

PROGETTO ESECUTIVO - PROGRAMMA CCM 2016

DATI GENERALI DEL PROGETTO

TITOLO: Epatite E, un problema emergente in sicurezza alimentare: approccio ‘One Health’ per la valutazione del rischio

ENTE PROPONENTE: Regione Sicilia

NUMERO ID DA PROGRAMMA: 5 (Sicurezza alimentare con particolare riferimento alle tossinfezioni causate da patogeni emergenti)

REGIONI COINVOLTE:

numero: 3

elenco:

Nord: Lombardia (Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna “Bruno Ubertini”)

Centro: Lazio (Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana; Istituto Superiore di Sanità)

Sud: Sicilia (Regione Sicilia e Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Sicilia “Adelmo Mirri”)

DURATA PROGETTO: 24 mesi

COSTO: 450.000 euro

COORDINATORE SCIENTIFICO DEL PROGETTO:

nominativo: Dott. Dario De Medici

struttura di appartenenza: Istituto Superiore di Sanità

n. tel: 0649902779 n. fax: 0649902045 e-mail: dario.demedici@iss.it

ENTE RESPONSABILE DELL'ESECUZIONE: Dipartimento per le Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico (D.A.S.O.E.) Servizio 7 Sicurezza Alimentare, Regione Sicilia

TITOLO: Epatite E, un problema emergente in sicurezza alimentare: approccio *One Health* per la valutazione del rischio

ANALISI STRUTTURATA DEL PROGETTO

Descrizione ed analisi del problema

L'infezione da virus dell'epatite E (HEV) è considerata un problema emergente di sanità pubblica. L'OMS stima annualmente 20 milioni di infezioni nel mondo, oltre 3 milioni di casi acuti e circa 60.000 morti l'anno (1). L'infezione da HEV è considerata emergente nei paesi industrializzati dove, fino a pochi anni fa, la maggior parte dei casi era individuata in viaggiatori provenienti da aree endemiche. Recentemente invece si è registrato un incremento del numero di casi sporadici in soggetti senza anamnesi di viaggi all'estero, ascrivibili a virus endemici sul territorio per i quali la trasmissione più probabile è quella di origine zoonotica da specie animali serbatoio (2). Attualmente sono riconosciuti quattro genotipi del virus con rilevanza per la salute umana: i genotipi 1 e 2 sono stati isolati solo dall'uomo, quelli appartenenti ai genotipi 3 e 4 sono stati identificati sia nell'uomo che in diverse specie animali: genomi di HEV sono stati infatti rilevati nei suini (maiali e cinghiali), in piccoli ruminanti (capre e pecore), pollame e conigli, nonché in altre specie selvatiche come nel cervo e la mangusta. Inoltre, anticorpi anti-HEV sono stati identificati anche in altre specie animali come scimmie, topi, cervi, cani, gatti, bovini, ovini, equini e uccelli (anatre), suggerendo la possibilità che anche queste specie possano fungere da reservoir per il virus.

Tre sono le principali vie di trasmissione riconosciute per l'HEV:

- 1) Trasmissione oro-fecale, tipica dei paesi in via di sviluppo, dove si verificano vaste epidemie ricorrenti prevalentemente associate ai genotipi 1 e 2 (3), causate da contaminazione delle acque.
- 2) Trasmissione alimentare dovuta all'ingestione di alimenti contaminati (genotipi 3 e 4). L'associazione tra infezione da HEV e consumo di carne suina, di cinghiale e di cervo (ed in particolare di alcuni prodotti carnei derivati, come le salsicce di fegato) senza un'adeguata cottura dell'alimento, è ampiamente documentata in letteratura (2-4). Alimenti quali frutta e verdura possono contaminarsi se irrigati o lavati con acqua contaminata da feci animali o umane (5), e sempre le acque contaminate possono determinare l'accumulo del virus dell'epatite E nei molluschi bivalvi filtratori (6-8). Infine, un recente studio ha dimostrato la presenza del virus in latte prodotto da bovini infetti, sottolineando il potenziale rischio di trasmissione tramite questo alimento (9).
- 3) Trasmissione zoonotica, da animale a uomo, che coinvolge alcune categorie professionali a rischio come gli allevatori, i veterinari e gli operatori dei macelli, i commercianti di carne, e gli operatori esposti per ragioni occupazionali a feci e bile di animali infetti (10), in particolar modo laddove tali tipologie di esposizione riguardino la filiera suinicola (11; 12).

A livello europeo, l'infezione da HEV si sta delineando come un problema emergente di sanità pubblica, visto il trend di aumento delle infezioni autoctone. A tale riguardo, studi di prevalenza nella popolazione generale e tra i donatori di sangue di diversi Paesi europei hanno evidenziato valori di sieroprevalenza anche elevati. Sulla base della prevalenza di infezione nei donatori di sangue è infatti possibile suddividere i Paesi europei in due gruppi: il primo gruppo comprende la Francia, l'Olanda e la Spagna che mostrano valori pari al 52,2%, 27% e 19,9%, mentre il secondo gruppo include Paesi come l'Austria, l'Inghilterra e la Germania che presentano stime di prevalenza inferiori, pari rispettivamente al 13,5%, 10% e 6,8% (13-15). Queste evidenze hanno stimolato gli organismi europei di riferimento per la sorveglianza e il monitoraggio delle zoonosi e dei rischi ad esse connessi (European Centre for Disease Prevention and Control, European Food Safety Authority, European Medicines Agency) ad affrontare le problematiche del possibile rischio trasfusionale e di quello alimentare/zoonotico legato all'HEV.

In Italia, la prevalenza dell'infezione da HEV nella popolazione generale è attualmente ancora sconosciuta. In letteratura sono presenti a riguardo sette studi, tutti a carattere regionale e prevalentemente realizzati prima del 1999, ovvero in un'epoca in cui non si disponeva ancora di saggi diagnostici sensibili per il rilevamento di anticorpi IgG anti-HEV. Per colmare questa lacuna è in corso di realizzazione uno studio epidemiologico nazionale, proposto dal Reparto 'Epatiti Virali' dell'ISS (UO3 del presente progetto) e coordinato dal Centro Nazionale Sangue, che valuterà entro il 2017 la prevalenza di infezione da HEV nei donatori di sangue su un campione di 10.000 donazioni provenienti da tutte le regioni italiane. I risultati di questo studio consentiranno di identificare le aree geografiche dove la circolazione del virus è maggiore, aree rispetto alle quali sarà opportuno valutare l'entità del rischio di trasmissione alimentare del virus. Uno studio recente su donatori di sangue dell'Abruzzo (13), ad esempio, ha dimostrato che l'infezione in questa regione è iperendemica (prevalenza di IgG anti-HEV del 49%) e, in questo studio, l'analisi statistica ha dimostrato che l'unico fattore di rischio

