



ISTISAN CONGRESSI 16|C3

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

VII Seminario di studio

Nuove prospettive di ricerca: l'integrazione e il confronto per un futuro migliore

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 1 giugno 2016

RIASSUNTI

A cura di
A. Massimi, I. Schietroma, P. Zuccalà, V. Pichler,
G. Bottà, P. Ricci, E. Pinchi, T. Mangiulli,
A. Vullo, R. La Russa e A. Mazzaccara



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

VII Seminario di studio

Nuove prospettive di ricerca: l'integrazione e il confronto per un futuro migliore

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 1 giugno 2016

RIASSUNTI

A cura di
Azzurra Massimi (a), Ivan Schietroma (a), Paola Zuccalà (a), Verena Pichler (a),
Giordano Bottà (a), Pasquale Ricci (b), Enrica Pinchi (b), Tatiana Mangiulli (b),
Annamaria Vullo (b), Raffaele La Russa (b) e Alfonso Mazzaccara (c)

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

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

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

ISSN 0393-5620
ISTISAN Congressi
16/C3

Istituto Superiore di Sanità

VII Seminario di studio. Nuove prospettive di ricerca: l'integrazione e il confronto per un futuro migliore. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 1 giugno 2016. Riassunti.

A cura di Azzurra Massimi, Ivan Schietroma, Paola Zuccalà, Verena Pichler, Giordano Bottà, Pasquale Ricci, Enrica Pinchi, Tatiana Mangiulli, Annamaria Vullo, Raffaele La Russa e Alfonso Mazzaccara
2016, vii, 64 p. ISTISAN Congressi 16/C3

Il volume contiene gli abstract, i poster e le linee di indirizzo presentati nel VII Seminario del Dottorato di Ricerca in Malattie Infettive, Microbiologia e Scienze della Salute dell'Università Sapienza. Il Seminario, organizzato nell'ambito della collaborazione tra ISS e l'Università della Sapienza si declina sulle parole ricerca e futuro, a sottolineare come il benessere delle prossime generazioni passi necessariamente attraverso ricerche caratterizzate da un elevato grado di multidisciplinarietà, abbracciando campi che vanno dalla ricerca di base, a quella clinica e traslazionale e alle sue applicazioni pratiche. Si sottolinea come la sua declinazione inversa, cioè il futuro della ricerca, viva invece momenti di grande incertezza, per le poche risorse rese disponibili per la crescita e la stabilizzazione dei giovani ricercatori, per i quali il dottorato rappresenta il primo stadio di ingresso e di formazione. Lo stato di precarietà e di incertezza sul futuro più drammatico è oggi vissuto dalle popolazioni migranti, costrette a lasciare i propri Paesi. Proprio pensando a loro è inclusa una relazione introduttiva per ricordare a tutti noi che la storia dell'uomo è storia di migrazioni e di spostamenti e a loro vogliamo dedicare questa giornata.

Parole chiave: Ricerca, Futuro, Integrazione, Microbiologia, Malattie infettive, Sanità pubblica, Medicina sociale, Medicina legale

Istituto Superiore di Sanità

VII Seminary. New research perspectives towards integrated approach to a better future. Istituto Superiore di Sanità. Rome, June 1, 2016. Abstract book.

Edited by di Azzurra Massimi, Ivan Schietroma, Paola Zuccalà, Verena Pichler, Giordano Bottà, Pasquale Ricci, Enrica Pinchi, Tatiana Mangiulli, Annamaria Vullo, Raffaele La Russa and Alfonso Mazzaccara
2016, vii, 64 p. ISTISAN Congressi 16/C3 (In Italian and in English)

This volume collects the abstracts, poster and research line presented in the workshop relative to PhD. The workshop focuses on two words: research and future, to emphasize that the well-being of future generations goes through research undertaken with a high level of multidisciplinarity, starting from basic research, to clinical and translational research and its practical applications. We are aware that the future of research is facing a great uncertainty, especially considering the scarcity of available resources dedicated to the growth and stabilization of young researchers, for which PhD is the first stage and training step. The insecurity and uncertainty about the future has been more dramatically experienced by migrant populations, forced to leave their countries. It is with them in mind that an introductory paper will remind us that human history is a story of migrations and displacements, and it is to the migrant people that we dedicate this symposium.

Keywords: Research, Future, Integration, Microbiology, Infectious Diseases, Public Health, Social Medicine, Forensic Medicine

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

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

Citare questo documento come segue:

Massimi A, Schietroma I, Zuccalà P, Pichler V, Bottà G, Ricci P, Pinchi E, Mangiulli T, Vullo A, La Russa R, Mazzaccara A (Ed.). *VII Seminario di studio. Nuove prospettive di ricerca: l'integrazione e il confronto per un futuro migliore. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 1 giugno 2016. Riassunti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016 (ISTISAN Congressi 16/C3).

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, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

© Istituto Superiore di Sanità 2016

Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



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

Antonio Torroni	Dipartimento di Biologia e Biotecnologie L. Spallanzani, Università degli Studi, Pavia
Maria Rosa Ciardi	Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma
Mariella Conte	Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma
Fabrizio Bruschi	Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Pisa
Maria Rosaria Capobianchi	Laboratorio di Virologia, Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Roma
Stefano D'Amelio	Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma
Paola Frati	Dipartimento di Scienze Anatomiche Istologiche Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma
Serafino Ricci	Dipartimento di Scienze Anatomiche Istologiche Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma
Gianfranco Tarsitani	Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Medicina Traslazionale, Sapienza Università di Roma, Roma
Lamberto Manzoli	Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi G. d'Annunzio Chieti, Pescara
Stefano Vanin	Laboratorio di Entomologia ed Archeologia Forensi, Università di Huddersfield, UK

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Azzurra Massimi	Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma
Ivan Schietroma	Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma
Paola Zuccalà	Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma
Verena Pichler	Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma
Giordano Bottà	Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma
Pasquale Ricci	Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma
Enrica Pinchi	Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma
Tatiana Mangiulli	Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma
Annamaria Vullo	Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma
Raffaele La Russa	Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, 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	11
Nuove linee di ricerca	43
Seconda sessione	
Le ricerche del dottorato in scienze della salute, chimica ambientale, medicina sociale e medicina legale	55
Indice degli autori	63

PROGRAMMA

Mercoledì 1 giugno 2016

- 8.30 Registrazione dei partecipanti
- 9.00 Indirizzo di benvenuto:
**Walter Ricciardi, Giovanni De Virgilio, Vincenzo Vullo,
Paolo Villari, Elio Ziparo, Sergio Adamo, Stefano D'Amelio**
- 9.30 Lezione magistrale
*Origine e dispersione delle popolazioni umane:
una prospettiva matrilineare*
Antonio Torroni

Prima sessione

LE RICERCHE DEL DOTTORATO NELLE MALATTIE INFETTIVE, MICROBIOLOGIA E PARASSITOLOGIA

Moderatori: Maria Rosa Ciardi, Mariella Conte, Stefano D'Amelio

- 10.00 Introduzione alla sessione:
I rischi della Toxoplasmosi cronica
Fabrizio Bruschi
- 10.20 Introduzione alla sessione:
Le nuove sfide legate alle infezioni emergenti: il caso "Zika"
Maria Rosaria Capobianchi
- 10.40 **Poster**
Nuove Linee di Ricerca
- Intervallo
- 11.20 *High resolution populations genomics reveals an extremely complex
dynamics of early speciation in Afrotropical malaria vectors*
Giordano Bottà
- 11.30 *Studio dell'attività antibatterica di associazioni antibiotiche
nei confronti di microrganismi multi-resistenti*
Alessia Cipolla
- 11.40 *Studio del ruolo dell'asse CCL2/CCR2 nell'infezione da HIV-1:
meccanismi molecolari e potenziali approcci terapeutici*
Daniela Angela Covino

- 11.50 *Valutazione epidemiologica dell'impatto delle Linee Guida per l'antibiotico profilassi perioperatoria nell'adulto (Sistema Nazionale Linee Guida 2008) per interventi chirurgici selezionati nella Regione Lazio*
Federica Ferraro
- 12.00 *Sorveglianza attiva integrata degli alert organism in ospedale*
Alessandra Marani
- 12.10 *Relazioni genetiche e fenotipiche tra il ceppo AIEC LF82 e il ceppo EXPEC EC73*
Massimiliano Marazzato
- 12.20 *Natalizumab affects T-cell phenotype in multiple sclerosis: implications for JCV reactivation*
Maria Antonella Zingaropoli
- 12.30 *Studio dell'immunità innata ed adattativa in soggetti HIV/HCV coinfezti e HCV monoinfetti*
Paola Zuccalà
- 12.40 Intervallo pranzo

Seconda sessione

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

Moderatori: Paola Frati, Serafino Ricci, Gianfranco Tarsitani

- 13.50 *Introduzione alla sessione:
Dove va la ricerca in Medicina, tra limiti metodologici, conflitti di interesse e falsi positivi*
Lamberto Manzoli
- 14.10 *Introduzione alla sessione:
Potenzialità e limiti dell'entomologia forense*
Stefano Vanin
- 14.30 *Pianificazione e valutazione dei Piani Regionali della Prevenzione (PRP) 2014-2018: il caso della Regione Lazio*
Lilia Biscaglia
- 14.40 *Studio dell'efficacia delle azioni a scala urbana per contrastare l'inquinamento atmosferico e ridurre gli effetti sulla salute umana*
Silvia Brini

- 14.50 *Sperimentazione di un sistema di sorveglianza relativo ai principali determinanti di salute dall'epoca del concepimento al secondo anno di vita*
Marta Buoncristiano
- 15.00 *Valutazione della qualità dell'aria in aree a diverso impatto antropico, con particolare riferimento al particolato atmosferico ed alla sua composizione chimica*
Daniele Frasca
- 15.10 *Malpractice medica alla luce della evoluzione normativa*
Pasquale Ricci
- 15.30 Conclusione dei lavori

Prima sessione

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

Moderatori:

Maria Rosa Ciardi, Mariella Conte

HIGH RESOLUTION POPULATIONS GENOMICS REVEALS AN EXTREMELY COMPLEX DYNAMICS OF EARLY SPECIATION IN AFROTROPICAL MALARIA VECTORS

Giordano Bottà (a), Alistair Miles (b), Beniamino Caputo (a), Alessandra Della Torre (a), The *Anopheles gambiae* 1000 Genomes Consortium (c)

(a) Department of Public Health and Infectious Diseases, University of Rome La Sapienza, Rome

(b) Wellcome Trust Centre for Human Genetics, University of Oxford, Oxford

(c) Authors listed at <https://www.malariagen.net/projects/vector/ag1000g>

Controlling malaria cases in Sub-Saharan Africa heavily relies on the reduction of abundance and seasonal temporal availability of mosquitoes which transmit the parasite. Studying the genomic makeup and the genetic relatedness between populations of malaria vectors is fundamental to pave the way to the development of public health policy strategy and technical innovations to control malaria. Genomes of natural populations are continually exposed to a number of evolutionary forces, driving them towards either divergence, homogenisation, or a mosaicism of the two. Our ability to detect and describe genomic signatures left by these processes depends upon the level of resolution available in terms of loci, individuals and populations sequenced. The *Anopheles gambiae* complex is an established model system to study evolutionary dynamics between recently diverged species. The *Anopheles gambiae* 1,000 Genomes Consortium made recently available an extraordinary genomic data resource consisting of 765 genomes sequenced at high coverage from 8 countries spanning Sub-Saharan Africa of the main malaria vectors *An. gambiae* and *An. coluzzii*. Here we report at a very fine scale level complex dynamics of early speciation forging the genomes in contrasting way, leading to various levels of reproductive isolation and to the establishment of two new hybrid forms at the opposite edges of the species range. We virtually described all possible directions a geographically non-homogenised early speciation process can take: i) local genomic divergence surrounded by remarkable homogeneity due to gene flow, ii) adaptive introgression of insecticide resistant genes followed by the reestablishment of reproductive barriers, iii) reinforcement of reproductive barriers in sympatry after populations expansions, iv) origins of hybrid forms with local replacement of pure individuals. Moreover, we identified candidate genes and described mutations under divergent selection between *An. gambiae* and *An. Coluzzii* giving the first molecular support to previous hypothesis on mechanisms for the onset and maintenance of reproductive isolation necessary to species formation. These data reveal the genetic features of vector populations that have enabled a rapid response to human intervention and provide a foundation for monitoring the impact of future malaria vector control strategy.

STUDIO DELL'ATTIVITÀ ANTIBATTERICA DI ASSOCIAZIONI ANTIBIOTICHE NEI CONFRONTI DI MICRORGANISMI MULTI-RESISTENTI

Alessia Cipolla, Alessandra Oliva, Maria Teresa Mascellino, Massimiliano de Angelis,
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 con e senza colistina nei confronti di ceppi di Kp-RC.

Materiali e metodi. Sono stati analizzati 26 ceppi di Kp-RC provenienti da pazienti ricoverati presso il Dipartimento di Malattie Infettive (Sapienza Università, 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, acido dipicolinico e cloxacillina è stato utilizzato per individuare il tipo di carbapenemasi prodotta. La minima concentrazione inibente (MIC) dei seguenti antibiotici è stata determinata con la macrodiluzione in brodo (MDB) per ertapenem (ERT), meropenem (MEM), doripenem (DOR), colistina (COL), rifampicina (RIF) e tigeciclina (TIG). L'attività sinergica di differenti associazioni (con e senza COL) è stata valutata mediante il metodo checkerboard con il calcolo del FIC-index.

Risultati. Dei 26 ceppi analizzati, 13/26 (50%) era colistino-resistente mediante MDB. Tutti gli isolati risultavano essere KPC produttori. Le MIC_{50/90} erano 2/128, 256/512, 64/128, 32/>512 e 1/1 µg/mL per COL, MEM ed ERT,DOR, RIF e TIG, rispettivamente. Globalmente, la combinazione COL+RIF era sinergica in 25/26 (96%) ceppi mentre COL+MEM, COL+DOR e COL+TIG risultavano sinergiche rispettivamente nel 96% (25/26), 88% (23/26) e 92% (24/26) dei ceppi. La sinergia si evidenziava anche nei ceppi resistenti alla colistina. La combinazione ERT+MEM era sinergica in 19/26 (73%) ceppi

Conclusioni. I ceppi di Kp-RC erano associati ad elevati livelli di resistenza ai carbapenemi. I regimi contenenti COL mostravano elevati livelli di sinergia *in vitro*, anche nei confronti dei ceppi COL-resistenti. In considerazione dell'elevata efficacia *in vitro* di ERT+MEM, si potrebbe considerare il doppio carbapenemico una valida opzione terapeutica soprattutto nei casi in cui la COL 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), Cristina Purificato (a), Mauro Andreotti (b), Laura Fantuzzi (a)
(a) *Dipartimenti Ematologia, Oncologia, Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma, 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 recenti del nostro gruppo hanno dimostrato che la sua neutralizzazione mediante anticorpi specifici determina una marcata diminuzione della replicazione di HIV-1 nei macrofagi primari con un meccanismo che coinvolge l'accumulo del DNA virale. Inoltre, l'analisi dell'espressione genica globale mediante RNAseq ha dimostrato che questo effetto è associato all'aumento dell'espressione di diversi geni coinvolti nella risposta antivirale, tra cui APOBEC3A.

In questo studio abbiamo approfondito l'analisi dei fattori cellulari modulati dal blocco della CCL2 e potenzialmente coinvolti nella regolazione della replicazione di HIV-1 e indagato i meccanismi molecolari alla base della regolazione di APOBEC3A da parte della neutralizzazione della CCL2.

In particolare, abbiamo esteso gli studi di RNAseq a diversi tempi di trattamento, evidenziando che 1915 e 311 geni sono differenzialmente espressi nelle cellule trattate con anticorpi anti-CCL2 rispettivamente a 4 e 20 ore di trattamento. Tra i geni indotti troviamo fattori di restrizione (APOBEC3A, MX2, TRIM5), componenti del signaling dell'interferone (IRF1, IFT1, IFT5, ISG20, ISG15, IRF7, IF44, IF44L, MX1, STAT1, STAT4), citochine e chemochine, geni coinvolti nella risposta alla vitamina D (CYP27B1, VDR); tra quelli inibiti troviamo il co-recettore CXCR4 e membri della famiglia TLRs. Questo studio sarà esteso a macrofagi infettati con HIV-1 e all'analisi dei microRNA.

Sulla base dei risultati della trascrittomica, stiamo valutando il coinvolgimento della via JAK/STAT nell'induzione di APOBEC3A mediata dal blocco della CCL2, analizzando l'attivazione di componenti di questa via e utilizzando inibitori specifici.

Inoltre, stiamo valutando l'effetto del blocco *in vivo* dell'asse CCL2/CCR2 in pazienti HIV-1 infetti trattati con un nuovo farmaco, il Cenicriviroc, antagonista di CCR2 e CCR5, nell'ambito di uno studio clinico di fase IIb. In particolare, stiamo conducendo un'analisi longitudinale dell'espressione di fattori di restrizione su campioni derivati dallo stesso paziente prima dell'inizio del trattamento e dopo 4, 12, 24, 48 settimane di trattamento. Dati preliminari indicano un aumento di espressione di APOBEC3A dopo trattamento con Cenicriviroc rispetto al basale, con una variabilità dipendente dal tempo e dal paziente.

Nell'insieme questi studi suggeriscono che l'asse CCL2/CCR2 potrebbe rappresentare un nuovo bersaglio terapeutico nell'infezione da HIV-1 per potenziare le difese innate dell'ospite e limitare l'infezione.

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, Silvia Pittalis, Pierluca Piselli, Luca Enrico Ruscitti, Claudia Cimaglia, Vincenzo Puro

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

Le Infezioni del Sito Chirurgico (ISC) sono tra le più comuni Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA). L'antibiotico profilassi peri-operatoria (APP) ha l'obiettivo di ridurre l'incidenza ed esistono Linee Guida (LG2008) nazionali che contengono specifiche raccomandazioni pratiche. Lo studio, coordinato dall'INMI "L. Spallanzani", aveva l'obiettivo di fornire informazioni sull'uso di antibiotici nelle chirurgie della regione Lazio riguardo l'APP, confrontando studi svolti nel periodo precedente e successivo alla diffusione delle LG2008, evidenziando le criticità, al fine di definire opportuni interventi formativi sul corretto uso degli antibiotici (Antimicrobial Stewardship).

