

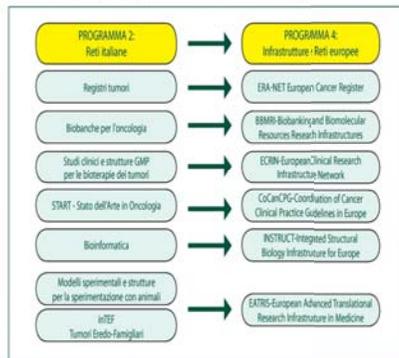
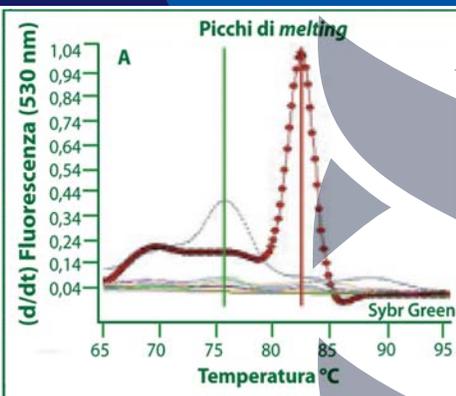
Notiziario

del'Istituto Superiore di Sanità

La valutazione del rischio-beneficio
 in sicurezza alimentare

**Sviluppo di un nuovo approccio molecolare
 ad alta specificità e sensibilità per la diagnosi
 precoce delle candidiasi**

Il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità
 nel coordinamento della ricerca sul cancro
 e nello sviluppo di infrastrutture



Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale 70% / Roma // 2007

www.iss.it

Inserito BEN
Bollettino Epidemiologico Nazionale

Intossicazioni da metanolo prese in esame
 dal Centro Antiveneni di Milano (2005-07)

La percezione del rischio in ambito domestico
 nella popolazione delle ASL partecipanti
 allo Studio trasversale PASSI, 2006

SOMMARIO

Gli articoli

La valutazione del rischio-beneficio in sicurezza alimentare	3
Sviluppo di un nuovo approccio molecolare ad alta specificità e sensibilità per la diagnosi precoce delle candidiasi	11
Il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità nel coordinamento della ricerca sul cancro e nello sviluppo di infrastrutture	15

Le rubriche

Visto... si stampi	8
Nello specchio della stampa. Sclerosi multipla: tutta colpa di un virus ...	19

Bollettino Epidemiologico Nazionale (Insero BEN)

Intossicazioni da metanolo prese in esame dal Centro Antiveneni di Milano (2005-07)	i
La percezione del rischio in ambito domestico nella popolazione delle ASL partecipanti allo Studio trasversale PASSI, 2006	iii

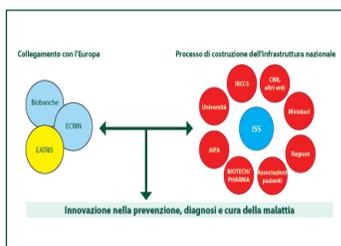
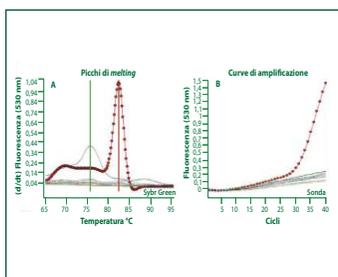


In campo alimentare nuovi approcci scientifici consentono una più accurata valutazione dei rischi tossicologici e dei benefici nutrizionali

pag. 3

L'impiego della nuova metodica *Real time* PCR può consentire una migliore diagnosi clinica delle candidiasi

pag. 11



All'ISS sono stati assegnati fondi per l'attuazione di quattro Programmi di ricerca e di sviluppo di infrastrutture nel settore dell'oncologia

pag. 15

L'Istituto Superiore di Sanità

è il principale ente di ricerca italiano per la tutela della salute pubblica.

È organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale e svolge attività di ricerca, sperimentazione, controllo, consulenza, documentazione e formazione in materia di salute pubblica. L'organizzazione tecnico-scientifica dell'Istituto si articola in Dipartimenti, Centri nazionali e Servizi tecnico-scientifici

Dipartimenti

- Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria
- Biologia Cellulare e Neuroscienze
- Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare
- Farmaco
- Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate
- Sanità Alimentare ed Animale
- Tecnologie e Salute

Centri nazionali

- AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro HIV/AIDS
- Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute
- Qualità degli Alimenti e Rischi Alimentari
- Trapianti

Servizi tecnico-scientifici

- Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale
- Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità

e Direttore responsabile: Enrico Garaci

Redattore capo: Paola De Castro

Redazione: Anna Maria Rossi, Giovanna Morini

Progetto grafico: Alessandro Spurio

Impaginazione e grafici: Giovanna Morini

Fotografia: Bruno Ballatore, Luigi Nicoletti

Distribuzione: Patrizia Mochi, Sara Modigliani

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

Redazione del Notiziario

Settore Attività Editoriali

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma

Tel: +39-0649902260-2427

Fax +39-0649902253

e-mail: pubblicazioni@iss.it

Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988.

Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2007

Numero chiuso in redazione il 29 novembre 2007

Stampa: Tipografia Facciotti s.r.l. Roma

LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO-BENEFICIO IN SICUREZZA ALIMENTARE



Francesca Maranghi¹, Stefano Lorenzetti¹, Cinzia La Rocca¹, Sabrina Tait¹, Roberta Tassinari^{1,2}, Chiara Frazzoli¹, Gemma Calamandrei², Antonella Olivieri², **Alberto Mantovani¹** e Agostino Macri¹

¹Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale, ISS

²Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS

RIASSUNTO - La ricerca in sicurezza alimentare ha ricevuto un forte impulso dallo sviluppo della valutazione del rischio quale base scientifica per definire priorità e parametri per il controllo dell'alimento "dai campi alla tavola". Una nuova prospettiva è l'elaborazione di approcci scientifici per la valutazione integrata dei rischi tossicologici e dei benefici nutrizionali, ad esempio per alimenti (pesce, latte) importanti dal punto di vista nutrizionale ma potenzialmente esposti al bioaccumulo di contaminanti. La valutazione rischio-beneficio, affrontata anche in un'iniziativa organizzata dall'Istituto Superiore di Sanità, può rappresentare un approccio forte e innovativo su cui fondare strategie di prevenzione e di promozione della salute.

Parole chiave: valutazione rischio/beneficio, sicurezza alimentare, ricerca

SUMMARY (*Risk-benefit analysis of foods*) - Food safety research has been improved by the development of risk assessment as a scientific basis to define priorities and parameters to control the food chain with the "from farm to fork" approach. A new opportunity is the elaboration of scientific approaches for an integrated evaluation of toxicological risks as well as nutritional benefits, i.e. for food (fish and milk) with a key role in the diet but also possible source of persistent contaminants. The risk-benefit analysis, discussed at the Istituto Superiore di Sanità, can represent a strong and innovative tool to built strategies of health prevention and promotion.

Key words: risk-benefit analysis, food safety, research

francesca.maranghi@iss.it

Inuovi traguardi raggiunti in campo scientifico in materia di sicurezza alimentare - basati su un approccio multidisciplinare che comprende la tossicologia, la scienza della nutrizione, la biologia molecolare, la medicina - hanno portato a comprendere come un'alimentazione corretta e bilanciata possa svolgere un ruolo chiave nel mantenimento di un buono stato di salute e nella prevenzione di patologie prioritarie quali le malattie cardiovascolari, i tumori, ecc.

Inoltre, i nuovi orientamenti nell'ambito della ricerca hanno consentito di mirare a una più accurata valutazione dei rischi associati a contaminanti presenti negli alimenti, in particolare mediante la possibilità di caratterizzare effetti manifestabili solo con lunga latenza - ad esempio, quelli potenzialmente indotti da Interferenti Endocrini-IE (1) - e l'identificazione di fasce di popolazione

particolarmente vulnerabili e suscettibili a tali effetti come, ad esempio, le donne in gravidanza e i bambini (2).

Queste acquisizioni hanno rappresentato un importante stimolo per la Commissione Europea e per l'intero sistema di sanità pubblica a considerare come prioritario il raggiungimento di standard qualitativi elevati in sicurezza alimentare. Mai l'attenzione nei confronti della sicurezza alimentare, anche da parte dell'industria, è stata così alta: nel 2005 l'investimento per i controlli relativi alla sicurezza e qualità del prodotto è stato di oltre 2 miliardi di euro. Inoltre, la nuova normativa europea ("Pacchetto igiene", Regolamenti CE 852, 853, 854, 882/2004 e Direttiva 2002/99) incentra sulle imprese la responsabilità del controllo dei rischi alimentari, attribuendo alle strutture pubbliche il compito ►



di fornire parametri aggiornati di riferimento. In tal senso, i controlli vanno razionalizzati e mirati secondo priorità definite su basi scientifiche.

Di qui la definizione di nuovi concetti, di strategie e di approcci nel settore alimentare basati sull'approccio concettuale "dai campi alla tavola" (Libro Bianco per la Sicurezza Alimentare della Commissione Europea, Bruxelles, 12 gennaio 2000 COM (1999) 719), ovvero la valutazione del rischio come base scientifica per la definizione di priorità e parametri per il controllo dell'alimento in tutte le sue fasi critiche di produzione, a cominciare dalla produzione primaria, e per la gestione del rischio. In questo ambito assume grande rilievo la sanità pubblica veterinaria, quale componente fondamentale della sicurezza della produzione primaria: i rischi da sostanze tossiche attraverso gli alimenti di origine animale vanno definiti infatti come "zoonosi", secondo la nuova concezione del termine che considera tutti i possibili danni per la salute umana derivanti dagli animali o dai loro prodotti.

L'analisi del rischio in sicurezza alimentare - che comprende la valutazione, gestione e comunicazione del rischio - è un processo consolidato a livello internazionale nelle sue grandi linee, ma sempre aggiornato in base ai progressi delle conoscenze; la valutazione del rischio è la base scientifica di tale processo.

Nata nel 2002 e con sede a Parma, l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA) è lo strumento designato dall'Unione Europea (UE) a valutare i rischi relativi alla sicurezza alimentare umana e animale sulla base dei dati forniti dalla comunità scientifica. In stretta collaborazione con le autorità nazionali e in aperta e continua consultazione con le parti interessate, l'EFSA ha il compito di fornire la consulenza scientifica indipendente alle scelte della Commissione e degli Stati Membri per

la gestione del rischio, nonché una comunicazione chiara e trasparente sui rischi esistenti ed emergenti. L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), quale ente di ricerca nei diversi campi della sanità pubblica, è stato individuato dall'EFSA come il "focal point" italiano per le tematiche tecnico-scientifiche.

Nuove prospettive

Principi e problemi della valutazione rischio-beneficio: l'approccio EFSA

In questo rinnovato ambito della sicurezza alimentare si colloca lo sviluppo di una strategia scientifica per la valutazione rischio-beneficio (R/B). Infatti per l'esposizione, ad esempio attraverso l'ambiente, si parlerà sempre di "rischio" associato a un determinato xenobiotico con quelle specifiche caratteristiche tossicologiche (individuate dalla valutazione del rischio) e, soprattutto, potenzialmente riducibile. Nel caso invece di esposizione attraverso la dieta si deve tener conto del fatto che l'alimento è, in prima istanza, veicolo di sostanze nutritive ed essenziali la cui riduzione e/o eliminazione potrebbe provocare effetti avversi sulla salute proprio a causa del mancato beneficio nutrizionale. Un esempio a livello europeo (che verrà discusso più dettagliatamente nei paragrafi seguenti) è quello del pesce, il cui consumo, raccomandabile dal punto di vista nutrizionale, rappresenta però anche una significativa fonte di esposizione a sostanze tossiche persistenti.

Le molecole biologicamente attive naturalmente presenti negli alimenti, dai microelementi ai cofattori vitaminici, sono sostanze i cui effetti benefici sulla salute umana sono ampiamente documentati. Tali molecole, tuttavia, possono interagire con i contaminanti ambientali presenti negli alimenti che sono, a loro volta, molecole biologicamente attive; tale interazione può determinare un effetto fisiologico non definibile sulla base delle conoscenze a disposizione sulle singole sostanze, alterandone la loro normale funzione fisiologica o impedendone l'azione benefica mediante alterazione dei meccanismi cellulari e/o molecolari. Su tale problema è stata organizzata la nuova base di dati EDID (Endocrine disrupting chemicals-Diet Interactions Database) sulle interazioni fra IE e nutrienti (3). Nuove strategie di biologia molecolare applicate alla tossicologia (tossicogenomica) e alla nutrizione (nutrigenomica) sono state utilizzate negli ultimi anni per comprendere gli effetti delle sostanze

bioattive negli alimenti tenendo conto anche della via di esposizione, ossia degli effetti della matrice alimentare (4).

La possibile presenza di contaminanti, o comunque di sostanze estranee all'alimento stesso, rende necessaria, con un approccio basato sul principio del "caso per caso", una valutazione integrata sia del "beneficio" derivante dall'assunzione di tale alimento che del "rischio" associato all'esposizione a un determinato contaminante in esso contenuto.

L'approccio EFSA alla valutazione R/B è stato discusso e definito nelle sue linee generali nell'ambito dell'*EFSA's 6th Scientific Colloquium - Risk-Benefit analysis of foods: methods and approaches*, tenutosi a Tabiano (PR) il 13 e 14 luglio 2006 (5).

