**CONVENZIONE TRA DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE DELL'UNIVERSITA' DEL PIEMONTE ORIENTALE "A. AVOGADRO"- E ASUR MARCHE AV2 – ANCONA - NELL'AMBITO DEL "PROGETTO AMIANTO"**

L'anno 2014, il giorno 24 del mese di Febbraio

**PREMESSO CHE**

- l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ha approvato, nell'ambito del più generale 'Progetto Amianto', il Progetto "Studi sull'evoluzione nel tempo del rischio di patologia da amianto tra gli ex-esposti e sui modificatori su base genetica del rischio di mesotelioma" finalizzato ad indagare alcuni aspetti del rischio di patologia conseguente ad esposizione ad amianto ed ha incaricato Il Dipartimento di Medicina Traslazionale dell'Università Amedeo Avogadro del Piemonte Orientale, di seguito denominato DMT, al suo svolgimento (Allegato 1) ;
- Responsabili scientifici del Progetto "Studi sull'evoluzione nel tempo del rischio di patologia da amianto tra gli ex-esposti e sui modificatori su base genetica del rischio di mesotelioma" sono la Prof.ssa Loredana Musmeci per ISS ed il Prof. Corrado Magnani per DMT;
- Nell'ambito del progetto di cui sopra è previsto lo svolgimento di un progetto di ricerca epidemiologica "Il rischio di patologia amianto-correlata dopo la cessazione dell'esposizione", che consiste nella costituzione e nell'analisi Epidemiologica e Statistica del Pool delle coorti italiane di esposti ad amianto, per brevità indicato come PROGETTO COORTI con l'obiettivo di indagare con adeguata potenza statistica l'andamento del rischio di neoplasia dopo oltre 40 anni dall'inizio dell'esposizione, l'andamento del rischio di neoplasia dopo la cessazione dell'esposizione ed altri aspetti connessi, secondo quanto previsto dall'allegato 2 al presente atto;
- Per la realizzazione delle attività di cui al PROGETTO COORTI, nella ripartizione del finanziamento concesso da ISS su fondi erogati dal Ministero della Salute, è disponibile un finanziamento totale di Euro 100.000,00 (centomila/00), con cui DMT dovrà provvedere alle spese di coordinamento ed analisi dei dati dello studio pooled, nonché contribuire alle spese sostenute dai centri collaboranti per la partecipazione al progetto ed all'eventuale aggiornamento dei dati.
- Nel PROGETTO COORTI è prevista la partecipazione dell' Azienda ASUR MARCHE AV2 – ANCONA,
- Il progetto di ricerca è stato approvato dal Comitato Etico dell'AOU Maggiore della Carità di Novara il 12 Luglio 2013.
- Il progetto di ricerca rientra nelle finalità indicate dal Garante per la Protezione dei Dati Personali all'Autorizzazione n. 9/2012 - Autorizzazione generale al trattamento dei dati personali effettuato per scopi di ricerca scientifica (Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 3 del 4 gennaio 2013).

**TRA**

Il Dipartimento di Medicina Traslazionale dell'Università 'Amedeo Avogadro' del Piemonte Orientale, di seguito denominato DMT, con sede in Novara, Via Solaroli 17, CAP 28100, CF 94021400026 – P. IVA 01943490027, nella persona del proprio rappresentante legale Professoressa Fabiola Sinigaglia, domiciliato, per la carica e ai fini del presente atto, presso la sede legale del DMT

**E**

ASUR Marche AV2 – Ancona di seguito denominata ENTE, codice fiscale/ P. Iva 02175860424 con sede legale in Via Caduti del Lavoro, 40 – 60100 Ancona, rappresentata ai fini della presente convenzione dal Dr. Giovanni Stroppa Direttore Area Vasta 2 domiciliato, per la carica e ai fini del presente atto, presso la sede ASUR AV2 di via Turati, 51 – 60044 Fabriano.

**SI CONVIENE E STIPULA**

**Art. 1 (Premesse)**

Le premesse costituiscono parte integrante e sostanziale della presente convenzione.

**Art. 2 (Oggetto)**

La presente convenzione disciplina gli aspetti operativi ed economici della collaborazione tra ENTE e DMT per le attività previste dal PROGETTO COORTI, al fine della sua complessiva attuazione secondo quanto riportato nell'allegato progettuale (Allegato 2).

**Art. 3 (Responsabili)**

1. Responsabile delle attività per il CONTRAENTE è: Dott. Aldo Pettinari Direttore del Servizio Prevenzione e Sicurezza degli Ambienti di Lavoro – Sede di Senigallia; Responsabile delle attività per DMT è il Prof Corrado Magnani, Professore Associato di Statistica Medica.
2. Le Parti si impegnano a comunicare sollecitamente alla Controparte l'eventuale nomina di differenti responsabili di convenzione in sostituzione dei sopra indicati.

