelle di bioaerosol è monomodale, con il valore massimo nel range 3,2-5,6 μ m e circa il 90% della massa nella frazione dimensionale che comprende particelle con diametro maggiore di 2,5 μ m. Questo metodo offre la possibilità di valutare il contributo globale di tutti i tipi di bioaerosol al PM atmosferico con un approccio del tutto nuovo per la comunità scientifica.

DRUG ASSOCIATED LIVER INJURIES: AN ANALYSIS OF CURRENT CONCEPTS

Regy Mathew (a), Soosamma Varghese (b)

(a) Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

(b) SVZ Medicare LTD, Bedford, United Kingdom

Because of the increasing number of drugs used in medical care and increase in number of people who take them, drug induced liver injury is a growing concern today. Although uncommon, drug induced liver injury is a challenging form of liver disease which can present in a wide variety of clinical pattern resembling acute hepatitis, chronic hepatitis, biliary obstructive disease, NAFLD or NASH. Hundreds of drugs including the prescription drugs, over the counter drugs, herbal remedies, vitamins and mineral supplements are known to cause injury to liver. The information on drug induced liver injury is large and complex involving several disciplines. Therefore, finding the specific data often becomes challenging. This review analyses the available data on association of drug usage and elevated serum levels of aminotransferases, alkaline phosphatase and bilirubin in the development of chronic hepatitis and non alcoholic fatty liver. Tamoxifen and corticosteroids are found to be associated with non-alcoholic liver disease. Drugs such as nitrofurantoin, methyl dopa, and diclofenac are associated with chronic hepatitis. The presence of auto antibodies is a characteristic feature especially in the chronic state of drug induced injury. Other phenotypes and patterns of injury will also be discussed.

MALATTIA DI ALZHEIMER: FUTURE STRATEGIE IN SALUTE PUBBLICA E GLOBALE. RILEVANZA ETICA E PREVENTIVA DELLA DIAGNOSI GENETICA

Concetta Filomena Sinopoli (a,b), Giuseppina Talarico (b), Giuseppe Bruno (b), Gianfranco Tarsitani (c)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Clinica della Memoria, Sapienza Università di Roma, Roma*

(c) *Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e di Medicina Traslazionale, Sapienza Università di Roma, Roma*

Introduzione. Le crescenti aspettative di vita sollecitano prioritarie misure preventive relative a demenze e malattia di Alzheimer (AD), in rilevante aumento. La genetica molecolare ha recentemente consentito l'identificazione di mutazioni geniche causali per AD e potrebbe fornire utili indicazioni concernenti la diagnosi precoce e modalità ancora non definite di prevenzione. L'AD familiare (FAD) costituisce circa il 10% dei casi e nell'1-2% è trasmessa con modalità autosomica dominante, penetranza pressoché completa ed esordio precoce (<65aa).

Materiali e metodi. Il nostro studio osservazionale ha investigato la percezione del rischio da parte di individui cognitivamente sani, familiari di persone affette da FAD, mediante somministrazione di un questionario, su base volontaria. Sono state valutate reazioni e stato emotivo dinanzi a possibile indagine genetica positiva e/o negativa per AD; stili di vita dei soggetti a rischio; volontà di modificarli preventivamente e informazioni socio-demografiche di riferimento. Sono stati analizzati i questionari di 71 soggetti (52F e 19M) la cui età media era pari a 54aa (range 33-76) e che nel 78,9% dei casi non erano conviventi dei soggetti con FAD. L'83,1% ha dichiarato e motivato di volersi sottoporre al test genetico, e il 78,9% di volerne, poi, conoscere il risultato: di questi la quota maggiore è comprensibilmente costituita dai figli dei soggetti FAD (p:0,007). Sembra confermato, inoltre, il dato, anche se non statisticamente significativo, che tale volontà sia espressa più frequentemente dai soggetti con più alta scolarità (82,8%). Altrettanto evidente appare il fatto che i soggetti conviventi coi FAD, rispetto ai familiari non conviventi, lamentino più frequentemente che la propria vita sia stata modificata più o meno intensamente, fino ad essere stravolta (33,3% vs 17,6%) da questa malattia (p.ns).