In genere, la principale motivazione per cui si effettua una valutazione R/B è quella di fornire uno strumento scientifico valido e accurato su cui basare successivi potenziali provvedimenti preventivi, ad esempio qualora sussista uno stretto margine di sicurezza fra ciò che comporta un "rischio" per la salute e il suo "beneficio" derivante dall'assunzione di un alimento, oppure a seguito di cambiamenti significativi nei regimi alimentari tali da giustificare un riesame delle possibili conseguenze - sia positive sia negative - che il nuovo assetto può comportare per la popolazione.

L'EFSA ha evidenziato tre ambiti principali per lo sviluppo della valutazione R/B:

- il controllo di alimenti (ad esempio, determinati pesci di largo consumo) a elevato rischio di contaminazione e che comportano importanti apporti nutrizionali;
- gli interventi di prevenzione primaria basati sulla fortificazione di determinati alimenti base con nutrienti essenziali (oligoelementi



come lo iodio, vitamine come l'acido folico), ma che vanno valutati per i possibili rischi di una loro eccessiva assunzione in gruppi di popolazione suscettibili ai loro effetti avversi;

- determinati interventi per migliorare la qualità igienica degli alimenti (ad esempio, uso di disinfettanti) di cui però vanno considerati anche le possibili conseguenze sulla presenza di residui tossici e sulla qualità nutrizionale degli alimenti trattati.

La valutazione R/B generalmente non si applica a sostanze il cui uso è regolamentato; i limiti per l'uso di additivi negli alimenti o nei mangimi, di pesticidi e di farmaci zootecnici vengono infatti definiti sulla base dell'assenza di rischi apprezzabili per il consumatore secondo le evidenze scientifiche disponibili.

A prescindere dagli ambiti di applicazione, sono determinanti i metodi per effettuare le valutazioni sia del rischio sia del beneficio, in modo da consentire una comparazione anche quantitativa dei reciproci risultati e, ove possibile, sviluppare una scala (unità) comune di misura. Entrambe le valutazioni devono avvalersi dei medesimi criteri basati sul principio di "pesare" l'evidenza e identificare le incertezze. Per effettuare tali analisi sono necessari i dati correntemente generati dalle valutazioni del rischio; spesso, tuttavia, i dati delle curve dose-risposta e quelli sui possibili rischi a condizioni realistiche di esposizione sono insufficienti. Pertanto è importante aumentare la disponibilità di dati attendibili di esposizione, di dati sull'effetto matrice di un determinato alimento nella biodisponibilità di contaminanti e nutrienti e soprattutto sull'interazione fra le componenti (estranee o naturali) presenti nell'alimento stesso.

La procedura di valutazione del beneficio, che ricalca nelle sue linee generali quella di valutazione del rischio, non si effettua su scala generale ma secondo il principio del "caso per caso" e a seguito di attenta analisi che ne giustifichi la procedura e il consistente dispendio di risorse. Un esempio è la presenza consistente di contaminanti organici persistenti nel pesce proveniente dai bacini del Nord Europa, che ha generato allarme nel mondo scientifico e nella popolazione per i possibili effetti a lungo termine legati all'esposizione a tali sostanze soprattutto in fasce di popolazione particolarmente vulnerabili quali le donne in gravidanza e i bambini. D'altra parte, il pesce rappresenta sia un alimento base della dieta sia ►



una sorgente particolarmente ricca in principi attivi quali gli acidi grassi a lunga catena (omega-3), vitamine, ecc. Tale problematica rappresenta tuttora il primo caso di valutazione globale di R/B affrontato dall'EFSA (6).

Indispensabile dunque una "narrazione" sul caso oggetto di discussione, che identifichi in modo inequivocabile le motivazioni per cui è richiesta la valutazione R/B e la/e domanda/e cui è chiamata a rispondere.

Tuttavia, le motivazioni alla base della valutazione R/B possono non necessariamente essere sempre dovute alla presenza di sostanze indesiderate e/o potenzialmente tossiche negli alimenti. Ad esempio, i mutamenti nell'alimentazione umana dovuti all'adozione di regimi alimentari alternativi e/o innovativi quali, ad esempio, quelli che privilegiano il pesce come fonte principale di proteine, oppure l'aumento dei vegetariani che utilizzano il latte come fonte principale di proteine pongono degli interrogativi alla comunità scientifica in merito ai possibili sbilanciamenti nell'apporto di nutrienti essenziali da essi derivati.

Problemi da risolvere nello sviluppo della valutazione R/B sono la definizione di "dieta" nel suo complesso oppure di singolo alimento come base su cui effettuare la valutazione e la definizione di popolazione potenzialmente a rischio e/o beneficio per un determinato effetto; infatti tali popolazioni non necessariamente possono coincidere. In tal caso, una valutazione R/B mirata appare indispensabile anche nel caso in cui il bersaglio finale della valutazione sia rappresentato dall'intera popolazione, come nel caso di una fortificazione considerata obbligatoria. Tale informazione può rappresentare un utile strumento sia per la gestione

dell'intervento sia per la comunicazione del rischio. In ultima analisi, la valutazione R/B è al momento una prospettiva da sviluppare essenzialmente con il contributo della ricerca scientifica.

Un'iniziativa di formazione presso l'Istituto Superiore di Sanità

L'ISS si è fatto promotore del corso "Valutazione rischio-beneficio di alimenti di origine animale: i prodotti lattiero-caseari ed ittici", tenutosi presso l'ISS il 21 e il 22 giugno 2007. Esso ha avuto lo scopo di analizzare approcci e problemi della valutazione R/B specificamente legata agli alimenti di origine animale quali i prodotti lattiero-caseari e quelli ittici. Gli atti sono disponibili sul sito dell'ISS, sezione "Interferenti Endocrini" (1).

Entrambe le categorie di alimenti condividono, infatti, la caratteristica di possedere un elevato valore nutritivo in termini di principi attivi ed essenziali per una corretta alimentazione ma, in parallelo, rappresentano anche un possibile veicolo di contaminanti potenzialmente nocivi per la salute umana. Fra questi ultimi si annoverano gli IE, un eterogeneo gruppo di sostanze caratterizzate dalla possibilità di interferire con il funzionamento del sistema endocrino attraverso svariati meccanismi. In particolare, l'esposizione attraverso la dieta agli IE in fasi critiche dello sviluppo intrauterino e neonatale potrebbe verosimilmente interferire con la maturazione dell'asse neuroendocrino e con il differenziamento sessuale, predisponendo allo sviluppo di patologie riproduttive, neurocomportamentali e/o ad un aumentato rischio di specifici tumori.

È emersa, come punto fondamentale, l'importanza di una collaborazione attiva fra il mondo scientifico della ricerca e le strutture locali deputate al controllo; queste ultime, infatti, possono fornire spunti importanti - sotto forma, ad esempio, di dati provenienti da programmi mirati di monitoraggio - per indirizzare la ricerca, al fine di garantire un'aggiornata e puntuale valutazione dei problemi associati sia al rischio sia al beneficio derivante dal consumo di alimenti di origine animale e al fine di mirare le risorse disponibili sulla base dell'evidenza scientifica.

Fra le tematiche discusse, il contributo che i prodotti ittici e caseari possono offrire in termini di apporto nutrizionale di iodio (il costituente fon-

damentale degli ormoni tiroidei) e il programma di iodoprofilassi introdotto nel nostro Paese a seguito dell'attuazione della Legge n. 55 del 21 marzo 2005, che prevede la vendita obbligatoria di sale fortificato con iodio su tutto il territorio nazionale; tale misura è stata introdotta al fine di ridurre la frequenza di gozzo e degli altri disordini derivanti dalla carenza nutrizionale di iodio registrata in Italia. L'ISS avrà un ruolo chiave nel coordinamento di una parallela azione di monitoraggio su scala nazionale della iodoprofilassi, finalizzata alla verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione, ma anche all'individuazione di possibili effetti avversi per la popolazione derivanti dall'uso generalizzato di sale iodato (7).

È inoltre emerso come occorra porre maggiore attenzione verso xenobiotici attualmente non inseriti nei programmi di monitoraggio ma che la comunità scientifica segnala come potenzialmente tossici e capaci di bioaccumulare negli alimenti di origine animale considerati. Un esempio è costituito dai polibrodifenil eteri (PBDE), ritardanti di fiamma polibromurati utilizzati in oggetti di uso comune quali computer, tappezzerie, ecc.; la capacità di bioaccumulo risulta analoga rispetto a contaminanti persistenti noti (ad esempio, PCB), ma i dati sulla presenza negli alimenti e nei mangimi e sugli aspetti tossicologici sono tuttora insufficienti per una valutazione del rischio dei PBDE (8). Pertanto, i PBDE dovranno in futuro essere considerati insieme agli altri contaminanti persistenti nella valutazione R/B di specifici alimenti di origine animale.

I partecipanti, provenienti da diverse realtà lavorative e istituzionali, hanno evidenziato la necessità di disporre di adeguati strumenti informativi e ufficiali (come, ad esempio, i documenti EFSA) per poter comunicare opportunamente con gli operatori della catena produttiva agro-alimentare nonché con i consumatori in tema di R/B. Risulta infatti essere una sfida non banale la possibilità di diffondere un atteggiamento critico e consapevole nei confronti della dieta. Campagne informative ufficiali potrebbero formare il consumatore verso un'educazione alimentare continua e una corretta comunicazione del rischio, non vincolate a eventi saltuari e ad "allarmi" più o meno fondati.

La valutazione R/B, sulla base delle considerazioni scientifiche sulle modalità e sulle motivazioni che sottendono la sua attuazione, è in prospettiva un approccio forte e innovativo



su cui fondare efficaci strategie di prevenzione e promozione della salute. Le evidenze scientifiche per il suo sviluppo sono ancora limitate, pertanto l'elaborazione di nuove strategie per la valutazione R/B rappresenta una delle priorità della ricerca in materia di sicurezza alimentare. ■

Riferimenti bibliografici

1. Sito Interferenti Endocrini. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/inte/prog/cont.php?id=138&lang=1&tipo=3>
2. Maranghi F, Baldi F, Mantovani A. *Sicurezza alimentare e salute dell'infanzia 2005*. Roma: Istituto Superiore di Sanità (Rapporti ISTISAN 05/35).
3. Baldi F, Mantovani A. Un nuovo database per la sicurezza alimentare: EDID - Endocrine disrupting chemicals - Diet Interactions Database. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* 2006;19(12):11-7.
4. Istituto Superiore di Sanità. *Workshop I nuovi approcci biomolecolari e l'analisi del rischio in sicurezza alimentare: quali problemi e quali prospettive*. Roma, 21-22 giugno 2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it/inte/prog/cont.php?id=93&lang=1&tipo=3>
5. EFSA's 6th Scientific Colloquium - Risk-benefit analysis of foods: methods and approaches. Disponibile all'indirizzo: http://www.efsa.europa.eu/EFSA/ScientificOpinionPublicationReport/EFSA_ScientificColloquiumReports/efsa_locale-1178620753812_Risk-benefitAnalysisOfFoods.htm
6. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the European Parliament related to the safety assessment of wild and farmed fish. *EFSA J* 2005;236:1-118.
7. Olivieri A. (Ed). *Convegno Ipotiroidismo congenito in Italia*. Roma, 6 luglio 2007. Riassunti. Roma: Istituto Superiore di Sanità (ISTISAN Congressi 07/C4).
8. Advice of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the Commission related to relevant chemical compounds in the group of brominated flame retardants for monitoring in feed and food. *EFSA J* 2006;328:1-4.

Visto... si stampi

a cura di Paola De Castro

Settore Attività Editoriali, ISS



Presentiamo qui le più recenti pubblicazioni edita da questo Istituto, disponibili online in full-text e su supporto cartaceo. Per essere direttamente informati, comunicate il vostro indirizzo e-mail a: pubblicazioni@iss.it

Primo Programma di emovigilanza sulle reazioni avverse e gli errori trasfusionali in Italia: dati 2004-2005.

A. Giampaolo, V. Piccinini, L. Catalano, F. Abbonizio, F. Vulcano, H.J. Hassan. 2007, 39 p.

L'emovigilanza è definita come sorveglianza delle reazioni avverse nei donatori e in coloro che ricevono trasfusioni di emocomponenti e come sorveglianza epidemiologica dei donatori. Con l'entrata in vigore della Direttiva 2002/98/EC, l'introduzione di sistemi di emovigilanza è diventata una priorità per tutti i Paesi dell'Unione Europea. La sorveglianza epidemiologica dei donatori è attiva da anni a livello nazionale per HIV, HBV, HCV e *Treponema pallidum*. La sorveglianza degli eventi avversi nei riceventi è stata attivata nel 2004. Il modulo nazionale proposto per la segnalazione delle reazioni avverse (Programma su Errori Trasfusionali e Reazioni Avverse, PETRA) è stato preparato dall'Istituto Superiore di Sanità e distribuito a tutte le Strutture Trasfusionali. La raccolta dei dati (reazioni avverse, errori, e *near miss error*) ha monitorato il 49,6% delle unità totali distribuite in Italia. Sono state riportate 1.495 reazioni avverse tra cui 16 segnalazioni di errori relativi a trasfusioni effettuate al paziente sbagliato. Sono stati analizzati l'imputabilità della trasfusione, l'outcome del paziente, il tipo di emocomponente coinvolto, il tipo di errore. Questo studio costituisce il primo rapporto italiano sugli errori e reazioni avverse trasfusionali.

jane.hassan@iss.it

Rapporti ISTISAN

07/22

Area tematica
Epidemiologia
e sanità pubblica



Rapporti ISTISAN

07/23

Area tematica
Epidemiologia
e sanità pubblica



Fabbisogni e consumi di emazie in Italia dal 1996 al 2005.