**Art. 4 (Durata)**

1. La presente convenzione ha validità dalla stipula ed avrà la medesima scadenza di cui all'Accordo tra Ministero della Salute e DMT (art. 2), il 31.12.2014.
2. Tale durata potrà essere prorogata in modo automatico nel caso di eventuale proroga dell' Accordo tra Ministero della Salute e DMT; in tale caso il responsabile scientifico presso DMT comunicherà tempestivamente la variazione; l'eventuale proroga non costituisce motivo di maggiorazione del finanziamento.

**Art. 5 (Verifiche e relazioni sull'attività)**

1. Al fine di verificare il regolare svolgimento delle attività di cui al punto 3 dell'art. 2, il CONTRAENTE alla scadenza di ogni semestre trasmette a DMT un rapporto tecnico e contabile.
2. Le parti possono concordare variazioni delle attività che si rendessero necessarie per il conseguimento degli obiettivi del PROGETTO COORTI.
3. Entro trenta giorni dalla scadenza della convenzione l'ENTE trasmette un rapporto tecnico ed una rendicontazione contabile finali su tutta l'attività svolta nel periodo di durata della convenzione stessa.

**Art. 6 (Uso degli elaborati)**

1. Sono applicate le disposizioni previste dall'art. 6 (Pubblicazioni e risultati della ricerca) della convenzione sottoscritta tra ISS e DMT, in particolare per quanto riguarda il contributo dell'ISS;
2. Finalità del progetto è produzione e la diffusione di conoscenze scientifiche, che saranno pubblicate secondo i) i consueti canali di diffusione dei risultati delle ricerche scientifiche, in particolare riviste scientifiche indicizzate; ii) report per gli organi istituzionali e iii) sintesi per diffusione non specialistica.
3. La partecipazione al progetto sarà riconosciuta ai centri partecipanti nell'elenco degli autori e delle istituzioni coinvolte, secondo accordi che saranno presi all'inizio delle attività del progetto.

**Art. 7 (Modalità e termini di erogazione di contributi per l'attività)**

1. Per disposizioni ricevute da ISS, il finanziamento non può essere utilizzato per erogazione diretta di contributi finanziari ai centri partecipanti;
2. DMT garantisce all'ENTE il rimborso delle spese di viaggio per la partecipazione alle attività connesse allo studio, incluse riunioni e raccolta dati, entro il massimo di € 1000. Eventuali spese per ragioni diverse (incluse quelle per la partecipazione a congressi) dovranno essere precedentemente autorizzate dal Responsabile delle attività per DMT.

**Art. 8 (Recesso unilaterale)**

Ad ognuna della parti della presente convenzione, ai sensi dell'art.1373 c.c., è attribuita la facoltà di recedere dal contratto e tale facoltà può essere esercitata finché il contratto stesso non abbia avuto un principio di esecuzione.

**Art. 9 (Risoluzione)**

La presente convenzione potrà essere risolta in ogni momento qualora uno dei contraenti dichiari l'impossibilità di proseguire le attività previste, da comunicarsi con preavviso di almeno due mesi per mezzo di lettera raccomandata con ricevuta di ritorno.

**Art. 10 (Proprietà dei dati e riservatezza)**

1. L'ENTE provvede entro 10 giorni alla sottomissione dello studio al proprio comitato etico.
2. L'attività progettuale prevede l'invio dall'ENTE a DMT dei dati individuali dei componenti la coorte, secondo le specifiche indicate nell'allegato progettuale.
3. I dati personali sono trasmessi come dati anonimi, identificati con un codice al solo fine di controlli di qualità, che dovranno essere effettuati dall'ENTE su indicazione di DMT.
4. Nel caso le attività svolte da DMT includano l'aggiornamento del follow-up, la trasmissione dei dati sarà regolata da un addendo alla presente convenzione, dovendosi trattare di dati nominativi.
5. La parti dichiarano reciprocamente di essere informate che i "dati personali" forniti, anche verbalmente, per l'attività prevista dalla convenzione o comunque raccolti in conseguenza e nel corso dell'esecuzione della presente convenzione, vengono trattati esclusivamente per le finalità della convenzione, mediante consultazione, elaborazione, interconnessione, raffronto con altri dati e/o ogni ulteriore elaborazione manuale e/o automatizzata e inoltre, per fini statistici, con esclusivo trattamento dei dati in forma anonima, senza trasmissione a soggetti terzi.
6. Titolari del trattamento per quanto concerne il presente articolo, e per gli aspetti di rispettiva competenza in relazione all'esecuzione della ricerca, sono le parti come sopra individuate, denominate e domiciliate.