I risultati di uno studio prospettico sull'appropriatezza dell'APP e sorveglianza attiva delle ISC, effettuata in accordo con le raccomandazioni e definizioni europee HELICS/IPSE integrate con quelle NHSN, condotto in alcune Chirurgie della Regione in un trimestre del 2013 sono stati confrontati con quelli di un'analoga sorveglianza condotta prima della diffusione delle attuali LG.

È stato, inoltre, condotto (gennaio-marzo 2014) uno studio di prevalenza sulle ICA e sull'uso di antibiotici basato sul Protocollo Europeo di Prevalenza Puntuale 2011 dell'ECDC. 31 strutture hanno aderito volontariamente allo studio prospettico sull'appropriatezza dell'APP e sorveglianza delle ISC; l'APP era indicata dalle LG e somministrata nell'81,7% delle procedure sorvegliate. Nel 12,1% dei casi sono stati somministrati antibiotici non raccomandati in profilassi. Il confronto dei dati con quelli della sorveglianza del 2008 mostra un miglioramento nel 2013 del *timing* di inizio e della durata della somministrazione (rispettivamente: 51,3 vs 73,1%; $p < 0,001$ e 48,1% vs 72,9%; $p < 0,001$); riguardo alle ISC evidenzia un aumento dell'incidenza cumulativa (3,0%; IC95% 2,4-3,7 vs 5,4%; IC95% 4,6-6,2; $p < 0,001$) e del tasso di incidenza di infezione (0,65/103 GP; IC95% 0,52-0,80 vs 0,87/103 GP; IC95% 0,75-1,01 $p < 0,026$). Allo studio di prevalenza hanno partecipato 29 strutture. Il giorno dello studio il 44,2% dei pazienti era sottoposto a trattamento antibiotico e il 4,0% presentava almeno una ICA contratta in ospedale per acuti. Le classi di antibiotici più utilizzate erano le cefalosporine di prima generazione (17,7%).

Lo studio conferma la necessità dell'implementazione di LG *evidence-based* nelle chirurgie della Regione e suggerisce di integrare la ricerca di un sistema costo-efficace di sorveglianza delle ISC a livello regionale con un programma formativo di *antimicrobial stewardship* diretto agli operatori sanitari del territorio.

SORVEGLIANZA ATTIVA INTEGRATA DEGLI ALERT ORGANISM IN OSPEDALE

Alessandra Marani (a,c), Stefania Berdini (b), Marzietta Montesano (b), Maria Chiara Petruccioli (b), Filippo Di Ninno (a,c), Filippo Ferretti (a,c), Riccardo Orioli (a,c), Giovanni Battista Orsi (a), Iolanda Santino (b,c), Assunta De Luca (c), Lorenzo Sommella (c), Gianfranco Tarsitani (d)

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

(b) *Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma, Roma*

(c) *Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma*

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

L'*alert organism* è un microrganismo multiresistente ad antibiotici, a diffusione rapida in ospedale e potenzialmente responsabile di gravi infezioni in pazienti vulnerabili.

Nell'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma, oggetto della ricerca, all'identificazione in un paziente di *alert organism*, scatta tempestiva segnalazione dall'Unità Microbiologia all'Unità Igiene e Tecnica Ospedaliera (UOS ITO). A campione l'infermiera epidemiologa della UOS ITO svolge in Reparto un *audit*: monitorando attuazione dell'isolamento del paziente e favorendo formazione sul campo degli operatori sanitari. Vengono compilate schede *ad hoc* con: descrizione del caso clinico, fattori di rischio per infezione, terapia antibiotica somministrata, applicazione misure di prevenzione della diffusione del microrganismo. Tra gennaio e dicembre 2015 è stato monitorato un campione di 314 pazienti, circa il 65% dei degenti con *alert organism*. L'isolamento prescelto è stato spaziale-funzionale e in stanza singola. I pochi isolamenti mancanti sono stati motivati da consulenza infettivologica e da cause varie (inefficace comunicazione, difficoltà organizzative e ritardo lettura referto microbiologico). È stata ipotizzata una probabile classificazione basata su informazioni reperite da personale di reparto e da cartella clinica: infezioni correlate all'assistenza (ICA), colonizzazioni, ICA di provenienza da struttura di precedente ricovero, infezioni comunitarie e non classificabili. Sono stati indagati inoltre: maggiori localizzazioni corporee, microrganismi e Reparti coinvolti.

La sorveglianza suddetta può migliorare nella: identificazione precoce dei pazienti fonte di infezione; gestione tempestiva dell'isolamento, in base al meccanismo di trasmissione dello specifico *alert organism*, per prevenirne la diffusione e ridurre il rischio epidemico; aumentata consapevolezza e sensibilità degli operatori sanitari, per un radicale cambiamento conoscitivo e culturale; comunicazione con pazienti e loro familiari.

Questa ricerca mette in luce che una quotidiana sorveglianza attiva integrata nei Reparti con consulenza di mini *équipe* multidisciplinare (infermiera epidemiologa, medico igienista, medico infettivologo) comporterebbe diminuzione, sul medio periodo, della circolazione di *alert organism* e percentuale di ICA ad essi legate.

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

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

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

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

I ceppi di *Escherichia coli* aderenti/invasivi (AIEC) rappresentano un nuovo gruppo di *E. coli* potenzialmente patogeni, coinvolti nell'eziologia della Malattia di Crohn (MC). I ceppi AIEC sono in grado di aderire e invadere le cellule epiteliali, così come di sopravvivere all'interno dei macrofagi. 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 UPEC con i quali condivide tratti di virulenza. Sulla base di tali evidenze, è stata effettuata una comparazione fra le caratteristiche di virulenza del ceppo AIEC LF82 ed un ceppo UPEC (ceppo EC73), isolato da un soggetto affetto da prostatite cronica, al fine di determinare la capacità del patotipo AIEC di indurre processi patogenetici in siti corporei differenti rispetto a quelli in cui esso è comunemente presente. I saggi di protezione con gentamicina unitamente a tecniche di microscopia elettronica evidenziano come il ceppo AIEC LF82 sia in grado di aderire, invadere e sopravvivere all'interno della linea cellulare epiteliale prostatica RWPE-1 ed nella linea cellulare HEp-2. Dal punto di vista genotipico i ceppi condividono l'appartenenza al gruppo filogenetico B2 e una serie di fattori di virulenza comunemente associati alle infezioni delle vie urinarie (IVU). Ambedue i ceppi sono risultati forti formatori di biofilm mentre, LF82 si dimostrava capace di indurre un marcato aumento della fosforilazione delle MAPKsErk1/2, p38, JNK1/2 MAPKs e della subunità p65 del fattore di trascrizione NF-kB. In aggiunta, cellule prostatiche RWPE-1 infettate con il ceppo LF82 mostravano livelli più elevati di produzione e rilascio di citochine proinfiammatorie IL-6 e IL-8, a 24 ore dall'inizio dell'infezione, indicando l'induzione di una forte risposta infiammatoria da parte del ceppo stesso. I risultati prodotti supportano l'ipotesi che il patotipo AIEC possa giocare un ruolo nell'insorgenza di prostatiti acute e croniche e favorire la dispersione e la moltiplicazione batterica attraverso la modulazione delle vie di segnalazione coinvolte nel controllo dell'immunità innata della cellula ospite.

NATALIZUMAB AFFECTS T-CELL PHENOTYPE IN MULTIPLE SCLEROSIS: IMPLICATIONS FOR JCV REACTIVATION

Maria Antonella Zingaropoli (a), Marco Iannetta (a), Elena Anzivino (a), Alessandra D'Abramo (a), Alessandra Oliva (a), Valeria Pietropaolo (a), Ada Francia (b), Claudio Maria Mastroianni (a), Vincenzo Vullo (a), Maria Rosa Ciardi (a)

(a) *Department of Public Health and Infectious Diseases, Sapienza University of Rome, Rome*

(b) *Department of Neurology, Sapienza University of Rome, Rome*

Objectives. Aim of the study was to identify immunophenotypic markers of JCV activation in natalizumab treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

Methods. Blood and urine samples from 43 RRMS patients were collected before natalizumab initiation (baseline, n=11) and during treatment (1year, n=12; 2years, n=12; after 2years, n=8). A longitudinal study was performed on 26 natalizumab treated RRMS patients, by collecting blood and urine samples before treatment initiation and after 12 and 24 months (T0, T1, T2, respectively). JCV-DNA and peripheral blood T lymphocyte phenotype were detected by RT-PCR and flow cytometry, respectively.

Results. In the cross-sectional study JCV-DNA was detected in blood and urine at baseline, during the 1st, the 2nd, and after the 2nd year of treatment in 27% and 9%, 25% and 33%, 42% and 33%, 25% and 25%, respectively. In the longitudinal study JCV-DNA was detectable in blood and urine (T0:25% and 19%, T1:25% and 31% and T2:31% and 25%, respectively). A reduction of CD49d median fluorescence intensity (MFI) was observed on CD4, CD8 T lymphocytes and their subpopulations (CD4 and CD8 Central Memory $p \leq 0.001$ and $p = 0.008$; Effector Memory $p = 0.038$ and $p \leq 0.001$; Effector, $p \leq 0.001$ and $p \leq 0.001$, respectively) associated with an increased percentage of peripheral blood CD8CM ($p = 0.026$), EM ($p = 0.007$) and E ($p = 0.045$). Performing a logistic regression analysis, at T1 the percentage of CD8E resulted a predictor of JCV-DNA positivity ($p = 0.044$). At T2 both CD4E and CD8E predicted the presence of JCV-DNA. ROC analysis showed a cut-off of 13.3% for CD8E 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 $p < 0.001$) able to predict JCV reactivation.

Conclusions. The cross-sectional study showed an increased of JCV viremia and transient viremia during the 1st and the 2nd year of treatment and the substantial stability of JCV-DNA detection rate after the 2nd year of treatment. The longitudinal study showed a reduction of CD49d expression on T lymphocytes and an impairment of T-cell migration from peripheral blood into the central nervous system, reducing immune surveillance and facilitating JCV reactivation. The percentage of CD8E could be an useful tool in order to identify patients with an increased risk of JCV reactivation.

STUDIO DELL'IMMUNITA' INNATA ED ADATTATIVA IN SOGGETTI HIV/HCV COINFETTI E HCV MONOINFETTI

Paola Zuccalà, Miriam Lichtner, Claudia Mascia, Francesco Schiavone, Serena Vita, Stefano Savineli, Raffaella Marocco, Tiziana Tieghi, Marco Iannetta, Michela Campagna, Fabio Mengoni, Vincenzo Vullo, Claudio Maria Mastroianni

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

Introduzione. La progressione della fibrosi epatica nei pazienti (pts) coinfecti HIV-HCV (HIV+/HCV+) è più rapida rispetto a quella dei monoinfecti HCV (HCV+). Il sistema immunitario e l'infiammazione sembrerebbero avere un ruolo fondamentale per la progressione della fibrosi epatica durante l'infezione da HCV e HIV. Scopo dello studio è analizzare le sottopopolazioni di cellule dendritiche (mDC, pDC e M-DC8+), dei monociti (classici, intermedi e atipici) e dell'immunoattivazione dei linfociti T CD4+ e CD8+ in soggetti HCV+ e HCV+/HIV+ che ricevono un trattamento anti-HCV.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 26 pazienti (13 HCV+/HIV+ e 13 HCV+) in trattamento con regimi IFN free. I campioni sono stati raccolti prima dell'inizio (T0) e tre mesi dalla fine del trattamento (risposta virologica sostenuta, SVR). 11 soggetti sani sono stati reclutati come gruppo di controllo (HD). Le sottopopolazioni delle cellule dendritiche e dei monociti e lo studio dell'immunoattivazione sono stati valutati tramite analisi citofluorimetrica a 7 fluorocromi. La fibrosi epatica è stata misurata tramite Fibroscan e Fib-4. Friedman ANOVA con Dunn's Test, Mann-Whitney Test, Wilcoxon Test e correlazione di Spearman sono stati utilizzati per l'analisi statistica (GraphPadPrism6).

Risultati. L'attivazione delle cellule T CD8+ sono significativamente più alte negli HIV+/HCV+ e negli HCV+ rispetto agli HD (rispettivamente $p=0,0002$ and $p=0,0077$) con una diminuzione in entrambi i gruppi (comparando l'SVR degli HIV+/HCV+ e degli HCV+ con gli HD, rispettivamente $p=0,0186$ e $p=0,0479$) fino alla normalizzazione dopo il trattamento anti-HCV. I livelli di CD4+HLA-DR/CD38 sono elevati solo nei coinfecti ($p=0,0054$) senza modificazioni durante la terapia INF-free (SVR rispetto ai sani $p=0,0356$). I Mo Intermedi sono aumentati nei pts HCV+ rispetto agli HD ($p=0,0654$) e normalizzano dopo il trattamento. Le cellule mDC sono ridotte solo negli HIV+/HCV+ ($p=0,0005$), mentre le M-DC8+ sono diminuite in entrambi i gruppi rispetto ai sani (rispettivamente $p=0,0037$ e $p=0,0137$), diminuzioni che persistono dopo il trattamento. Non sono emerse differenze nel numero di pDC circolanti.

Conclusioni. Il diverso assetto immunitario tra i coinfecti HIV/HCV e i monoinfecti HCV suggerirebbe una complessa relazione tra i due virus. Il trattamento anti HCV INF free sembrerebbe ripristinare solo alcune delle alterazioni descritte.

Poster

LA CORRELAZIONE TRA IL TROMBOEMBOLISMO VENOSO E LE PATOLOGIE TIROIDEE: DESCRIZIONE DI UN CASO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

Isabella Aquila (b), Pietrantonio Ricci (a), Silvia Boca (a), Paola Frati (b), Vittorio Fineschi (b)
(a) *Istituto di Medicina Legale, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro*
(b) *Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma*

Il Tromboembolismo Venoso (TEV) rappresenta una delle malattie cardiovascolari più comuni nella pratica clinica. Diversi fattori di rischio sono stati riconosciuti; essi includono sia le condizioni patologiche acquisite (più frequentemente interventi chirurgici e fratture traumatiche) che condizioni genetiche predisponenti per stati di ipercoagulabilità come la mutazione del fattore V di Leiden. Anche se i fattori predisponenti sono stati identificati, ad oggi questa patologia è clinicamente misconosciuta e la mortalità è elevata. La revisione della letteratura mostra una modesta associazione tra malattie della tiroide che provocano ipertiroidismo e TEV sebbene ad oggi non vi sia una univocità in tal senso. L'eccesso di ormoni tiroidei determinerebbe un'alterazione del sistema emostatico attraverso meccanismi diversi che conducono ad uno stato di ipercoagulabilità. Questo studio prende in considerazione il caso di una donna di 41 anni, madre di due figli, ritrovata cadavere nella sua camera da letto. La polizia giudiziaria rilevava che la stessa sarebbe deceduta improvvisamente durante un rapporto sessuale in assenza apparentemente di sintomi e/o segni prodromici prima dell'evento fatale. Inoltre, il suo medico di fiducia e la sua famiglia riferivano uno stato di buona salute della stessa e l'assenza di terapie farmacologiche in atto. L'ispezione esterna del cadavere non mostrava segni di colluttazione o ferite. L'autopsia rilevava una trombo-embolia polmonare bilaterale massiva con presenza di materiale tromboembolico sui rami intraparenchimali di piccolo e medio calibro nonché nei grandi vasi. Inoltre l'analisi dei vasi periferici rilevava l'esistenza di trombosi venosa in corrispondenza della iliaca sinistra. La tiroide appariva aumentata di volume che al taglio evidenziava un nodulo solido capsulato. L'esame istologico mostrava un adenoma follicolare nell'ambito di una tiroidite di Hashimoto. L'analisi istologica sulle formazioni tromboemboliche mostrava una retrodatazione del processo trombotico riferibile alla fase I (1 e 3 giorni). Pertanto, si può affermare che, in assenza di altri fattori di rischio, vi sia una stretta correlazione tra le patologie tiroidee ed il rischio trombo-embolico. Pertanto risulta fondamentale, a scopo preventivo, l'attenta valutazione clinica ed il trattamento dell'ipertiroidismo clinico e sub-clinico al fine di ridurre i casi fatali di trombo-embolia polmonare.

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). 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.

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

*Servizio Prevenzione e Protezione, ASL AL, Azienda Sanitaria Locale, Provincia di
Alessandria, Novi Ligure, 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.

Il lavoro si propone pertanto:

1. di utilizzare un sistema sperimentale per la misura del flusso di campionamento;
2. 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 (prendendo in considerazione grandezze quali temperatura, flusso di campionamento e tempo di campionamento);
3. di stimare la precisione e l'accuratezza del metodo analitico in termini di sensibilità e specificità e di determinarne l'incertezza tenendo conto sia della distribuzione di Poisson e, qualora verificato, della inferenza bayesiana;
4. di combinare matematicamente i contributi di incertezza dovuti al campionamento e all'analisi per ottenere l'incertezza totale del metodo di misura.

Il conseguimento di detti obiettivi consentirà la definizione di una proposta di variazione al metodo tradizionalmente adottato, comprensiva delle procedure di taratura e calcolo dell'incertezza di misura; potrà in tale modo essere consentito l'utilizzo (ad oggi precluso) del metodo di campionamento ed analisi secondo i requisiti stabiliti dalla norma di riferimento per l'accreditamento dei laboratori di prova (UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2000).