L. Catalano, A. Giampaolo, F. Abbonizio, V. Piccinini, H.J. Hassan. 2007, 38 p.

L'autosufficienza e la sicurezza del sangue sono tra gli obiettivi fondamentali del sistema trasfusionale. Le attività di raccolta, di produzione e di distribuzione degli emocomponenti da parte delle Strutture Trasfusionali (ST) sono state monitorate dalle Regioni e dall'Istituto Superiore di Sanità dal 1991. Dal 1996, con il modello di raccolta proposto - si è raggiunta una copertura del 100% delle ST. L'Italia è risultata in questi anni un Paese sostanzialmente autosufficiente per quanto riguarda le emazie. Il soddisfacimento dei fabbisogni è stato tuttavia eterogeneo per quanto riguarda l'analisi regionale, con necessità di scambi tra Regioni. Dal 1996 al 2005, la raccolta di sangue è aumentata in tutte le Regioni, contemporaneamente si è assistito ad un aumento dei consumi legato all'aumentata specializzazione in ambito medico, chirurgico e trapiantologico.

jane.hassan@iss.it

Centro Nazionale OMS per l'Influenza. Sorveglianza virologica dell'influenza in Italia (stagione 2006-2007).

A cura di I. Donatelli, S. Puzelli, A. Di Martino, M. Interisano, L. Calzoletti, C. Fabiani, M. Facchini, M.L. Pasqua e T. Grisetti. 2007, v. 29 p.

I virus influenzali sono responsabili di una malattia respiratoria acuta e altamente contagiosa, tipicamente associata all'insorgenza di epidemie. La vaccinazione rimane l'arma più efficace per prevenire e combattere l'influenza. Il sistema di sorveglianza dell'influenza si avvale di una rete costituita da 110 Centri Nazionali, che collaborano con i 4 Centri di Riferimento OMS (Atlanta, Londra, Melbourne, Tokyo). Il continuo monitoraggio della circolazione dei virus influenzali in tutte le Regioni del mondo permette di identificare le varianti virali emergenti e di valutare, dal punto di vista sia antigenico che molecolare, il grado di variazione acquisita dai virus influenzali circolanti nella popolazione, con l'obiettivo principale di aggiornare l'annuale composizione vaccinale. Nel seguente rapporto sono riassunti i dati della sorveglianza virologica per la stagione influenzale 2006-2007.

isabella.donatelli@iss.it

Rapporti ISTISAN

07/24

Area tematica
Epidemiologia
e sanità pubblica



Rapporti ISTISAN 07/25

Area tematica
Epidemiologia
e sanità pubblica



Prevalenza e incidenza delle complicanze del diabete: studio DAI.

F. Lombardo, S. Spila Alegiani, M. Maggini, R. Raschetti, A. Avogaro, E. Ferrannini, C. Giorda, E. Mannucci, E. Sarli, S. Turco, M. Velussi per il gruppo di Studio DAI. 2007, 62 p.

Lo studio DAI è uno studio multicentrico di coorte condotto su pazienti con diabete di tipo 2 affetti ai centri di diabetologia italiani. L'obiettivo dello studio è stimare la prevalenza e l'incidenza delle complicanze macroangiopatiche (infarto del miocardio, cardiopatia ischemica, tromboembolia cerebrale, bypass aorto-coronarico, angioplastica, amputazione) e stimare i fattori di rischio cardiovascolare. In totale hanno partecipato 14.432 persone (7218 donne e 7214 uomini). All'arruolamento, la prevalenza di complicanze macrovascolari era del 19%. Durante i quattro anni di follow-up, l'incidenza (per 1000 anni-persona) di eventi cardiovascolari è risultata pari a 28,8 negli uomini e 23,3 nelle donne. L'incidenza di ictus è stata del 5,5 e 6,3 per 1000 anni-persona, negli uomini nelle donne rispettivamente. L'analisi multivariata mostra che l'età, il controllo glicemico e la presenza di complicanze microvascolari sono i principali fattori di rischio di macroangiopatia.

stefania.spila@iss.it

Linee guida per la garanzia di qualità in radiologia diagnostica e interventistica.

Gruppo di studio per l'assicurazione di qualità in radiodiagnostica. 2007, iv, 160 p.

L'uso di tecnologie sempre più avanzate in radiologia prevede l'utilizzo di programmi ampi di garanzia della qualità, come peraltro richiesto dalla legislazione vigente. Per venire incontro alle attese del mondo sanitario, l'Istituto Superiore di Sanità e l'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro si sono fatti carico di coordinare una attività, svolta in collaborazione con la Società Italiana di Radiologia Medica, l'Associazione Italiana di Neuroradiologia, l'Associazione Italiana di Fisica Medica, l'Associazione Italiana di Radioprotezione e la Federazione Tecnici Sanitari di Radiologia Medica, avente per scopo l'elaborazione di linee guida di garanzia della qualità in radiologia diagnostica e interventistica. Il documento contiene una breve descrizione dei ruoli, funzioni e responsabilità delle figure professionali; una descrizione dei requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi e indicazioni su come operare in qualità relativamente alle procedure. Vi è poi un'ampia appendice dove, tra l'altro, sono descritte e riportate le normative regionali.

giustina.simone@iss.it

Rapporti ISTISAN

07/26

Area tematica
Tecnologie e salute



Rapporti ISTISAN 07/27

Area tematica
Formazione
e informazione



Costruzione dell'area europea della ricerca in biomedicina e contributo degli enti di ricerca del Servizio Sanitario Nazionale.

A cura di F. Belardelli, F. D'Alessandro, M. Ferrantini, C. Lombardo e F. Moretti. 2007, iii, 84 p.

La strategia di Lisbona si prefigge di rendere l'Europa la più "dinamica e competitiva economia basata sulla conoscenza" e la costruzione dello Spazio Europeo della Ricerca (SER) costituisce uno dei suoi elementi fondamentali. Il lancio del Settimo Programma Quadro, espressamente concepito per sostenere la creazione del SER, rappresenta, anche per il nostro Paese, un'opportunità unica. In questa ottica, appare evidente una esigenza di concertazione per promuovere una partecipazione attiva e propositiva alla costruzione del SER. Il convegno "La costruzione dell'area europea della ricerca in biomedicina e il contributo degli enti di ricerca del servizio sanitario nazionale: promuovere l'eccellenza e sostenere la concertazione - una priorità per il paese" che si è svolto il 25 giugno 2007 presso l'Istituto Superiore di Sanità ha avuto la finalità di stimolare un dialogo tra Ministeri ed enti di ricerca sulle metodologie da mettere in atto per consentire al Paese di partecipare in maniera adeguata alle iniziative europee.

franca.moretti@iss.it

Infezioni da streptococco di gruppo B.

A cura di L. Baldassarri. 2007, ii, 41 p.

Streptococcus agalactiae (GBS) è uno dei principali responsabili di infezioni gravi quali sepsi, meningiti, polmoniti nel neonato, oltre che agente eziologico di infezioni in adulti diabetici o malati cronici. Viene presentato lo stato delle conoscenze in questo ambito, con indicazioni specifiche sulle procedure diagnostiche e sulle possibilità di controllo e prevenzione delle infezioni sostenute da questo microorganismo. È riportata, quale esempio, l'esperienza del Gruppo di Studio per la Prevenzione delle Infezioni da GBS dell'Emilia-Romagna, che ha messo in opera, nell'ultimo triennio, una rete di controllo nella Regione che ha permesso di ottimizzare le procedure per lo screening e la profilassi.

lucilla.baldassarri@iss.it

Rapporti ISTISAN

07/28

Area tematica
Epidemiologia
e sanità pubblica



Garanzia di qualità in radioterapia: la pianificazione del trattamento 3D. Dalle esperienze del quarto corso-dibattito sulla Garanzia di Qualità in Radioterapia. Candiolo (Torino), 14-16 aprile 2005 e 6-8 aprile 2006.

A cura di M. Bucciolini, E. Cellai, P. Gabriele, G. Penduzzo, A. Rosi, G. Scielzo, M. Stasi, M.A. Tabocchini e V. Viti. 2007, iv, 80 p.

Lo scopo del corso-dibattito dell'Istituto Superiore di Sanità sull'assicurazione di qualità in radioterapia era quello di raggiungere, attraverso una elaborazione interattiva tra diverse figure professionali, un consenso tecnico-culturale, quanto più ampio possibile, sulle metodologie da adottare e sui risultati da ottenere su questo tema. La metodologia seguita è stata quella del *dummy run* relativamente a tre tipi di patologie: del polmone, della prostata e rinofaringee. Questo documento riporta gli argomenti ritenuti utili dai partecipanti al fine dell'ottimizzazione di tutte le fasi relative alla pianificazione del trattamento radioterapico 3D.

antonella.tabocchini@iss.it

Rapporti
ISTISAN
07/29

Area tematica
Tecnologie e salute



ISTISAN
Congressi
07/C4



Convegno. Ipotiroidismo Congenito in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 6 luglio 2007. Riassunti.

A cura di A. Olivieri. 2007, iv, 40 p.

Rappresenta un appuntamento annuale in cui vengono presentate e discusse le problematiche emergenti nell'ambito dell'Ipotiroidismo Congenito, la più frequente endocrinopatia dell'infanzia. La giornata di studio è dedicata a temi rilevanti per la sanità pubblica, quali gli effetti sul neonato della carenza nutrizionale di iodio durante la gravidanza, sottolineando l'importanza del trattamento delle forme anche subcliniche di ipofunzione tiroidea durante questo periodo della vita, e l'elevato rischio per i neonati prematuri di sviluppare disordini tiroidei durante l'infanzia.

antonella.olivieri@iss.it

Workshop Nazionale di Epidemiologia Veterinaria. Epidemiologia veterinaria: nuovi strumenti per lo studio delle malattie. Abano Terme, 13-14 settembre 2007. Riassunti.

A cura di M. Dalla Pozza, A. Sartor, G. Scavia, S. Babsa e L. Busani. 2007, vi, 115 p.

Organizzato dall'ISS e dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, il Workshop ha l'obiettivo di presentare attività di epidemiologia veterinaria svolte in stretta cooperazione con altri settori della sanità, ai fini di una migliore tutela della salute pubblica. Questa terza edizione ha come argomento caratterizzante la presentazione di strumenti innovativi per lo studio della dinamica delle malattie nelle popolazioni animali e per gli aspetti di sanità pubblica correlati.

susan.babsa@iss.it

ISTISAN
Congressi
07/C5



ISTISAN
Congressi
07/C6



Workshop annuale del Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 5 ottobre 2007. Riassunti.

A cura di D. Taruscio e M. Salvatore 2007 vi, 52 p.

Il Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti, istituito nel 2004 e coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, ha l'obiettivo di promuovere, coordinare e rendere più visibili azioni in favore di un maggior apporto di acido folico nel periodo peri-concezionale, integrate in programmi più ampi di prevenzione primaria dei difetti congeniti. Il Workshop rappresenta un appuntamento annuale in cui vengono presentate le attività svolte nell'ambito del Network.

domenica.taruscio@iss.it

Convegno. Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza. Roma, 19 ottobre 2007. Riassunti.

A cura di P. Ruggeri e S. Spila Alegiani. 2007, ix, 44 p.

La questione delle demenze sta assumendo una rilevanza sempre maggiore in termini di sanità pubblica sia per la dimensione del problema che per l'impatto sulla sostenibilità dei sistemi sanitari. Le Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) rappresentano nell'SSN i centri clinici di riferimento nella gestione dei pazienti affetti da demenza. L'obiettivo di questo convegno è quello di fornire un quadro nazionale sul livello delle attività di ricerca e dell'assistenza socio-sanitaria fornite da queste strutture specialistiche.

paola.ruggeri@iss.it

ISTISAN
Congressi
07/C7





Inserto BEN

Bollettino Epidemiologico Nazionale

SORVEGLIANZE NAZIONALI

INTOSSICAZIONI DA METANOLO PRESE IN ESAME DAL CENTRO ANTIVELENI DI MILANO (2005-07)

Franca Davanzo¹, Laura Settimi², Ida Marcello³, Michele Condò⁴, Leonardo Di Bella⁵, Fabrizio Sesana¹, Maurizio Bissoli¹, Marcello Ferruzzi¹, Rossana Borghini¹, Tania Giarratana¹, Angelo Travaglia¹, Francesca Assisi¹, Paola Moro¹, Sergio Manfrè¹, Paolo Severgnini¹, Ilaria Rebutti¹, Valeria Dimasi¹, Antonella Pirina¹, Tiziana Della Puppa¹, Pietro Carbone², Elisabetta Urbani⁶, Francesco Zoppi¹ e Roberto Binetti³

¹Centro Antiveleni, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

²Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

³Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, ISS

⁴Dipartimento ARPA Provinciale di Palermo dell'ARPA Sicilia

⁵ASL 9 di Trapani

⁶Dipartimento del Farmaco, ISS

Il metanolo è una sostanza solubile in acqua e in vari solventi organici che viene rapidamente assorbita dall'organismo umano per inalazione, ingestione e per contatto cutaneo. La tossicità acuta di questo agente deriva principalmente dalla produzione del metabolita acido formico, il cui accumulo determina acidosi metabolica e danni al nervo ottico. Tipicamente, l'intossicazione acuta da metanolo è caratterizzata da una fase iniziale in cui si manifestano vomito, dolori addominali e lieve depressione del sistema nervoso centrale. Dopo un periodo di latenza, compreso tra 12 e 24 ore e dipendente dalla dose e dal tasso di metabolismo dell'acido formico, si sviluppano acidosi metabolica non compensata e alterazioni della funzione visiva, che variano dalla visione offuscata ad alterazioni del campo visivo, fino a completa cecità. L'evoluzione del quadro clinico può comportare manifestazioni quali scosse tonico-cloniche, convulsioni e coma, fino all'instaurarsi di un'insufficienza multiorgano che conduce alla morte, se non vengono intraprese adeguate terapie antidotiche e rianimatorie. I casi di intossicazione di gravità ele-

vata risultano spesso mortali a causa di ritardi nell'ammissione ospedaliera e nella diagnosi (1).