**Art. 11 (Controversie)**

1. Qualsiasi divergenza sull'interpretazione o sull'esecuzione della presente convenzione, che non si potesse definire in via amministrativa, sarà di competenza del Tribunale di Novara.

La presente Convenzione composta di 11 articoli è esente dalla registrazione, salvo in caso d'uso, ai sensi del D.P.R. 26/4/86 N.131 titolo 1 - art. 5 e successive modificazioni.

Le eventuali spese di bollo sono ad esclusivo carico della parte richiedente la registrazione.
Letto, approvato e sottoscritto.

Il Direttore del Dipartimento di Medicina Traslazionale dell'Università Amedeo Avogadro del Piemonte Orientale, Novara

Prof.ssa Fabiola Sinigaglia

Il Direttore ASUR MARCHE AV2 - Ancona

Dr. Giovanni Stroppa

Istituto Superiore di Sanità

**ACCORDO DI COLLABORAZIONE**
**PER LA REALIZZAZIONE DEL PROGETTO**
**"Studi sull'evoluzione nel tempo del rischio di patologia da amianto tra gli ex-esposti e sui modificatori su base genetica del rischio di mesotelioma"**

**tra**

**L'Istituto Superiore di Sanità,** di seguito denominato "ISS" - codice fiscale 80211730587 con sede in Roma, Viale Regina Elena 299, cap 00161 rappresentato per la stipula del presente atto dal Direttore degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche, Dott.ssa Rosa Maria Martoccia

**E**

**Dipartimento di Medicina Translazionale, Università "Amedeo Avogadro" del Piemonte Orientale,** di seguito denominato "Dipartimento" - codice fiscale 94021400026 P.IVA 01943490027 con sede in Novara, Via Solaroli n. 17, cap. 28100 rappresentato per la stipula del presente atto dal Direttore del Dipartimento, Prof.ssa Fabiola Sinigaglia

**PREMESSO CHE:**

a) l'Istituto Superiore di Sanità per la realizzazione del progetto "Studi sull'evoluzione nel tempo del rischio di patologia da amianto tra gli ex-esposti e sui modificatori su base genetica del rischio di mesotelioma" ritiene opportuno avvalersi della collaborazione del Dipartimento di Medicina Translazionale dell'Università "Amedeo Avogadro" del Piemonte Orientale .
b) in considerazione di quanto premesso è intento delle Parti addivenire alla sottoscrizione di un accordo che disciplini i termini principali di una collaborazione su specifico progetto

**SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE:**

**Articolo 1**
(Oggetto)

Oggetto della presente convenzione è la collaborazione tra ISS e Dipartimento che, nel quadro delle rispettive competenze, e tenuto conto degli obiettivi di cui alle premesse, concordano di porre in essere congiuntamente ogni azione necessaria alla realizzazione delle attività di "Studi sull'evoluzione nel tempo del rischio di patologia da amianto tra gli ex-esposti e sui modificatori su base genetica del rischio di mesotelioma", cosi come riportato nell'allegato tecnico che è parte integrante del presente atto.

**Articolo 2**
(Durata)

Le attività disciplinate dal presente atto decorrono dalla sottoscrizione del presente atto da entrambe le parti e avranno scadenza il 31.12.2014 .

**Articolo 3**
(Contributo)

Il finanziamento assegnato pari ad Euro 250.000,00 (duecentocinquantamila/00), subordinatamente alla disponibilità dei fondi nel bilancio ISS, sarà trasferito dall'ISS secondo le seguenti modalità:

- 50%, pari ad Euro 125.000,00 (centoventicinquemila/00) a titolo di anticipazione, successivamente alla sottoscrizione del presente accordo e dietro presentazione di formale richiesta di pagamento e relativa nota di debito/fattura;
- 50% pari ad Euro 125.000,00 (centoventicinquemila/00) come saldo, alla scadenza del presente atto previa presentazione di formale richiesta di pagamento e relativa nota di debito/fattura e di una relazione scientifica finale sulle attività svolte da parte del Dipartimento

  All'atto della liquidazione del saldo, entro 30 giorni dalla scadenza del presente accordo , il Dipartimento dovrà presentare all'ISS la seguente documentazione:

  - richiesta di pagamento e relativa nota di debito/fattura;

- relazione scientifica finale delle attività svolte durante l'intero progetto;
- elenco analitico delle spese sostenute secondo le categorie di costo risultanti dal piano economico allegato accompagnato da una dichiarazione firmata dal legale rappresentante redatta secondo l'allegato fac-simile. Le spese rendicontate dovranno essere effettivamente liquidate e non soltanto impegnate.