Risultati e conclusioni. Dal lavoro sono emersi molti dati che, per specificità ed opportunità di valutazione, saranno resi noti a conclusione della ricerca. L'importanza del "fattore genetico" viene accolta e vissuta, dagli interessati, quale partecipazione all'esperienza della malattia e sprone alla messa in atto di condotte responsabili e di possibili misure preventive.

VACCINE COVERAGE AND DETERMINANTS OF INCOMPLETE VACCINATION IN CHILDREN AGED 12-23 MONTHS IN DSCHANG, WEST CAMEROON: A CROSS-SECTIONAL SURVEY DURING A POLIO OUTBREAK

Alessandro Miglietta (a), Gianluca Russo (a), Patrizio Pezzotti (b), Rodrigue Mabvouna Biguioh (c), Georges Bouting Mayaka (c), Martin Sanou Sobze (c), Paola Stefanelli (b), Vincenzo Vullo (a), Giovanni Rezza (b)

(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immuomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(c) *Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Dschang, Cameroon*

Background. Inadequate immunization coverage remains a problem in Africa. Moreover, the reasons for incomplete vaccination vary according to geographical areas. This study was performed in Dschang, West-Cameroon, during the polio outbreak of October 2013. Our objective was to estimate the immunization coverage, to identify determinants for incomplete vaccination and to assess the risk of poliovirus spread.

Methods. A cross-sectional survey using the WHO sampling design was conducted in November-December 2013. An interviewer-administered questionnaire was used to obtain information from consenting parents of children aged 12–23 months. Vaccination coverage was assessed by vaccination card and parents' recall. Chi-square test and multilevel logistic regression model were used to identify determinants of incomplete immunization status. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results. 3,248 households were visited and 502 children were enrolled. Complete immunization coverage was 85.9%. The 3 doses Oral Polio Vaccine (OPV3) coverage was $>90\%$, and 73.4% completed the recommended vaccine before 1-year of age. At the multilevel logistic regression model, factors significantly associated with incomplete immunization were: retention of immunization card (AOR: 7.89; 95%CI: 1.08-57.37), lower mothers' utilization of antenatal care (ANC) services (AOR: 1.25; 95%CI: 1.07-63.75), being ≥ 3 rd born children in the family (AOR: 425.4; 95%CI: 9.6-18,808), younger mothers' age (AOR: 49.55; 95%CI: 1.59-1544), parents' negative attitude towards immunization (AOR: 20.2; 95%CI: 1.46-278.9), and poorer parents' exposure to information on vaccinations (AOR: 28.07; 95%CI: 2.26-348.1). Longer distance from the vaccination centers was at the limit of statistical significance ($p=0.05$).

Conclusion. Although high vaccination coverage, 1 out of 7 children had incomplete vaccination status and 1 out of 4 did not complete timely the recommended vaccinations. In order to improve the immunization coverage is necessary to strengthen ANC services, improve parents' information and attitude towards immunization targeting younger parents and families living far away from vaccination centers by appropriate communication strategies. Finally, estimated OPV3 coverage is protective in relation to the polio-outbreak.

CONSIDERAZIONI MEDICO LEGALI E MEDICO SOCIALI SULLA VALUTAZIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO IN CHEMIOTERAPIA