Il metanolo è nell'elenco delle sostanze pericolose (Allegato I della Direttiva 67/548/CEE), con classificazione: R11 (facilmente infiammabile); R23/24/25 (tossico per inalazione, ingestione e contatto con la pelle); R39/23/24/25 (tossico: pericolo di effetti irreversibili molto gravi per inalazione, contatto con la pelle e ingestione) (2). Inoltre, la Legge n. 408 del 28 luglio 1984 stabilisce che "è vietato l'impiego di alcole metilico nella produzione di alimenti e bevande, profumerie alcoliche, cosmetici e prodotti d'igiene personale, medicinali, disinfettanti ed essenze naturali e sintetiche. È altresì vietato l'impiego di alcole metilico come solvente per colori e vernici, adesivi, mastici e sigillanti, inchiostri, prodotti di uso domestico, fatte salve in tutti i casi le quantità derivanti dalla denaturazione dell'alcole etilico, utilizzato allo scopo, e le tolleranze e deroghe espressamente previste dalle leggi speciali applicabili ai prodotti considerati" (3).

In letteratura vengono descritti numerosi casi di intossicazione causati dall'ingestione del metanolo come sostituto a basso costo dell'alcol eti-

lico e alcuni episodi di intossicazione collettiva provocati dalla contaminazione dolosa o accidentale di bevande alcoliche con questa sostanza (4). Altre indicazioni riguardano esposizioni per via inalatoria a scopo di abuso e numerosi casi di esposizione accidentale, alcuni dei quali per via cutanea (4, 5).

In Italia, nel 1986 si è verificato un grave episodio di intossicazione collettiva dovuto alla commercializzazione di vino adulterato con metanolo. In quella occasione il Centro Antiveleni (CAV) di Milano ha tempestivamente segnalato i primi casi rilevati, contribuendo all'identificazione della fonte di esposizione. I casi di intossicazione grave seguiti direttamente dal Centro furono 34, nove dei quali con esito mortale e almeno due con danni permanenti al sistema visivo (6). Recentemente, il Ministero della Salute ha segnalato il ripetersi di casi di intossicazione mortale da metanolo tra cittadini dei Paesi dell'Est europeo residenti in Sicilia (7).

In considerazione di questi ultimi eventi, il CAV di Milano, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, ha effettuato una sistematica revisione delle consulenze prestate nel corso dell'ultimo triennio per esposizioni ►

a metanolo. Sulla base delle informazioni disponibili è stata quindi avviata un'indagine di approfondimento, finalizzata all'individuazione delle possibili fonti di esposizione per i casi verificatisi in Sicilia, con il coinvolgimento di vari referenti locali (ASL di Trapani, ARPA di Palermo e Comandi Carabinieri per la Salute, NAS di Palermo e di Ragusa).

Nel presente contributo vengono descritte le principali caratteristiche dei casi di intossicazione da metanolo presi in esame dal CAV di Milano nel 2005-07 e vengono presentati i risultati dell'indagine di approfondimento svolta a livello locale.

Il CAV di Milano viene consultato annualmente da varie tipologie di utenti per la gestione di circa 70.000 episodi di esposizioni pericolose. Ogni consulenza telefonica viene registrata vocalmente e su supporto elettronico utilizzando una scheda standard. Il database generato da quest'ultima procedura è stato utilizzato per estrarre tutti i casi classificati come esposti all'agente "metanolo" e verificatisi nel periodo 1° gennaio 2005-10 novembre 2007. Le informazioni relative a ogni caso identificato sono state prese in esame da un tossicologo clinico del CAV di Milano che ha valutato l'associazione tra quadro clinico riportato ed esposizione e ha classificato i pazienti nelle seguenti categorie: "non intossicazione", per soggetti asintomatici e con esposizioni tossicologicamente non rilevanti; "intossicazione riferibile ad altri agenti", per soggetti con sintomi e segni non associabili a esposizioni a metanolo bensì ad altri agenti riportati; "intossicazione da metanolo", per condizioni in cui le manifestazioni cliniche e l'esposizione riportata sono risultate compatibili tra loro. I casi di intossicazione da metanolo sono stati ulteriormente valutati in termini di gravità.

Nel periodo in esame, il CAV di Milano è stato consultato per la gestione di 28 casi esposti a metanolo. Di questi, 11 sono stati classificati come "intossicazioni da metanolo", 10 come "intossicazioni riferibili ad altri agenti" e sette come "non intossicazioni". La gravità delle intossicazioni da metanolo è risultata lieve per tre casi, elevata per cinque e mortale per tre.

I tre casi con intossicazione di gravità lieve sono risultati tutti di tipo accidentale: uno si è verificato in ambiente occupazionale, in un laboratorio chimico;

due in ambiente domestico. L'età dei pazienti è risultata pari a 20, 23 e 81 anni, rispettivamente. Tutti sono risultati di nazionalità italiana e provenienti da regioni diverse (Veneto, Toscana, Marche). I segni e i sintomi riportati hanno compreso vomito (n. 2), irritazione soggettiva delle vie aeree (n. 2), cefalea (n. 1).

Sono stati rilevati cinque casi di intossicazione di gravità elevata e tre casi di intossicazione con esito mortale. Per quattro di questi pazienti non è risultata disponibile alcuna indicazione sulle modalità di esposizione, mentre sono stati riportati due casi di esposizioni di tipo accidentale e due di tipo volontario. I pazienti erano tutti di età adulta (intervallo compreso tra 46 e 21 anni). La nazionalità è risultata rumena in quattro casi, italiana in tre e polacca in uno. Per sei casi l'esposizione si è verificata in Sicilia e per due in Lombardia. I segni clinici rilevati hanno compreso: acidosi metabolica (n. 7), coma (n. 5), cecità (n. 3), midriasi (n. 3), vomito profuso (n. 2), insufficienza respiratoria (n. 2) e sopore (n. 1).

La disamina delle informazioni disponibili per i due casi di intossicazione elevata di tipo accidentale ha evidenziato che per uno di questi pazienti l'esposizione, verificatasi in Lombardia, è stata causata da un incidente sul luogo di lavoro che aveva implicato l'esposizione contemporanea ad altre sostanze. I dati relativi all'altro caso, con esposizione verificatasi in Sicilia in ambito domestico, hanno fatto riferimento, su indicazione dello stesso paziente, a un prodotto impropriamente utilizzato come disinfettante e abbondantemente applicato sulla cute per punture di insetto.

In considerazione di queste ultime indicazioni, il CAV di Milano ha avviato un'indagine per il reperimento e la caratterizzazione del prodotto indicato. Gli accertamenti effettuati presso il domicilio del paziente e in vari esercizi commerciali da parte dei referenti locali hanno rilevato che nella regione Sicilia sono prodotti e commercializzati due preparati contenenti metanolo, denominati nello stesso modo e con etichette simili. Entrambi i preparati riportano ben evidenziata in etichetta la parola "Alcool" e sono confezionati in modo simile ai prodotti contenenti alcool etilico denaturato. Il preparato

implicato nel caso di intossicazione elevata esposto per via cutanea, presenta in etichetta la simbologia di pericolo "Tossico" e "Infiammabile" e, reca, l'indicazione "Prodotto a base di alcool metilico denaturato con alcool etilico" con caratteri più piccoli. L'altro preparato riporta in etichetta la simbologia di pericolo "Nocivo" e "Infiammabile" e l'indicazione, sempre con caratteri più piccoli, "Preparato con alcool denaturato (etanolo-carbinolo) contenente denaturante D.G. dimetilchetone". Le analisi, effettuate su campioni di entrambi i prodotti dall'ARPA di Palermo e dal Laboratorio chimico-clinico dell'Ospedale Niguarda Cà Granda, sede del CAV di Milano, hanno rilevato una concentrazione di metanolo superiore al 70%. A seguito di queste osservazioni, in data 16 e 30 ottobre 2007 il CAV di Milano ha ricevuto dal Comando Carabinieri per la Salute, NAS di Ragusa, la notifica di due nuovi casi di intossicazione di gravità elevata da metanolo. Il primo caso aveva ingerito a scopo di abuso il preparato a base di metanolo contrassegnato in etichetta con il simbolo di pericolo "Tossico", mentre il secondo caso aveva ingerito, sempre a scopo di abuso, il preparato contrassegnato in etichetta con il simbolo di pericolo "Nocivo".

Le rilevazioni effettuate dal CAV di Milano, in collaborazione con referenti nazionali e regionali, hanno evidenziato nella regione Sicilia la produzione e libera commercializzazione di due preparati a elevata concentrazione di metanolo. Entrambi i preparati sono stati implicati in tre casi di intossicazione di gravità elevata; uno con esposizione cutanea, direttamente preso in esame dal CAV di Milano; gli altri due con esposizione volontaria per via orale, segnalati dal Comando Carabinieri per la Salute, NAS di Ragusa. Sulla base di queste osservazioni, risulta ragionevole ipotizzare che i preparati in questione possano essere implicati anche negli altri casi di intossicazione di gravità elevata e mortale verificatisi in Sicilia, nel periodo 2005-07, tra cittadini di Paesi dell'Est europeo e per i quali non è stata sino ad ora identificata la fonte di esposizione. Un ulteriore elemento da evidenziare è quello dell'adeguata informazione e protezione della popolazione generale dal rischio di esposizioni accidentali di particolare pericolosità in relazione

alle modalità di etichettatura e confezionamento con cui vengono commercializzati i prodotti in questione.

Nel caso in esame il Ministero della Salute, sistematicamente informato sugli esiti dell'indagine effettuata nella regione Sicilia, ha incaricato i NAS di sequestrare sull'intero territorio nazionale i due preparati contenenti metanolo di cui sopra, laddove venisse riscontrata (e quindi confermata) la loro presenza sugli scaffali dei rivenditori al dettaglio.

La sistematica revisione e l'analisi della casistica presa in esame dai CAV può fornire importanti indicazioni su problematiche emergenti e sui fattori di rischio che le determinano. In considerazione di questi aspetti, il CAV di Milano e l'Istituto Superiore di Sanità hanno recentemente avviato un piano di collaborazione per la messa a punto di un sistema di sorveglianza delle esposizioni pericolose. Le osservazioni qui riportate costituiscono uno dei primi risultati di questa attività e ne evidenziano la rilevanza. ■

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano i Comandi Carabinieri per la Salute, NAS di Palermo e di Ragusa, per il prezioso contributo all'indagine.

Riferimenti bibliografici

1. Barceloux DG, Bond GR, Krenzelok EP, et al. American Academy of Clinical Toxicology practice guidelines on the treatment of methanol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(4):415-46.
2. Consiglio delle Comunità Europee. Direttiva 98/98/CE della Commissione del 15 dicembre 1998 recante 25° adeguamento al progresso tecnico della Direttiva 67/548/CEE del Consiglio concernente il ravvicinamento delle disposizioni legislative, regolamentari e amministrative relative alla classificazione, all'imballaggio e all'etichettatura delle sostanze pericolose L 355 del 30 dicembre 1998 recepita con DM 10 aprile

2000 Supplemento Ordinario *Gazzetta Ufficiale* n. 205 del 2 settembre 2000 DM 30 ottobre 2000 (rettifica) Supplemento Ordinario *Gazzetta Ufficiale* n. 33 del 9 febbraio 2001.

3. Italia. Legge del 28 luglio 1984, n. 408. *Gazzetta Ufficiale* n. 212 del 2 ottobre 1984.
4. Lachenmeier DW, Rehm J, Gmel G. Surrogate alcohol: what do we know and where do we go? *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31(10):1613-24.
5. Davis LE, Hudson D, Benson BE et al. Methanol poisoning exposures in the United States: 1993-1998. *Clin Toxicol* 2002;40(4):499-505.
6. Bozza M, Brucato A, Davanzo F et al. Avvelenamento collettivo da Metanolo. *Rivista di Tossicologia Sperimentale e Clinica* 1986;16(2-3):64.
7. Ministero della Salute. In primo piano-Problematrice sul metanolo (disponibile all'indirizzo: <http://www.ministerosalute.it>).