associato all'infezione da HEV è il consumo di salsicce di fegato di maiale o cinghiale, una specialità alimentare locale che non viene sottoposta a cottura, ma solo a una breve stagionatura. Inoltre, a sostegno dell'ipotesi di trasmissione zoonotica, il virus isolato da due donatori viremici in questo studio è stato identificato come genotipo 3, il principale genotipo circolante nelle popolazioni suine in Italia (16). Ulteriori attività di integrazione diagnostico-epidemiologica hanno consentito, in anni recenti, di fornire informazioni più approfondite sulle infezioni da HEV in Italia. Fino ad anni recenti, infatti, i casi di epatite acuta notificati possibilmente ascrivibili ad HEV venivano collocati tra i casi definiti come epatiti virali nonA-nonC, in quanto una volta escluse le epatiti A, B e C, non venivano effettuate di routine le analisi per HEV. Dal 2007, i casi di epatite E hanno una diagnosi differenziale all'interno della sorveglianza SEIEVA (<http://www.iss.it/seieva/>) e dal 2012 al 2015 è stata attivata una sorveglianza integrata epidemiologica, virologica ed ambientale dei casi di epatite E acuta. Sulla base dei dati accolti nell'ambito del SEIEVA nel suddetto periodo, dei 233 casi di epatite nonA-nonC, 116 (49.8%) sono stati confermati come epatite E acuta. E' rilevante osservare che, fra i casi di epatite E acuta in Italia, diversi studi hanno descritto casi di epatite E autoctona in soggetti che non avevano mai viaggiato in aree endemiche e per i quali il consumo di carne di maiale o cinghiale o di frutti di mare non adeguatamente cotti erano ipotizzati fra i fattori di rischio (17-22). I ceppi autoctoni sequenziati in questi studi appartenevano tutti al genotipo 3; nel 2011, tuttavia, anche il genotipo 4 è stato identificato per la prima volta in Italia, nel corso di una epidemia nel Lazio (23). A tale riguardo è fondamentale rammentare che nel 2014 è stato istituito presso il Reparto Epatiti Virali dell'ISS il sistema di sorveglianza virologica delle epatiti acute virali. Questa attività è particolarmente importante nel caso delle epatiti acute da HEV poichè sia l'accertamento diagnostico che l'identificazione dei casi autoctoni non vengono eseguiti nella maggior parte dei laboratori clinici nazionali. Nell'ambito della sorveglianza virologica delle epatiti acute virali, una specifica attività progettuale, finanziata dal Ministero della Salute, prevede la costruzione di un database nazionale di sequenze virali ognuna associata alle informazioni epidemiologiche raccolte dal SEIEVA. Tale database nazionale dei virus dell'epatite include attualmente circa 600 sequenze da virus isolati nel territorio nazionale e circa 400 sequenze da virus isolati da paesi del bacino del Mediterraneo, costituendo quindi una fonte di informazioni fondamentale per il confronto tra ceppi virali di origine umana, animale e ambientale.

Numerosi studi documentano la circolazione del virus dell'Epatite E nei reservoir animali, in alimenti e nell'ambiente in Italia. Analisi di sieroprevalenza nelle popolazioni animali indicano percentuali elevate di anticorpi anti-HEV negli allevamenti suini (67-94%) e nei cinghiali (fino al 56%) e la presenza di RNA virale in campioni di bile, feci o fegato animale in percentuali variabili (30-64% per i suini e fino al 33% per i cinghiali) (24-34). Di recente, inoltre, il virus dell'epatite E è stato identificato in cervi e capre del centro Italia, anti-corpi anti HEV sono stati identificati in conigli da allevamento, a testimoniare che anche queste specie possano fungere da reservoir per il virus (35-37). Negli alimenti, la presenza di HEV è stata rilevata in salsicce di fegato di maiale crude ed essiccate vendute in negozi alimentari (37) e in molluschi eduli lamellibranchi al commercio (1,1% dei campioni) e alla produzione, con prevalenze variabili fra il 2 e il 27% a seconda delle aree (39-42). Inoltre, la presenza del genoma di HEV è stata rilevata durante tutte le fasi della filiera di produzione del suino. Prevalenze medie del 32% sono state riscontrate dall'analisi delle feci di animali da ingrasso in allevamento (25). Inoltre, il virus è stato rilevato nel 6% dei fegati, 46% delle feci e nel 2% del muscolo di suini durante la macellazione, sebbene nel caso del muscolo è stata ipotizzata una cross-contaminazione fecale (43). Studi ambientali, inoltre, dimostrano la presenza del virus dell'epatite E sia in reflui urbani che in acque superficiali sia di fiume che di mare (42, 44-46). In particolare, HEV è stato identificato nel 5% dei reflui urbani prelevati da impianti di depurazione in tutto il territorio nazionale nel quinquennio 2011-2015, senza evidenti differenze nella distribuzione nelle regioni del nord, del centro e del sud Italia, con predominanza del genotipo 3 autoctono (44). Tuttavia, nonostante l'insieme delle informazioni disponibili, numerose lacune sono ancora presenti relativamente alla diffusione dell'HEV e al suo potenziale di trasmissione attraverso gli alimenti. Ad oggi risultano infatti ancora piuttosto frammentari gli studi condotti nella filiera del suino (ed in particolare nell'ambito della trasformazione dei prodotti derivati) e in altri prodotti alimentari di largo consumo. In particolare, per alcuni prodotti di origine non animale, quali i vegetali a foglia larga o latte non sottoposto a trattamento termico (alimento solo recentemente ipotizzato come possibile veicolo di trasmissione del virus) non vi sono dati disponibili.

Soluzioni ed interventi proposti sulla base delle evidenze scientifiche

Sulla base delle informazioni disponibili l'epatite E si sta delineando come un problema emergente di sanità pubblica, in particolare in relazione all'aumento delle infezioni autoctone e al ruolo che gli alimenti potrebbero avere nella trasmissione. I dati disponibili in letteratura sulla presenza del virus nell'uomo, negli animali, nell'ambiente e negli alimenti in Italia mostrano un panorama complesso, ma non consentono di operare una valutazione del rischio associato alla trasmissione alimentare dell'HEV a causa della loro frammentarietà e scarsa comparabilità. Il presente progetto propone di acquisire le informazioni necessarie ad operare tale

valutazione del rischio mediante uno studio integrato, secondo i principi dell'approccio collaborativo 'One Health', come adottato dagli organismi internazionali (OMS, FAO, OIE, etc.) che si occupano di malattie infettive trasmissibili dagli animali all'uomo. Tale progetto, connettendo in modo sistematico le informazioni provenienti dall'ambito clinico ed epidemiologico (casi di epatite E acuta e fattori di rischio), dalla virologia ambientale (analisi indiretta della circolazione del virus nella popolazione), da quella veterinaria (rischio di contaminazione con il virus nelle fasi della macellazione suina) ed infine dalla virologia alimentare (prevalenza e livelli di contaminazione con HEV in diverse categorie di prodotti destinati al consumo umano) consentirà di definire un risk ranking per gli alimenti potenzialmente veicolo di trasmissione di HEV, fornendo così informazioni indispensabili per la pianificazione di attività di comunicazione al consumatore e per l'ottimizzazione dei piani di controllo nazionali e regionali.