Francesco Massoni, Serafino Ricci

Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma

La disabilità rappresenta un costante impegno per la macchina giudiziaria del nostro Paese per difficoltà interpretative ed applicative della normativa da cui inevitabilmente soluzioni giurisprudenziali spesso non uniformi, come nel caso del diritto al beneficio dell'indennità di accompagnamento nei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia. L'autore procede all'analisi di una casistica per verificare l'impiego della variabile considerata (chemioterapia) come criterio diagnostico per il riconoscimento del beneficio (indennità di accompagnamento). Il campione risulta composto da 63 pazienti (20/63 M e 43/63 F; età 18-87) selezionati sulla base di criteri di inclusione come malattia (tumore maligno), terapia (chemioterapia in atto) e domanda del beneficio inoltrata nel periodo 1 luglio 2013-30 giugno 2014 presso cinque medici che hanno collaborato allo studio. Il gruppo di controllo è composto da 58 pazienti oncologici (36/58 M e 22/58 F; età 30-85) non in chemioterapia, che hanno avanzato la medesima domanda con le stesse modalità. Dopo aver collezionato i dati dei verbali delle commissioni è stata calcolata l'associazione (*Odds Ratio*) tra chemioterapia e riconoscimento del beneficio, anche in funzione di variabili quali genere, età ed organo interessato. Lo studio conferma l'associazione (OR 5,28; CI 95%: 2,28-12,26) statisticamente significativa ($p < 0,001$) anche in funzione di variabili come genere [sia nell'uomo (OR 5,25; CI 95%: 1,60-17,27; $p < 0,01$) che nella donna (OR 9,55; CI 95%: 1,98-45,96; $p < 0,005$)], età [< 50 anni (OR 20,57; CI 95%: 2,17-194,95; $p < 0,01$), 51-65 anni (OR 18,78; CI 95%: 2,07-170,22; $p < 0,01$) e > 66 anni (OR 1,87; CI 95%: 0,60-5,85; $p < 0,5$)] e non risulta condizionata dalla tipologia di organo interessato dalla neoplasia [es. K mammella (OR 12,38; CI 95%: 1,29-118,34; $p < 0,05$); K colon-retto (OR 13,91; CI 95%: 0,62-312,62; $p < 0,1$)]. La chemioterapia si associa ad effetti indesiderati che incidono sulla qualità della vita, tuttavia il medico è tenuto a verificare l'impossibilità di compiere un complesso di atti elementari della vita. Atti, come vestirsi, mangiare e provvedere alla propria igiene personale, che, per la loro semplicità di esecuzione, pongono il medico, che si limiti ad una interpretazione letterale, nella sconveniente posizione di negare il beneficio. Un ottuso inquadramento per codici e tabelle che obbedisca ad una presunzione di obiettività e rigore valutativo tradisce tutti i limiti e le difficoltà di un sistema che abbia al centro il dato biologico e non funzionale.

VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE CLINICA, NEUROPSICOLOGICA, NEURORADIOLOGICA E DELLA CAPACITÀ DI PRESTARE CONSENSO INFORMATO AL TRATTAMENTO IN PAZIENTI CON SCHIZOFRENIA E COMPARAZIONE CON SOGGETTI DI CONTROLLO

Claudia Dacquino (a), Stefano Ferracuti (b), Paola Frati (a)

(a) *Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso, Sapienza Università di Roma, Roma*

Il consenso informato costituisce una *conditio sine qua non* nell'ambito di qualsiasi intervento diagnostico-terapeutico in campo medico. Nella pratica clinica si riscontra l'esigenza di valutare in maniera oggettiva la capacità di prestare consenso al trattamento da parte di soggetti con gravi patologie psichiatriche. Le evidenze disponibili in letteratura suggeriscono che pazienti affetti da patologie mentali gravi possono essere in grado di prendere decisioni relative al proprio trattamento, non essendo presumibile uno stato di incapacità sulla base della sola diagnosi psichiatrica. Occorre piuttosto valutare in ogni singolo caso le eventuali ripercussioni della malattia sulle abilità cognitivo-affettive sottese al processo decisionale. La letteratura scientifica internazionale ha individuato 4 aree fondamentali che sottendono alla capacità di decidere riguardo a questioni relative alla propria salute: *understanding, appreciating, reasoning, expressing a choice*. Alla luce di queste osservazioni, sono stati sviluppati alcuni strumenti psicometrici per una valutazione standardizzata dei livelli di capacità di prestare consenso informato relativo al trattamento, con il limite, tuttavia, di non fornire punteggi che si traducono direttamente in determinazioni di capacità o incapacità. Inoltre, risulta di fondamentale importanza indagare le abilità cognitive sottese al processo decisionale.