LA PERCEZIONE DEL RISCHIO IN AMBITO DOMESTICO NELLA POPOLAZIONE DELLE ASL PARTECIPANTI ALLO STUDIO TRASVERSALE PASSI, 2006

Giuseppina De Lorenzo^{1,2}, Giuliano Carrozzi^{1,3} per il Gruppo PASSI 2006*

¹Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, ISS

²Osservatorio Epidemiologico Regionale, Assessorato alla Sanità, Regione Campania, Napoli

³Servizio di Epidemiologia AUSL di Modena

Gli infortuni in ambito domestico rappresentano un rilevante problema di sanità pubblica sia in termini di mortalità e morbosità che di costi sanitari e sociali. Pur nella loro incompletezza e frammentarietà, i dati disponibili documentano un fenomeno in crescita in tutti i Paesi industrializzati, inclusa l'Italia, dove, secondo i dati dell'indagine Multiscopo dell'ISTAT (1), il numero di infortuni domestici è passato da 2.743.000 nel 1988 a 4.380.000 nel 2000, tanto da giustificare il notevole impegno delle politiche socio-sanitarie sia a livello internazionale (2) che nazionale (3, 4).

La sorveglianza e la prevenzione degli incidenti domestici è una delle priorità individuate dal Piano

Nazionale di Prevenzione Attiva per il triennio 2005-07 (5), e diverse regioni hanno previsto nei loro Piani di Prevenzione Regionali l'utilizzo di un sistema di sorveglianza tra gli strumenti di valutazione e come supporto ai programmi di sanità pubblica.

Nonostante la realizzazione di numerosi progetti di ricerca e/o di iniziative di sorveglianza epidemiologica del fenomeno, non esiste, tuttavia, a livello nazionale un sistema di sorveglianza esaustivo che rilevi tutte le dimensioni dell'infortunistica domestica. Dati sulla prevalenza e sugli esiti si possono ricavare dalle indagini multiscopo ISTAT e dal sistema SINIACA (6, 7) che però non indagano la percezione del rischio e

l'adozione di misure preventive per rendere la casa più sicura, oltre a non fornire dati con dettaglio di ASL.

Nell'ambito dello Studio PASSI 2006, studio trasversale preliminare alla sperimentazione del "Sistema italiano di sorveglianza dei comportamenti a rischio per la salute", è stata, pertanto, inserita nel questionario una sezione relativa agli incidenti domestici, anche sull'esperienza di un questionario pilota testato a Modena e Reggio Emilia con il PASSI 2005 (8).

Gli obiettivi specifici erano:

- valutare la consapevolezza del rischio di infortuni in ambito domestico;
- stimare la proporzione di popolazione che ha ricevuto informazioni sugli interventi di prevenzione ►

(* Gruppo PASSI 2006: Marco Cristofori (ASL 4, Terni); Daniela Lombardi (Servizio di Epidemiologia ASL 20, Alessandria); Maria Miceli (ASL Roma D); Paolo Niuatta (Ministero della Salute, Roma); Pierluigi Piras (ASL 7 Carbonia); Mauro Ramigni (Servizio Igiene e Sanità Pubblica ULSS 3, Bassano del Grappa); Gaia Scavia, Nancy Binkin, Alberto Perra (Istituto Superiore di Sanità, Roma); Tolinda Gallo (ASS 4*Medio Friuli); Carla Bietta (AUSL Umbria 2)

degli infortuni in ambito domestico e il tipo di informazione;

- stimare la proporzione di popolazione che ha adottato provvedimenti preventivi per rendere l'abitazione più sicura;
- stimare la proporzione di persone che riferisce di aver subito un incidente domestico, anche di lieve entità, nell'ultimo anno e il ricorso all'assistenza sanitaria, indicatore indiretto della gravità dell'incidente.

Lo studio ha interessato 35 ASL di 7 regioni (Campania, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Piemonte, Sardegna, Umbria e Veneto) ed è stato realizzato attraverso la somministrazione telefonica di un questionario standardizzato a un campione di cittadini, di età compresa tra i 18 e i 69 anni, estratto con metodo casuale semplice dalle anagrafi degli assistiti delle ASL coinvolte.

La definizione di caso di un incidente domestico adottata per l'indagine PASSI, coerente con quella ISTAT, prevedeva la compromissione temporanea o definitiva delle condizioni di salute, l'accidentalità dell'evento, il verificarsi dell'evento in un'abitazione civile (sia all'interno che all'esterno di essa).

Sono state realizzate 4.905 interviste nel periodo giugno-settembre 2006. L'analisi dei risultati ha evidenziato che il 20% del campione dichiara di aver subito un infortunio tra le mura domestiche negli ultimi 12 mesi, con una frequenza più elevata tra le donne (25,4%) rispetto agli uomini (14,5%) ($p < 0,001$), mentre non si rilevano differenze significative né per classi di età né per livello di istruzione.

La percezione della possibilità di subire un infortunio in ambito domestico era assente/bassa per il 52,2% delle persone (Tabella) e questa bassa percezione del rischio risultava più forte in particolare negli uomini, nelle persone con < 9 anni di istruzione e quelle che non hanno subito un incidente domestico negli ultimi 12 mesi. L'ambiente domestico in cui gli intervistati hanno dichiarato che era più facile subire un infortunio grave era la cucina (65,4%), seguito da bagno (12,5%), scale (11,9%) e ambienti esterni (7,8%).

Nelle ASL partecipanti allo studio solo il 23,8% degli intervistati ha dichiarato di aver ricevuto negli ultimi 12 mesi informazioni per prevenire gli infortuni domestici (Tabella). Le

Tabella - Possibilità di subire un infortunio in ambiente domestico e informazioni ricevute sulle misure di prevenzione, PASSI 2006 (n. 4.905)

Caratteristiche demografiche	% con assente/bassa percezione del rischio	% di persone che hanno ricevuto informazioni su misure di prevenzione
Totale	52,2	23,8
Sesso		
M	62,0*	22,4**
F	42,8	25,2
Età (anni)		
18-34	53,6*	17,7*
35-49	48,4	21,8
50-69	54,6	30,3
Livello istruzione		
Alto	48,7*	24,1
Basso	56,5	23,5
Infortunio ultimi 12 mesi		
Sì	35,9*	27,6*
No	56,3	22,9

(*) $p < 0,001$; (**) $p < 0,04$

fonti principali dichiarate sono state gli opuscoli (54,8%) e i mass media (47,2%). In seguito a tali informazioni il 33,6% ha dichiarato di aver modificato i propri comportamenti o di aver adottato misure preventive per rendere la casa più sicura.

In conclusione, i risultati dello Studio PASSI 2006 evidenziano che le persone intervistate hanno una percezione piuttosto bassa della possibilità di subire un infortunio in ambito domestico; che le informazioni che gli intervistati dichiarano di aver ricevuto risultano ancora insufficienti; circa il totale degli infortuni, sono di bassa gravità e non richiedono un intervento sanitario.

Le dimensioni campionarie e la tipologia della popolazione indagata probabilmente non consentono di avere informazioni utili sul fenomeno infortunistico dal punto di vista dell'incidenza, dinamiche ed esiti, soprattutto a livello di ASL, meglio ottenibili su campioni regionali o combinando insieme più anni, ma il PASSI si conferma come uno strumento sicuramente adeguato per indagare aspetti non sufficientemente studiati quali la percezione del rischio e il livello di conoscenza nella popolazione e per monitorare i cambiamenti nel tempo a seguito di interventi mirati. ■

Riferimenti bibliografici

1. Stili di vita e condizioni di salute. Indagine multiscopo sulle famiglie "Aspetti della vita quotidiana" anno 2003. Roma: ISTAT. *Informazioni* 2005;25:66-88.

2. Programma europeo di azione per la prevenzione delle lesioni personali. Decisione n. 372/1999/CE del Parlamento Europeo.
3. Legge 3 dicembre 1999, n. 493 recante "Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici". *Gazzetta Ufficiale* n. 303 del 28 dicembre 1999.
4. Piani Sanitari Nazionali 2003-2005 e 2006-2008 (<http://www.ministerosalute.it>).
5. Piano Nazionale della Prevenzione 2005-2007 (http://www.ccm-network.it/documenti_Ccm/normativa/Pnp_2005-2007.pdf).
6. Taggi F. *La sorveglianza e la prevenzione degli infortuni in ambiente di civile abitazione: alcune riflessioni per l'attuazione dell'art. 4 della Legge 493/1999*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 01/11).
7. Pitidis A, Giustini M, Taggi F. *La sorveglianza degli ambienti domestici in Italia*. Documento ISS O5/AMPP/RT/550. Novembre 2005.
8. Carrozzi G, Del Giovane C, Goldoni CA, et al. Studio "PASSI": infortuni domestici (Modena e Reggio Emilia, 2005). *Not Ist Super Sanità* - Inserto BEN 2005;18(12): iii-iv.

Comitato editoriale BEN

Nancy Binkin, Paola De Castro,
Carla Faralli, Marina Maggini,
Stefania Salmaso
e-mail: ben@iss.it

SVILUPPO DI UN NUOVO APPROCCIO MOLECOLARE AD ALTA SPECIFICITÀ E SENSIBILITÀ PER LA DIAGNOSI PRECOCE DELLE CANDIDIASI



Silvia Arancia e Flavia De Bernardis

Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ISS

RIASSUNTO - È stato sviluppato un metodo in *Real Time* PCR (reazione polimerasica a catena) per l'identificazione e la quantificazione di *Candida albicans* in campioni biologici utilizzando *primer* selezionati dal gene di una mannoproteina di 65 kDa. Sono stati usati due differenti sistemi: il Sybr Green con l'analisi delle curve di *melting* e la sonda FAM-TAMRA. L'amplificazione è stata altamente specifica per *C. albicans*, non generando cross-reazioni con i DNA estratti da altre specie di *Candida* o *Aspergillo*. La sensibilità in campioni biologici simulati è risultata molto alta (1 genoma) nel siero e nelle urine, mentre nel sangue è stata 10 volte minore. Infine, lo stesso protocollo di *Real Time* PCR è stato utilizzato su sieri di pazienti con candidiasi invasiva.

Parole chiave: campioni biologici, *Candida albicans*, *Real Time* PCR

SUMMARY (*Development of a new molecular high-specificity method for the early detection of candidiasis*) - A method for the detection and quantification of *Candida albicans* in biological samples was developed with the use of Real-Time PCR utilizing CaMP65-specific primers. Two different systems were used for the detection in the Light Cycler platform: the Sybr Green fluorescent dye with melting peak analysis and the 5' nuclease fluorescent-probe detection. The amplification was highly specific for *C. albicans*, providing no cross-reaction on genomic DNA extracted from other *Candida* species or *Aspergillus*. The sensitivity in simulated biological samples was especially high (1 genome) in sera and urine, and in blood samples the limit of detection was higher by ten-fold. Finally, the Real-Time PCR was employed in the sera from patients with invasive candidiasis.

Key words: Biological samples, *Candida albicans*, real time PCR

silvia.arancia@iss.it

Le infezioni causate da *Candida albicans* possono essere classificate in candidiasi superficiali e invasive, differenti tra loro per la risposta immunitaria evocata e la patologia che segue l'infezione. Le candidiasi superficiali comprendono tutta una serie di infezioni che si manifestano con colonizzazioni della pelle e delle superfici mucose. Le infezioni superficiali tendono a essere specifiche e auto-limitanti in individui non immuno-compromessi e pertanto curabili con trattamenti locali. L'immunità mediata dai linfociti T è quella che risponde nel controllo di tali infezioni (1). La forma di candidiasi superficiale più difficile da curare è la Candidiasi Mucocutanea Cronica (CMC), caratterizzata da infezioni ricorrenti e persistenti di pelle, unghie e membrane mucose e dall'indebolimento della funzione dei linfociti T.

Le candidiasi invasive sono caratterizzate dal contagio per contatto di sangue, dalla rapida diffusione nell'organismo e, analogamente alle superficiali, insorgono più frequentemente in pazienti immuno-compromessi. Un'altra forma di candidiasi invasiva è quella disseminata o sistemica, caratterizzata da espansione ematogena di *C. albicans* nei diversi organi. Tra i maggiori fattori di rischio per le candidiasi troviamo: neutropenia, trattamento antibiotico ad ampio spettro, danneggiamento delle mucose orofaringee per il trattamento con farmaci citostatici, uso di cateteri venosi centrali.

L'incidenza di candidiasi sistemiche è in continuo aumento nei pazienti immuno-compromessi (2): in particolare la candidemia si colloca al quarto posto come causa di infezioni ematiche con una percentuale di mortalità maggiore del 50% (3). ▶

Alcuni autori hanno riportato che le infezioni da *Candida* in pazienti leucemici sono aumentate dal 15% al 30% durante gli ultimi 5 anni. Sebbene le candidiasi invasive abbiano un'insorgenza dall'1% all'8% nei pazienti dimessi dagli ospedali, tale percentuale sale fino al 10% nei pazienti ricoverati nei reparti di terapia intensiva, dove *C. albicans* è responsabile del 15% delle infezioni totali. La mortalità legata a candidemia è compresa in un range che va dal 25% al 60% a seconda se si tratti di pazienti dimessi od ospedalizzati.