MOLECULAR STUDY OF KLEBSIELLA PNEUMONIAE IN HOSPITAL SETTING

Eleonora Cella (a,b), Marco Salemi (c), Alessandra Lo Presti (b), Silvia Angeletti (d), Gabriella d’Ettorre (a), Vincenzo Vullo (a), Massimo Ciccozzi (b)

(a) *Department of Public Health and Infectious Diseases, Sapienza University of Rome, Rome*

(b) *Department of Infectious, Parasitic and Immune-Mediated Diseases, Istituto Superiore di Sanità, Rome*

(c) *Department of Pathology, Immunology and Laboratory Medicine, University of Florida, Gainesville, Florida, USA*

(d) *Campus Bio-Medico University Hospital, Rome*

Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates are an important cause of nosocomial infections. The study was divided in two steps: the first one evaluated a rapid cost-saving method based on MALDI-TOF technology, and compared it with phenotypic, genotypic and epidemiological data for characterization of KPC-Kp strains consecutively isolated during a supposed outbreak.

Twenty-five consecutive KPC *Klebsiella pneumoniae* isolates were identified and clustered by the MALDI Biotyper (Bruker, Daltonics). To display and rank the variance within a data set, Principal Component Analysis (PCA) was performed. ClinProTools models were generated to investigate the highest sum of recognition capability and cross-validation. A Class dendrogram of isolates was constructed using ClinproTool. MLST was performed sequencing *gapA*, *infB*, *mdh*, *pgi*, *rpoB*, *phoE* and *tonB* genes. *Blakpc* and *cps* genes were typed. Phylogenetic analysis and genetic distance of the KPC gene were performed using the MEGA6 software. PCA analysis defined two clusters, I and II, which were identified in a dendrogram by both temporal split and different antimicrobial susceptibility profiles. These clusters were composed mostly of strains of the same Sequence Type (ST512), the most prevalent ST in Italy, and the same *cps* (type 2). In cluster II, *blakpc* genotype resulted more variable than in cluster I. Phylogenetic analysis confirmed the genetic diversity in both clusters supported by the epidemiological data. The second step was to investigate the complete genome sequences. Genomic DNA from isolates was then sequenced on the Illumina MiSeq platform. Paired-end 250 base-pair reads were mapped to the *Klebsiella pneumoniae* strain CAV1596 reference genome (NCBI Accession: NZ_CP011647.1), and high-quality single-nucleotide polymorphisms (hqSNPs) were called using an established bioinformatics pipeline in Galaxy (<http://galaxy.hpc.ufl.edu/>). These hqSNPs were based on the core genome shared by all isolates, i.e. regions in the accessory genome not conserved by all strains were omitted. hqSNP data were used to infer Maximum Likelihood (ML). For the phylogenetic analyses, the HKY+I+G nucleotide substitution model was chosen as best-fitting model by using the hierarchical likelihood ratio test (Model test, implemented in PAUP*⁴). Statistical support for internal branches of the ML trees was evaluated by bootstrapping (1,000 replicates). This step is still ongoing.

I VALORI DI MICS INFERIORI AL *BREAKPOINT* PREDICONO LA CURA O LA RIATTIVAZIONE DI *M. TUBERCULOSIS* IN SEGUITO A TERAPIA ANTIBIOTICA

Roberto Colangeli

Università di Rutgers, Newark, New Jersey, USA

Un terzo della popolazione umana è infettata dal *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb), con circa 1,7 milioni di morti ogni anno. Il tentativo di controllare la Tuberculosis (TB) utilizzando le strategie a disposizione ha avuto un successo limitato. Uno dei problemi nella lotta contro la TB è la mancanza di studi sul comportamento dei batteri dormienti. Una delle principali caratteristiche del M.tb è rappresentata dalla capacità del batterio di entrare in una fase dormiente in risposta alle difese del sistema immune o al trattamento con antibiotici. Lo scopo del lungo trattamento con molteplici antibiotici, utilizzato contro la TB, è quello di impedire che i batteri dormienti persistano durante la terapia o che sviluppino una resistenza agli antibiotici.

L'identificazione di fattori in grado di prevedere se M.tb è predisposto a divenire dormiente avrebbe un enorme impatto sul tipo, la durata e l'efficacia del trattamento antibiotico, e sulla probabilità di una riattivazione dei batteri dormienti sopravvissuti al trattamento antibiotico.

La correlazione tra alti livelli di Concentrazione Minima Inibitoria (MIC) ed il risultato terapeutico è nota da tempo. Purtroppo si sa poco su come M.tb risponde a valori di MIC al di sotto del *breakpoint* (sub-MIC). La mia ricerca è basata sull'ipotesi che valori di sub-MIC più elevati (e quindi più vicini al *breakpoint*) possano predire la riattivazione della TB se paragonati a valori bassi di sub-MIC (molto al di sotto del *breakpoint*).

In questo studio, ceppi di M.tb sensibili agli antibiotici antitubercolari sono stati isolati da pazienti affetti da TB prima dell'inizio del trattamento antibiotico. I pazienti sono stati seguiti durante ed al termine della terapia per la durata di 1 anno. Due gruppi di ceppi sono stati selezionati; uno proveniente da pazienti curati e l'altro da pazienti in cui la TB si è riattivata. I ceppi sono stati analizzati utilizzando il MGIT per determinare le sub-MIC di Rifampicina (RIF) e di Isoniazide (INH). I risultati dimostrano una associazione tra elevate sub-MIC per INH o RIF e batteri isolati da pazienti in cui la TB si è riattivata. Al contrario, i ceppi provenienti da pazienti curati mostrano basse sub-MIC per INH e RIF.

Analisi con RNAseq del RNA isolato da 40 ceppi caratterizzati da basse e alte sub-MIC ha dimostrato una differenza in espressione genica tra i due gruppi di ceppi. Questi risultati suggeriscono la possibilità che le sub-MIC possano predire il tipo di trattamento antibiotico e ridurre la sua durata.

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 Gioco d'azzardo Patologico (GD) è considerata una dipendenza comportamentale ovvero una dipendenza *sine substantia*. IL GD, purtroppo, è un fenomeno ancora in parte ignoto. Questo si può probabilmente imputare sia alla ritardata constatazione che la dipendenza non si limita soltanto alle sostanze stupefacenti quali eroina, alcol, cocaina, farmaci sia alla difficoltà di considerare il gioco nella sua forma patologica una vera e propria dipendenza comportamentale in quanto il gioco è un'attività ludica che ha radici lontane e perciò percepita da sempre come un'attività socialmente accettata. In Italia, però, negli ultimi anni si è recepita l'indicazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che vede nel "gioco d'azzardo compulsivo una forma morbosa chiaramente identificata e che, in assenza di misure idonee d'informazione e prevenzione, può rappresentare, a causa della sua diffusione, un'autentica malattia sociale". A tal proposito il Decreto Balduzzi (8 novembre 2012, n.189 art.5), ha inserito la ludopatia nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). con riferimento alle prestazioni di prevenzione, cura e riabilitazione rivolte alle persone affette da questa patologia.

Obiettivi.

- Quantificare la prevalenza del fenomeno in una popolazione di studenti di scuola media superiore al fine di identificare i soggetti a rischio/affetti da GD.
- Rilevare il livello di percezione del rischio di salute legato all'uso incontrollato dei giochi nella popolazione di studenti nella città di Roma.
- Descrivere l'eventuale presenza di comportamenti ritenuti a rischio e correlabili al GD.

Metodi. Si sta conducendo uno studio osservazionale nelle scuole medie superiori della città di Roma utilizzando un campione rappresentativo di studenti di età compresa dai 15-19 anni. Sono state prese in considerazione 4 scuole (2 del centro e 2 della periferia). Sono stati somministrati 3 questionari anonimi, auto-compilati: 1) *The South Oaks Gambling Screen Revised For Adolescents* (SOGS-RA); 2) *Short Form Health Survey*³⁶ (SF-36) che valuta lo stato di salute in generale; 3) *Risk Taking Behaviour Questionnaire - For School* (RTBQ-FR)

Risultati preliminari. Il campione finora analizzato è di 82 studenti (50 maschi e 32 femmine) su un totale >500 studenti. I risultati preliminari mostrano una problematica al gioco d'azzardo prevalentemente nel sesso maschile L'età maggiormente a rischio di GD è tra 17-18 anni. Dal campione analizzato è emerso che 20 studenti su 82 gioca per sfuggire a problemi o per alleviare sentimenti disforici.

Conclusioni. La fase successive del progetto comporterà lo studio dell'intero campione al fine di analizzare tutte le variabili d'interesse utili all'identificazione di metodologie appropriate d'intervento.

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

La legislazione sulla responsabilità dei sanitari, unitamente alla giurisprudenza, hanno determinato un maggiore contenzioso sulla malasanità che si è riversato sulle 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. Il legislatore, con le recenti riforme, in buona sostanza, cerca di porre 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 ALZHEIMER

Marco Fabiani (a), Maria Elena Marocci (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 (AD) è una patologia multifattoriale neurodegenerativa caratterizzata dall'accumulo nel tessuto cerebrale, in particolare nella corteccia e nell'ippocampo, di placche extracellulari di proteina β -amiloide (A β) e grovigli neurofibrillari composti dalla proteina Tau iperfosforilata. Numerose evidenze sperimentali ed epidemiologiche indicano l'infezione da HSV-1 come uno dei possibili fattori di rischio per lo sviluppo della malattia. Per definire la relazione causale tra le riattivazioni di HSV-1 e la neurodegenerazione tipica di AD, sono stati analizzati i principali marker della malattia in un modello murino di infezioni erpetiche ricorrenti, appositamente messo a punto nei nostri laboratori.

Metodi. Tessuti cerebrali, prelevati da topi anziani (12 mesi) infettati all'età di 2 mesi da HSV-1 (HSV-1+) o da soluzione di controllo (MOCK) e sottoposti periodicamente a ipertermia per indurre la riattivazione del virus, sono stati analizzati in Western blot per evidenziare la presenza dei principali marker di neurodegenerazione tipici di AD. In particolare, sono stati analizzati i livelli della proteina precursore dell'amiloide (APP) e i suoi frammenti C-terminali (CTFs), i livelli di fosforilazione della proteina Tau, la presenza dei suoi aggregati PHF (paired helical filament) e frammenti, associati a neurodegenerazione. Inoltre sono stati analizzati alcuni marker di neuroinfiammazione astrocitaria (GFAP) e microgliale (IBA1).

Risultati. I livelli di fosforilazione di Tau (nei siti: Treonina-205, Serina-396, Serina-214/Treonina-212) e di PHF sono risultati significativamente più alti sia nell'ippocampo che nella corteccia dei topi HSV-1+ rispetto ai topi MOCK. Il frammento Tau-C3, coinvolto nell'apoptosi cellulare, si è dimostrato significativamente più elevato solo nell'ippocampo dei topi HSV-1+. Per quanto riguarda la proteina APP, anche se non è emersa alcuna differenza significativa dei suoi livelli, la presenza di maggiori frammenti CTFs nell'ippocampo dei topi HSV-1+ indica che le ripetute riattivazioni virali hanno favorito il suo processo amiloidogenico. I risultati ottenuti sulla neuroinfiammazione mostrano una maggiore espressione della proteina IBA-1 nell'ippocampo e della proteina GFAP nella corteccia dei topi HSV-1+.

Conclusione. I risultati fin qui ottenuti suggeriscono pertanto il coinvolgimento delle infezioni ripetute da HSV-1 nella neurodegenerazione e neuroinfiammazione tipica di AD.

LE INFEZIONI CORRELATE ALL'ASSISTENZA NEI REPARTI DI TERAPIA INTENSIVA

Massimo Fabiani, Stefano Petti

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

Le Infezioni Correlate all'Assistenza (ICA), rappresentano un fattore tanto frequente quanto controllabile se si adottano misure di provata efficacia. La necessità di ampliare il concetto di Infezioni Ospedaliere (IO) a quello di infezioni correlate all'assistenza sanitaria ma anche socio sanitaria (ICA) è scaturita dal cambiamento che l'assistenza sanitaria ha subito negli ultimi anni. Le ICA hanno un elevato impatto sui costi sanitari, possono avere un diverso livello di gravità e sono considerate indicatori della qualità del servizio offerto alle persone assistite nei diversi ambienti assistenziali. Interessano sia i pazienti che, seppur raramente, gli operatori coinvolti nelle pratiche assistenziali.

I risultati preliminari del nostro studio riguardano sei mesi di campionamenti (ottobre 2015-marzo 2016) relativi alla contaminazione ambientale nel reparto di Terapia Intensiva oggetto di studio. È stato progettato e realizzato un monitoraggio ambientale microbiologico e microclimatico, finalizzato al controllo della diffusione dei microrganismi alert nell'ambiente a seguito di procedure operative non corrette ed alla valutazione del benessere termico che ha sicuramente influenza sul comportamento del personale e sulla sopravvivenza dei microrganismi nell'ambiente.

Il reparto di degenza, oggetto della sorveglianza, è composto da una sala di degenza con 8 posti letto, i punti da campionare sono stati scelti dall'analisi di un diagramma di flusso delle attività nella Terapia Intensiva, ma soprattutto in base all'esperienza acquisita nel campo dopo molti anni di attività.

I punti di prelievo scelti sono complessivamente 13 e precisamente: 7 punti di superfici con scelta random (monitor, bordo letto, ventilator, analizzatore emogas, tastiera PC, maniglia armadio dispositivi medici e carrello farmaci), 3 punti aria indoor per microclima con prelievo in diagonale (angolo destro, centro sala e angolo sinistro) e contemporaneamente ai punti di aria indoor campionamento microbiologico dell'aria.

Tutti i campionamenti e le relative analisi microbiologiche sono stati eseguiti secondo metodiche ISO è stato usato per l'identificazione e la suscettibilità antibiotica il sistema Vitek 2 compact della Biomerieux ed Hodge Test in caso di resistenza ad antibiotici della classe dei Carbapenemi.

Dai primi dati ambientali emergono alcune non conformità sulla matrice aria ambiente per quanto riguarda alcuni parametri microclimatici e carica mesofila totale, mentre sulle superfici sono stati isolati diversi microrganismi alert con prevalenza per *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* meticillina resistente.

I risultati evidenziano la necessità di operare ancora a 360° per migliorare la qualità delle superfici, la gestione dell'ambiente e l'osservanza delle corrette procedure da parte di tutto il personale sanitario.

STRESS LAVORO-CORRELATO, ALCOL DIPENDENZA E ABUSO DI ALCOL

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*

La normativa italiana vigente in ambito di salute e sicurezza sul lavoro dedica particolare attenzione ai rischi psicofisici presenti nel luogo di lavoro: se da una parte obbliga il datore di lavoro ad inserire nel documento di valutazione dei rischi la valutazione del rischio “stress lavoro correlato”; dall’altra, a tutela della salute del lavoratore e dei terzi, obbliga il Medico Competente aziendale ad effettuare in alcuni comparti la “...verifica di assenza di condizioni di alcol dipendenza e di assunzione di sostanze psicotrope e stupefacenti...”.

Se infatti Ernest Hemingway affermava “...scrivi da ubriaco, correggi da sobrio...” (*write drunk, edit sober*) purtroppo in molte situazioni lavorative quando si ritorna alla sobrietà è troppo tardi per correggere - basti pensare al settore sanità, trasporti -; e all'epoca probabilmente l'autorevole scrittore non aveva messo in conto i danni che l'abuso di alcol avrebbe prodotto. Lo scopo di questo studio è quello di valutare la correlazione tra stress lavoro-correlato ed incremento dell’assunzione di bevande alcoliche in un’azienda del settore sanità. Dopo aver effettuato una valutazione preliminare dello stress lavoro correlato in base a parametri oggettivi (assenteismo, ferie, infortuni etc) che è risultato variabile in base alla tipologia del lavoro svolto e ai reparti considerati, sono stati somministrati dei test in forma anonima quali:

- un test contenente informazioni di tipo anagrafico e su abitudini di vita come l’assunzione di alcolici;
- il test dell’Ispesl per la valutazione dello stress lavoro correlato;
- un test (SVS) riguardante la valutazione della vulnerabilità correlata allo stress;
- due test volti a misurare sintomi di ansia, depressione e la loro gravità (Beck Depression inventory e State-Trait Anxiety Inventory).

I risultati preliminari dei test somministrati su di un campione di 30 lavoratori - sebbene non abbiano evidenziato casi di abuso - sembrerebbero dimostrare al momento un consumo di bevande alcoliche lievemente maggiore nei soggetti esposti a livelli di stress lavoro correlato più alto, anche se si rende necessario un ampliamento del campione oggetto dello studio al fine di aumentarne la significatività.

KIDNEY INVOLVEMENT IN HCV CHILD-A CIRRHOSIS

Stefania Grieco, Elisa Biliotti, Donatella Palazzo, Gloria Taliani

Clinic of Infectious and Tropical Diseases, Sapienza University of Rome, Rome

Several evidences suggest that HCV has a negative impact on renal function. In addition renal dysfunction is a complication of liver cirrhosis. The relation between HCV infection and glomerular damage is well recognized, but very limited data are available on HCV-mediated tubular damage. The aim of the study was to assess the presence of Renal Involvement (RI), glomerular or tubular, in patients with HCV cirrhosis. 98 patients with HCV cirrhosis Child Pugh score A were consecutively enrolled. Urinary Albumin/Creatinine (ACR) and α 1Microglobulin/Creatinine (α 1MCR) were calculated. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) was calculated with CKD-EPI equation. Glomerular involvement was defined based on $ACR > 20 \mu\text{g}/\text{mg}$, tubular involvement based on α 1MCR $> 14 \mu\text{g}/\text{mg}$ plus Fractional Sodium excretion (FeNa) > 1 . Urine concentration of Liver-type Fatty Acid-Binding Protein (L-FABP) and Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) were examined in morning midstream urine samples. Urine concentrations of KIM-1 and L-FABP were normalized to urine creatinine concentration. eGFR was $\geq 60 \text{ mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ in 92 pts (93.8%) and between 45-59 $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ in 6 pts (6.1%). Glomerular involvement was found in 19 pts (19.4%), tubular involvement in 31 pts (31.6%) and they co-occurred in 10 patients ($p=0.034$). Patients with glomerular or tubular involvement, or both, showed significantly lower eGFR values ($p=0.005$). A ROC curve was drafted and a cut point of 90 ml/min predicted renal involvement (RI) (sensitivity 63%, specificity 75%), although it was unable to distinguish tubular versus glomerular involvement ($p=0.914$). Patients with RI were older, had higher ACR and α 1MCR levels and exhibited a more severe KDIGO stage. No association was found between RI and HCV-RNA levels, liver stiffness and liver function tests. L-FABP and KIM-1 levels were significantly higher in patients with RI. Tubular involvement was significantly associated with increased levels of L-FABP and KIM-1, while glomerular involvement was associated only with high L-FABP level. Tubular and/or glomerular involvement are quite frequent in HCV cirrhotic patients. The occurrence of $eGFR < 90 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ allows to recognize patients with chronic renal involvement and should prompt to monitor renal function more closely.