Obiettivi. Validazione di una nuova intervista semistrutturata per valutare la capacità di prestare consenso informato al trattamento, utilizzabile nella pratica clinica come strumento di valutazione oggettivo e in grado di identificare diversi livelli di capacità, attraverso una valutazione psicometrica della capacità di prestare consenso informato al trattamento (valutazione neuropsicologica delle funzioni che sottendono a tale capacità). Inoltre, ci si propone di valutare le differenze tra soggetti in grado di prestare consenso e soggetti non in grado di prestare consenso rispetto ad alcune caratteristiche psicopatologiche (valutate su un *continuum* in modo dimensionale), neuropsicologiche e morfometriche cerebrali (attraverso un esame RMI).

Risultati attesi. Sviluppo di uno strumento di *screening* utile per la pratica clinica, e individuazione delle differenze neuropsicologiche e morfometriche cerebrali tra soggetti in grado di prestare consenso e soggetti non in grado di prestare consenso, indipendentemente dal gruppo di appartenenza (pazienti e soggetti di controllo).

I PROVVEDIMENTI DISCIPLINARI DEGLI ORDINI DEI MEDICI AL VAGLIO DELLA COMMISSIONE CENTRALE PER GLI ESERCENTI LE PROFESSIONI SANITARIE: UN'ANALISI DI MERITO E DI METODO

Debora Farina, Natale Mario di Luca, Paola Frati

*Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche Medico Legali e dell'Apparato Locomotore,
Sapienza Università di Roma, Roma*

Gli Ordini dei Medici hanno il compito di vigilare sulla corretta osservanza delle regole contenute nel Codice Deontologico, alle quali ogni sanitario iscritto all'Albo deve attenersi, e di garantire il corretto svolgimento della professione. A tal fine gli Ordini dei Medici si avvalgono di un potere disciplinare attraverso il quale possono sanzionare, previa celebrazione di procedimento disciplinare, gli iscritti che abbiano adottato comportamenti censurabili. Le sanzioni erogabili sono: l'avvertimento, la censura, la sospensione dall'esercizio della professione da 1 a 6 mesi e la radiazione dall'Albo. Il provvedimento disciplinare emanato dall'Ordine può, tuttavia, essere impugnato dal sanitario, il quale ha la facoltà di proporre ricorso alla Commissione Centrale per gli Esercenti le Professioni Sanitarie (CCEPS), organo di giurisdizione speciale istituito presso il Ministero della Salute. Detta Commissione, dopo aver esaminato l'atto amministrativo, formula pronunce che hanno il carattere di decisioni giurisdizionali. Lo studio analizza i provvedimenti disciplinari giunti al vaglio della Commissione Centrale per gli Esercenti le Professioni Sanitarie negli ultimi anni al fine di verificare se le determinazioni formulate dagli Ordini dei Medici sono state confermate, disattese o modificate e le motivazioni che hanno condotto a tale decisione.

LA RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE ODONTOIATRICA NELLA CASISTICA GIURISPRUDENZIALE DEL TRIBUNALE CIVILE DI ROMA

Roberto Manca

*Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, e Medico-Legali e dell'Apparato Locomotore,
Sapienza Università di Roma, Roma*