Il trasferimento suddetto, avendo natura contributiva è da intendersi fuori dal campo di applicazione dell'Imposta sul Valore Aggiunto (IVA), ai sensi dell'art. 4 del D.P.R. 26/1/72 n. 633.

Le richieste di pagamento di cui sopra, ai sensi di quanto disposto dall'art. 35, commi 8-13 del decreto legge 1/2012- che prevede la sospensione del sistema di tesoreria unica mista e l'assoggettamento al sistema di tesoreria unica –, dovranno indicare gli estremi del proprio conto di tesoreria unica completo di IBAN.

Si fa presente che in mancanza di tali dati non sarà possibile procedere alla liquidazione delle richieste di pagamento emesse nell'ambito del presente accordo di collaborazione.

**Articolo 4**
(Responsabile Scientifico)

I Responsabili Scientifici chiamati a svolgere le attività di ricerca saranno per il Dipartimento il Prof. Corrado Magnani e per l'ISS la Dr.ssa Loredana Musmeci.

**Articolo 5**
(Norme di gestione)

Il contributo dovrà essere utilizzato esclusivamente per spese riferite al periodo di durata del programma di ricerca e comunque concernenti strettamente la realizzazione dell'attività di ricerca.

Non è ammesso l'utilizzo del contributo per l'acquisto o l'affitto di locali e per retribuire il personale dipendente. Non è ammesso, inoltre, l'utilizzo del contributo per imputare costi indiretti ovvero spese ed utenze generali (ad es.: gas, luce, telefono, etc.).

In ogni caso non potranno essere sostenute e, pertanto, riconosciute spese non previste nel piano economico allegato al presente atto.

**Articolo 6**
(Pubblicazioni e risultati della ricerca)

La proprietà degli studi, dei prodotti e delle metodologie sviluppati nell'ambito del progetto è regolamentata dalla normativa vigente in materia, salvo particolari accordi stipulati tra le parti firmatarie del presente atto,

Le pubblicazioni e le diffusioni cui potranno dare luogo i risultati delle attività dovranno recare l'indicazione che il lavoro è stato svolto con il contributo dell'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del Progetto "Studi sull'evoluzione nel tempo del rischio di patologia da amianto tra gli ex-esposti e sui modificatori su base genetica del rischio di mesotelioma"

**Articolo 7**
(Risoluzione - Recesso)

E' espressamente convenuto che il presente accordo si risolva qualora uno dei contraenti dichiari, per cause a lui stesso non imputabili, l'impossibilità di proseguire o di attendere il programma di ricerca. Nel caso di risoluzione del presente accordo si farà salvo il contributo già utilizzato, sempre che lo stesso sia stato usato ai fini del raggiungimento degli obiettivi previsti all'art. 1 del presente atto e in conformità con il piano economico presentato dal Dipartimento, il quale si impegna a restituire l'eccedenza sulla base del rendiconto delle spese effettivamente sostenute. La valutazione di conformità delle spese sostenute rispetto agli obiettivi ed alle attività previste sarà rimessa al giudizio del Responsabile Scientifico dell'ISS.

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

**Articolo 8**
(Responsabilità e Foro)

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

Istituto Superiore di Sanità

**Articolo 9**
(Codice Unico di Progetto)

Il Dipartimento si impegna a comunicare all'ISS il numero di Codice Unico di Progetto (CUP) al momento della restituzione del presente atto, in osservanza delle disposizioni inerenti la tracciabilità dei flussi finanziari contenute nell'art. 3 legge 13 agosto 2010 n. 136, e successive modifiche ed integrazioni.
Si fa presente che in mancanza di tale codice non sarà possibile procedere alla liquidazione delle richieste di pagamento emesse nell'ambito del presente accordo di collaborazione.

Il presente atto redatto in duplice originale viene letto approvato e sottoscritto e sarà registrato solo in caso d'uso a cura e spese della parte richiedente.

| | |
|---|---|
| Per l'Istituto Superiore di Sanità | Per Dipartimento di Medicina Translazionale, Università "Amedeo Avogadro" del Piemonte Orientale |
| Il Direttore degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche | Il Direttore del Dipartimento |
| (Dr.ssa Rosa Maria Martoccia) | (Prof.ssa Fabiola Sinigaglia) |

**Studi sull'evoluzione nel tempo del rischio di patologia da amianto tra gli ex-esposti e sui modificatori su base genetica del rischio di mesotelioma.**

**Coordinamento:**
**Prof. Corrado Magnani**
**Dipartimento di Medicina Traslazionale**
**Università del Piemonte Orientale**
**Novara**

**Il progetto è articolato in tre sezioni.**

**1) Il rischio di patologia amianto-correlata dopo la cessazione dell'esposizione.**

E' in corso un dibattito scientifico, con ricadute dirette ed importanti in ambito di sanità pubblica, sull'evoluzione del rischio di malattie da amianto dopo la cessazione dell'esposizione. Nel caso del mesotelioma maligno, che è la patologia di maggior rilevanza oggi, si contrappongono due modelli scientifici: al modello che riconosce per l'amianto un solo effetto iniziante e che quindi prevede la costanza del rischio dopo la cessazione dell'esposizione si è contrapposto negli ultimi anni un modello definito partendo da osservazioni epidemiologiche che prevede la riduzione del rischio dopo la cessazione dell'esposizione.