Fattibilità/criticità delle soluzioni e degli interventi proposti

Il prototipo di studio integrato proposto nel progetto prevede l'interazione di strutture già operanti, ciascuna per il settore di propria competenza (sicurezza degli alimenti e veterinaria, virologia clinica, virologia ambientale, epidemiologia), nella sorveglianza delle patologie virali in generale e delle epatiti virali in particolare. Diverse UU.OO. del progetto, inoltre, hanno già collaborato in precedenza, anche attraverso la costituzione di *task-force* multidisciplinari, alle indagini condotte nel 2013 e 2015 su due focolai epidemici di Epatite A, rispettivamente associati a frutti di bosco congelati e a molluschi bivalvi. Tali esperienze pregresse hanno consentito di sviluppare una fattiva e costante interazione fra i diversi gruppi afferenti al progetto che agevolerà lo sviluppo delle attività proposte. Il livello di collaborazione raggiunto e la conoscenza dei canali di comunicazione istituiti dalle varie UU.OO. permetterà di intervenire con maggiore tempestività in caso d'insorgenza di criticità. Particolare cura sarà inoltre posta nella sensibilizzazione di tutti gli attori del progetto, inclusi organismi istituzionali e di categoria, affinché l'importanza della pronta condivisione dei dati venga percepita come cardine del progetto stesso.

Elementi di criticità del progetto potrebbero essere determinati dall'impossibilità di fornire, nell'ambito del campionamento dei prodotti alimentari e dei campioni ambientali, una copertura del territorio nazionale tale da garantire una completa rappresentazione della complessa e variegata realtà produttiva italiana e, sempre a livello geografico, la possibile distribuzione disomogenea del virus nella popolazione (aree iperendemiche) e nei reservoir, saranno tenuti in opportuna considerazione nella valutazione e nell'analisi dei risultati del progetto, rispetto ai quali verrà fornita una chiara definizione dei limiti e, laddove possibile, dei livelli di incertezza associati a ciascun valore acquisito.

Aree territoriali interessate e trasferibilità degli interventi

Il progetto proposto include le tre aree territoriali previste mediante partecipazione, per l'area territoriale Sud, dell'ente proponente, la Regione Sicilia, e dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della medesima Regione e, per le aree territoriali Nord e Centro, di altri due Istituti Zooprofilattici Sperimentali, l'IZS della Lombardia e dell'Emilia Romagna e l'IZS del Lazio e della Toscana. La competenza di tali Istituti sulla sicurezza degli alimenti, sulle patologie veterinarie e sulle zoonosi nelle cinque Regioni in cui espletano le proprie attività, garantisce al progetto un contributo ottimale sia in termini di rappresentatività delle informazioni raccolte, sia in relazione alla trasferibilità dei risultati del progetto (*risk ranking* degli alimenti potenzialmente veicolo di trasmissione di HEV) all'interno dei piani di monitoraggio regionali e delle politiche di prevenzione adottate dalle Regioni di riferimento. È importante notare che in tutti e tre gli ambiti territoriali, i settori produttivi (agricoli e zootecnici) potenzialmente soggetti a rischio di contaminazione con HEV, rivestono una particolare rilevanza. Nell'area territoriale Nord inclusa nel presente progetto (Lombardia ed Emilia Romagna), ad esempio, è concentrata la maggior parte del patrimonio zootecnico suino e bovino nel Paese, una cospicua fauna selvatica ascrivibile alle specie reservoir di HEV, numerosi impianti di produzione di IV gamma e, nella fascia costiera dell'Emilia Romagna, importanti aree impiegate per la molluschicoltura, potenzialmente influenzate da contaminanti virali trasportati dal fiume Po. Analogamente, l'area territoriale Centro è caratterizzata da importanti produzioni di vegetali a foglia larga, da un'industria lattiero-casearia storicamente integrata al territorio, e da una tradizione venatoria che comprende, con la caccia al cinghiale, un rilevante modello di contatto con i reservoir animali del virus. In tale area, inoltre, è presente una ricca fauna selvatica, distribuita in numerosi parchi naturali, aziende faunistico-venatorie e aree protette sia costiere che montane. Infine l'area territoriale Sud è rappresentata dalla Sicilia, regione che ha fatto della qualità e della biodiversità il filo conduttore della sua zootecnia. Essa è infatti caratterizzata da un patrimonio di biodiversità fra i più ricchi d'Italia, annoverando oltre 20 razze autoctone (fra cui il suino nero dei nebrodi) e il 21,2% del territorio protetto attraverso siti di interesse comunitario (parchi e riserve naturali). La Sicilia è, inoltre, la prima regione in Italia per consistenza di bovini da carne (550 aziende e 9.000 capi su circa 32.000 presenti nel territorio nazionale).

Complessivamente, l'approccio *'One Health'* proposto nel presente progetto condurrà ad un duraturo rafforzamento della collaborazione istituzionale, a livello regionale e nazionale, tra le diverse strutture che si occupano di sicurezza alimentare e salute pubblica. In particolare, dal progetto, ci si attendono le seguenti ricadute di carattere nazionale:

- 1) Miglioramento dei flussi informativi tra le varie strutture istituzionali sanitarie, umane e veterinarie;
- 2) Armonizzazione degli approcci analitici per la determinazione della contaminazione con HEV in matrici alimentari (anche in funzione del controllo ufficiale) e per la caratterizzazione molecolare del virus ai fini delle indagini su episodi di infezione e per gli studi di virologia molecolare;
- 3) Acquisizione di dati sulla prevalenza delle contaminazioni con HEV come supporto per lo sviluppo di piani di monitoraggio che comprendano questo pericolo microbiologico;
- 4) Definizione di un risk ranking per gli alimenti potenzialmente veicolo di trasmissione di HEV, a supporto tanto dello sviluppo dei piani di monitoraggio quanto delle attività di formazione agli addetti al settore (medici, operatori del settore alimentare, operatori del controllo ufficiale) e di informazione/comunicazione al consumatore.