In Italia nel recente passato si è registrato una notevole accentuazione del contenzioso in ambito di responsabilità professionale e segnatamente in campo medico. Tuttavia, la difficoltà di reperire, a livello nazionale, dati statistici ampi ed uniformi rende difficoltoso analizzare con rigore questo fenomeno: non è infatti possibile, ad oggi, stabilire se l'aumento del contenzioso sia dovuto ad un reale maggior tasso di errore del professionista od al contrario alle maggiori aspettative dei pazienti, od ancora ad altre cause, di tipo sociologico o psicologico. All'interno della più ampia responsabilità medica si inserisce quella odontoiatrica. Questa forma di responsabilità non è altro, infatti, che una *species* del più vasto *genus* della responsabilità medica, ma l'odontoiatria si caratterizza, rispetto ad altre branche della medicina, per aspetti tecnici, sociali, psicologici e problematiche giuridiche sicuramente peculiari. L'intento di questo lavoro è dunque quello di offrire dati e numeri relativi al contenzioso odontoiatrico, ricavati dalla revisione di un elevato numero sentenze (420) di primo grado del Tribunale Civile di Roma e delle eventuali decisioni dei giudici di seconde cure fino al parere di legittimità della Suprema Corte di Cassazione, al fine di contribuire ad inquadrare più razionalmente ed al meglio la responsabilità professionale odontoiatrica: sia come strumento cognitivo e di analisi del fenomeno della richiesta di risarcimento danni sia sotto l'aspetto più propriamente medico-legale e giuridico mediante l'individuazione dei principi giurisprudenziali applicati nelle sentenze analizzate. I dati ricavati fotografano con chiarezza e con una discreta attendibilità il fenomeno del contenzioso per responsabilità professionale odontoiatrica, stante l'ampio campione esaminato seppur limitato alla sola realtà del Tribunale Civile di Roma che, comunque, rappresenta la Corte d'Appello più ampia d'Europa. I risultati hanno evidenziato dati non allarmanti, sia come numero di sentenze sia come entità media del risarcimento riconosciuto (17.498,21€), sebbene la percentuale di soccombenza del professionista sia elevata (76%); meritevole di riflessione, inoltre, è la tendenza ad una richiesta risarcitoria da parte dei pazienti che risulta esorbitante all'esito del giudizio.

LE BASI GENETICHE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Silvia Zoppis (a), Carla Vecchiotti (a), Paola Frati (a), Angel Carracedo (b)

(a) *Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico-Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma*

(b) *Instituto de Ciencias Forenses - Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España*

Obiettivi. La linea di ricerca è incentrata sullo studio delle cause genetiche della morte cardiaca improvvisa correlata al trattamento con psicofarmaci.

Risultati attesi. Lo studio prevede inizialmente una prima fase di raccolta di campioni ematici relativi a casi selezionati. Questi ultimi sono costituiti sia da soggetti viventi con familiarità o altri fattori di rischio per morte cardiaca improvvisa, in trattamento cronico con psicofarmaci, che soggetti deceduti con diagnosi di morte cardiaca improvvisa, anch'essi in trattamento cronico con psicofarmaci. Successivamente, si procede con la seconda fase di analisi molecolare mediante metodiche di ultima generazione (*Next Generation Sequencing*) alla ricerca di mutazioni geniche specifiche anche a carattere familiare. Infine, la terza ed ultima fase è incentrata sull'analisi dei risultati ottenuti. Il progetto di ricerca si propone, pertanto, di contribuire all'identificazione di mutazioni a livello di specifiche sequenze geniche che consentano di definire un aumentato rischio nei confronti dello sviluppo di aritmie e morte cardiaca improvvisa in pazienti sottoposti a terapia con psicofarmaci.