Dal punto di vista biologico questo secondo modello trova la sua plausibilità sulla base di: i. l'osservazione della molteplicità degli effetti biologici riconosciuti in conseguenza dell'esposizione ad amianto, in particolare degli effetti infiammatori che sono esercitati dalle fibre presenti nel tessuto polmonare e pleurico e che sono associati al carico di fibre; ii. le osservazioni empiriche sulla riduzione del carico di fibre dai tessuti polmonari in coorti di soggetti esposti. Considerati i due aspetti insieme, si ritiene biologicamente plausibile che, qualora la concentrazione di fibre di amianto nei tessuti si riduca, si possa assistere anche ad una riduzione della frequenza di patologie neoplastiche causate da tale esposizione. Peraltro è essenziale estendere, verificare, e si auspica rinforzare, le osservazioni epidemiologiche sulla riduzione del rischio di neoplasia dopo la cessazione dell'esposizione, che sono ancora limitate nel mondo a pochi studi di coorte.

In Italia esiste un ampio ventaglio di studi di coorte su gruppi di ex-esposti ad amianto in diverse regioni italiane (elenco delle regioni e delle coorti principali che sono già state oggetto di studio epidemiologico con risultati pubblicati: Piemonte (Cemento Amianto Casale Monferrato: Eternit, Eternit Mogli, Tessile: SIA di Grugliasco, Miniera: Balangero), Lombardia (Cemento Amianto: Broni), Emilia (pool di coorti del cemento amianto, Costruzioni Ferroviarie Bologna); Marche (Cemento amianto Senigallia), Veneto (Officine Grandi Riparazioni, Cemento Amianto, Costruzioni Ferroviarie), Trentino (Produttori isolamenti in amosite Arco di Trento), Friuli (Cantieri navali, Monfalcone - non ancora pubblicato come studio di coorte ma solo come analisi dei casi), Toscana (pool di coorti di esposti ad amianto di oltre 10000 persone, prevalentemente in costruzioni meccaniche, termoelettrica, macchinari pesanti), Lazio (Costruzioni ferroviarie Colleferro, altre coorti in corso di follow-up), Campania (Cemento amianto Bagnoli), Puglia (Cemento Amianto Bari). La cessazione dell'uso di amianto ed il controllo dell'esposizione residua imposte dal D.leg 257/1992 hanno determinato una situazione 'quasi sperimentale' che, opportunamente investigata consente di misurare su ampia scala l'andamento del rischio di patologia da amianto tra gli ex esposti.

Si propone quindi di condurre uno studio che includa il numero più ampio possibile di coorti, includendo inizialmente le coorti già indagate e che richiedono solo un aggiornamento dei dati.

Questi studi saranno quindi inclusi in un'analisi pooled da cui otterremo informazioni sulla variazione del rischio di morte per mesotelioma e per altre neoplasie dopo latenza molto lunga (oltre 40 anni indicativamente) e dopo la cessazione.

I registri regionali dei mesoteliomi indicheranno i casi incidenti di mesotelioma (pleurico e peritoneale) in modo da ottenere informazioni sulla variazione dell'incidenza di mesotelioma dopo latenza molto lunga (oltre 40 anni indicativamente) e tempo dalla cessazione.

Valutazioni preliminari condotte nella fase di preparazione del progetto hanno confermato la disponibilità della maggior parte delle coorti citate in precedenza.

Per l'aggiornamento del follow-up saranno valutate nuove metodologie, basate sulle informazioni presenti in archivi elettronici. I metodi tradizionali di follow-up postale saranno impiegati ove necessario.

Interazione con altri progetti:

- Le coorti che corrispondono ad aree ad alto rischio ambientale con esposizione ad amianto forniranno informazioni utili a separare tra i residenti gli effetti causati da esposizione ambientale da quelli causati da esposizione occupazionale.