Ambito istituzionale e programmatico di riferimento per l'attuazione degli interventi proposti (anche in riferimento a piani e programmi regionali)

Piano nazionale della prevenzione 2014-2018 (e Piani Regionali adottati in attuazione del Piano Nazionale), macro obiettivo "Rafforzare le attività di prevenzione in sicurezza alimentare e sanità pubblica veterinaria per alcuni aspetti di attuazione del Piano Nazionale Integrato dei controlli" rispetto all'esposizione a fattori di rischio biologico. In particolare il progetto si inquadra nelle strategie di controllo degli agenti patogeni che possono entrare nella catena alimentare attraverso la combinazione, sostenuta dall'approccio *'One Health'* del progetto, di 1) attività volte a sviluppare la collaborazione tra laboratori operanti nella diagnostica/sorveglianza umana e laboratori deputati alla diagnostica/sorveglianza nel settore alimentare e veterinario; 2) acquisizioni di dati per lo sviluppo di piani di controllo/monitoraggio integrati.

Bibliografia

1) WHO 2016, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/>. 2) Park et al., 2016. J Vet Sci.17(1):1-11. 3) Dalton HR et al., 2016. Nat Rev Neurol., 12(2):77-85. 4) Kumar et al., 2013. Int J Inf Dis, 17(4), e228–e233. 5) Kokkinos et al., 2012. Food Environ Virol, 4(2):73-80. 6) Cacopardo et al., 1997. Infection 25:313-6. 7) Diez-Valcarce et al., 2012. Food Environ Virol, 4(2):73-80. 8) Grodzki et al., 2014. Appl Environ Microbiol. 2014 80(14):4269-76. 9) Huang et al., 2016. Hepatology. 64(2):350-9. 10) De Schryver et al., 2015. Occup Med, 65(8):667-72. 11) Renou et al., 2007. Emerg Inf Dis. 13: 7. 12) Pavo et al., 2010 Vet. Res. 41:46. 13) Lucarelli et al., 2016. Euro Surveill., 28;21(30). 14) Adlhoch et al., 2016. J Clin Virol. 82:9-16. 15) Dragloslav et al., Eurosurveillance, (submitted) 16) Di Bartolo et al., 2011. Vet Microbiol. 5;149(3-4):330-8. 17) Romanò et al., J Hepatol 2011. 54(1):34-40. 18) La Rosa et al., 2011. J Gen Virol, 92:1617-26. 19) Zanetti and Dawson 1994. J Med Virol, 42(3):318-20. 20) La Rosa et al., 2014. Virol J., 22;11:72. 21) Tarantino et al., 2016. Dig Liver Dis. Jul 18. pii: S1590-8658(16)30509-6. 22) Garbuglia et al., 2015. Clin Microbiol Infect., 21(1):e4-6. 23) Garbuglia et al., 2013. Emerg Infect Dis., 19(1):110-4. 24) Di Bartolo et al., 2008. Vet Microbiol 132, 47-55. 25) Monini et al., 2015. Arch Virol 160, 2547-2556. 26) Costanzo et al., 2015. J Food Prot 78, 2099-2102. 27) Ponterio et al., 2014. BMC Vet Res. 2014 16;10:133. 28) Caruso et al., 2015. Arch Virol. 160(1):153-60. 29) Serracca et al., 2015. Food Environ Virol. 7(3):206-12. 30) Montagnaro et al., 2015. J Comp Pathol., 153(1):1-8. 31) Mazzei et al., 2015. New Microbes New Infect. 2015 Jun 4;7:41-7. 32) Di Profilo et al., 2016. Arch Virol. 2016 Oct;161(10):2829-34. 33) Martinelli N. et al., 2015. Transbound Emerg Dis. 62, 217-222. 34) Pavoni E. et al., 2015. Ital J Food Safety, 4:4587. 35) Di Bartolo et al., 2015. Transbound Emerg Dis. 2015 Apr 19. 36) Di Martino et al., 2016. Virus Res. 2016 Oct 2;225:69-72. 37) Di Bartolo et al., 2016. Arch Virol. 2016 May;161(5):1343-6. 38) Di Bartolo et al., 2015. Int J Food Microbiol., 16;193:29-33. 39) Donia et al., 2012. J Virol Methods, 186(1-2):198-202. 40) Suffredini et al., 2016. Atti del 17° Congresso SIDiLV. p.318-319. 41) Suffredini et al., 2014. 12th National Congress of the Italian Society for Virology 42) Suffredini et al., 2016. 5th Food and Environmental Virology conference 44) Di Bartolo et al., 2012. Emerg Infect Dis., 18(8):1282-9. 44) La Rosa et al., 2010. Appl Environ Microbiol., 76(17):5870-3. 45) La Rosa et al., 2016. A five year monitoring (2011-2016) of human Hepatitis E in urban wastewaters in Italy (in preparazione). 46) Iaconelli et al., 2015. Food Environ Virol. 7(4):316-24.

Allegato 2

OBIETTIVI E RESPONSABILITA' DI PROGETTO

OBIETTIVO GENERALE: Valutazione del rischio di trasmissione alimentare del virus dell'Epatite E mediante analisi dei seguenti fattori: a) prevalenza dell'HEV in diverse categorie di alimenti in determinati ambienti di produzione; b) epidemiologia delle infezioni da HEV mediante indicatori diretti (casi notificati) e indiretti (rilevazione del virus in reflui urbani); c) valutazione dei fattori di rischio e dei veicoli alimentari potenzialmente coinvolti nella trasmissione di HEV all'uomo. Tale obiettivo generale sarà perseguito mediante l'interazione di strutture già operanti in settori diversi della salute pubblica (sicurezza degli alimenti e veterinaria, virologia clinica, virologia ambientale ed epidemiologia), secondo i principi dell'approccio 'One Health', supportando lo scambio e la connessione delle informazioni relative ai diversi ambiti di competenza, onde raggiungere una maggiore completezza dell'indagine sul rischio associato a questo agente zoonotico e supportare lo sviluppo di idonee azioni di prevenzione e comunicazione.

OBIETTIVO SPECIFICO 1: Definizione della prevalenza del virus dell'Epatite E in alimenti considerati:

- a) ad alto rischio per la trasmissione di HEV: prodotti carnei derivati dal maiale e dal cinghiale, con particolare attenzione agli insaccati prodotti mediante utilizzo del fegato animale. Per tale categoria di alimenti, oltre alla valutazione della contaminazione nell'alimento, sarà effettuata la valutazione del rischio di contaminazione dei prodotti carnei nelle fasi di macellazione determinando la contaminazione endogena dell'animale (fegato) e la contaminazione indiretta durante la macellazione (feci, bile, ambienti, utensili);
- b) potenzialmente a rischio di trasmissione di HEV: molluschi eduli lamellibranchi e vegetali a foglia larga;
- c) possibili veicoli per la trasmissione di HEV sulla base di recenti evidenze scientifiche: latte crudo da bovini e piccoli ruminanti.