Vi sono numerose e serie difficoltà per la diagnosi precoce di tali infezioni. Infatti, in molti pazienti l'infezione non determina segni clinici distintivi e dati indicano emocolture negative nel 56% di casi di candidiasi confermate all'autopsia (4). La prognosi è spesso sfavorevole e un precoce trattamento antifungino può essere decisivo (5). È quindi importante la possibilità di eseguire diagnosi precoci e specifiche e poter distinguere le candidiasi invasive dalle colonizzazioni.

Il miglioramento della diagnosi delle candidiasi invasive prevede l'impiego di metodi molecolari che hanno rivoluzionato la diagnosi clinica di molte malattie batteriche e virali.

L'evidenziamento di DNA specifico fungino direttamente in campioni di sangue nelle micosi invasive, mediante l'applicazione della reazione polimerasica a catena (PCR), si pone come metodica alternativa alla tradizionale emocoltura.

Inoltre, differenze in virulenza e suscettibilità agli antimicotici delle varie specie di *Candida* rende l'identificazione a livello di specie importante per la scelta della terapia.

Durante gli ultimi anni diversi studi sono stati effettuati nel Reparto di Micosi superficiali e sistemiche del Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità, per valutare il valore potenziale della metodica PCR per la diagnosi delle candidiasi invasive. Questi studi hanno portato al affinamento delle tecniche per migliorarne la specificità, la sensibilità e l'efficienza.

Un decisivo miglioramento dei risultati ottenuti con i metodi molecolari si è avuto con la messa a punto di una nuova metodica: la *Real Time* PCR o PCR quantitativa. Essa consiste in una reazione di amplificazione che si effettua con uno strumento che altro non è che un termocicizzatore estremamente rapido con un sistema di rilevazione in fluorescenza per l'analisi e la quantificazione. La

fluorescenza emessa è proporzionale alla quantità di DNA generato durante la PCR e viene misurata dallo strumento (durante l'anelizzazione la fluorescina viene eccitata dalla luce emessa dallo strumento e trasferita al fluoroforo accettore). La quantità di DNA fungino si calcola su una curva standard. Il segnale può essere ottenuto mediante vari tipi di fluorescenza. Si possono utilizzare fluorofori intercalanti il doppio filamento di DNA (Sybr Green: in questo modo dopo l'amplificazione si ha una denaturazione e l'analisi della curva di *melting* evidenzia la natura del prodotto amplificato) o sonde di ibridazione (FRET, FAM-TAMRA) o ancora sonde di idrolisi (TaqMan).

Poiché non sono necessarie le procedure di elettroforesi per evidenziare il prodotto amplificato, il tempo per la determinazione viene ridotto (risultati in meno di due ore). I capillari dove viene effettuata la reazione di amplificazione non devono essere riaperti, diminuendo così sensibilmente i rischi di contaminazione e di falsi positivi.

La *Real Time* permette inoltre l'identificazione a livello di specie e anche l'individuazione di mutazioni responsabili per la resistenza agli antimicotici.

In accordo con queste linee di ricerca, è stato descritto un saggio semplice con la *Real Time* PCR usando il sistema *Light Cycler* per l'identificazione della mannoproteina MP65 di *C. albicans*, ed è stato amplificato e analizzato il DNA estratto da altre specie di *Candida* confrontando e analizzando le curve delle temperature di *melting*. Il metodo è risultato essere sensibile e specifico per *C. albicans* e permette anche di quantificare la presenza del fungo in campioni clinici.

In particolare abbiamo usato *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *S. cerevisiae*, *A. fumigatus*, *Escherichia coli*, *Cryptococcus neoformans* e DNA umano. Tutti i lieviti sono stati identificati in accordo con le procedure tassonomiche di routine. I DNA genomici sono stati estratti secondo i protocolli in uso normalmente (6) e risospesi in H₂O per essere poi utilizzati in *Real Time* PCR.

Nei campioni biologici simulati (urine, siero e sangue) inoculati con cellule di *C. albicans* i DNA sono stati estratti usando un kit commerciale e usati come template nelle PCR. La stessa procedura di estrazione è stata usata da 500 µl dei sieri di pazienti con provata candidiasi da *C. albicans*. La reazione di amplificazione è stata

effettuata usando il Sybr Green e monitorando l'emissione della fluorescenza nel canale a 530 nm con lo strumento *Light Cycler 2.0* secondo il protocollo già descritto in altro lavoro (7).

La fluorescenza della sonda FAM-TAMRA-CaMP65 è stata letta a 60 °C nel canale a 530 nm e si sono analizzate le curve ottenute.

Risultati

Identificazione del gene CaMP65 in *Real Time PCR*

Come mostrato nella Figura 1, l'amplificazione del gene di MP65 dava una curva di *melting* a 82 °C per *C. albicans* mentre tutte le altre specie di *Candida*, *E. coli*, *S. cerevisiae*, *C. neoformans* e il DNA umano, non hanno dato alcun segnale di amplificazione. Per aumentare la specificità del metodo, è stata disegnata una sonda oligonucleotidica fluorogena FAM-TAMRA CaMP65 che evidenziava solo i campioni contenenti le cellule di *C. albicans* (Figura 1B) senza dare cross-reazioni con i DNA genomici estratti da altre specie di *Candida* o *Aspergillo*.

La sensibilità della *Real Time PCR* è stata testata su campioni simulati di sangue, siero e urine inoculati con diluizioni scalari di cellule di *C. albicans*. La sensibilità del metodo arrivava approssimativamente a una cellula di *C. albicans* per ogni tubo di reazione in PCR quando applicata ai campioni di urine e siero, dimostrando che questo metodo permette di evidenziare *C. albicans* perfino a livelli di infezione molto bassi (Figura 2). Il limite di rilevazione era 10 volte più alto quando le cellule di *C. albicans* venivano inoculate nel sangue probabilmente per la presenza di fattori inibitori per la PCR come riportato in precedenza (8).

La *Real Time PCR*, eseguita utilizzando la sonda CaMP65, produceva circa la stessa sensibilità del Sybr Green dimostrando che entrambi i metodi potrebbero essere impiegati per l'identificazione e la quantificazione di *C. albicans* in campioni clinici.

Così sono stati testati 8 sieri di pazienti affetti da candidiasi sistemica diagnosticata post-autopsia e come mostrato nella Figura 3 tutti i sieri da pazienti con la candidiasi invasiva erano positivi per la caratteristica T° della curva di *melting* di *C. albicans* (Figura 3).

Conclusioni

In conclusione, nel Reparto si è cercato di migliorare la tecnica molecolare di identificazione con l'ausilio della *Real Time PCR* e, ultimamente, l'impegno si sta rivolgendo anche alla selezione di *primer* in grado di identificare ogni singola specie di *Candida* clinicamente rilevante.

Studi futuri, eseguiti con un maggior numero di campioni seriali da pazienti con candidiasi invasiva e appropriati controlli, potrebbero validare le potenzialità del metodo descritto per la sua applicazione nella diagnosi clinica. ■

Riferimenti bibliografici

1. Jones-Carson J, Vazquez-Torres A, Warner T, et al. Disparate requirement for T cells in resistance to mucosal and acute systemic candidiasis. *Infect Immun* 2000;68(4):2363-5.
2. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995;20:1526-30.
3. Meunier R, Aoun A, Bitar N. Candidemia in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 1992;14(Suppl. 1):S120-5.

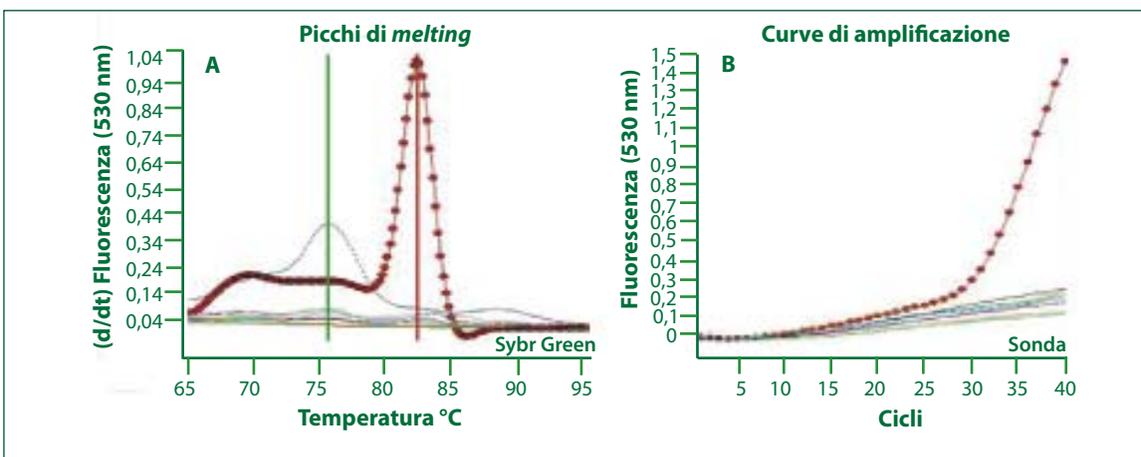


Figura 1 - Rilevamento del gene MP65 di *C. albicans* in *Real Time PCR*

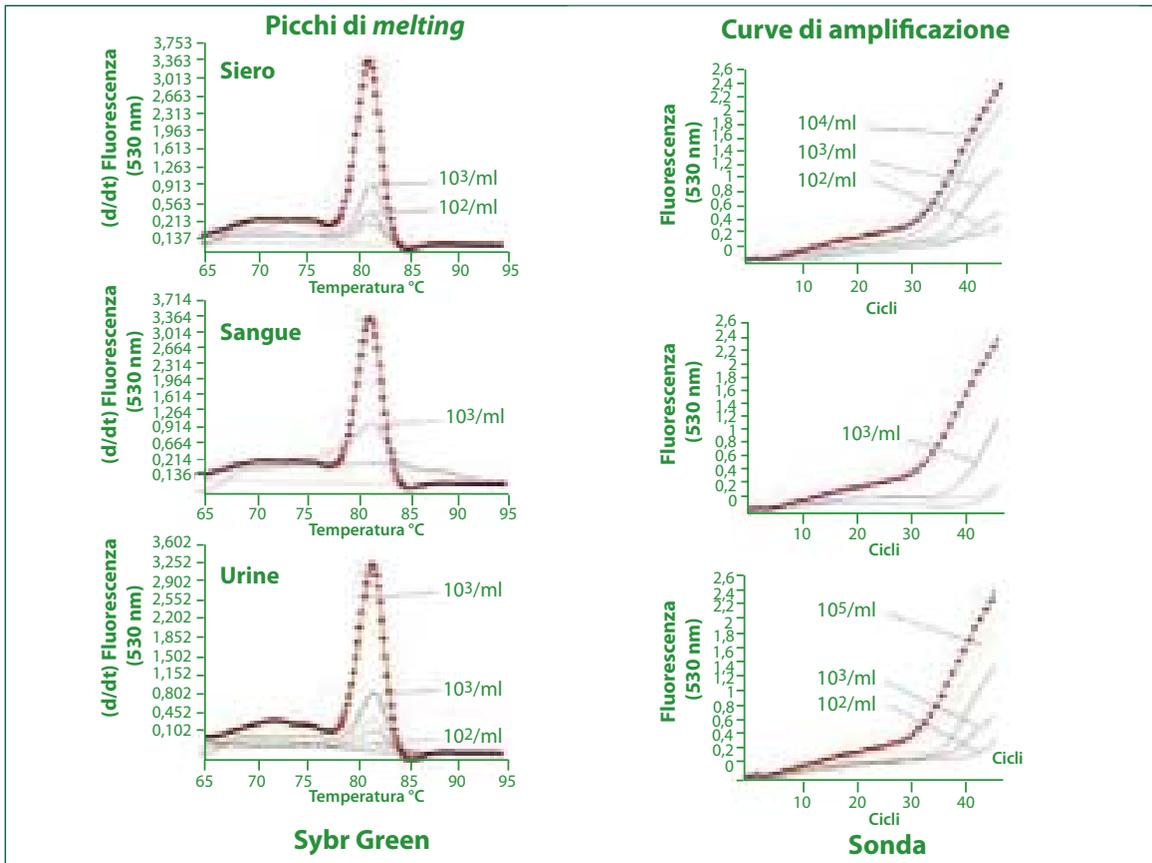


Figura 2 - Sensività della Real Time PCR basata sull'amplificazione del gene CaMP65 in campioni biologici simulati

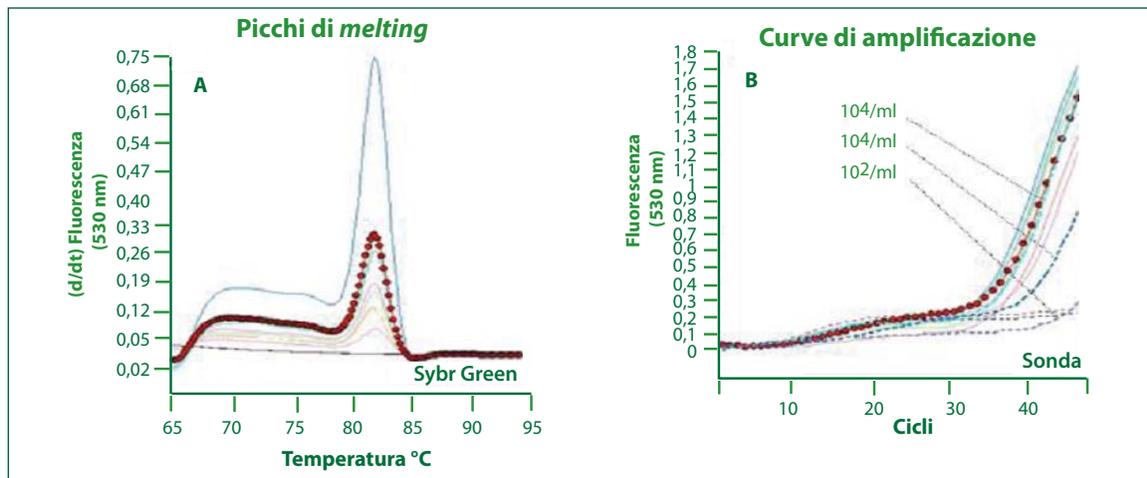


Figura 3 - Rilevamento in Real Time PCR del DNA di *C. albicans* in campioni clinici

4. Dupont B. Clinical manifestations and management of candidosis in the compromised patient. In: Warlock DW, Richardson MD (Ed). *Fungal infection in the compromised patient*. 2nd ed. Chichester UK: Wiley; 1991. p. 55-83.
5. Walsh TJ, Chanock SJ. Diagnosis of invasive fungal infections: advances in non culture systems. *Curr Clin Top Infect Dis* 1998;18:101-53.
6. Arancia S, Sandini S, Cassone A, et al. Construction and use of PCR primers from a 65kDa mannoprotein gene for identification of *C. albicans*. *Mol Cell Probes* 2004;18:171-5.
7. Maaroufi Y, Ahariz N, Husson M, et al. Comparison of different methods of isolation of DNA of commonly encountered *Candida* species and its quantitation by using a real-time PCR-based assay. *J Clin Microbiol* 2004;42(7):3159-63.
8. Arancia S, Carattoli A, La Valle R, et al. Use of 65kDa mannoprotein gene primers in real time PCR identification of *Candida albicans* in biological samples. *Mol Cell Probes* 2006;20(5):263-8.