Attività

- Costituzione del panel di ricercatori e formalizzazione degli impegni sulla disponibilità dei dati per lo studio e le analisi pooled;

- Aggiornamento del follow-up di mortalità degli studi di coorte partecipanti;

- Ricognizione delle informazioni sull'esposizione disponibili per le diverse coorti;

- Costruzione di un repertorio delle informazioni sull'esposizione, finalizzato alla analisi pooled con considerazione dei livelli di esposizione;

- Costruzione di un data base comune per le analisi pooled;

- Controlli di qualità dei dati inseriti nel data base comune;

- Armonizzazione dei dati delle diverse coorti;

- Aggiornamento dei tassi di riferimento di mortalità, per regione, periodo e versione della classificazione ICD;

- Predisposizione dei tassi di riferimento di incidenza, per regione e periodo;

- Analisi statistiche della variazione del rischio dopo la cessazione dell'esposizione, per diversi criteri di aggregazione delle diverse coorti, secondo modelli classici (SMR o SIR) e di regressione multivariata (Modelli di Poisson). Verrà valutata l'utilità dell'analisi dei dati con un modello caso controllo nested, che rispetto al modello di Poisson consente una maggiore flessibilità nei metodi di analisi statistica.

**2) Il rischio di patologia amianto tra gli esposti a solo crisotilo.**

E' riconosciuto dalle valutazioni delle principali agenzie internazionali, come la IARC, che anche l'amianto crisotilo determina tra gli esposti un aumento del rischio di mesotelioma ma l'entità

di tale rischio e quindi la potenza cancerogena delle fibre di crisotilo sono argomenti dibattuti in ambito scientifico.

Il numero di studi di coorte di soggetti con esposizione a solo crisotilo è sorprendentemente modesto, considerata l'enorme quantità di tale minerale estratto ed utilizzato al mondo. Le coorti di minatori e di addetti alla prima lavorazione sono limitate a pochi studi, di cui soltanto la coorte dei minatori di crisotilo cinesi ha un aggiornamento del follow-up ad anni recenti. In questo ambito la coorte dei minatori di crisotilo di Balangero costituisce una preziosa risorsa. I risultati di ricerche in proposito, oltre che per la rilevanza scientifica, saranno di rilievo per le ricadute di sanità pubblica in Italia e nel mondo, poiché l'amianto crisotilo è ampiamente utilizzato in molti paesi, in particolare in paesi in via di sviluppo.

I lavoratori della miniera di Balangero sono stati inclusi in studi di coorte di mortalità, l'ultimo dei quali con follow-up aggiornato al 2003 (Pira et al, 2009) ed in valutazioni dei casi incidenti di mesotelioma, aggiornati al 2007 (Mirabelli et al, 2008). Per l'aggiornamento di tali osservazioni è stata condotta dal CPO-Piemonte una verifica della composizione della coorte con estensione agli assunti degli anni più recenti, sulla base dei libri matricola. Si intende completare l'aggiornamento del follow-up di mortalità e di incidenza di mesotelioma, secondo modalità analoghe a quelle adottate nella precedente sezione del progetto. Le analisi consentiranno, essendo l'esposizione lavorativa cessata completamente nel 1990, anno di conclusione dell'attività estrattiva, anche lo studio della variazione del rischio dopo la cessazione dell'esposizione.

Per l'aggiornamento del follow-up saranno valutate nuove metodologie, basate sulle informazioni presenti in archivi elettronici. I metodi tradizionali di follow-up postale saranno impiegati ove necessario.

Interazione con altri progetti:

- L'area di Balangero è uno dei siti di interesse nazionale a causa dell'esposizione ad amianto, causata principalmente dall'Amiantifera di Balangero ma anche da alcune aziende manufatturiere situate in comuni vicini all'area. L'aggiornamento dello studio di coorte fornirà informazioni utili a separare tra i residenti gli effetti causati da esposizione ambientale da quelli causati da esposizione occupazionale.

- Ogni informazione aggiornata sul rischio sanitario connesso all'esposizione a crisotilo è di particolare rilevanza per l'aggiornamento delle politiche sanitarie ed economiche dei paesi che producono o utilizzano tale minerale, pertanto questa sezione del progetto potrà integrarsi in particolare con la linea di attività sulla diffusione scientifica.

- La coorte di Balangero contribuirà allo studio sulla variazione del rischio dopo la cessazione dell'esposizione.

Attività

- Aggiornamento dello studio di coorte e del follow-up di mortalità e di incidenza;

- Costruzione di un repertorio delle informazioni sull'esposizione, finalizzato alla analisi pooled con considerazione dei livelli di esposizione;

- Analisi statistiche della mortalità per causa e dell'incidenza di mesotelioma, con analisi per intensità e durata dell'esposizione e latenza.

- Inserimento dei dati nel data base per il progetto "Il rischio di patologia amianto-correlata dopo la cessazione dell'esposizione".