Analisi quantitativa dei livelli di contaminazione associati alle diverse matrici e caratterizzazione molecolare dei ceppi identificati negli alimenti mediante sequenziamento di diverse regioni del genoma virale.

OBIETTIVO SPECIFICO 2: Studio della diffusione delle infezioni da HEV in Italia mediante:

- a) rilevazione dei casi di Epatite E acuta notificati alla rete nazionale SEIEVA (forma sintomatica della malattia);
- b) analisi della prevalenza del virus dell'Epatite E in campioni di siero da casi di epatite acuta nonA-nonC raccolti attraverso la suddetta rete di sorveglianza e valutazione della componente di casi autoctoni;
- c) rilevazione indiretta della diffusione dell'infezione nella popolazione (inclusa patologia in forma asintomatica) mediante analisi della prevalenza del virus in reflui urbani.

OBIETTIVO SPECIFICO 3: Analisi dei fattori di rischio rilevati nei casi di HEV autoctona notificati al SEIEVA o inviati per diagnostica al laboratorio di epatiti virali dell'ISS dalle ASL non aderenti al SEIEVA. Una particolare attenzione sarà posta alla valutazione delle tipologie di alimenti potenzialmente implicati nell'infezione: un confronto tra i casi di epatite acuta E e quelli nonA-nonC risultati negativi ai test relativi all'epatite E, consentirà di stimare la forza dell'associazione tra i diversi cibi consumati e l'infezione da HEV.

OBIETTIVO SPECIFICO 4: Sorveglianza virologica delle infezioni da HEV e confronto tra ceppi isolati nell'uomo, negli animale e nell'ambiente. L'obiettivo verrà perseguito attraverso le seguenti attività:

- a) diagnosi e caratterizzazione virologica delle epatiti acute nonA-nonC notificate al SEIEVA o per le quali è richiesto un accertamento diagnostico da parte delle strutture del Servizio Sanitario Nazionale;
- b) inserimento delle sequenze di HEV acquisite nel *database* nazionale delle epatiti virali;
- c) sviluppo della tecnologia di sequenziamento massivo (NGS) del genoma di HEV ed impiego delle sequenze genomiche per l'analisi filogenetica dei ceppi;
- d) analisi filogenetica comparativa dei virus isolati in campioni clinici (casi autoctoni), negli alimenti, negli animali e nell'ambiente.

OBIETTIVO SPECIFICO 5:

Definizione di un *risk ranking* per gli alimenti potenzialmente veicolo di trasmissione di HEV mediante idonei modelli per la combinazione dei dati di prevalenza negli alimenti, dei dati epidemiologici e di ulteriori informazioni (es. destinazione d'uso degli alimenti).

CAPO PROGETTO: Dott. Dario De Medici, primo ricercatore, Istituto Superiore di Sanità		
UNITA' OPERATIVE COINVOLTE		
Ente Proponente: REGIONE SICILIA	Referente	Compiti
Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico (DASOE) –Servizio 7 Sicurezza Alimentare	Pietro Schembri Email: p.schembri@regione.sicilia.it	- Gestione amministrativa e contabile del progetto per la sua intera durata con collegamento con tutti le U.O. coinvolte ed il Ministero della Salute
Unità Operativa 1	Referente	Compiti
ISS, Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare - Reparto 'Pericoli Microbiologici Connessi agli Alimenti'	Dr. Dario De Medici, Direttore di Reparto (coordinamento scientifico del progetto) Dott.ssa Elisabetta Suffredini, Ricercatore (coordinamento attività della UO)	- Coordinamento scientifico - Valutazione della prevalenza di HEV in matrici alimentari (prodotti carnei, molluschi, vegetali a foglia larga, latte crudo) - Caratterizzazione dei livelli di contaminazione con HEV nelle diverse matrici (analisi quantitativa) - Caratterizzazione molecolare degli isolati virali mediante sequenziamento - Organizzazione eventi formativi/divulgativi
Unità Operativa 2	Referente	Compiti
ISS, Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare - Reparto Zoonosi Virali"	Dr.ssa Ilaria Di Bartolo, Ricercatore	- Valutazione della prevalenza di HEV in animali al macello - Valutazione del rischio di contaminazione degli alimenti di origine animale durante la macellazione - Caratterizzazione dei livelli di contaminazione con HEV nelle diverse matrici (analisi quantitativa) - Caratterizzazione molecolare degli isolati virali mediante sequenziamento
Unità Operativa 3	Referente	Compiti
ISS, Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate - Reparto 'Epatiti Virali'	Dr.ssa Anna Rita Ciccaglione, Direttore di Reparto	- Sorveglianza dei casi di HEV acuta nell'uomo (analisi su sieri umani) - Caratterizzazione molecolare degli isolati e studi filogenetici - Raccolta dati sui fattori di rischio associati ai casi umani
Unità Operativa 4	Referente	Compiti
ISS, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute - Reparto 'Epidemiologia clinica e linee guida'	Dott.ssa Maria Elena Tosti, Direttore di Reparto	- Sorveglianza epidemiologica dell'HEV nell'uomo - Coordinamento per la raccolta e la spedizione di campioni clinici da casi notificati al Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) - Raccolta dati sui fattori di rischio associati ai casi umani
Unità Operativa 5	Referente	Compiti
ISS, Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, - Reparto 'Microbiologia e Virologia Ambientale e Wellness'	Dott.ssa Giuseppina La Rosa, Ricercatore	- Campionamenti ambientali - Rilevazione di HEV nei reflui urbani e valutazione della circolazione asintomatica di HEV - Mappatura delle prevalenze per aree geografiche - Caratterizzazione molecolare degli isolati virali mediante sequenziamento genico e studi filogenetici