DETERMINATION OF GHB LEVELS IN BREAST MILK AND CORRELATION WITH BLOOD CONCENTRATIONS

Chrystalla Kyriakou, Francesco Busardò, Giulio Mannocchi, Roberta Tittarelli, Flaminia Pantano, Enrico Marinelli

Unit of Forensic Toxicology (UoFT), Department of Anatomical, Histological, Forensic and Orthopedic Sciences, Sapienza University of Rome, Rome

Introduction. The sodium salt of GHB or sodium oxybate is approved and registered in some countries as a therapeutic substance (Xyrem®) for the treatment of narcolepsy-associated cataplexy. This study was designed to measure the GHB endogenous levels in blood and breast milk of 20 breastfeeding women. In addition, blood and breast milk samples of a 32-year-old narcoleptic nursing mother, who was on sodium oxybate treatment, were simultaneously collected at 0.5, 1, 3, 4 and 5 h following a 4.5 g GHB dose and analyzed, in order to establish the safety interval of time to breastfeed.

Materials and methods. A GC–MS method for the detection and quantification of GHB in blood and breast milk was developed and fully validated.

Results. The geometric mean of endogenous GHB levels in blood and breast milk detected at time 0 were 0.57 mg/L; 95% Reference Interval (RI): 0.21-1.52 mg/L and 0.36 mg/L; 95% RI: 0.13-1.03 mg/L, respectively. The geometric mean of the concentration of GHB in milk was 37% less (95% RI: from 14 to 53%) compared to that found in the blood. The analysis of blood and breast milk samples collected from the 32 years-old female showed the following results: GHB blood concentration 0.5 h after medication intake was 80.10 mg/L, reaching the peak 1 h after the drug administration (108.34 mg/L) and it steadily decreased to reach a level of 1.75 mg/L, 5 h after the medication intake. The GHB concentration found in breast milk followed the same pattern as for the blood, with the highest concentration being 23.19 mg/L, 1 h after sodium oxybate administration and the lowest 0.99 mg/L, 5 h after the medication's intake. The comparison between blood and breast milk GHB levels in the 32-year-old woman, showed significant lower GHB levels in milk at 0.5, 1 and 3 h, ranging from 71 to 80% less. It is interesting to note that only at 4 and 5 h the difference between blood and breast milk GHB levels fell within the 95% RI (14-53%) of endogenous levels.

Conclusions. Taking into consideration the absence of reference values for endogenous GHB in milk, we suggest the following reference interval: 0.13-1.03 mg/L. We would recommend, following these preliminary data, that nursing mothers under sodium oxybate treatment should breastfeed at least 5 h after the last GHB administration. However, further studies are necessary in order to confirm these findings.

NANDROLONE STIMULATION: THE EFFECTS ON TESTOSTERONE BIOSYNTHESIS IN LEYDIG CELLS

Francesca Maglietta (a), Rosario Barone (c,d), Antonella Marino Gammazza (c,d), Claudia Sangiorgi (d), Fulvio Barone (b), Alessandro Pitruzzella (c,e), Monica Salerno (b), Antonio Luciano Sarni (b), Valentina Di Felice (d), Francesco Cappello (c,d), Emanuela Turillazzi (b), Cristoforo Pomara (b,f)

(a) Department of Forensic Pathology, Sapienza University of Rome, Rome

(b) Department of Forensic Pathology, University of Foggia, Foggia

(c) Euro-Mediterranean Institute of Science and Technology (IEMEST), Palermo

(d) Department of Experimental Biomedicine and Clinical Neurosciences (BioNeC), University of Palermo, Palermo

(e) Department of Neuroscience, Mental Health and Sense Organs (Nesmos), Sapienza University of Rome, Rome

(f) Department of Anatomy, University of Malta, Msida, Malta

Anabolic Androgenic Steroids (AAS) are among the drugs most used by athletes for improving physical performance, as well as for aesthetic purposes. In this study, we investigated the effects of nandrolone on the main enzymes involved in testosterone biosynthesis in Leydig cells. Testosterone is mainly produced by the Leydig cells of the testes in males and by the theca cells of the ovaries in females, although smaller amounts are synthesized by the adrenal gland in both sexes.

Testosterone plays a significant role in the growth and development of the male reproductive organs and it is generally accepted that AAS exert their effects via androgen receptor. The present study demonstrates that nandrolone administration interferes with the biosynthesis of testosterone in a dose-dependent fashion. The results showed a significant increase of testosterone levels in the culture medium of R2C cells treated with 3.9 mM of nandrolone, while the levels of this hormone did not change at higher doses (15.6 mM) of nandrolone, compared to basal condition.

Recently, it was demonstrated that nandrolone decaonate, at the dose of 10 mg/kg/week for 8 weeks, induced a decrease of serum testosterone levels, a reduction of testicular weight, and an alteration of sperm characteristics in rats. Nandrolone administration in rats determines a number of morphological changes, such as reduction of the number and the size of Leydig cells, cytoplasmic vacuolization, and lipid droplet deposition. Moreover, from a biochemical point of view, it induces testicular damage by triggering oxidative stress inflammatory cytokines, matrix metalloproteinases, cell-adhesion molecules, apoptotic markers, and DNA damage. In our experimental model, the most important data obtained show that testosterone increases when Leydig cells are stimulated with a lower concentration of nandrolone (3.9 mM), but this increment disappears when the cells are treated with higher concentrations (15.6 mM).

These changes are accompanied by modification at either protein or gene level of some of the main factors involved in testosterone production, such as StAR and CYP17A1. The

latter data suggests that nandrolone is able to interfere with testosterone biosynthesis. Interestingly, we reported some discrepancies between protein and gene levels in certain conditions. These differences could be due to a number of causes that are currently under investigation.

POPULATION MONITORING OF AEDES ALBOPICTUS TO ASSESS OF THE EFFECTIVENESS OF INSECTICIDE-BASED CONTROL STRATEGIES AND THE RISK OF ARBOVIRUS TRANSMISSION

Mattia Manica (a), Beniamino Caputo (a), Roberto Rosà (b), Alessandra Della Torre (a)
(a) *Department of Public Health and Infectious Diseases, Sapienza University of Rome, Rome*
(b) *Department of Biodiversity and Molecular Ecology, Research and Innovation Centre Edmund Mach Foundation, San Michele all'Adige, Trento*

The mosquito *Aedes albopictus* has a day-biting anthropophilic behaviour and represents a significant nuisance and a health concern due to its ability to transmit human pathogens, such as chikungunya, dengue and Zika virus and *Dirofilaria immitis* nematodes. In Italy, the species has been first reported in 1990 and since then has spread to most of the country. In 2007, it has been involved in an outbreak of chikungunya virus in Emilia Romagna region. Common practices to reduce the nuisance and potential health threat in Italy imply calendar-based larvicidal treatments of street catch basins - which represent the main non-removable urban breeding site - and/or insecticide ground spraying. The planning of these interventions, the evaluation of their effectiveness, as well as the evaluation of the risk of disease transmission rarely benefit of adequate monitoring of the mosquito abundance and dynamics.

This PhD project aims to exploit data collected by the Medical Entomology group of the DSPMI using novel mathematical and statistical approaches in order to: 1) identify spatio-temporal hot spots of *Ae. albopictus* abundance to guide control intervention; 2) assess the effectiveness of common insecticide-based control strategies in urban area; 3) assess the risk of arbovirus transmission. So far, the following results have been obtained:

1) Hot-spots of *Ae. albopictus* abundance have been identified in highly urbanized environment by analysing data from seasonal-long monitoring carried out in 2012 along a 70 km transect encompassing the city of Rome. Moreover, data highlighted a bimodal seasonal dynamic with a late peak of mosquito abundance in October that may be linked to the peculiar climatic condition of Rome and extends the period of risk of disease transmission compared to what previously expected.

2) The combined effect of multiple adulticide sprayings and larvicidal treatments of catch basins in the area of Umberto I hospital in Rome carried out in 2013 achieved a lack of *Ae. albopictus* population expansion expected during August, despite the apparent limited impact of single adulticide sprayings. This represents one of the first assessment of the effectiveness of the most common control strategies carried out by many Municipalities in Italy.

3) In the next stages of the PhD project, the risk assessment of introduction and transmission of diseases will be carried out by mathematical modelling and *ad hoc* experiments in the 2016-2017 mosquito reproductive season.

RISCHIO DA ECHINOCOCCOSI CISTICA: STUDIO IN LAVORATORI POTENZIALMENTE ESPOSTI

Agnese Martini, Serena Cavallero, Simona Gabrielli, Angelo Giacomi, Giovanni Luigi Milardi, Stefano D'Amelio

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

Introduzione. L'Echinococcosi Cistica (EC) è una zoonosi causata dal cestode *Echinococcus granulosus* (Cestoda: Taeniidae) distribuita globalmente in tutti i continenti, tranne l'Antartide. L'Italia è considerata un Paese a media/alta prevalenza di EC nell'uomo, ma le informazioni disponibili sulla distribuzione della patologia risultano ancora incomplete e insufficienti a valutarne, anche in maniera approssimativa, l'epidemiologia. 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.

Obiettivi.

- Valutazione della sieroprevalenza in categorie lavorative esposte all'agente zoonotico;
- studio di modelli di valutazione del rischio lavorativo e protocolli di sorveglianza sanitaria;
- identificazione di misure generali e specifiche di tutela.

Metodi. Lo studio osservazionale-prospettico è stato avviato a seguito del parere favorevole del Comitato Etico (Azienda Policlinico Umberto I). Dopo la valutazione del contesto epidemiologico (provincia di Rieti) e la definizione dello strumento clinico-anamnestico sono stati: a) reclutati 93 soggetti (47 lavoratori potenzialmente esposti al rischio di EC e 46 donatori di sangue); b) raccolti i dati clinico-anamnestici e i sieri di tutti i partecipanti allo studio. Tutti i sieri sono stati analizzati mediante test *ELISA*, i positivi confermati mediante *immunoblotting*.

Risultati preliminari. Il campione dei donatori è pari a 46 soggetti: 36 uomini e 10 donne con età anagrafica media di 49,5 anni ($DS\pm 10,6$). Il campione dei lavoratori (allevatori di ovini) è pari a 47 soggetti: 37 uomini e 10 donne con età anagrafica media di 53,6 anni ($DS\pm 15,1$) e anzianità lavorativa media di 30,1 anni ($DS\pm 16,1$). Dei 93 soggetti il test *ELISA* è risultato positivo in un solo soggetto (lavoratore) e dubbio in 8 soggetti. Il test di conferma non ha mostrato positività.

Conclusioni. I dati sierologici raccolti non consentono un'analisi conclusiva dei risultati; nelle fasi successive del progetto è previsto un aumento della dimensione campionaria. Le informazioni clinico-anamnestiche raccolte mostrano: a) limitata, parziale e non corretta conoscenza della parassitosi; b) procedure non corrette in relazione alla gestione del proprio animale domestico; c) procedure lavorative a rischio. Da ciò emerge la necessità di incrementare la formazione/ informazione dei lavoratori, così come previsto dalla normativa vigente, ma anche di promuovere programmi di educazione sanitaria per la popolazione generale.

TEMATICHE EMERGENTI DI RICERCA INFERMIERISTICA IN SANITÀ PUBBLICA NELL'OTTICA DELLA SOSTENIBILITÀ DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE – LA FORMAZIONE

Azzurra Massimi, Carolina Marzuillo, Paolo Villari, Corrado De Vito
Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma

Introduzione. Il Corso di Laurea Magistrale in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche è stato introdotto da oltre un decennio nel panorama universitario Italiano. Tuttavia, le evidenze scientifiche relative alla qualità e all'efficacia percepita dai professionisti dopo il conseguimento del titolo di studio sono ancora scarse. Questo studio pertanto si propone di stimare l'influenza del percorso formativo di II livello sull'attività lavorativa esercitata e sullo sviluppo professionale degli infermieri, al fine di valutare se l'impostazione dei corsi sia ancora attuale per la formazione avanzata di professionisti sanitari della classe I che siano in grado di gestire la nuova domanda di salute.

Materiali e Metodi. Uno studio *cross-sectional* è stato condotto tramite l'invio di un questionario on-line composto da 31 domande a 560 laureati in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche che hanno conseguito il titolo nell'A.A. 2010/2011. La regressione logistica multipla è stata utilizzata per individuare le variabili associate all'implementazione delle competenze acquisite, all'avanzamento professionale e alla qualità percepita.

Risultati. In totale, 426 questionari dei 560 inviati ai laureati di 25 Corsi di Studio (CdS) di 23 Università sono ritornati compilati (tasso di risposta: 76%). Il 70% dei rispondenti giudica superiore alla sufficienza la qualità del percorso di studi ritenendolo, nel 59% dei casi, importante per il tipo di lavoro attualmente svolto. L'acquisizione di competenze è stata giudicata buona o molto buona in particolare per quanto riguarda le competenze in ambito didattico/pedagogico (86%). L'acquisizione del titolo ha tuttavia determinato avanzamenti di carriera solo per il 20% degli intervistati. I risultati della regressione logistica multipla mostrano che il CdS è ritenuto importante per il tipo di lavoro che si sta attualmente svolgendo da coloro che, nel lavoro, hanno implementato le competenze acquisite, che hanno avuto un avanzamento professionale dopo la laurea e che giudicano il corso di elevata qualità.

Conclusioni. Globalmente, i laureati ritengono utili le conoscenze e le competenze acquisite durante il percorso universitario. La qualità del CdS è stata valutata positivamente, così come la sua attrattività. Gli avanzamenti di carriera appaiono tuttavia appannaggio di una popolazione di studenti già potenzialmente inserita nel mondo lavorativo con il titolo di I livello. L'acquisizione del titolo si conferma comunque fondamentale per la formazione di professionisti sanitari che sappiano improntare la propria opera alla corretta gestione delle risorse, che siano docenti preparati ed aggiornati e che sostengano e portino avanti attivamente la ricerca, al fine di migliorare la qualità dell'assistenza e la sostenibilità del sistema sanitario.

SYSTEMIC IMMUNE ACTIVATION IN RESPONSE TO TREATMENT WITH DAAS REGIMEN IN PATIENTS WITH HCV MONO-INFECTED AND CO-INFECTED WITH HIV-1

Saeid Najafi Fard, Noemi Giustini, Sara Serafino, Ivan Schietroma, Giuseppe Corano Scheri, Gabriella d'Ettorre, Vincenzo Vullo

Department of Public Health and Infectious Diseases, University of Rome Sapienza, Rome

Background. Approximately 180 million people are currently infected with HCV. Due to their increased efficacy, safety, and tolerability, interferon-free oral therapies with DAAs have been approved for patients with HCV. Chronic Hepatitis C (CHC) infection is associated with abnormal T cell immune responses. We aimed to evaluate the role of systemic immune activation response to treatment with DAAs in patients with HCV infection.

Methods. The study involved 19 patients including 11 HCV mono-infected and 8 HCV/HIV co-infected subjects. All participants were assessed in the absence of anti-viral medication called time 0 (T0), and also after therapy, called T1. It was conducted a flow cytometric analysis (Miltenyi Biotech) for the phenotype, and for surface markers including: CD3, CD4, CD8, CD38, and HLA-DR on fresh whole blood. To evaluate the activation of T cells in peripheral blood we analyzed the frequency of CD4+ and CD8+ expressing HLA-DR, CD38 and co-expressing CD38 and HLA-DR. Data were analyzed by Mann-whitney and Wilcoxon signed-ranked test (for paired data). Differences were considered statistically significant when $p < 0.05$.

Results. The percentage of CD4+ CD38+ HLA-DR+ T cells showed statistically difference between T0 [median 1.85 (IQR: 1.28-3.56)] and T1 [median 4.94 (IQR: 3.47-8.30)], $p=0.0003$. Before starting the therapy, as expected, we observed a significant difference in percentage of CD4+ Cells in mono-infected [median 57.80 (IQR: 48.14-64.34)] compared to co-infected group [median 35.03 (IQR: 30.26-39.78)] and this difference persisted until the end of therapy, ($p=0.0001$). The percentage of CD4+CD38-HLA-DR+ T Cells at T0 was significantly higher in group of co-infected [median 7.44 (IQR: 3.56-11.15)] compared to mono-infected patients ($p=0.04$), and although this difference still persisted at the end of therapy (T1), it became not statistically significant ($p=0.15$).

Conclusion. HCV eradication appears to cause no modifications on the activation of T cells in both mono and co-infected groups. This evidence could however depends on the low sample size. To better understand the role of systemic immune activation response to treatment with DAAs in patients with HCV, we are also evaluating IL-22, IL-17, and IFN- γ producing peripheral T cells before and after treatment and will compare the production of these cytokines with the stage of liver fibrosis (N=5 HCV infected patients so far).