**3) Approfondimento sui meccanismi di azione dell'amianto e dell'interazione tra esposizione, caratteristiche individuali e fattori genetici nell'eziologia del mesotelioma.**

L'interazione tra fattori genetici ed esposizione ambientale costituisce un importante orizzonte nella ricerca biologica sull'eziologia dei tumori. Non fanno eccezione i mesoteliomi che, come spesso viene ricordato, determinano un rischio cumulativo nell'ordine al massimo del 10%, anche tra le coorti di soggetti fortemente esposti ad amianto.

L'integrazione tra indagini epidemiologiche e studi di biologia molecolare e genetica sui mesoteliomi costituisce una occasione unica per affrontare questo argomento, in modo semplificato rispetto ad analoghi studi su altre neoplasie per il fatto che l'esposizione ad amianto è l'unico fattore esogeno rilevante per l'eziologia del mesotelioma. Da questo punto di vista il mesotelioma maligno può costituire un modello di studio più semplice di altri tumori causati da molteplici esposizioni.

Gruppi di ricercatori italiani (Università del Piemonte Orientale: Magnani e Dianzani; Università di Torino: Matullo e Mirabelli; Istituto Tumori di Genova: Bonassi e Neri) si sono già coordinati per condurre studi sulla variazione del rischio di mesotelioma pleurico in relazione a specifiche mutazioni, in particolare mutazioni che determinano una diversa capacità di riparazione del DNA dopo un danno ossidativo (uno dei meccanismi di azione delle fibre di amianto). Lo stesso gruppo ha condotto un Genome Wide Association Study (GWAS) su 392 casi e 379 controlli, che ha identificato associazioni fortemente significative, con interazione tra genetica ed esposizione ad amianto (in press). I risultati necessitano però di approfondimenti e conferme. Si ritiene quindi importante sviluppare queste osservazioni, consolidandole anche dal punto di vista della dimensione dello studio e proponendole per l'estensione in studi internazionali. E' essenziale la conduzione dello studio secondo un preciso disegno epidemiologico, per evitare distorsioni causate dalla non confrontabilità dei casi e dei controlli.

Mancano evidenze relativamente alla possibile relazione tra prognosi del mesotelioma e caratteristiche genetiche del soggetto, che potrebbero essere di estremo interesse nella prospettiva di individuare le terapie migliori per i diversi casi.

Interazione con altri progetti

- Il materiale biologico raccolto in questo studio ed incluso nella banca biologica del mesotelioma sarà la base per futuri studi, strettamente coordinati con gli studi clinici sul mesotelioma.

- Il materiale biologico raccolto (i campioni di tessuto sano polmonare e pleurico e tessuto tumorale) potrà essere utilizzato per stime individuali del carico di fibre, che potranno essere effettuate presso il laboratorio dell'ISS.

- Le analisi genetiche dei casi (studio GWAS) potranno essere utilizzate per indagare eventuali profili genetici connessi con la prognosi ed i risultati potranno contribuire alla ricerca di terapie del mesotelioma.

- La rilevazione dei casi di mesotelioma e dei controlli di popolazione potranno essere condotte interagendo con attività in corso di sorveglianza epidemiologica, in particolare la rilevazione dei casi di mesotelioma condotta dai registri mesotelioma e la survey sull'esposizione ad amianto condotta in Piemonte, Lombardia, Veneto, Toscana e Puglia nell'ambito di un progetto CCM (coordinatore D.Mirabelli).

Attività

- Studio caso controllo sul mesotelioma, con disegno caso controllo di popolazione, accurata stima dell'esposizione ad amianto (con intervista secondo un questionario standardizzato, con valutazione dell'esposizione da parte di esperti igienisti industriali) e raccolta di campioni biologici (per i casi: sangue, tessuto tumorale, tessuto polmonare e tessuto pleurico indenne da neoplasia, liquido di versamento pleurico; per i controlli: sangue). Si ha l'obiettivo della raccolta di materiale biologico per circa 200 casi e 200 controlli (campione di sangue per tutti, campioni di tessuto polmonare, e pleurico e di tessuto neoplastico per i casi con intervento chirurgico. Per i soggetti che non accettano il prelievo di sangue si prevede la possibilità di un campione di saliva).

- Conservazione dei campioni in banca di materiale biologico dedicata. A questo fine verrà estesa la collaborazione in atto con la banca biologica del mesotelioma dell'AO di Alessandria.

- Analisi genetica sui 'geni candidati', a replicazione dei risultati dello studio GWAS già condotto. Questa attività sarà condotta nel laboratorio di genetica della Prof.Irma Dianzani dell'Università dl Piemonte Orientale, con cui il coordinatore del progetto collabora per analoghi studi.