Unità Operativa 6	Referente	Compiti
ISS, Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare - Reparto 'Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio'	Dott.ssa Gaia Scavia, Ricercatore	<ul style="list-style-type: none"> - Predisposizione di un modello concettuale per la valutazione del profilo di rischio di contaminazione da HEV di alcune categorie di alimenti (carni, insaccati, latte crudo) - Acquisizione dei dati epidemiologici di stima del rischio di contaminazione (campionamenti nell'ambito del progetto e stime di letteratura) e implementazione del modello. - Valutazione delle priorità (risk ranking) di rischio delle diverse categorie di alimenti.
Unità Operativa 7	Referente	Compiti
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Sicilia	Dott.ssa Annalisa Guercio, Responsabile Area Diagnostica Virologica	<ul style="list-style-type: none"> - Piano di campionamento per alimenti (prodotti carnei, molluschi, vegetali a foglia larga, latte crudo) e animali al macello sull'area di competenza - Raccolta di campioni di sangue provenienti da allevamenti suini - Preparazione dei campioni e analisi di screening per la presenza di HEV - Valutazione della sieroprevalenza di anticorpi anti-HEV nei suini e bovini - Raccolta dati (composizione dei preparati, etichettatura, dati di tracciabilità, etc.)
Unità Operativa 8	Referente	Compiti
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna	Dott.ssa Losio Marina Nadia, Responsabile Reparto 'Tecnologia Acidi nucleici applicata agli alimenti'	<ul style="list-style-type: none"> - Piano di campionamento per alimenti (prodotti carnei, molluschi, vegetali a foglia larga, latte crudo) e animali al macello sull'area di competenza - Preparazione dei campioni e analisi di screening per la presenza di HEV - Raccolta dati (composizione dei preparati, etichettatura, dati di tracciabilità, etc.)
Unità Operativa 9	Referente	Compiti
Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana	Dott.ssa Paola De Santis, Responsabile del Laboratorio di Biotecnologie applicate alla Sicurezza Alimentare	<ul style="list-style-type: none"> - Piano di campionamento per alimenti (prodotti carnei, molluschi, vegetali a foglia larga, latte crudo) e animali al macello sull'area di competenza - Preparazione dei campioni e analisi di screening per la presenza di HEV - Raccolta dati (composizione dei preparati, etichettatura, dati di tracciabilità, etc.)

Allegato 3. PIANO DI VALUTAZIONE

OBIETTIVO GENERALE	Valutazione del rischio di trasmissione alimentare del virus dell'Epatite E mediante a) analisi della prevalenza dell'HEV in diverse categorie di alimenti e in determinati ambienti di produzione; b) analisi dell'epidemiologia delle infezioni umane mediante indicatori diretti e indiretti; c) valutazione dei fattori di rischio.
Risultato/i atteso/i	Definizione del rischio di trasmissione di HEV attraverso diverse categorie di alimenti
Indicatore/i di risultato	Report del processo di valutazione del rischio di trasmissione alimentare di HEV
Standard di risultato	Lista di ranking del rischio di contaminazione da HEV nelle categorie alimentari oggetto di studio

OBIETTIVO SPECIFICO 1	Definizione della prevalenza del virus dell'Epatite E in alimenti
Indicatore/i di risultato	Indicatore 1: Numero di campioni di alimenti sottoposti ad analisi per la ricerca di HEV Indicatore 2: Numero di campioni di suino raccolti durante la macellazione
Standard di risultato	Per l'indicatore 1: Per le diverse categorie alimentari considerate: 1) prodotti carnei (carne suine e derivati): determinazione della contaminazione con HEV in un minimo di 45 campioni per ciascun ambito territoriale (Nord, Centro, Sud) per prodotti carnei contenenti fegato, 25 campioni per prodotti diversi da quelli contenenti fegato 2) vegetali a foglia larga: determinazione della contaminazione con HEV in un minimo di 30 campioni per ciascun ambito territoriale 3) molluschi bivalvi: determinazione della contaminazione con HEV in un minimo di 30 campioni per ciascun ambito territoriale 4) latte crudo: determinazione della contaminazione con HEV in un minimo di 25 campioni per ciascun ambito territoriale Per l'indicatore 2: almeno Valutazione della contaminazione con HEV in 60 campionamenti (tipologie di campioni: fegato, feci, bile, utensili e superfici di lavoro) su suini alla macellazione
Attività previste per il raggiungimento dell'obiettivo specifico	- Definizione, in collaborazione fra UO1, UO7, UO8 e UO9, di un piano di campionamento condiviso, strutturato sui tre ambiti territoriali - Stesura (UO1) di una Procedura Operativa Standard (POS) per la preparazione dei campioni (estrazione del virus dalle 4 diverse categorie alimentari considerate, e in feci e fegato di animali) e per l'esecuzione dello screening per presenza di HEV mediante real-time RT-PCR e distribuzione della POS alle UO7, UO8 e UO9 - Distribuzione di materiali standard di riferimento per l'esecuzione della preparazione dei campioni e per lo screening mediante real-time RT-PCR (OU1) - Stesura di una POS per l'analisi quantitativa dei campioni positivi per HEV (UO1) - Stesura, in collaborazione fra UO1, UO2, UO3 e UO5 di uno o più protocolli di RT-PCR nested per la caratterizzazione molecolare dell'HEV in diverse regioni del genoma - Esecuzione dei piani di campionamento per le matrici alimentari (UO7, UO8, UO9) - Esecuzione delle analisi di screening per la determinazione della presenza di HEV (UO7, UO8, UO9) - Esecuzione delle analisi di conferma, delle analisi quantitative e del sequenziamento genico sui campioni alimentari positivi (UO1).

(continua)

	<ul style="list-style-type: none"> - Identificazione dei siti di macellazione del suino oggetto di indagine, raccolta dati tipologia allevamento d'origine; identificazione dei punti vendita associati ai macelli selezionati per il campionamento (UO2). - Disegno di un questionario per la raccolta dei dati relativi agli animali campionati e alla filiera di produzione associata (pre-macellazione; sito di trasformazione; catena di distribuzione) (UO2 e UO6) - Campionamento di 60 suini (feci, fegato, muscolo) e dei prodotti finiti derivati dagli stessi animali, ove possibile (UO2 con supporto di UO7, UO8 e UO9) - Analisi dei campioni mediante real-time RT-PCR e conferma mediante sequenziamento delle positività per HEV ottenute (UO2) - Raccolta dati di sieroprevalenza nei bovini da latte (UO2 in collaborazione con UO7, UO8, UO9) - Organizzazione di almeno un evento formativo accreditato ECM con contestuale divulgazione dei risultati del progetto (UO1, in collaborazione con Regione Sicilia e UO7).
--	--