OBESITÀ E LAVORO IN AMBITO OFFSHORE

Vincenzo Nicosia (a), Massimo Consentino (a), Cesare Gialdi (a), Marzia Ceccolini (a), 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*

Da anni le aziende italiane sono chiamate a realizzare progetti offshore in tutto il mondo. La durata dei contratti dei lavoratori a bordo dei mezzi varia tra 28 e 56 giorni con riposo a casa di 21/28 giorni. I protocolli sanitari, finalizzati al monitoraggio dell' idoneità, seguono prevalentemente le linee guida Internazionali emesse dell'OGUK (Oil & Gas UK), ex UKOOA (United Kingdom Offshore Association). Uno dei maggiori problemi correlati alla salute dei lavoratori, che si riscontra nel mondo *offshore* è quello dell'Obesità medio grave, che rappresenta la più importante causa di non idoneità lavorativa. Nessuna Guideline esprime chiaramente quali sono i parametri di BMI che vincolano i datori di lavoro a decidere se una persona è idonea per operare in *offshore*. Le vecchie linee guida OGUK 2003, che riconoscevano le tre classi di BMI, sono ora sostituite, OGUK 2008, da una generica indicazione di attenzione ad un BMI>40 che demanda alla valutazione del medico "competente" un giudizio che tenga conto delle funzionalità operative adeguate, secondo la propria mansione e a reagire in modo idoneo a situazioni di emergenza.

Obiettivi. Da maggio 2015 abbiamo focalizzato la nostra attenzione al monitoraggio del "BMI" dei 547 lavoratori italiani *offshore*. Di questi 476 hanno un BMI <30 mentre 71 sono obesi (65 di I grado, 5 di II grado ed 1 di III). Il 42% della popolazione obesa si trova nella fascia tra i 51 e 60 anni, il 24 % tra 31 e 40 anni, il 19% tra 41 e 50 anni, il 10% >60 anni ed il 5% tra i 20 e 30. 21 soggetti sono sotto stretta osservazione sanitaria con idoneità ridotta e monitoraggio periodico da parte del medico di bordo. Un lavoratore è stato sospeso dal lavoro temporaneamente. In questa popolazione di obesi abbiamo individuato 20 soggetti ipertesi, attualmente in terapia, 17 dislipidemici, 7 diabetici, 8 con aumento consistente delle transaminasi e 6 con iniziale innalzamento della glicemia. 18 hanno intrapreso un percorso presso un dietologo di fiducia, mentre gli altri vengono costantemente monitorati dalle figure sanitarie aziendali con percorsi alimentari personalizzati, controllo dei parametri biofisici e programmi per lo svolgimento dell'attività fisica.

Risultati attesi. Il nostro intervento è mirato a migliorare lo stile di vita dei soggetti obesi. Attualmente 6 di essi sono scesi sotto un BMI di 30. Con l'implementazione di programmi di monitoraggio, educazione alimentare ed incremento dell'attività fisica, ci attendiamo un deciso calo della popolazione obesa.

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 trattamento del Dolore Cronico (DC) richiede un approccio globale e multidisciplinare, che si avvale di trattamenti farmacologici, complementari ed interventistici. La valutazione e il *reassessment* del dolore sono componenti *core* per sviluppare e implementare un adeguato management del dolore, in quanto permettono di guidare la scelta dei trattamenti e di indirizzare il piano di cure basate sulle risposte stesse del paziente dopo l'intervento terapeutico. Questo studio si propone di valutare e monitorare l'impatto del DC sulla Qualità di vita (QV) dei soggetti adulti che afferiscono ai Centri di Terapia del Dolore del Comune di Roma. Nella fase iniziale dello studio è stata effettuata la Revisione bibliografica al fine di selezionare gli strumenti utili a valutare la qualità di vita nei pazienti affetti da dolore cronico applicabili nella pratica clinica. Sono stati selezionati i seguenti strumenti:

- *Short Form -12 (SF-12)*, *Brief Pain Inventory (BPI)*. Valutazione dell'intensità del dolore e come questo interferisce sulle funzioni quotidiane.
- *Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)*. Misurazione dell'ansia e della depressione correlata al dolore cronico.
- *Pittsburgh Sleepquality Index*. Misurazione degli effetti del dolore sul modello sonno-riposo.
- *American Pain Society Questionnaire*. Strumento *ad hoc* per la misurazione del grado di soddisfacimento dei trattamenti ricevuti.

Successivamente sono stati individuati i centri di terapia del dolore *hub* e *spoke* di I e II livello con sede nel Comune di Roma. Sono stati identificati come soggetti affetti da dolore cronico tutti coloro per i quali sia documentata una sintomatologia dolorosa presente da oltre 6 mesi. Sono stati selezionati n. 300 pazienti adulti individuati presso i Centri di Terapia del dolore in misura proporzionale al loro volume di attività.

Dai risultati preliminari dello studio risulta poca adesione a regimi multidisciplinari, sia in merito alla valutazione che in merito ai trattamenti multidimensionali del dolore cronico benigno. La Fase successiva dello studio prevede un'indagine qualitativa ovvero approccio fenomenologico per descrivere il significato della sofferenza e della qualità di vita in presenza di dolore cronico e come percepiscono le loro esperienze di interazione con i professionisti della salute, alla ricerca dei fattori che potrebbero ottimizzare queste interazioni. Per l'indagine qualitativa di tipo fenomenologico verrà effettuata un'intervista libera e la dimensione campionaria sarà stabilita dal principio di saturazione dei dati secondo Glasser & Strauss.

CARATTERIZZAZIONE DELLE CELLULE T CD4 E CD8 DOPO STIMOLAZIONE CON I PEPTIDI TB1 E TB2 DEL TEST QUANTIFERON-PLUS

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

(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* (M.tb) è responsabile di 9,6 milioni di nuovi casi di Tuberculosis (TB) ogni anno (WHO global TB report 2015). 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. Tra i test disponibili per la diagnosi di ITBL vi sono i saggi basati sul rilascio di interferone (IFN)- γ , detti IGRA. Gli IGRA si basano sulla quantità di IFN- γ prodotto da linfociti stimolati con ESAT6-CFP10 (antigeni codificati dalla regione RD1 del genoma di M.tb).

Alcuni studi hanno dimostrato che le cellule T CD8 specifiche per M.tb aumentano in corso di TB attiva e diminuiscono dopo la terapia. Sulla base di queste evidenze, è stato proposto un nuovo test IGRA chiamato QuantiFERON-TB Plus (QFT-Plus), basato sulla stimolazione dei linfociti con peptidi detti TB1, specifici per le cellule CD4, e con peptidi, detti TB2, per le cellule CD8.

Lo scopo dello studio è caratterizzare i linfociti T CD4 e CD8 specifici per i peptidi TB1 e TB2, in una popolazione di pazienti con TB attiva e ITBL.

Le cellule mononucleate del sangue periferico di 13 pazienti con TB attiva e 14 soggetti con ITBL, sono state stimolate con i peptidi TB1 e TB2 del kit QFT-Plus. Le citochine prodotte e il fenotipo cellulare sono stati caratterizzati tramite citofluorimetria.

Tra i pazienti con TB attiva i peptidi TB1 inducono una risposta CD4 e CD8 rispettivamente nell'85% e nel 15% dei casi. La risposta ai peptidi TB2 si riscontra nel 100% dei casi nelle cellule CD4 e nel 61,5% dei casi nelle cellule CD8.

Tra i soggetti con ITBL la stimolazione con TB1 induce una risposta immunitaria CD4 e CD8 nel 92% e nel 25% dei casi, mentre per il TB2 la proporzione è del 75% e del 25% dei casi rispettivamente per le cellule CD4 e CD8.

I peptidi TB1 inducono principalmente una risposta di tipo CD4 sia nei pazienti con TB attiva che latente, mentre i peptidi TB2 inducono una risposta CD4 in tutti i gruppi studiati e una risposta CD8 soprattutto nei pazienti con TB attiva. Considerato che la risposta CD8 si associa a uno stato di replicazione attiva del batterio, questi dati incoraggiano ulteriori studi sulla stimolazione antigene specifica con il TB2, per monitorare il fallimento della terapia, o predire la progressione della malattia.

STUDIO TEMPORALE DEL FLUSSO GENICO E DELLA RESISTENZA AGLI INSETTICIDI NEI DUE PRINCIPALI VETTORI AFROTROPICALI DI MALARIA IN UNA ZONA DI SIMPATRIA DEL BURKINA FASO

Verena Pichler (a), Marco Pombi (a), Wamdaogo M. Guelbeogo (b), N'Fale Sagnon (b), Hilary Ranson (c), Alessandra della Torre (a), Beniamino Caputo (a)

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

(b) Centro Nazionale di Ricerca e Formazione sulla Malaria, Ouagadougou, Burkina Faso

(c) Dipartimento dei Vettori Biologici, Scuola di Medicina Tropicale di Liverpool, Liverpool, UK

I vettori più efficienti di malaria in Africa, responsabili di centinaia di milioni di infezioni ogni anno, sono rappresentati da *Anopheles gambiae* ed *An. coluzzii*, il cui recente processo di divergenza è determinato dall'adattamento a modifiche ambientali legate alle attività umane. È stato osservato che sporadici eventi di ibridazione tra le due specie hanno consentito il passaggio da una specie all'altra di alleli legati alla resistenza agli insetticidi, oggi utilizzati per ridurre la trasmissione della malaria.

Scopo del presente lavoro è quello di analizzare - tramite l'analisi di marcatori neutrali e di alleli sotto selezione associati alla resistenza agli insetticidi - il flusso genico tra le due specie nell'arco di 12 anni in un'area rurale del Burkina Faso. A tal fine sono stati genotipizzati 17 marcatori microsatelliti, distribuiti sui cromosomi-X e -3 in femmine di *An. coluzzii* e di *An. gambiae* raccolte tra il 1998 ed il 2010. Gli stessi individui sono stati analizzati tramite Real-Time-PCR per stimare la presenza di tre mutazioni nel gene *VGSC*, associate alla resistenza ad insetticidi piretroidi (L1014F, L1014S e N1575Y), e dell'allele del gene *ace-1* associato alla resistenza ad insetticidi organofostati.

I risultati hanno evidenziato come gli alleli L1014F e N1575Y fossero già presenti nel 1998 in *An. gambiae* a frequenze <20% e abbiano raggiunto frequenze pari a 85% e 24% rispettivamente nel 2010. In *An. coluzzii* gli stessi alleli sembrano apparire nel 2003 (freq<1%) per poi raggiungere rispettivamente frequenze del 47% e 24% nel 2010. L'ipotesi che *An. coluzzii* abbia acquisito questi alleli di resistenza da *An. gambiae* tramite introgressione è in accordo con la riduzione del differenziamento genetico osservata per i loci microsatelliti del cromosoma-3 dal 1998 al 2010. L'assenza di un simile *pattern* nei loci sul cromosoma-X non è in contraddizione con questa ipotesi, ma coerente con il noto ruolo di questa regione genomica nei processi di speciazione tra le due specie. L'allele L1014S è stato osservato solo in *An. coluzzii* nel 2010 (freq=2%), mentre l'allele resistente del gene *ace-1* è stato osservato dal 2003 in entrambe le specie, ma con frequenze più elevate in *An. gambiae* (2003: 15%; 2010: 17%) che in *An. coluzzii* (1%).

RICERCA DELLE DIATOMEES PER LA DIAGNOSI DI MORTE DA ANNEGAMENTO: METODICHE LABORATORISTICHE E VALUTAZIONE MICROSCOPICA

Enrica Pinchi, Vittorio Fineschi

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

La dimostrazione che l'annegamento (morte per aspirazione di liquido all'interno delle vie aeree) sia da considerare come causa certa di morte in un soggetto rinvenuto in acqua, nella pratica forense rimane problematica. La ricerca delle diatomees rimane lo standard per poter formulare una affidabile diagnosi; queste sono alghe unicellulari, sia di acque marine che dolci, caratterizzate da un rivestimento di silice idrata. Se l'acqua contenente diatomees viene introdotta nelle vie aeree di una persona che respira, molte di queste giungono agli alveoli polmonari, passano la barriera alveolare e vengono trasportate dal sangue a organi distanti (cervello, reni, fegato, midollo osseo). Il riscontro istologico della presenza di diatomees a livello del midollo osseo rappresenta, quindi, un segno certo di morte per annegamento. Scopo dello studio è quello di valutare l'efficacia di due protocolli volti alla valutazione qualitativa microscopica della presenza di diatomees in campioni di midollo osseo e ossei prelevati in sede autoptica.

Metodi. 1,98 g di midollo osseo da sezioni diafisarie di femore sono stati lavati con H₂O, omogeneizzati e riscaldati (100°C, 6 ore in 10 mL Tris-HCl 0,01 M pH 7,5+0,2% SDS). Il campione è stato lasciato raffreddare ed è stato incubato con 50 µL di proteinasi K e 10 mL di H₂O sotto agitazione (50°C, *overnight*). Dopo centrifugazione (3.000 rpm, 15 minuti), è stato ottenuto il sedimento. Si è proceduto al campionamento di sezione diafisaria ossea di femore; la rondella è stata posta in soluzione decalcificante per 30 giorni, lavata, disidratata, inclusa in paraffina, tagliata al microtomo in sezioni di 5 µ e colorata (ematossilina-eosina). Entrambi i campioni sono stati sottoposti a valutazione qualitativa mediante microscopia ottica in contrasto di fase, fluorescenza, luce polarizzata ed immersione (ingrandimenti 20x-1.000x).

Risultati. La diagnosi di annegamento è da sempre di estrema problematicità, per il patologo forense, in quanto più basata su dati circostanziali che su quelli di oggettività macro-microscopica. Le metodiche da noi proposte sono tese a conferire certezza diagnostica basandosi su due principi:

- 1) la presenza delle diatomees volta alla rilevazione in quanto tale, che di per se non è però diagnostica;
- 2) la necessità di rinvenirle nel midollo osseo in quanto prova certa della diagnosi di annegamento che, data la sede anatomica di ritrovamento del plancton, fornirà anche la certezza della vitalità del soggetto ai fini della diagnosi stessa (differenza con la sommersione di cadavere).

PRIME EVIDENZE DAL PROGETTO TUTELA DELLA SICUREZZA E DELLA SALUTE PER IL III SETTORE APPLICANDO L'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 CRI, Roma

(b) Comitato Regionale Lazio CRI, Roma

(c) Comitati Regionali Piemonte e V. D'Aosta CRI, Torino

(d) Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma, Roma

Introduzione. Dopo 2 anni dall'inizio del progetto di dottorato emergono dati significativi sullo stato di salute dei volontari del terzo settore esaminati.

Si è proseguito nell'esecuzione delle visite mediche secondo i protocolli individuati sperimentandoli in aree territoriali diverse per verificare la loro applicabilità in funzione del territorio in cui i volontari operano. Fra Val D'Aosta, Teramo, Roma e Provincia sono stati visitati circa 750 soggetti. Si è proceduto nel processo di standardizzazione per rischi specifici a cui i volontari sono esposti facendo riferimento agli incarichi e brevetti specialistici da loro conseguiti come fossero mansioni lavorative, facendo riferimento ai rischi propri delle attività di protezione civile come da normativa attuale. Da questa esperienza si è riscontrata la necessità di modificare le modulistiche per evitare ridondanze e snellire ulteriormente la documentazione sanitaria. Dalla prima analisi dei dati si è constatato che la popolazione visitata è rappresentata da diverse tipologie d'età anagrafica con un 25% circa dei soggetti in età uguale o superiore ai 60 anni, 6% circa con età compresa fra i 59 e i 50 aa, un 30% fra i 49 e i 40 aa, un 20% fra i 39 e i 30 aa, un 18% fra i 29 e 20 aa e 1% inferiore a 20 anni.

Evidenze. Nell'ambito della vaccinazione per HBV solo il 25% circa della popolazione visitata ed esposta per tipologia di attività al rischio di patologie trasmissibili per via ematica risulta protetta per l'introduzione dei protocolli vaccinali effettuati in età scolastica dal 1978, un altro 10% risulta coperta per l'attività lavorativa in ambito sanitario. Con l'introduzione del protocollo di sorveglianza, si è reso necessario intraprendere con urgenza una campagna di vaccinazione per garantire la necessaria protezione al resto della popolazione volontaria in servizio. Riguardo la periodicità del controllo sanitario, essendo labile la distinzione fra gli esposti ai rischi generici e quelli che potrebbero necessitare di Sorveglianza Sanitaria a tutti gli effetti, si è proceduto a individuare una tempistica delle visite mediche partendo dalla normativa e tenendo conto dell'età anagrafica e delle soglie di esposizione ovvero dividendo la popolazione in fasce sotto le 250 ore, fra le 250 e le 535 e superiore a 535 ore di servizio volontario annuale.

Conclusioni. La popolazione verrà seguita negli anni per assicurare che i volontari inclusi nello studio e in futuro tutti i volontari operanti nel terzo settore abbiano la possibilità di svolgere il proprio servizio in piena sicurezza.

PHYLOGENETIC GROUPING, GENOTYPING AND CHARACTERIZATION OF GENOTOXIC MUCOSA-ASSOCIATED *E. COLI* IN COLON CANCER PATIENTS

Meysam Sarshar, Maria Pia Conte, Anna Teresa Palamara

Public Health and Infectious Diseases Department, Sapienza University of Rome, Roma

Introduction. The complex communities of microorganisms that live in the human digestive tracts play a central role in human health. Development and application of various fast and low-cost molecular techniques has improved our ability to interrogate the composition and diversity of the intestinal microbiota. It has demonstrated that patients with gastrointestinal conditions like colon cancer, inflammatory bowel disease, Crohn's disease and ulcerative colitis have high numbers of *Escherichia coli* phylogenetic group B2 with respect to healthy people in their colons. Certain strains of *E. coli* have been found to harbor a genomic island called *pks* that encode a polyketide-peptide genotoxin, Colibactin. *E. coli* producing colibactin induce double-strand DNA breaks, mutations, chromosomal rearrangements, and cell cycle arrest in eukaryotic cells that might have superlative influence on development of colorectal carcinogenesis.

Aim. The aim of this project is to determine whether there is an association between the presence of genotoxin producing *E. coli* and cancer development.

Methods. Up to now, twenty two biopsy samples were collected from colonoscopy center of Rome policlinic hospital Umberto I including four healthy biopsy samples as control, four colon cancer and fourteen colon polyp biopsy samples. *pks* pathogenicity island and phylogenetic groups of thirty *E. coli* isolates collected from each biopsy sample, were determined by Polymerase Chain Reaction (PCR). Our research encompasses following prospects: I) Analysis of the new phylo-group assignment method to understand the population structure of colibactin producing *E. coli*. II) Genotyping of *pks* positive *E. coli* using molecular typing methods like RAPD and ERIC-PCR to find their genetic diversity. III) Investigation of different virulence genes among *pks* positive *E. coli*. IV) In Cell Western Odyssey assay to test the genotoxin activity using epithelial cell models.