IL RUOLO DELL'ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ NEL COORDINAMENTO DELLA RICERCA SUL CANCRO E NELLO SVILUPPO DI INFRASTRUTTURE



Franca Moretti, Maria Ferrantini e Filippo Belardelli
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS

RIASSUNTO - L'Istituto Superiore di Sanità, nella sua funzione di coordinatore di "Alleanza Contro il Cancro" (ACC) relativamente all'attuazione dei quattro Programmi indicati dal DM 21 luglio 2006, art. 3, nel contesto del Programma Straordinario Oncologia lanciato dal Ministero della Salute, ha organizzato l'8 ottobre 2007 il convegno "La rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali del Programma Straordinario Oncologia 2006". Tale evento è stato realizzato allo scopo di illustrare ai membri di ACC gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) oncologici, le attività finanziate per il raggiungimento degli obiettivi indicati nell'art. 3.

Parole chiave: ISS per ACC, oncologia, programmi nazionali, collaborazioni internazionali

SUMMARY (*The Istituto Superiore di Sanità as coordinator of research on cancer and infrastructure development*) - On October 8th 2007, the Istituto Superiore di Sanità, as coordinator of "Alleanza Contro il Cancro" for the implementation of four Programmes established with the Ministerial Decree 21 July 2006, article no. 3 in the framework of the National Cancer Plan launched by the Italian Ministry of Health, organized the meeting "La rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali del Programma Straordinario Oncologia 2006". The meeting was realized with the aim of illustrating the funded activities in order to achieve the goals indicated in the above article no. 3.

Key words: ISS for ACC, oncology, national programmes, international collaboration franca.moretti@iss.it

L'8 ottobre 2007 si è svolto presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il convegno "La rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali del Programma Straordinario Oncologia 2006 (DM 21 luglio 2006, art. 3 - ISS per ACC)".

L'organizzazione di tale evento si inserisce nel contesto di una serie di iniziative intraprese dall'ISS in virtù della sua funzione di coordinatore dell'attività di Alleanza Contro il Cancro (ACC), l'associazione senza scopo di lucro creata nel 2002 dal Ministero della Salute, che rappresenta la rete degli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) oncologici. Tale ruolo è stato assegnato all'ISS tramite il DM 21 luglio 2006, art. 3, decreto con il quale il Ministero della Salute ha lanciato il "Programma straordinario oncologico a carattere nazionale per l'anno 2006".

L'articolo 3 intitolato "Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali" stabilisce l'assegnazione all'ISS di 30 milioni di euro per attuare, nel settore dell'oncologia e nel contesto di ACC, quattro Programmi che hanno le finalità di seguito descritte.

Programma 1: Riduzione delle disparità nell'accesso dei pazienti ai mezzi diagnostici e alle terapie

A tale Programma sono stati assegnati 4 milioni di euro. Esso si prefigge di predisporre gli strumenti necessari per: migliorare la qualità della vita dei pazienti, mediante il coinvolgimento di competenze epidemiologiche, cliniche e assistenziali; attuare modelli organizzativi più adatti di quelli attuali alla gestione del paziente oncologico anziano; migliorare la comunicazione tra ricercatori, medici oncologi, pazienti e società in generale, soprattutto riguardo alle nuove terapie sperimentali.

Quest'ultimo obiettivo verrà realizzato attraverso la costruzione di un modello unitario di struttura informativa diffuso in tutto il territorio nazionale, a partire dalle realtà già operanti nell'ambito della comunicazione in oncologia. Inoltre verrà realizzato, in collaborazione con gli IRCCS, un "Telefono Verde" presso l'ISS in grado di informare e orientare i cittadini su prevenzione, diagnosi e terapia dei tumori. La comunicazione ai pazienti verrà altresì potenziata attraverso la realizzazione del portale di ACC in collaborazione con l'ISS. ▶

Programma 2: Integrazione delle attività di ricerca attraverso la costruzione di strutture e reti di collaborazione interistituzionali

Esso intende realizzare, con un finanziamento di 5,2 milioni di euro, alcune reti nazionali ritenute prioritarie per lo sviluppo dell'innovazione e della ricerca in oncologia.

In particolare, sono state considerate prioritarie quelle reti nazionali funzionali a facilitare il lavoro degli IRCCS oncologici e a favorire la realizzazione e l'integrazione di reti regionali e interregionali che possano svilupparsi nel contesto di una progettualità europea (Programma 4), con particolare riferimento alla partecipazione a progetti di coordinamento europeo (ERA-NET) e a quanto proposto dal Forum Strategico Europeo sulle Infrastrutture di Ricerca (European Strategy Forum on Research Infrastructures-ESFRI) nell'ambito del 7° Programma Quadro di Ricerca e Sviluppo Tecnologico della Commissione Europea (Figura 1). Le reti nazionali, la cui realizzazione è stata ritenuta prioritaria da ACC, sono illustrate di seguito.

Il progetto "Rete nazionale biobanche per l'oncologia" è motivato dall'importanza delle biobanche come risorsa essenziale per identificare le basi molecolari delle malattie e i nuovi bersagli per i farmaci. Esso risponde alla necessità, internazionalmente riconosciuta, di utilizzare le infrastrutture esistenti per assicurare l'armonizzazione, la standardizzazione e l'integrazione delle

risorse di singole istituzioni in una infrastruttura di ricerca nazionale, nel rispetto del principio di sussidiarietà con le regioni.

Il notevole ritardo e l'inefficienza che si registrano in Italia nel processo di trasferimento dei risultati della ricerca in sperimentazioni cliniche di terapie avanzate hanno motivato la creazione della "Rete nazionale per studi clinici e di strutture GMP per le bioterapie dei tumori". Obiettivo generale della Rete sarà la realizzazione di attività e infrastrutture a supporto della ricerca clinica nel settore delle bioterapie e dell'immunoterapia dei tumori, ivi inclusa la facilitazione all'accesso a laboratori in grado di preparare farmaci biologici in condizioni di cGMP (*current Good Manufacturing Practice*) come richiesto dalle Direttive europee (2001/20/EC, 2003/94/EC, 2005/28/EC). Tale esigenza appare particolarmente urgente per i prodotti medicinali avanzati basati su cellule che sono somministrate al paziente in seguito a una manipolazione *ex vivo*.

La Rete nazionale "Progetto START" (Stato dell'Arte in Oncologia) si propone di estendere l'esperienza di START, un programma già avviato di definizione e diffusione dello stato dell'arte del trattamento oncologico e disponibile come ipertesto accessibile liberamente (<http://www.startoncology.net>). START, proponendosi di rappresentare lo stato dell'arte della diagnosi e del trattamento oncologico filtrato attraverso un consenso europeo, potrà costituire un ser-

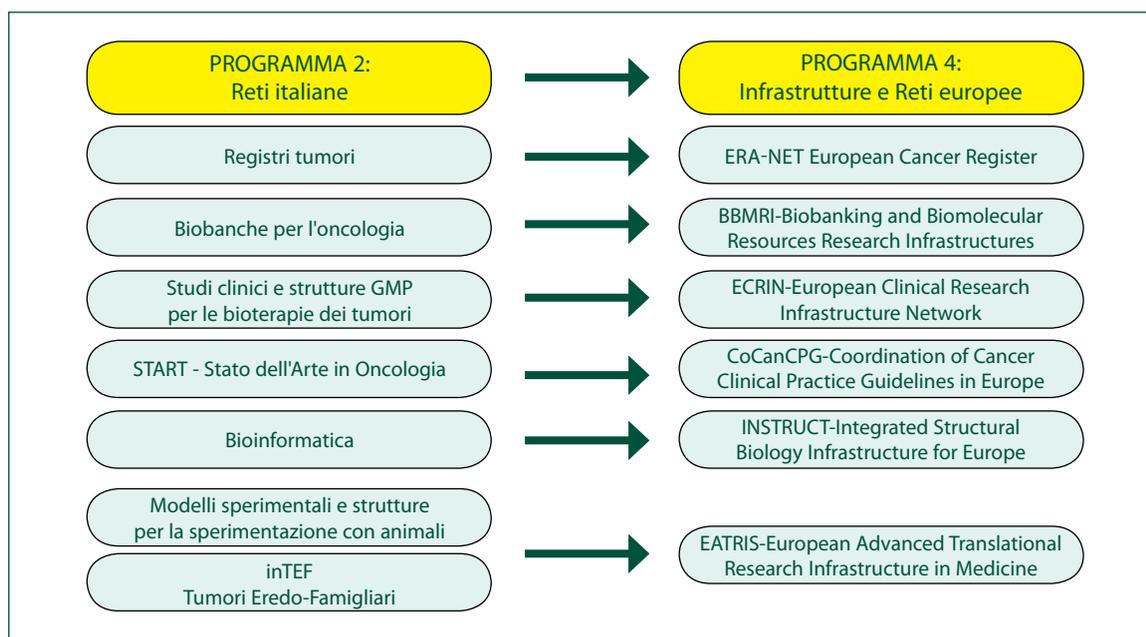


Figura 1 - Parallelismo tra reti nazionali e processi di integrazione europea

vizio reso dagli IRCCS al Servizio Sanitario Nazionale. Infatti, sulla base di START potranno essere prodotte linee guida per la pratica clinica rivolte specificamente alla comunità medica italiana.

La "Rete nazionale dei registri tumori: indicatori e controllo del cancro in Italia" intende approntare su scala nazionale gli strumenti fondamentali, i registri tumori, per raccogliere, analizzare e diffondere gli indicatori di frequenza (mortalità, incidenza e prevalenza) ed esito (sopravvivenza) dei tumori. Questi indicatori epidemiologici sono indispensabili per valutare l'impatto degli interventi di prevenzione primaria e secondaria, e attuare la sorveglianza oncologica della popolazione.

La realizzazione della Rete appare necessaria considerando che in Italia esistono al momento poco più di 20 registri che interessano una popolazione di circa 15 milioni di abitanti, pari al 26% della popolazione italiana residente.

La "Rete nazionale su modelli sperimentali e strutture per la sperimentazione con animali" si propone di gettare le basi per definire e consolidare una rete scientifica e tecnologica nazionale proiettata a livello internazionale e orientata alla ricerca traslazionale in oncologia, finalizzata soprattutto alla messa a punto di modelli sperimentali, in particolare animali, utili allo sviluppo di metodi per la diagnosi, la terapia basata su nuovi farmaci e nuove strategie, e il monitoraggio clinico dei tumori. Tale rete potrebbe inoltre posizionarsi come un'efficace risorsa interdisciplinare e nazionale per la valutazione tecnologica delle strumentazioni biomediche che fanno uso di nuovi materiali per la diagnosi e la terapia.

L'esigenza della realizzazione della "Rete inTEF" (Network nazionale italiano Tumori-Eredo-Famigliari: creazione di strumenti operativi condivisi per l'assistenza e la ricerca), nasce dalla stima che circa il 5-10% di tutti i tumori sono associati a mutazioni geniche costitutive che identificano soggetti ad aumentato rischio di cancro da indirizzare a programmi mirati di sorveglianza e/o prevenzione. La Rete inTEF si propone di realizzare e di mettere a disposizione risorse informatiche che consentano di ottimizzare sia le procedure utilizzate negli IRCCS per la consulenza genetica oncologica e per l'esecuzione dei test genetici, sia i protocolli di prevenzione primaria e secondaria (con ricorso alle più avanzate tecniche

di *imaging*) e terapeutici, attraverso l'integrazione delle conoscenze scientifiche sviluppate dagli stessi IRCCS e dalla comunità scientifica internazionale. Particolare attenzione sarà dedicata a programmi di sorveglianza mediante *imaging*, grazie all'integrazione in un network nazionale di una rete di centri con documentata esperienza nello screening senologico con mammografia, ecografia e risonanza magnetica a contrasto dinamico, nelle donne ad alto rischio genetico-famigliare di tumore mammario.