INDICE DEGLI AUTORI

Acchioni C.; 3
Aleandri M.; 20
Andreotti M.; 16
Anzivino E.; 4; 22
Aquila I.; 27
Battistini A.; 3
Bellizzi A.; 4; 22
Belvisi V.; 8
Berlutti F.; 6
Bicaj A.; 28
Biliotti E.; 37
Biscaglia L.; 11
Bisio P.; 29
Bottà G.; 12
Bouting Mayaka G.; 62
Brini S.; 13
Bruno G.; 61
Buoncristiano M.; 14
Busardò F.P.; 38
Canepari S.; 13; 18
Caputo B.; 12; 39; 45
Carracedo A.; 67
Cavallero S.; 7
Cella E.; 30
Ciardi M.R.; 4; 22
Ciccozzi M.; 30
Cipolla A.; 15
Colangeli R.; 31
Conte M.P.; 20
Cooper G.; 38
Covino D.A.; 16
Crusco M.; 32
Crusco P.; 33
Curini R.; 50; 51
D'Abramo A.; 15; 22
D'Amelio S.; 7; 40
d'Ettore G.; 30
Dacquino C.; 64
De Chiara G.; 34
De Vito C.; 56
della Torre A.; 12; 39; 45
di Luca N.M.; 65
Di Nicola A.; 57
Di Thiene D.; 56
Fabiani Mar.; 34
Fabiani Mas.; 35
Fantuzzi L.; 16
Fargnoli S.; 36
Farina D.; 65
Ferracuti S.; 36; 64
Ferraro F.; 17
Fineschi V.; 27; 46
Francia A.; 4; 22
Frasca D.; 18
Fрати P.; 64; 65; 67
Frioni A.; 6
Gabrielli I.; 30
Gabrielli S.; 7
Gambetta B.; 7
Geraci S.; 57
Giovanetti M.; 30
Goletti D.; 44
Greco E.; 58
Gregori A.; 51
Grieco S.; 37
Iannetta M.; 4; 22
Kyriakou C.; 38
La Torre G.; 42
Lichtner M.; 8; 23
Lo Menzo S.; 22
Lo Presti A.; 30
Longhi C.; 20
Mabvouna Biguioh R.; 62
Mallano A.; 16
Manca R.; 66
Manica M.; 39
Mannocci A.; 42
Marani A.; 19
Marazzato M.; 20
Marceca M.; 28; 49
Marcovecchio F.; 59
Marocco R.; 8; 23
Marsili G.; 3
Martini A.; 40

Marzuillo C.; 56
 Mascellino M.T.; 15
 Mascia C.; 8; 23
 Massimi A.; 41
 Massoni F.; 63
 Mastroianni C.M.; 8; 15; 22; 23; 44
 Mathew R.; 60
 Mengoni F.; 23
 Miglietta A.; 62
 Miles A.; 12
 Mischitelli M.; 4
 Morreale M.; 4; 22
 Nardolillo I.; 3
 Nicosia V.; 42
 Oliva A.; 15; 22
 Orsatti R.; 3
 Ortis M.; 42
 Pacifici L.; 47
 Palamara A.T.; 4; 20; 34
 Palazzo D.; 37
 Paterniani A.; 43
 Perrino C.; 18; 55; 59
 Perrone V.; 7
 Perrotti E.; 3
 Petruccioli E.; 44
 Petti S.; 35
 Pezzotti P.; 62
 Pichler V.; 45
 Pietropaolo V.; 4; 22
 Pignalosa S.; 42
 Pinchi E.; 46
 Pontecorvo S.; 4; 22
 Purificato C.; 16
 Puro V.; 17
 Remoli A.L.; 3
 Rezza G.; 62
 Ricci P.; 21
 Ricci S.; 32; 33; 43; 63
 Riccioli A.; 20
 Rinaldi A.; 56
 Rodio D.M.; 4
 Rosà R.; 39
 Russo G.; 62
 Sabbatucci M.; 16
 Sacchetto S.; 47
 Sanasi S.; 47
 Sanou Sobze M.; 62
 Santino I.; 19
 Saulle R.; 42
 Savinelli S.; 23
 Schiavone F.; 23
 Schietroma I.; 48
 Sergi M.; 51
 Sernia S.; 42
 Sesti F.; 49
 Sgarbanti M.; 3
 Sinopoli C.F.; 61
 Snabel V.; 7
 Spagnoli M.; 50
 Spinelli A.; 14
 Stefanelli P.; 62
 Talarico G.; 61
 Taliani G.; 37
 Tarsitani G.; 14; 19; 21; 47; 57; 58; 61
 Tieghi T.; 8; 23
 Tofful L.; 55
 Valenti P.; 6
 Vannutelli G.; 51
 Varghese S.; 60
 Vecchiotti C.; 67
 Villari P.; 11; 41; 56
 Vita S.; 23
 Vullo V.; 4; 8; 15; 17; 22; 23; 30; 48; 62
 Zingaropoli M.A.; 4; 22
 Zoppis S.; 67
 Zuccalà P.; 23

*Serie ISTISAN Congressi
aprile-giugno 2015 (n.1)*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*