Results. To date, *pks* positive *E. coli* were found in two polyp biopsies (2 out of 14 cases analyzed) whereas none *pks* was found in the healthy colon biopsies (4 cases analyzed). Further studies about *E. coli* colibactin genotoxicity and its role as a risk factor in cancer development were recommended. All research activities are still ongoing.

PROBIOTICS MODULE TH1/TH17 AND IFN RESPONSE IN HIV PATIENTS ON SUPPRESSIVE CART

Ivan Schietroma (a), Noemi Giustini (a), Sara Serafino (a), Gabriella De Girolamo (a), Giuseppe Corano Scheri (a), Saeid Najafi Fard (a), Mauro Andreotti (b), Carolina Scagnolari (c), Giancarlo Ceccarelli (a), Gabriella d'Ettore (a), Vincenzo Vullo (a)

(a) *Department of Public Health and Infectious Diseases, University of Rome Sapienza, Rome*

(b) *Department of Molecular Medicine, Laboratory of Virology, University of Rome Sapienza, Rome*

(c) *Department of Therapeutic Research and Medicines Evaluation, Istituto Superiore di Sanità, Rome*

Background. The Gut-Associated Lymphoid Tissue (GALT) is an important site of HIV-1 replication and immune dysfunction; previous works have demonstrated the failure of Antiretroviral Therapy (ART) in controlling the immune activation and modifying the balance of immune cells profiling in intestinal mucosa; we evaluated the immunomodulatory effect of six-month of probiotics supplementation in ART experienced subjects.

Methods. Ten ART treated HIV-infected subjects underwent endoscopic procedures and blood collection prior to initiation of probiotics supplementation (T0) and after 6 month (T6). Normal mucosa biopsies were obtained from five different intestinal sites; Lamina Propria Lymphocytes (LPLs) were isolated. Cell phenotype (CD3, CD4, CD45RO, CD27) and activation markers (CD38 and HLA-DR) were detected on fresh samples. Th17 and Th1 cell phenotype were detected by IL-17A and IFN γ intracytoplasmatic staining, respectively, after overnight PMA and Ionomycin activation. IFN α subtypes (n=12) and IFN γ mRNAs were quantified by RT-PCR. Data were analyzed by Wilcoxon signed-ranked test (paired data) and Spearman's correlation using SPSS v22.

Results. Subjects assumed 1.8×10^{12} live bacteria daily for 6 month; no adverse event was observed during the follow-up. The median CD4 cell number at T0 was 674 cells/mm³ and didn't change at T6. Intestinal and blood Th17 and Th1 frequencies at T6 were increased in CD4 population and in EM (Effector Memory) and CM (Central Memory) subpopulations. A reduction of CD38 and HLA-DR was observed at T6 in CD4 and in all EM and CM subpopulations. The most statistically significant increase in Th17 frequencies in gut was observed in CM subpopulation and this level at T6 was inversely correlated to the percentages of CD4 cells expressing HLA-DR in EM subpopulation ($r=-0.79$ $p=0.006$). A decrease in IFN γ expression and an increase in IFN α subtypes (10, 14, 17 and 21) expression were recorded at T6 in gut whereas no such differences were observed for the other IFN genes analyzed in gut and peripheral blood.

Conclusion. Probiotics supplementation for 6 months in HIV-1 individuals under ART induced a marked recovery in the levels of both Th17 and Th1 cells in GALT and in peripheral blood and a significant reduction of cellular markers of activation. Furthermore, the use of probiotics was associated with a specific modulation of IFN-mediated immunity in the gut.

EQUITÀ IN SALUTE. IL RUOLO DELLE POLITICHE INTERSETTORIALI NEL CONTRASTO ALLE DISUGUAGLIANZE NELLA SALUTE E NELL'ASSISTENZA DEGLI STRANIERI IN ITALIA

Flavia Sesti, Maurizio Marceca

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

La fluidità dello scenario internazionale contribuisce al continuo ridefinirsi del fenomeno migratorio su scala mondiale, europea e nazionale. Se in passato l'Italia si è contraddistinta per essere meta del percorso migratorio, oggi è divenuta per lo più un territorio di transito: la porta del Mediterraneo per raggiungere Paesi con maggiori opportunità. Questa nuova configurazione dell'immigrazione in Italia mette in luce diversi elementi della tutela della salute, in cui i determinati "intermedi" e "distali" possono giocare un ruolo fondamentale per colmare il *gap* di salute.

In tale contesto, vi sono diversi livelli di responsabilità che determinano la salute dell'individuo e della comunità: individuale, relativamente ai comportamenti e agli stili di vita; familiare, di gruppo o comunitario, relativamente alle relazioni affettive e sociali; istituzionale (a livello regionale e nazionale), relativamente alle politiche socioeconomiche, del lavoro e dell'assetto del territorio; sovranazionale, relativamente ai meccanismi macroeconomici.

In relazione alla salute della popolazione straniera, analizzando i diversi livelli di responsabilità emerge che l'interazione dinamica dei determinanti sociali della salute genera disuguaglianze: quando queste si caratterizzano per essere non necessarie ed evitabili, e quindi ingiuste si introduce il termine "equità" in salute, che implica un aspetto morale ed etico. A tal riguardo, Whitehead individua le tre caratteristiche distintive che, se presenti contemporaneamente, trasformano le semplici disuguaglianze o variazioni dello stato di salute in iniquità in salute: la natura sistematica, la produzione sociale e la perversità.

Inoltre, come dimostrato da Costa, le disuguaglianze mostrano relazioni "a scala" (regolarità nella scala sociale: qualsiasi livello della scala sociale ci si ponga, il livello inferiore presenta un profilo epidemiologico più sfavorevole di quello immediatamente superiore), che pertanto fanno emergere un potenziale guadagno di salute, raggiungibile attraverso azioni congiunte.

Diderichsen sostiene che vi è un potenziale punto di ingresso per le politiche e gli interventi finalizzati a contrastare gli effetti di ognuno dei quattro meccanismi attraverso i quali la salute degli individui può essere influenzata dal contesto sociale e dalle politiche correlate, che sono: la stratificazione sociale, l'esposizione, la vulnerabilità e le conseguenze della malattia.

Per un'analisi specifica è importante ricordare che sono stati introdotti anche diversi strumenti di analisi e misurazione delle disuguaglianze applicabili in diversi contesti, come ad esempio l'*health impact assesment* e l'*health equity audit*.

DETERMINAZIONE DI VITAMINA A E CAROTENOIDI NEL PLASMA UMANO MEDIANTE CROMATOGRAFIA LIQUIDA SPETTROMETRIA DI MASSA TANDEM

Mariangela Spagnoli (a), Alfredo Miccheli (b) Alessandra Gentili (b) Virginia Perez (b)
(a) *Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma, Roma*
(b) *Dipartimento di Chimica, Sapienza Università di Roma, Roma*

Lo studio si inserisce all'interno di un trial clinico che prevede un nuovo approccio sperimentale, costituito dall'integrazione di piattaforme tecnologiche/analitiche complementari (risonanza magnetica nucleare, spettrometria di massa associata a cromatografia liquida, LC/MS) con modelli matematici e statistici al fine di chiarire l'interazione *Helicobacter pylori*-ospite a livello sistemico, nell'ottica dell' identificazione di nuovi biomarker diagnostici e prognostici.

La ricerca prevede diverse fasi sperimentali: in questa fase lo studio è volto mettere alla messa a punto di una metodica analitica in grado di determinare contemporaneamente la vitamina A e i carotenoidi nel plasma umano.

La vitamina A è una vitamina liposolubile, presente in natura in diverse forme. Con il termine vitamina A vengono indicati sia il retinolo che i suoi analoghi, i retinoidi. Sei sono gli isomeri geometrici del retinolo, ma la forma biologicamente più attiva è l'all-trans retinolo. I carotenoidi sono dei pigmenti naturali che comprendono i caroteni: 1) idrocarburi altamente insaturi che possono essere aciclici, monociclici e biciclici; 2) le xantofille: derivati ossigenati dei caroteni; 3) carotenoidi con una struttura dotata di meno di 40 atomi di carbonio.

In questa prima fase è stata analizzata la frazione lipidica del plasma contenente le vitamine liposolubili e i carotenoidi. Per eliminare le possibili interferenze nella matrice è stata messa a punto una procedura di estrazione preliminare.

L'analisi mediante cromatografia liquida ha previsto l'impiego di un sistema micro HPLC Series 200-MicroLC Pump, provvisto di un auto campionatore. Gli analiti sono stati separati utilizzando una colonna ProntoSIL C30 e come fase mobile, metanolo e una miscela isopropanolo/esano. Gli analiti sono stati identificati mediante uno spettrometro di massa ibrido MDS-Sciex API 4000 Qtrap, equipaggiato con sorgente Turbo V dotata di sonda APCI (*Atmospheric Pressure Chemical Ionization*). I cromatogrammi LC-MS/MS sono acquisiti in modalità MRM (*Multiple Reaction Monitoring*), selezionando due transizioni ione precursore/ione frammento caratteristiche per ogni analita.

In questa fase preliminare del progetto sono stati analizzati circa 25 campioni di plasma, che hanno evidenziato le seguenti concentrazioni medie: retinolo 2209 ± 135 ng/ml, luteina 145 ± 17 ng/ml, criptoxantina 141 ± 36 ng/ml, β -carotene 3551 ± 637 ng/ml e γ - carotene 646 ± 87 ng/ml.

Tali risultati forniscono un primo set di dati che dovranno essere consolidati estendendo il numero di campioni analizzati per poi poterli infine correlare mediante modelli statistici ai risultati ottenuti con le altre piattaforme analitiche.

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

Gabriele Vannutelli (a,b), 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) *RIS Roma, Raggruppamento Carabinieri Investigazioni Scientifiche, 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 inizialmente 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. Sviluppo di opportune metodiche analitiche per l'analisi di sostanze stupefacenti in diversi campioni biologici: sangue (B), urine (U), fluido orale (OF), capelli (H).

Metodi. Le analisi sono effettuate sfruttando tutte le potenzialità delle tecniche cromatografiche accoppiate con spettrometria di massa. Considerando le caratteristiche peculiari di ciascuna matrice, viene applicata una specifica ed adeguata strategia di estrazione e di *clean-up* al fine di raggiungere le migliori prestazioni.

Risultati preliminari. Sono state sviluppate due tecniche di estrazione su campioni di interesse tossicologico forense, B ed H. I metodi sviluppati risultano avere un'elevata sensibilità e specificità, permettendo di raccogliere informazioni utili sia dal punto di vista qualitativo che quantitativo sulle NPS prese in considerazione. In particolare la spettrometria di massa ad alta risoluzione (HRMS) ha permesso la determinazione delle sostanze psicoattive e dei loro metaboliti con una elevata accuratezza. È stata anche impostata la creazione un database contenente le nuove sostanze stupefacenti che sono state trovate in tutta Europa e segnalate al Dipartimento delle Politiche Antidroga e ampliato con le informazioni reperibili attraverso altri canali, ad esempio forum online, in modo da avere il maggior numero di informazioni sui prodotti potenzialmente in commercio.

Conclusioni. Il risultato concreto che ci si aspetta dalle fasi successive del progetto, svolto in collaborazione con il RIS-Roma, Reparto Investigazioni Scientifiche dell'Arma dei Carabinieri, è la possibilità di avere un sistema analitico di allerta precoce per identificare nuove sostanze illegali, utilizzabile come strumento di indagine dalle forze dell'ordine, ma anche a scopi scientifici, per approfondire le conoscenze sulle NPS e sul loro metabolismo.

Nuove Linee di Ricerca

QUALI SONO LE RIPERCUSSIONI DEL CANCRO ALLA MAMMELLA DELLA DONNA, NEL RAPPORTO DI COPPIA A DUE ANNI DELLA DIAGNOSI?

Cristina Bolanos, Julita Sansoni

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

Lo studio metterà in luce quali siano le ripercussioni di tale patologia nella relazione di coppia. Saranno presi in considerazione tre aspetti ritenuti fondamentali nella letteratura internazionale: la soddisfazione maritale, la qualità della vita e lo stato d'animo, in particolare la depressione. Lo studio è multimetodo ed è rivolto a coppie con diagnosi di tumore alla mammella da almeno due anni. La parte quantitativa è studiata attraverso questionari sottoposti ad un campione di convenienza di 150 coppie mentre la parte qualitativa coinvolgerà due gruppi di 15 coppie, selezionate su base volontaria nel campione precedente. Verranno utilizzati il metodo del *Focus Group* e l'intervista fenomenologica. Tutti i partecipanti allo studio compileranno i questionari proposti per la parte quantitativa e in seguito, coloro selezionati per la parte qualitativa saranno intervistati separatamente attraverso un *Focus Group*. I dati saranno arricchiti con interviste fenomenologiche singole, prendendo in considerazione la saturazione. I criteri di inclusione: donne diagnosticate con tumore alla mammella da almeno due anni e relativi partner che abbiano una convivenza minima di 6 mesi con lo stesso uomo. Gli Istrumenti usati per la parte quantitativa saranno i questionari di Gottman, (2005) che valutano l'interazione della coppia (versione breve - in processo di nostra validazione italiana), Marital Adjustment Test che valuta la soddisfazione maritale, il SF-12 Health Survey (Version 2.0) che valuta la qualità della vita e il PHQ-9 che valuta la depressione, strumenti validati in italiano. Per la parte qualitativa si utilizzerà il *Focus Group* con l'intervista fenomenologica. I risultati descriveranno il vissuto e le dinamiche della diade in relazione all'interazione, alla soddisfazione maritale, alla qualità della vita e alla depressione e saranno discussi mettendoli in relazione alla letteratura internazionale estrapolando gli aspetti che a nostro parere sono importanti per gli aspetti di Sanità Pubblica.

Questi risultati contribuiranno a stabilire programmi *ad hoc* per sviluppare degli strumenti aggiuntivi come modelli per l'assistenza e il sostegno delle coppie oncologiche, una chiara informazione sull'argomento e la gestione ed implementazione di programmi specifici per le diadi affette di questa malattia nelle istituzioni sanitarie del paese creando una rete a livello nazionale.

VALUTAZIONE DELL'ESPOSIZIONE OCCUPAZIONALE ALLE AFLATOSSINE IN LAVORATORI PROFESSIONALMENTE ESPOSTI

Francesca Debegnach, Barbara De Santis, Carlo Brera
Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Le micotossine sono sostanze tossiche prodotte, in particolari condizioni ambientali, dal metabolismo secondario di numerose specie di funghi filamentosi microscopici (muffe) che possono svilupparsi principalmente su derrate alimentari di origine vegetale (cereali, semi oleaginosi, spezie, ecc). La prima fonte di esposizione per l'uomo è rappresentata dalla dieta, tuttavia anche l'inalazione di polveri aerodisperse contaminate, specialmente in ambienti domestici o professionali, rappresenta un'ulteriore importante via di esposizione alle micotossine. Attualmente sono note più di 300 micotossine, tra queste l'aflatossina B1 (AFB1), genotossica e cancerogena, è stata classificata dallo IARC nel gruppo 1 (cancerogeno per l'uomo). La tutela della salute pubblica, nel caso di queste tossine, si basa sulla valutazione dell'esposizione che può essere condotta con diversi approcci metodologici, incluso lo studio dei biomarcatori. Infatti, è possibile, conoscendo le vie metaboliche della tossina, individuare una o più sostanze che possano essere messe in relazione qualitativa e/o quantitativa con l'esposizione del soggetto alla micotossina d'interesse. Nel caso dell'AFB1 sono riportati in letteratura diversi studi sia sul percorso metabolico di questa tossina, sia sulla possibilità di utilizzare alcuni dei suoi metaboliti come biomarcatori di esposizione; tuttavia, restano ancora limitati i dati sperimentali di analisi condotte su campioni di fluidi biologici. Al fine di produrre dati utili alla valutazione dell'esposizione occupazionale, e a sostegno di future e auspicabili misure di gestione del rischio, questo progetto ha lo scopo di valutare se esista una differenza significativa della concentrazione serica e/o urinaria di aflatossina B1 e suoi metaboliti tra un gruppo di lavoratori professionalmente esposti (gruppo di studio) e soggetti non esposti (gruppo di controllo). Il gruppo di studio sarà costituito dai dipendenti di un mangimificio esposti, per inalazione, a polveri potenzialmente contaminate. Lo studio prevede il prelievo di campioni di sangue e urina sui quali dosare l'AFB1 e i suoi metaboliti. I campioni verranno raccolti all'inizio e alla fine della settimana lavorativa per mettere in evidenza l'eventuale nesso tra i livelli serici/urinari di aflatossine e l'esposizione professionale. Inoltre, a tutti i partecipanti verrà somministrato un questionario alimentare, e attraverso lo studio della correlazione tra il consumo di cereali e la concentrazione di tossina nei fluidi biologici in soggetti esposti e non, si cercherà di chiarire il contributo all'esposizione a carico della dieta e quello di tipo ambientale, in particolare occupazionale.

IMMIGRAZIONE AL FEMMINILE: APPROCCIO TRANSCULTURALE E SODDISFAZIONE DELLE CURE INFERMIERISTICHE

Maria Ymelda Tolentino Diaz (a,b), Maurizio Marceca (a)

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

(b) *Azienda USL Roma 2, Roma*

L'impatto del fenomeno migratorio in termini di cambiamenti demografici in Italia coinvolge anche il Sistema sanitario in tutte le sue articolazioni ed è crescente la consapevolezza della opportunità di sviluppare una "competenza culturale", come strategia per affrontare le disuguaglianze di salute. Ciò comporta anche la necessità di sviluppare conoscenze nel campo del cosiddetto "nursing transculturale". In Paesi con antica storia di migrazione, come gli Stati Uniti, lo studio di tali competenze è ormai consolidato, con una tendenza a diversificare gli orientamenti sulla base dei diversi gruppi etnici presenti sul territorio.