OBIETTIVO SPECIFICO 2	Studio dell'epidemiologia delle infezioni da HEV in Italia
<i>Indicatore/i di risultato</i>	<p>Indicatore 1: Copertura (geografica e/o di popolazione) della rete di sorveglianza clinica coinvolta per il presente studio</p> <p>Indicatore 2: Copertura (geografica e/o di popolazione) della rete di sorveglianza ambientale, per la valutazione della circolazione asintomatica di HEV nella popolazione (numero degli impianti di depurazione coinvolti e numero di campioni di reflui urbani analizzati)</p>
<i>Standard di risultato</i>	<p>Per l'indicatore 1: ASL italiane che inviano notifiche dei casi di epatite nonA-nonC \geq 70% e copertura del 100% delle aree geografiche (nord, centro, sud/isole)</p> <p>Per l'indicatore 2: Almeno 2 impianti di depurazione (N° abitanti equivalenti >150.000) per ognuno degli ambiti territoriali (Nord, Centro, Sud); almeno un campionamento bimestrale da ciascun impianto di depurazione coinvolto (36 campioni/anno)</p>
<i>Attività previste per il raggiungimento dell'obiettivo specifico</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Azione preliminare di "networking" con le ASL ed i referenti regionali delle malattie infettive, per raggiungere la copertura della sorveglianza prevista su tutto il territorio nazionale (UO4); - Interazione periodica con il network per la sorveglianza delle epatiti acute per la tempestiva trasmissione delle informazioni (UO4). - Azione preliminare di "networking" con i gestori degli impianti di depurazione e/o con le ARPA regionali per raggiungere la copertura della sorveglianza ambientale prevista nelle regioni del Nord, Centro e Sud (UO5); - Campionamento dei reflui urbani con frequenza bimestrale (UO5); - Analisi dei campioni di reflui mediante nested RT-PCR e conferma delle positività mediante sequenziamento genico (UO5); - Quantificazione dell'HEV mediante Real-Time PCR nei campioni di reflui identificati positivi (UO5); - Mappatura GIS degli impianti di depurazione e delle positività su reflui identificate nel corso del progetto (UO5).

OBIETTIVO SPECIFICO 3	Analisi dei fattori di rischio rilevati nei casi di HEV autoctona e valutazione delle tipologie di alimenti potenzialmente implicati
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Indicatore 1: Proporzione di casi notificati per i quali sia stata compilata la scheda epidemiologica Indicatore 2: Proporzione di schede con informazioni complete per tutte le variabili previste
<i>Standard di risultato</i>	Per l'indicatore 1: 100% di pazienti HEV intervistati a base alla scheda epidemiologica Per l'indicatore 2: 70% delle schede epidemiologiche complete di tutte le informazioni demografiche e sui fattori di rischio
<i>Attività previste per il raggiungimento dell'obiettivo specifico</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Integrazione della scheda SEIEVA mediante questionario specifico predisposto per la valutazione dei fattori di rischio per epatite E e trasmissione del questionario con le relative informazioni per la compilazione al network per la sorveglianza delle epatiti acute (UO4); - Comunicazione continua con i referenti di ASL/regioni per assicurare la compilazione completa delle informazioni sui fattori di rischio (UO4); - Valutazione dei fattori di rischio dichiarati per casi confermati di Epatite E (UO4).

OBIETTIVO SPECIFICO 4	Analisi filogenetica dei virus isolati in campioni clinici (casi autoctoni), alimenti, animali ed ambiente
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Numero di sequenze di HEV di origine clinica, alimentare, veterinaria e ambientale depositate nel database genetico del progetto
<i>Standard di risultato</i>	Raccolta nel database del 100% delle sequenze generate nel progetto
<i>Attività previste per il raggiungimento dell'obiettivo specifico</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnosi e caratterizzazione virologica delle epatiti acute nonA-nonC notificate al SEIEVA o per le quali è richiesto un accertamento diagnostico da parte delle strutture del Servizio Sanitario Nazionale (UO3); - Definizione, di uno o più protocolli di RT-PCR nested per la caratterizzazione molecolare dell'HEV in diverse regioni del genoma (UO3, UO1, UO2 e UO5); - Sviluppo della tecnologia di sequenziamento massivo (NGS) del genoma di HEV ed impiego, laddove possibile, delle sequenze genomiche per l'analisi filogenetica dei ceppi (UO3); - Progressivo inserimento delle sequenze virali ottenute nel progetto nel database nazionale delle epatiti virali (UO3); - Analisi filogenetica comparativa dei virus isolati in campioni clinici (casi autoctoni), da alimenti, animali ed ambiente (UO3 con la collaborazione di UO1, UO2, UO5).

OBIETTIVO SPECIFICO 5	Definizione di un <i>risk ranking</i> per gli alimenti potenzialmente veicolo di trasmissione di HEV mediante idonei modelli per la combinazione dei dati di prevalenza negli alimenti, dei dati epidemiologici e di ulteriori informazioni (es. destinazione d'uso degli alimenti).
Indicatore/i di risultato	<p>Indicatore 1: Valutazione delle categorie e tipologie alimentari considerate nello studio di risk profiling per HEV, elaborata sulla base della loro pertinenza/rilevanza (analisi della letteratura), della loro origine, e delle attività di campionamento previste dal progetto</p> <p>Indicatore 2: Disponibilità di dati di prevalenza di contaminazione da HEV (ed associata incertezza) per le diverse tipologie di alimenti sottoposti a valutazione e loro destinazione d'uso</p> <p>Indicatore 3: Elaborazione di un modello di stima del rischio di contaminazione da HEV degli alimenti considerati</p> <p>Indicatore 4: Elaborazione di un <i>ranking</i> del rischio di contaminazione da HEV degli alimenti considerato, in considerazione delle diverse destinazioni d'uso degli alimenti</p>
Standard di risultato	<p>Per l'indicatore 1: Disponibilità di un elenco della categorie e degli alimenti oggetto di studio</p> <p>Per l'indicatore 2: Database (archivio) per la: i) descrizione dei diversi alimenti oggetto di studio, descrizione della loro origine e composizione e destinazione d'uso; ii) raccolta dati epidemiologici e di prevalenza di contaminazione da HEV da utilizzare, per ciascuna categoria e tipologia di alimento.</p> <p>Per l'indicatore 3: Disponibilità di un modello per la stima del rischio di contaminazione da HEV</p> <p>Per l'indicatore 4: Elaborazione di una lista di ranking del rischio di contaminazione da HEV delle categorie / alimenti oggetto di studio</p>
Attività previste per il raggiungimento dell'obiettivo specifico	<ul style="list-style-type: none"> - Revisione della letteratura bianca e grigia per l'identificazione delle categorie e tipologie di alimenti a rischio di contaminazione da HEV, al fine di individuare gli alimenti potenzialmente oggetto di studio (UO6) - Valutazione della disponibilità di dati sulla composizione, origine e processo di produzione degli alimenti potenzialmente oggetto di studio nonché di dati epidemiologici relativi alla prevalenza di contaminazione da HEV (relativa sia a dati di letteratura che derivanti dalle attività di campionamento nell'ambito del progetto), al fine della predisposizione di una lista definitiva di categorie e alimenti oggetto di valutazione (esclusione degli alimenti per i quali le informazioni risultano non adeguate e/o caratterizzate da un livello di incertezza troppo elevato) (UO6 in collaborazione con le UO1, UO2, UO7, UO8, UO9). Raccolta dei dati epidemiologici prodotti dal progetto e revisione sistematica della letteratura bianca e grigia per l'acquisizione dei dati necessari alla valutazione del profilo di rischio (prevalenza di contaminazione da HEV; percentuale di esposizione dei casi confermati di HEV ai diversi alimenti) e loro analisi critica (periodo, popolazione ed area geografica di riferimento) al fine del loro utilizzo nel modello di valutazione del rischio di contaminazione da HEV (UO6 in collaborazione con tutte le altre UU.OO.) - Predisposizione, validazione e implementazione di un modello probabilistico semi-quantitativo per la stima del rischio di contaminazione da HEV degli alimenti (UO6) - Valutazione degli <i>outcome</i> del modello e loro 'ponderazione' in base alla destinazione di uso degli alimenti, al fine della predisposizione di una lista di ranking di rischio di trasmissione alimentare di HEV per i diversi alimenti (UO6).