- Follow-up di sopravvivenza dei casi e valutazione dello stadio di malattia.

- Analisi statistiche dello studio caso-controllo, relative all'associazione tra caratteristiche genetiche e rischio di mesotelioma.

- Analisi statistiche dei soli casi, relative all'associazione tra caratteristiche genetiche e prognosi, stadio ed altre caratteristiche della malattia.

Il restante materiale biologico sarà conservato per ulteriori progetti, inclusa la possibilità di misurare il carico polmonare delle fibre di amianto.

Per la replicazione dello studio GWAS) o di studi esplorativi dell'intero genoma con metodologie allo stato dell'arte) sui nuovi casi e controlli saranno necessarie risorse aggiuntive, ad esempio con la partecipazione a bandi di ricerca internazionali. Limitatamente alle risorse disponibili saranno condotti su sottoinsiemi dei soggetti valutazione con metodologie quali next-generation sequencing delle regioni di maggiore interesse emerse dallo studio GWAS o suggerite dalla letteratura oppure la caratterizzazione genomica/epigenomica, in particolare dei campioni di tessuto pleurico indenne da neoplasia.

La rilevazione dei soggetti avverrà con interazione con attività correnti di rilevazione e documentazione dei casi di mesotelioma condotta dai registri mesotelioma e con la survey sull'esposizione ad amianto condotta in Piemonte, Lombardia, Veneto, Toscana e Puglia nell'ambito dell'attività dei COR - ReNaM e di un progetto CCM (coordinatore D.Mirabelli).

Lo studio sarà sottoposto alla valutazione del comitato etico di riferimento per l'Università del Piemonte Orientale e la partecipazione allo studio sarà volontaria, con firma di un consenso informato da parte dei soggetti interessati.

Suddivisione delle risorse prevista tra i tre sottoprogetti:
**1) Il rischio dopo la cessazione dell'esposizione: 100.000 €.**
**2) Il rischio di patologia amianto tra gli esposti a solo crisotilo: 30.000 €.**
**3) Approfondimento sui meccanismi di azione.....: : 120.000 €.**

Milestones intermedie a 12 mesi.

Progetto 1:
- definizione dell'elenco delle coorti, con accordi formali di collaborazione (obiettivo almeno 10000 assunti prima del 1980);
- incontro con tutti i P.I.;
- inserimento in un repertorio comune delle informazioni relative alla coorte (criteri di inclusione, di arruolamento, ecc);
- inserimento in un repertorio comune delle informazioni sull'esposizione per le diverse coorti;
- avvio del follow-up (obiettivo almeno 50% dei soggetti con follow-up aggiornato al 2010).

Progetto 2:
- controllo di qualità delle coorte aggiornato fino alla chiusura dell'attività estrattiva;
- Ricostruzione storica delle informazioni sull'esposizione, con reperimento dei dati da archivi storici (Archivio di Stato, Atti processuali, Corpo miniere, ENPI, INAIL, ARPA ecc) e costruzione di una matrice di esposizione per periodo e area di lavoro;
- avvio del follow-up (obiettivo almeno 50% dei soggetti con follow-up aggiornato al 2010).

Progetto 3:
- approvazione da parte del comitato etico
- definizione di protocollo di intesa con la banca biologica del mesotelioma dell'AO di Alessandria;
- definizione di protocollo di intesa dei centri ospedalieri per il reclutamento di casi e del protocollo di campionamento dei controlli;
- avvio della rilevazione dei casi e dei controlli, con obiettivo di 100 casi e 100 controlli con intervista e campione di sangue /saliva;
- analisi dei geni candidati per i 10 geni maggiormente associati al rischio di mesotelioma, per i casi e controlli del primo anno di attività.

Milestones finale a 24 mesi.

Progetto 1:
- completamento del follow-up (obiettivo almeno 95% dei soggetti con f.u. aggiornato al 2010).
- file con tassi di riferimento;
- analisi dei dati con metodologia tradizionale (SMR)
- analisi dei dati con metodi multivariati
- stesura rapporto finale e discussione durante un incontro con tutti i P.I.;

Progetto 2:
- completamento del follow-up (obiettivo almeno 95% dei soggetti con f.u. aggiornato al 2010).
- analisi dei dati con metodologia tradizionale (SMR)
- analisi dei dati con metodi multivariati
- stesura rapporto finale.

Progetto 3:

- estensione della rilevazione dei casi e dei controlli, con obiettivo complessivo di 200 casi e 200 controlli con intervista e campione di sangue /saliva;
- analisi dei geni candidati per i 10 geni maggiormente associati al rischio di mesotelioma, per i casi e controlli del secondo anno di attività.
- analisi dei dati con metodi multivariati
- stesura rapporto finale.