La presente ricerca s'inserisce nell'ambito della ricerca infermieristica in Sanità pubblica e si basa sull'approccio di cura transculturale in un'ottica di genere con particolare riferimento alla soddisfazione per le cure ricevute, quale proxy di qualità erogata ai pazienti. La soddisfazione percepita è una caratteristica soggettiva che può avere significati diversi. Il ruolo dell'etica è importante in quest'ambito per potenziare il rispetto reciproco, l'uguaglianza, e costruire la fiducia nei pazienti per promuovere risultati positivi di cura.

Il focus di questa ricerca nasce dal fatto che la maggior parte degli studi italiani e internazionali riscontrati analizza solo la competenza culturale degli operatori, mentre poco si sa circa le ricadute di quest'orientamento sulla soddisfazione degli utenti stranieri immigrati in un'ottica di genere.

Obiettivi. Questo studio ha l'obiettivo di valutare le competenze culturali degli infermieri e la soddisfazione delle cure delle donne immigrate assistite negli stessi ambiti territoriali dell'ASL Roma 2 ex-B. Saranno obiettivi specifici quelli di: a) stabilire il grado di competenza culturale del personale infermieristico; b) comprendere il livello di soddisfazione/insoddisfazione delle donne immigrate per le cure ricevute; c) valutare eventuali correlazioni tra i dati raccolti; d) far emergere, all'interno del processo di presa in carico, le situazioni positive e gli aspetti di criticità; e) diffondere il concetto di assistenza infermieristica culturalmente adeguata.

Risultati attesi. Poter caratterizzare la percezione della cura in un'ottica di genere e le competenze culturali dei professionisti che assistono le donne straniere, con possibilità di confronti incrociati; proporre una lettura dei bisogni di salute delle donne straniere; progettare una adeguata formazione sulle competenze culturali del personale operante. Tutto ciò per produrre dei benefici sia per le pazienti in termini di efficacia delle cure ricevute, che per gli infermieri in termini di qualità della dimensione professionale.

ROLE OF THE DOUBLE CARBAPENEM REGIMEN IN INFECTIONS CAUSED BY CARBAPENEMASE- PRODUCING *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Francesca Gizzi, Alessandra Oliva, Maria Teresa Mascellino, Alessia Cipolla, Alessandra D'Abramo, Marco Iannetta, Claudio Maria Mastroianni, Vincenzo Vullo
Department of Public Health and Infectious Diseases, Sapienza University of Rome, Rome

In the last years an increasing number of infections due to multidrug-resistant organisms has been observed, especially caused by *Enterobacteriaceae*.

One of the most challenging issue is the emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp), whose incidence has dramatically raised in Italy, with a mortality rate in systemic infections of 30-40%. Several studies have already demonstrated that, compared with monotherapy, combination therapy reduces the mortality. The double carbapenem regimen has been recently considered as a possible therapeutic strategy; however only case series have examined the clinical and microbiological effectiveness of this innovative combination.

The main aim of our research was to evaluate the clinical efficacy and the *in vitro* activity of the association ertapenem + meropenem in patients with systemic infections due to CR-Kp in whom the use of colistin was not indicated for resistance or toxicity. The secondary aim was to assess the outcome of patients treated with the double carbapenem regimen and the outcome of subjects cured with traditional therapies, including colistin, gentamicin and tigecycline. Other objectives of this study were to evaluate the CR-Kp strains' susceptibility to different antibiotics through the broth dilution method, and to compare this technique with VITEK-2 and E-test. Furthermore, *in vitro* synergy of different antibiotic combinations was assessed by checkerboard studies and the bactericidal activity of meropenem + ertapenem by killing curves.

We enrolled patients with CR-Kp infection admitted to the Infectious Diseases Unit at Umberto I Hospital in Rome; patients were divided into two groups: the first one treated with the double carbapenem regimen and the second one with traditional therapies.

Clinical results, sustained by *in vitro* data, have been useful to suggest the double carbapenem regimen as a valid option in patients with infections due to CR-Kp, even in severely ill subjects. Moreover, evaluating the MIC of some antibiotics using different methods, we have established the best one in order to avoid therapeutic mistakes. Finally, associating *in vitro* results with clinic outcome could highlight the need of routine use of killing or synergy studies with the intent to identify which subjects can mainly benefit from the double carbapenem regimen.

L'UTILIZZO DEGLI INDICATORI DI QUALITÀ (QI) NELLA VALUTAZIONE DELL'APPROPRIATEZZA ASSISTENZIALE. IMPLICAZIONI MEDICO-LEGALI. PSI (12): TROMBOSI VENOSA PROFONDA/EMBOLIA POLMONARE POST OPERATORIA

Raffaele La Russa, Paola Frati

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

L'Agenzia Federale Americana per la Ricerca Sanitaria e Qualità (AHRQ) ha elaborato una serie di indicatori di qualità (QI) dell'assistenza sanitaria, utilizzando i dati amministrativi della degenza ospedaliera. I QI possono essere utilizzati per evidenziare potenziali problemi di qualità, identificare le aree che necessitano di ulteriori studi e indagini, e tenere traccia delle modifiche nel corso del tempo. Gli attuali QI sono disponibili in quattro moduli separati. Nel progetto verrà utilizzato uno tra i 24 PSI (*Patient Safety Indicators*) disponibili: il PSI 12 Tromboembolia Polmonare e Trombosi Venosa Profonda. Saranno acquisiti i tassi di incidenza di TEP/TVP PO di 16 Reparti di Chirurgia dell'AO Policlinico Umberto I, relativi all'intervallo di tempo 2011-2014. L'estrapolazione dei dati avverrà dalla revisione sistematica delle SDO delle cartelle. Attraverso la metodologia medico-legale si potrà esaminare se tali eventi avversi erano prevenibili e se erano state seguite le corrette procedure clinico-diagnostico-terapeutiche indicate dalle apposite linee guida aziendali o delle comunità scientifiche nazionali e internazionali.

Lo scopo di un'analisi medico legale delle cartelle cliniche dei soggetti con TVP/TEP PO è molteplice: in primo luogo si può ottenere un indicatore della qualità degli operatori (ad es. in termini di appropriatezza dell'assistenza) inoltre pone le basi ad implementazione o miglioramento delle attuali linee guida aziendali. Tutto ciò rappresenta un primo passo nella direzione della riduzione dei costi poiché potrà consentire di abbattere i contenziosi che nascono da una inidonea gestione del paziente che portano al realizzarsi delle complicanze in esame. La seconda fase dell'analisi medico legale verte sullo studio delle richieste di risarcimento/contenziosi delle cartelle esaminate, tale analisi avrà lo scopo di focalizzare ulteriormente l'attenzione su possibili errori nella gestione del paziente andando a esaminare i motivi per cui il paziente sente leso il suo diritto alla miglior cura e sarà invece fondamentale per l'analisi dei costi derivati da una malpractice sanitaria. Il sistema potrà essere utilizzato anche per valutare sinteticamente il grado di scostamento da pratiche di buona prassi medica e dunque stimare preventivamente la difendibilità in giudizio dell'attività assistenziale dell'ospedale nel settore considerato. Inoltre dall'analisi medico-legale dei costi, il *risk management* avrà una stima di quanto le complicanze in esame siano prevenibili e di quanto incidano in termini economici. Pertanto il management aziendale avrà la possibilità di stabilire l'opportunità di stanziare fondi per migliorare il settore oggetto di esame o al contrario, avendo riscontri di processi di cura ottimali, concludere che il processo assistenziale non necessita di modifiche nel breve periodo.

STUDIO MORFOLOGICO DEI SENI FRONTALI A FINI IDENTIFICATIVI: VALIDAZIONE DEL METODO SEMI-QUANTITATIVO DI CAMERIERE

Tatiana Mangiulli, Paola Frati, Vittorio Fineschi
Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma

Lo studio radiologico dei seni frontali per scopi identificativi trova applicazione specie nel caso di soggetti edentuli, per i quali le metodiche di odontologia forense non sono utilizzabili. La classificazione dei seni frontali più diffusa è quella di Yoshino et al. (1987), che assegna una classe a ogni caratteristica morfologica dei seni (area del seno frontale di sinistra/destra, asimmetria bilaterale, superiorità dimensionale di un emilato, profilo del bordo superiore destro/sinistro, setti parziali, cellule sopraorbitali, zona orbitale), così da costituire un codice numerico individuale. Dalla letteratura emerge la possibilità due tipologie di errore: falsi negativi (osservazione di Rx dello stesso cranio, non riconosciute come lo stesso individuo) e falsi positivi (osservazione di Rx di soggetti diversi identificati come lo stesso). Il primo può verificarsi se le immagini sono state acquisite in due proiezioni diverse, quindi, l'errore dipende dall'incapacità dell'operatore di leggere l'immagine adeguatamente. Pertanto, può essere utile introdurre dei parametri di tipo quantitativo. Il secondo, dipende da parametri statistici, quindi, dalla tipologia del campione. Da ciò nasce lo studio di Cameriere et al. che modifica due parametri considerati le dimensioni del seno frontale e asimmetria bilaterale (SOR1 e SOR2) considerandoli come un rapporto matematico tra le singole aree, valutate in pixel mediante un programma Photoshop. Così, il modello di seno frontale di ciascun individuo si compone di 7 parametri, di cui uno quantitativo. Lo studio su un campione di Rx ha dimostrato una riduzione degli errori di identificazione. Per validare questo metodo abbiamo deciso di estrapolare un campione statisticamente significativo dal database del Dipartimento di Radiologia dell'Università Sapienza al quale applicare la metodica di Yoshino modificata secondo il metodo di Cameriere. I risultati della ricerca serviranno ad orientare la comunità scientifica nell'applicazione di una metodica qualitativa o semiquantitativa (Metodo di Cameriere) per l'impiego dei seni frontali nell'identificazione forense.

MECCANISMI D'AZIONE COINVOLTI NELL'EFFETTO PROTETTIVO DELLA LATTOFERRINA BOVINA SU CELLULE INTESTINALI INFETTATE CON *ESCHERICHIA COLI* ADERENTI/INVASIVI (AIEC)

Mellani Scotti, Maria Pia Conte, Piera Valenti

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

La Lattoferrina (Lf) è una glicoproteina cationica in grado di chelare due ioni ferrici per molecola; essa appartiene alla famiglia delle transferrine, è costitutivamente sintetizzata dalle ghiandole esocrine e si trova nei granuli secondari dei neutrofili; è presente in tutte le secrezioni umane, in particolare nel latte materno. La Lf svolge numerose funzioni biologiche, tra le quali una significativa attività antibatterica ed anti-infiammatoria. Recenti studi in vitro hanno dimostrato che il trattamento di cellule epiteliali intestinali umane (Caco-2) con Lf bovina (bLf) riduce in modo significativo la sopravvivenza intracellulare di *Escherichia coli* LF82, prototipo di *Escherichia coli* aderenti-invasivi (AIEC). AIEC LF82 è in grado di invadere e sopravvivere in cellule epiteliali e macrofagi, di evadere il processo autofagico e causare genotossicità. Il ceppo LF82 in risposta a particolari condizioni, come la disbiosi del microbiota commensale, può essere responsabile di processi infiammatori cronici intestinali in pazienti geneticamente predisposti. Infatti, diversi studi dimostrano un coinvolgimento di AIEC LF82 nella patogenesi del Morbo di Crohn (MC), una malattia infiammatoria cronica intestinale caratterizzata da un'anormale risposta immunitaria, una disbiosi intestinale ed un aumento dell'espressione del recettore CEACAM6, espresso sulla superficie di cellule intestinali ed iper-espresso da *E. coli* LF82. La MC è caratterizzata inoltre da un aumento di ossido nitrico (NO) e delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), la cui espressione aumentano quando le cellule sono stimulate con lipopolisaccaride (LPS) e IFN- γ .

Recentemente abbiamo dimostrato che la bLf ha un ruolo protettivo nei confronti di cellule infettate con il ceppo LF82, poiché riduce la sopravvivenza intracellulare di tale batterio. Tuttavia i meccanismi molecolari mediante i quali la bLf svolge tali funzioni sono ancora non conosciuti. Lo scopo di questo lavoro è, dunque, quello di chiarire: i) il ruolo della Lf nell'adesione/invasione del ceppo LF82, verificando una sua possibile azione sull'espressione del CEACAM6 (tramite la tecnica di immunofluorescenza indiretta e la qPCR); ii) se l'azione protettiva della bLf, nei confronti della cellula ospite, sia da attribuire alla sua influenza sull'attività genotossica espressa dal ceppo LF82 (valutato mediante la tecnica comet assay); iii) se l'attività inibente della bLf sulla sopravvivenza del ceppo LF82 sia mediata dalla sua capacità di influenzare la produzione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto quali ROS e NO, tramite tecniche colorimetriche.

IDENTIFICAZIONE DI MODELLI ORGANIZZATIVI DI OFFERTA DI TEST GENETICI PREDITTIVI: PROPOSTA DI UN PROTOCOLLO DI STUDIO MULTICENTRICO EUROPEO

Brigid Unim, Paolo Villari

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

La genomica in sanità pubblica è un ambito multidisciplinare che ha stabilito basi scientifiche per una corretta implementazione dei progressi della genomica nella pratica clinica e di sanità pubblica. Tuttavia, tale implementazione è ancora nelle fasi iniziali con numerosi quesiti non ancora risolti. La rapida diffusione dei test genetici e la loro commercializzazione hanno un impatto sul sistema sanitario e sollevano preoccupazioni per quanto riguarda la corretta fornitura di servizi di genetica medica. La preoccupazione principale è l'introduzione precoce di test genetici predittivi, sia nel settore pubblico che nel privato, di cui la validità analitica e clinica, nonché l'utilità delle strategie diagnostiche e di screening non sono ben documentate. Una grande varietà di test genetici sono attualmente offerti direttamente ai consumatori (*Direct-To-Consumer*, DTC) da parte di imprese private presenti soprattutto negli Stati Uniti, ma anche in Europa. La maggior parte delle aziende opera via internet e senza il coinvolgimento di un professionista sanitario. Pertanto, è necessario un programma di ricerca globale per trasferire le scoperte del genoma umano nella pratica clinica, massimizzando i benefici per la salute e minimizzando i danni alle popolazioni: aspetti di cui si occupa la ricerca traslazionale. I modelli organizzativi di offerta di test genetici predittivi sono nella fase T3 della ricerca traslazionale che studia i modelli per l'implementazione delle linee guida *evidence-based* nella pratica clinica, attraverso ricerche sulle modalità di trasferimento, disseminazione e diffusione delle nuove tecnologie.

Obiettivi. Gli obiettivi del progetto sono: 1) descrivere e classificare i modelli organizzativi di offerta di test genetici predittivi esistenti in Europa e nei paesi extra-europei (USA, Canada, Australia, Nuova Zelanda) mediante una revisione sistematica della letteratura; 2) valutare i modelli organizzativi di offerta di test genetici predittivi tramite interviste a testimoni privilegiati e la raccolta degli indicatori di processo e di esito dai modelli organizzativi identificati in letteratura; 3) valutare le competenze dei professionisti di sanità pubblica provenienti da 26 paesi europei membri dell'European Public Health Association (EUPHA), tramite *survey* sull'uso appropriato delle tecniche genetiche in ambito preventivo.

Risultati attesi. Lo studio fornirà un contributo alla descrizione e alla valutazione dei modelli più idonei per la fornitura di test genetici predittivi, rendendo possibile l'individuazione di modelli organizzativi internazionali e delle *best practices* da adattare alla realtà italiana. Inoltre, lo studio sarà utile per rilevare il fabbisogno formativo e le esigenze informative dei professionisti di sanità pubblica nell'ambito della medicina predittiva.

L'OMICIDIO/SUICIDIO E LA MORTE DEI MILITARI ITALIANI IN MISSIONE ESTERA NELLA CASISTICA DEL SETTORATO MEDICO LEGALE DELL'UNIVERSITÀ SAPIENZA DI ROMA NEGLI ANNI 2000-2014

Annamaria Vullo, Paola Frati, Vittorio Fineschi

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

In Italia l'andamento del fenomeno omicidiario ha seguito alcune variazioni di rilievo storico raggiungendo dei picchi massimi intorno al 1945 e tra la fine degli anni 80 e l'inizio degli anni novanta, periodi poi intervallati da diverse fasi di brusco decremento. La frequenza maggiore di omicidi si registra nelle tre principali metropoli italiane, tra cui prevale Napoli (con una media di 55 omicidi annui tra il 2008 e il 2012), seguita con uno scarto significativo, da Roma e Milano (con 35 omicidi). La distribuzione del fenomeno omicidiario in rapporto alle macroaree territoriali mostra tre differenti scenari. Per quanto concerne la situazione del fenomeno suicidiario, le statistiche prodotte a livello internazionale sui suicidi possono sottostimare il fenomeno a causa. Le modalità di suicidio prevalenti sono: "Impiccagione e soffocamento" (52,1%) per gli uomini, "Precipitazione" (35,1%) e "Impiccagione e soffocamento" (33,4%) per le donne. La morte dei militari italiani in missione all'estero: il nostro Settore medico - legale è l'unico in Italia ad occuparsi di tali fattispecie, dal 2003 (strage di Nassiriya) ad oggi, e con esperienza in particolare sulla lesività prodotta in seguito alla detonazione di dispositivi esplosivi. Il progetto si propone di creare per la prima volta, presso l'Unità di ricerca di Patologia Forense e Medicina Necroscopica del Dipartimento di Medicina Legale dell'Università "Sapienza" di Roma, un database relativo ai casi di omicidio volontario/suicidio e ai casi di militari deceduti durante le missioni italiane all'estero, trasferiti dalla Procura Militare presso l'obitorio comunale di Roma, così da poter utilizzare tali dati successivamente per fini scientifici e statistico-epidemiologici.