L'esigenza di allestire la "Rete Nazionale di Bioinformatica Oncologica (RNBIO)" nasce dalla constatazione che la ricerca biomedica dipenderà sempre più dall'analisi *in-silico* delle informazioni disponibili, sia per l'enorme quantità di dati, sia per l'eterogeneità dei sistemi informativi e la distribuzione delle informazioni sulla rete Internet. È inoltre necessario integrare le informazioni cliniche dei pazienti oncologici con la caratterizzazione genomica individuale per orientare la clinica alla medicina personalizzata. Le attività della Rete saranno finalizzate a: valorizzazione delle competenze e degli strumenti/servizi sviluppati e mantenuti dagli IRCCS in supporto all'oncologia clinica e sperimentale; sviluppo di nuovi strumenti bioinformatici e promozione del loro uso, anche attraverso una specifica formazione; sviluppo di collaborazioni con gestori di servizi di *high performance computing* e infrastrutture di rete avanzate (*Grid computing*).

La "Rete nazionale telepatologia (TESEO)" intende proseguire l'esperienza iniziata con il progetto nazionale TESEO, lanciato nel 2002 allo scopo di promuovere servizi di telepatologia mediante la realizzazione di una rete tra dipartimenti di anatomia patologica degli IRCCS oncologici nazionali.

Il sistema della telepatologia permette la condivisione tra postazioni distanti di immagini istopatologiche utilizzabili a fini diagnostici e di classificazione delle neoplasie, e anche a fini scientifici, didattici e formativi. Obiettivo principale della Rete è di armonizzare e integrare le infrastrutture esistenti sul territorio nazionale, per sostenere un'infrastruttura di assistenza e di ricerca nazionale che, nel rispetto del principio di sussidiarietà con le regioni, possa offrire agli anatomo-patologi e agli oncologi italiani un modello da esportare a livello europeo. ►

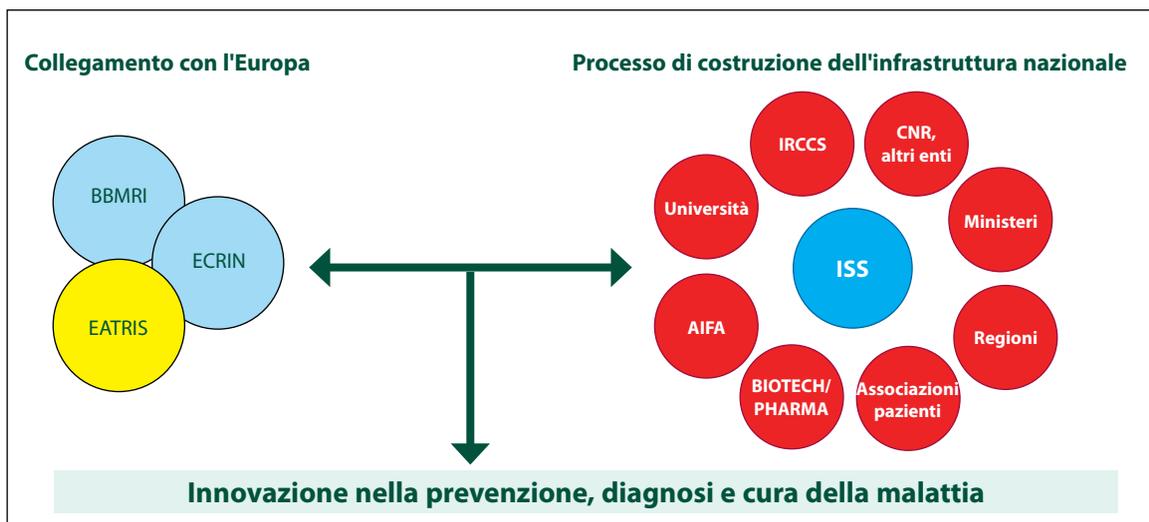


Figura 2 - Ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità nel processo d'integrazione delle reti nazionali nella costruzione delle grandi infrastrutture europee nell'area biomedica

La "Rete nazionale per la cura e la ricerca dei sarcomi muscoloscheletrici" avrà come obiettivi: consolidare una rete nazionale di istituti specificamente dedicati al trattamento multidisciplinare dei sarcomi dell'apparato muscoloscheletrico e delle neoplasie rare (2-3 nuovi casi/100.000 abitanti l'anno) caratterizzate da un'estrema varietà di istotipi; definire protocolli di ricerca clinica specifici per istotipo, stadio di malattia e altre caratteristiche neoplasia-specifiche; creare una struttura di supporto tecnico-organizzativo ai protocolli clinici realizzati nell'ambito della Rete.

Programma 3: Trasferimento delle conoscenze allo sviluppo di interventi volti a prevenire, diagnosticare e trattare il cancro (trial nazionali in terapie innovative e in prevenzione, e in terapie non d'interesse industriale in collaborazione con AIFA)

Il Programma ha lo scopo di promuovere, grazie a un finanziamento dedicato di 16.000.000 di euro, lo sviluppo di terapie innovative in oncologia. Ciò è particolarmente importante per l'Italia, dove il numero di studi clinici di fase I che vengono avviati ogni anno è sensibilmente inferiore rispetto ad altri Paesi avanzati. Finalità del Programma 3 è la promozione del trasferimento alla clinica dei risultati della ricerca di base e pre-clinica, con particolare riferimento alla identificazione di marcatori biologici e molecolari di predizione della risposta alle nuove terapie, e la realizzazione di studi clinici di fase I e I-II su nuovi farmaci cellulari e molecolari e su terapie oncologiche innovative.

Programma 4: Promozione della collaborazione internazionale con particolare riferimento a quella europea

Questo Programma, al quale è stato assegnato un finanziamento di 3,2 milioni di euro, ha come obiettivo principale quello di promuovere il processo di internazionalizzazione delle Reti individuate nel Programma 2 (Figura 1). Ciò allo scopo di potenziare il trasferimento di competenze eccellenti verso programmi transnazionali e aumentare l'attrattiva dei nostri Centri d'eccellenza tanto per l'industria quanto per i ricercatori che operano all'estero. Il Programma 4 intende inoltre favorire la mobilità in uscita e in entrata dei giovani ricercatori mediante attività di *Education & Training*.

Con particolare riguardo agli obiettivi del Programma 2 e del Programma 4, è da notare l'importante ruolo che l'ISS può svolgere, coinvolgendo i vari attori nel processo nazionale necessario per il consolidamento o la creazione di reti nazionali nella biomedicina e per il loro collegamento con i processi di coordinamento e integrazione europei (Figura 2). Infatti, l'ISS ha recentemente ricevuto dal Ministero dell'Università e della Ricerca, di concerto con il Ministero della Salute, il mandato di realizzare un'autorevole partecipazione italiana alla fase preparatoria per la creazione di tre infrastrutture europee principali per la ricerca biomedica: EATRIS (European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine), ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network) e BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructures). ■

Nello specchio della stampa

a cura di Daniela De Vecchis e Franca Romani

Ufficio Stampa, ISS



Sclerosi multipla: tutta colpa di un virus

Prima era solo un'ipotesi. Ora c'è la certezza che esiste una correlazione tra infezioni virali e sclerosi multipla, e che sia un virus specifico, ovvero il virus di Epstein-Barr, a indurre la malattia. Autori della scoperta i ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità che, coordinati da Francesca Aloisi (Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze), hanno portato avanti, col sostegno della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, una ricerca pubblicata questo mese sull'importante *The Journal of Experimental Medicine*.

Il Presidente dell'ISS, Enrico Garaci, ha espresso enorme soddisfazione per il risultato raggiunto, grazie al quale ha detto: "per la prima volta potremo da oggi valutare meglio sia le terapie disponibili, sia eventuali strategie di prevenzione". Il virus è stato trovato nelle placche di demielinizzazione di tutti i 22 casi analizzati, qui trasportato dai linfociti B, cellule responsabili della produzione

di anticorpi. "Queste cellule - ha spiegato Francesca Aloisi - riescono ad attraversare la barriera emato-encefalica che circonda e protegge il tessuto nervoso; una volta penetrati, i linfociti B infettati si espandono costituendo una riserva occulta di virus. La risposta infiammatoria cronica responsabile della formazione delle placche di demielinizzazione e dei deficit neurologici viene generata proprio nel tentativo, da parte del sistema immunitario, di eliminare il virus dal sistema nervoso centrale". La stessa spiegazione, con maggiori approfondimenti, è stata data da Francesca Aloisi e da Enrico Garaci nei numerosi servizi di approfondimento televisivi dedicati all'argomento nei giorni successivi alla pubblicazione della scoperta. Oltre alle radio e tv, non sono certo mancati gli articoli della stampa locale e nazionale, di cui riportiamo il più importante apparso su *Il Corriere della Sera* l'8 novembre 2007.

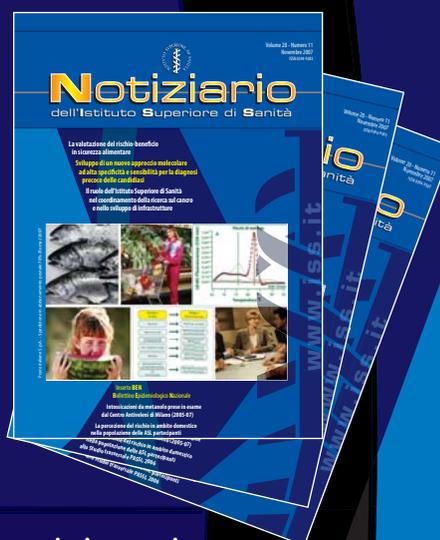
CORRIERE DELLA SERA

Virus mononucleosi e sclerosi multipla

8 novembre 2007

Novità importanti per la ricerca sulla sclerosi multipla, una patologia che colpisce in Italia 80 abitanti su 100 mila: la prima causa scatenante della malattia potrebbe essere un virus molto diffuso, quello di Epstein Barr, che provoca la mononucleosi. È la conclusione a cui è giunta una ricerca condotta dal Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze dell'Istituto Superiore di Sanità, pubblicata oggi sulla rivista scientifica americana *The Journal of Experimental Medicine*. Lo studio, condotto su materiale prelevato durante l'autopsia di 22 persone affette dalla malattia, ha mostrato la relazione tra la presenza del virus e la risposta infiammatoria nelle lesioni neurologiche tipiche di questa malattia. «Si tratta di un risultato straordinario - afferma Enrico Garaci, Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità - Per la prima volta l'osservazione di un virus nel cervello di pazienti affetti da sclerosi multipla permette di spiegare contemporaneamente le caratteristiche e i meccanismi della malattia. Ciò significa che da oggi potremo valutare meglio sia le terapie attualmente disponibili sia eventuali strategie di prevenzione. Attualmente questa ricerca è finanziata nell'ambito del Sesto Programma Quadro dell'Unione Europea - continua Garaci - e l'importanza dei risultati raggiunti, oltre a confermare di avere giustamente indirizzato le nostre risorse, ci

stimola a continuare a dedicare energie importanti in questa direzione». «Da tempo, infatti - spiega Francesca Aloisi, coordinatrice della ricerca svolta insieme a Barbara Serafini - si ipotizzava una correlazione tra infezioni virali e la sclerosi multipla; tuttavia, abbiamo dimostrato per la prima volta che il virus di Epstein-Barr è presente nelle placche di demielinizzazione di tutti i casi analizzati e promuove la risposta infiammatoria responsabile del danno cerebrale. Gli studi epidemiologici precedenti indicavano una possibile associazione tra agente virale e malattia, ma ciò che oggi emerge è con quale meccanismo il virus induce la malattia». Il virus, secondo la ricerca, sarebbe trasportato nel sistema nervoso centrale dai linfociti B, cellule responsabili della produzione di anticorpi. «Queste cellule - spiega Aloisi - riescono ad attraversare la barriera emato-encefalica che circonda e protegge il tessuto nervoso; una volta penetrati nel sistema nervoso centrale, i linfociti B infettati si espandono costituendo una riserva occulta di virus. La risposta infiammatoria cronica responsabile della formazione delle placche di demielinizzazione e dei deficit neurologici - conclude la ricercatrice - viene generata proprio nel tentativo, da parte del sistema immunitario, di eliminare il virus dal sistema nervoso centrale». È più chiara, dunque, l'interazione tra il virus della mononucleosi e la sclerosi multipla, anche se Garaci tiene a smorzare gli allarmismi: «Gli ammalati di sclerosi hanno il virus della mononucleosi, magari in forma latente, ma ovviamente questo non vale per il contrario. E il virus da solo non basta a provocare la sclerosi: occorre anche una predisposizione dell'individuo, hanno un ruolo importante i fattori genetici».



Nei prossimi numeri:

Epidemiologia della malaria in Italia
Infezioni da *Escherichia coli* in pazienti del Registro della SEU pediatrica
Uno strumento di Database Management System in sanità pubblica

Istituto Superiore di Sanità

Presidente: Enrico Garaci

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

a cura del Settore Attività Editoriali