Seconda Sessione

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

Moderatori:

Paola Frati, Serafino Ricci, Gianfranco Tarsitani

PIANIFICAZIONE E VALUTAZIONE DEI PIANI REGIONALI DELLA PREVENZIONE (PRP) 2014-2018: IL CASO DELLA REGIONE LAZIO

Lilia Biscaglia (a), Paolo Villari (b)

(a) *Direzione Salute e Politiche Sociali, Regione Lazio*

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

Con Intesa Stato-Regioni del 13/11/2014 è stato adottato il Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) 2014-2018. Il nuovo PNP - frutto di un lungo lavoro di condivisione tra Ministero della Salute e Regioni - individua 10 Macro obiettivi di salute a elevata valenza strategica, perseguibili contemporaneamente da tutte le Regioni attraverso la messa a punto di Piani regionali che utilizzano un comune approccio il più possibile intersettoriale e sistematico.

La Regione Lazio, con Decreto del Commissario ad Acta U00593/2015, ha recepito vision e principi del Piano nazionale e ha adottato il PRP 2014-2018. Il PRP del Lazio - approvato dal Ministero della Salute a seguito della valutazione *ex ante* - si compone di 9 programmi regionali articolati in 27 progetti che saranno realizzati in tutte le ASL, e 29 azioni regionali. Esso è il più importante strumento di programmazione degli interventi di prevenzione e promozione della salute a livello regionale.

In linea con le indicazioni nazionali, i principi che guidano il PRP sono l'intersettorialità, la sostenibilità e l'adozione di interventi supportati da prove di efficacia o indicazioni di buone pratiche, che saranno monitorati nel tempo e valutati secondo l'impianto valutativo definito a livello nazionale.

Il PRP - che contiene interventi realizzati in setting diversi come la scuola, gli ambienti di lavoro, la comunità e servizi sanitari - affronta in maniera sistematica le disuguaglianze di salute.

Il lavoro di ricerca ha permesso di valutare il processo che ha portato alla definizione del PRP 2014-2018 della Regione Lazio, evidenziando criticità e possibili aree di miglioramento, attraverso il coinvolgimento di testimoni privilegiati e l'utilizzo di modelli di analisi validati, come il Political Power Framework proposto da Shiffman & Smith (2007). In particolare, è emerso come, attraverso un adeguato coinvolgimento e sostegno dei responsabili regionali, il PRP del Lazio possa rappresentare un'opportunità importante per il Sistema Sanitario Regionale (SSR), in quanto permette il consolidamento e lo sviluppo di reti collaborative, favorisce la crescita delle competenze delle risorse professionali messe in campo e, in linea con l'approccio "Salute in tutte le politiche", dà impulso alla creazione di sinergie con soggetti esterni al settore sanitario, attivando azioni intersettoriali tese a creare ambienti sociali e fisici che promuovono salute.

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*

Il particolato atmosferico in città è l'inquinante che più preoccupa per gli effetti sulla salute. Nel 2015 si registrano ancora superamenti significativi degli *standard* di legge per PM₁₀ e PM_{2.5}. La percentuale di popolazione esposta nel 2014 a valori superiori ai valori guida OMS (10 µg/m³) è dell'88% per PM₁₀ e dell'80% per PM_{2.5} (nelle 85 città considerate). Data la natura parzialmente secondaria del particolato, l'individuazione di misure per ridurre le concentrazioni in atmosfera si avvale di strumenti modellistici complessi. Traffico veicolare e riscaldamento domestico rappresentano le principali sorgenti responsabili in città dell'immissione di particolato primario e dei precursori del particolato secondario. La riduzione delle emissioni di PM₁₀ primario, spostando in una città campione una quota di utenti dall'auto privata alla metropolitana, è stimata in prima approssimazione attraverso uno strumento di valutazione a partire da fattori di emissione dei veicoli, percorrenze urbane e fattore di occupazione medio.

È stata quindi condotta un'analisi per verificare nelle metropolitane la qualità dell'aria alla quale sono esposti gli utenti. Sono state analizzate le strutture delle metropolitane e la qualità dell'aria a Città del Messico, New York, in capitali sudamericane, nelle più importanti città europee, a Shanghai e Seul. I principali risultati dell'analisi mostrano che in metropolitana le concentrazioni di PM sono sempre maggiori di quelle *outdoor* (laddove questo confronto è stato fatto); le concentrazioni in massa e in numero (in varie frazioni granulometriche) possono essere molto superiori agli *standard* per l'aria esterna (quando esistenti); il particolato presenta un evidente arricchimento in metalli pesanti (Fe, ma anche Mn, Cr, Ni e Cu) rispetto a quello *outdoor*; la variabilità delle strutture della metropolitana influenza i livelli d'inquinamento nei diversi ambienti che possono essere, ad esempio, più alti in banchina o all'interno dei treni. In alcuni casi il PM *indoor* mostra un effetto genotossico e una capacità di generare stress ossidativo maggiore del PM *outdoor*.

I risultati dello studio potranno concorrere, anche nell'ambito di una più ampia analisi sugli investimenti pubblici, a individuare le migliori politiche di mobilità a scala urbana per minimizzare gli effetti sulla salute soddisfacendo al contempo le esigenze di spostamento dei cittadini.

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 (a), Angela Spinelli (b)

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

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

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

Nel 2013, il Ministero della Salute/CCM (Centro Nazionale per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie) ha 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 in culla, vaccinazioni, promozione della lettura ad alta voce ai bambini. Il sistema, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e sperimentato in 13 Distretti Sanitari localizzati in Campania, Calabria, Marche, Puglia, Veneto e nella ASL Milano, ha previsto la rilevazione delle informazioni all'interno dei centri vaccinali in occasione delle vaccinazioni e mediante l'utilizzo di un questionario rivolto alle madri.

I dati sono stati raccolti tra gennaio e novembre 2016 e oltre 14.000 madri hanno partecipato all'indagine (tasso di partecipazione: 96%). Il sistema può produrre importanti indicatori, in parte richiesti dalla Organizzazione Mondiale della Sanità e/o dai piani della prevenzione, permettendo il confronto territoriale e il monitoraggio dell'andamento nel tempo dei fenomeni di interesse. Poiché la rilevazione è avvenuta in occasione delle vaccinazioni, alcune fasce d'età dei bambini sono poco rappresentate e questo pone dei limiti soprattutto per gli indicatori strettamente correlati all'età del bambino. Tuttavia, il sistema riesce a rispondere allo specifico bisogno informativo producendo dati utili alla programmazione di interventi di promozione della salute.

Inoltre, il progetto ha previsto una valutazione da parte degli operatori coinvolti (oltre 130) finalizzata ad individuare gli elementi che possono facilitare o ostacolare l'estensione del sistema a livello nazionale e la sua ripetizione nel tempo. I primi risultati indicano la necessità di ridisegnarlo in modo da ridurre il più possibile il carico di lavoro per i centri vaccinali. Nondimeno, emerge anche un atteggiamento positivo degli operatori verso la possibilità di ampliare la propria funzione ad aspetti più legati alla promozione della salute.

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) *Istituto sull'Inquinamento Atmosferico, CNR, Roma*

Il presente lavoro di tesi è rivolto alla valutazione dell'influenza di diverse sorgenti antropiche (industriali ed urbane) sulla concentrazione e sulla composizione chimica del particolato atmosferico (PM), ritenuto uno degli inquinanti più dannosi per la salute umana. In particolare, sono riportati e discussi i risultati di campagne di monitoraggio intensive in diverse zone industriali che ospitano impianti di incenerimento di rifiuti urbani (Ferrara), raffinerie (Gela), centrali elettriche a carbone (Monfalcone) e produzione di argille (Rubbiano, Solignano Parma). È inoltre discussa l'influenza di diversi sistemi di riscaldamento a combustione di biomasse sulla concentrazione e composizione chimica del PM nell'ambiente indoor e l'influenza delle deposizioni secche e umide sul contributo da risollevarimento di polveri dovuto al traffico urbano.

L'area di studio di Ferrara ha compreso tre siti posti a diversa distanza da un impianto di termovalorizzazione. Per quest'area è disponibile un'ampia serie temporale di dati raccolti nella stagione estiva ed invernale (2008-2015), utile per comprendere l'andamento nel tempo della concentrazione delle diverse specie chimiche presenti nel PM e la sua relazione con i fenomeni meteorologici.

L'area di studio a Gela ha compreso cinque siti di campionamento; lo studio ha permesso di identificare il contributo stagionale di sorgenti interne ed 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, coinvolge sette siti di campionamento posti a diverse distanze dall'impianto; anche in questo caso sono previsti quattro periodi di monitoraggio (tre dei quali già conclusi), nelle stagioni invernali ed estive.

L'influenza sulla qualità dell'aria *indoor* del riscaldamento a biomasse è stata studiata considerando due abitazioni riscaldate rispettivamente mediante un termo-camino a legna ed una stufa a pellet, poste in un'area periurbana a circa 30 Km da Roma.

L'influenza delle deposizioni secche ed umide sulla composizione delle polveri di risollevarimento da traffico veicolare è stata studiata durante l'*internship period*, svolto a Barcellona presso l'istituto IDAEA-CSIC dal 15 settembre al 18 dicembre 2015.

MALPRACTICE MEDICA ALLA LUCE DELL'EVOLUZIONE NORMATIVA

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*

Introduzione. In materia di *Medical malpractice* nel 2012 è stata introdotta la legge n. 189/12 derivante dal Decreto Balduzzi. Tale norma ha generato numerosi spunti di dibattito sulla Responsabilità professionale medica, tanto da spianare la strada per una più completa pianificazione normativa.

Materiali e Metodi. La nostra ricerca partendo dagli albori del decreto Balduzzi, attraverso l'analisi della giurisprudenza e della dottrina, ha evidenziato i numerosi aspetti e le antinomie della norma in questione, soffermandosi in particolare sull'interpretazione dell'art. 3.

Risultati. Dinanzi ad orientamenti giudiziari diversi e alla formalizzazione dei quesiti sollevati, ha trovato contezza una richiesta di riconoscimento di illegittimità posta dal tribunale di Milano alla Corte Costituzionale.

In primis l'esclusione della responsabilità per colpa lieve violerebbe quelli che sono gli articoli 3, 24, 25, 27, 28, 32, 33, 111 della Costituzione in quanto faciliterebbe un'area di non punibilità riservata esclusivamente agli operatori sanitari che commettono un qualsiasi reato lievemente colposo se nel rispetto delle *linee guida* e delle *buone prassi*. Il rinvio a linee guida appare non congruo alle posizioni in esame in quanto "non specificate le fonti delle linee guida", *ergo*, "le autorità titolate a produrle e le procedure di raccolta dei dati statistici e scientifici".

Infine il rilievo che in sede penale c'è "la necessità di tassativi, determinati, precisi parametri normativi, idonei a delimitare il *discrimen* della punibilità". Da non sottovalutare, poi, l'aspetto sotto il profilo dell'evoluzione scientifica: in uno status del genere verrebbe bloccata l'evoluzione del pensiero scientifico. In verità la Corte Costituzionale pronunciandosi, ha dichiarato la inammissibilità della questione di legittimità sollevata. D'altra parte un gran numero di giuristi è concorde nel ritenere che l'esonero da colpa lieve non sia stata sufficiente a prevenire il dilagare del fenomeno della medicina difensiva.

Conclusioni. Dallo studio è emersa la volontà di evitare una scriminante collegata alla definizione di *atto medico*, poiché trattasi di nozione che delinea un atto di volontà e quindi, dagli incerti confini. L'elaborato prodotto dalla Commissione Speciale nominata nel marzo 2015 dal Ministro della Salute e che ha depositato nel luglio successivo una valida proposta, attualmente in discussione in Parlamento, ha individuato e delineato le vere problematiche della questione, che con il nostro elaborato abbiamo analizzato in tutti i suoi aspetti.

INDICE DEGLI AUTORI

- Aleandri Marta; 8
Ambrosi Cecilia; 8
Andreotti Mauro; 5; 39
Angeletti Silvia; 16
Anopheles gambiae 1000 Genomes Consortium; 3
Anzivino Elena; 9
Aquila Isabella; 13
Barone Fulvio; 25
Barone Rosario; 25
Berdini Stefania; 7
Bicaj Agreta; 14
Biliotti Elisa; 23
Biscaglia Lilia; 57
Bisio Paolo; 15
Boca Silvia; 13
Bolanos Cristina; 45
Bottà Giordano; 3
Brera Carlo; 46
Brini Silvia; 58
Buoncristiano Marta; 59
Busardò Francesco; 24
Campagna Michela; 10
Canepari Silvia; 58; 60
Cappello Francesco; 25
Caputo Beniamino; 3; 27; 34
Cavallero Serena; 28
Ceccarelli Giancarlo; 39
Ceccolini Marzia; 31
Cella Eleonora; 16
Ciardi Maria Rosa; 9
Ciccozzi Massimo; 16
Cimaglia Claudia; 6
Cipolla Alessia; 4; 48
Colangeli Roberto; 17
Consentino Massimo; 31
Conte Maria Pia; 8; 38; 51
Corano Scheri Giuseppe; 30; 39
Covino Daniela Angela; 5
Crusco Mariassunta; 18
Crusco Pierluigi; 19
Curini Roberta; 42
D'Abramo Alessandra; 9; 48
D'Amelio Stefano; 28
d'Ettorre Gabriella; 16; 30; 39
de Angelis Massimiliano; 4
De Chiara Giovanna; 20
De Girolamo Gabriella; 39
De Luca Assunta; 7
De Santis Barbara; 46
De Vito Corrado; 29
Debegnach Francesca; 46
Della Torre Alessandra; 3; 27; 34
Di Felice Valentina; 25
Di Ninno Filippo; 7
Fabiani Marco; 20
Fabiani Massimo; 21
Fantuzzi Laura; 5
Fard Saeid Najafi; 30; 39
Fargnoli Stefania; 22
Ferracuti Stefano; 22
Ferraro Federica; 6
Ferretti Filippo; 7
Fineschi Vittorio; 13; 35; 50; 53
Francia Ada; 9
Frasca Daniele; 60
Fрати Paola; 13; 49; 50; 53
Gabrielli Simona; 28
Gammazza Antonella Marino; 25
Gentili Alessandra; 41
Giacomi Angelo; 28
Gialdi Cesare; 31
Giustini Noemi; 30; 39
Gizzi Francesca; 48
Goletti Delia; 33
Gregori Adolfo; 42
Grieco Stefania; 23
Guelbeogo Wamdaogo M.; 34
Iannetta Marco; 9; 10; 48
Kyriakou Chrystalal; 24
La Russa Raffaele; 49
La Torre Giuseppe; 31
Lichtner Miriam; 10
Lo Presti Alessandra; 16

Longhi Catia; 8
 Maglietta Francesca; 25
 Mangiulli Tatiana; 50
 Manica Mattia; 27
 Mannocchi Giulio; 24
 Marani Alessandra; 7
 Marazzato Massimiliano; 8
 Marceca Maurizio; 14; 40; 47
 Marcocci Maria Elena; 20
 Marinelli Enrico; 24
 Marocco Raffaella; 10
 Martini Agnese; 28
 Marzuillo Carolina; 29
 Mascellino Maria Teresa; 4; 48
 Mascia Claudia; 10
 Massimi Azzurra; 29
 Mastroianni Claudio Maria; 4; 9;
 10; 33; 48
 Mengoni Fabio; 10
 Micheli Alfredo; 41
 Milardi Giovanni Luigi; 28
 Miles Alistair; 3
 Montesano Marzietta; 7
 Nicosia Vincenzo; 31
 Oliva Alessandra; 4; 9; 48
 Orioli Riccardo; 7
 Orsi Giovanni Battista; 7
 Ortis Marina; 31
 Pacifici Laura; 36
 Palamara Anna Teresa; 8; 20; 38
 Palazzo Donatella; 23
 Pantano Flaminia; 24
 Paterniani Albina; 32
 Perez Virginia; 41
 Perrino Cinzia; 60
 Petruccioli Elisa; 33
 Petruccioli Maria Chiara; 7
 Petti Stefano; 21
 Pichler Verena; 34
 Pietropaolo Valeria; 9
 Pinchi Enrica; 35
 Piselli Pierluca; 6
 Pitruzzella Alessandro; 25
 Pittalis Silvia; 6
 Pomara Cristoforo; 25
 Pombi Marco; 34
 Purificato Cristina; 5
 Puro Vincenzo; 6
 Ranson Hilary; 34
 Ricci Pasquale; 61
 Ricci Pietrantonio; 13
 Ricci Serafino; 18; 19; 32
 Rosà Roberto; 27
 Ruscitti Luca Enrico; 6
 Sacchetto Stefano; 36
 Sagnon N'Fale; 34
 Salemi Marco; 16
 Salerno Monica; 25
 Sanasi Silvia; 36
 Sangiorgi Claudia; 25
 Sansoni Julita; 45
 Santino Iolanda; 7
 Sarni Antonio Luciano; 25
 Sarshar Meysam; 38
 Savineli Stefano; 10
 Scagnolari Carolina; 39
 Schiavone Francesco; 10
 Schietroma Ivan; 30; 39
 Scotti Mellani; 51
 Serafino Sara; 30; 39
 Sergi Manuel; 42
 Sernia Sabina; 31
 Sesti Flavia; 40
 Sommella Lorenzo; 7
 Spagnoli Mariangela; 41
 Spinelli Angela; 59
 Taliani Gloria; 23
 Tarsitani Gianfranco; 7; 36; 59; 61
 Tieghi Tiziana; 10
 Tittarelli Roberta; 24
 Tolentino Diaz Maria Ymelda; 47
 Turillazzi Emanuela; 25
 Unim Brigid; 52
 Valenti Piera; 51
 Vannutelli Gabriele; 42
 Villari Paolo; 29; 52; 57
 Vita Serena; 10
 Vullo Annamaria; 53
 Vullo Vincenzo; 4; 9; 10; 16; 30; 39; 48
 Zingaropoli Maria Antonella; 9
 Zuccalà Paola; 10

*Stampato da COPY NET snc
Via degli Irpini 10/12, 00185 Roma*

Roma, aprile-giugno 2016 (n.2) 1° Suppl.