Allegato 4. PIANO FINANZIARIO PER CIASCUNA UNITA' OPERATIVA

Ente Proponente: Regione Sicilia - Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico (DASOE)		
Risorse	Razionale della spesa	EURO
<i>Personale</i>	Personale amministrativo del Dipartimento ASOE in plus orario o personale a contratto adibito alla gestione amministrativa e contabile del progetto per la sua intera durata; attività di collegamento fra le U.O. coinvolte ed il Ministero della Salute	30.000,00
<i>Beni e servizi</i>	Materiale informatico, cancelleria, spese per stampa di materiale	5.000,00
<i>Missioni</i>	Partecipazione a incontri e trasferte per il progetto	11.000,00
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	-	-
<i>Spese generali</i>	Spese generali	4.000,00
Totale		50.000,00

Unità Operativa 1		
ISS, Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare Reparto 'Pericoli Microbiologici Connessi agli Alimenti'		
Risorse	Razionale della spesa	EURO
<i>Personale</i>	-	-
<i>Beni e servizi</i>	- Reagenti e monouso - Reattivi per biologia molecolare - Sequenziamento - Noleggio (18 mesi) apparecchio real-time(q)PCR	63.840,00
<i>Missioni</i>	Partecipazione a incontri e trasferte per il progetto, workshop sulla tematica	2.000,00
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	Organizzazione di evento formativo e di divulgazione dei dati	4.000,00
<i>Spese generali</i>	Spese generali	7.760,00
Totale		77.600,00

Unità Operativa 2		
ISS, Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare Reparto 'Zoonosi Virali'		
Risorse	Razionale della spesa	EURO
<i>Personale</i>	- Borsa di studio (12 mesi) per attività di laboratorio	23.000,00
<i>Beni e servizi</i>	- Reagenti e monouso - Reattivi per biologia molecolare - Sequenziamento	10.100,00
<i>Missioni</i>	Partecipazione a incontri e trasferte per il progetto, workshop sulla tematica	2.000,00
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	-	-
<i>Spese generali</i>	Spese generali	3.900,00
Totale		39.000,00

Unità Operativa 3		
ISS, Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate Reparto 'Epatiti Virali'		
Risorse	Razionale della spesa	EURO
<i>Personale</i>	-	-
<i>Beni e servizi</i>	- Saggi diagnostici - Reattivi per biologia molecolare - Reazioni di sequenziamento	35.800,00
<i>Missioni</i>	Partecipazione a incontri e trasferte per il progetto, workshop sulla tematica	2.000,00
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	-	-
<i>Spese generali</i>	Spese generali	4.200,00
Totale		42.000,00

Unità Operativa 4		
ISS, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, reparto epidemiologia clinica e linee guida del Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute		
Risorse	Razionale della spesa	EURO
<i>Personale</i>	Contratto per personale (4 mesi-persona)	19.200,00
<i>Beni e servizi</i>	-	-
<i>Missioni</i>	Partecipazione a incontri e trasferte per il progetto, workshop sulla tematica	1.860,00
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	-	-
<i>Spese generali</i>	Spese generali	2.340,00
Totale		23.400,00

Unità Operativa 5		
ISS, Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria Reparto 'Microbiologia e Virologia Ambientale e Wellness'		
Risorse	Razionale della spesa	EURO
<i>Personale</i>	Borsa di studio o contratto per attività sperimentale di laboratorio (6 mesi)	13.800,00
<i>Beni e servizi</i>	- Reagenti e monouso - Reattivi per biologia molecolare - Sequenziamento - Campionamento acque reflue e trasporto campioni	36.400,00
<i>Missioni</i>	Partecipazione a incontri e trasferte per il progetto, workshop sulla tematica	2.000,00
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	-	-
<i>Spese generali</i>	Spese generali	5.800,00
Totale		58.000,00

Unità Operativa 6		
ISS, Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare Reparto 'Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio'		
Risorse	Razionale della spesa	EURO
<i>Personale</i>	Borsa di studio o contratto per l'attività di revisione sistematica e sviluppo del modello di risk profiling (12 mesi)	22.000,00
<i>Beni e servizi</i>	Acquisto materiale informatico (hardware & software + licenze software) per sviluppo modello + spese pubblicazioni	€ 3000,00
<i>Missioni</i>	Partecipazione a incontri e trasferte per il progetto, workshop sulla tematica	€ 2900,00
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	-	-
<i>Spese generali</i>	Spese generali	€ 3.100,00
Totale		€ 31.000,00

Unità Operativa 7		
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Sicilia		
Risorse	Razionale della spesa	EURO
<i>Personale</i>	- N. 2 Borse di studio o contratti per attività sperimentale di laboratorio	30.000,00
<i>Beni e servizi</i>	- Reagenti e monouso - Reattivi per biologia molecolare	10.000,00
<i>Missioni</i>	Partecipazione a incontri e trasferte per il progetto, workshop sulla tematica	8.000,00
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	Organizzazione di seminari tra i partecipanti regionali al progetto	2.000,00
<i>Spese generali</i>	Spese generali	5.000,00
Totale		55.000,00

Unità Operativa 8		
Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia Romagna		
Risorse	Razionale della spesa	EURO
<i>Personale</i>	- Borsa di studio o contratto per attività sperimentale di laboratorio	22.000,00
<i>Beni e servizi</i>	- Reagenti e monouso - Reattivi per biologia molecolare	12.000,00
<i>Missioni</i>	Partecipazione a incontri e trasferte per il progetto, workshop sulla tematica	2.000,00
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	-	-
<i>Spese generali</i>	Spese generali	1.000,00
Totale		37.000,00

Unità Operativa 9		
Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana		
Risorse	Razionale della spesa	EURO
<i>Personale</i>	- Borsa di studio o contratto per attività sperimentale di laboratorio	20.000,00
<i>Beni e servizi</i>	- Reagenti e monouso - Reattivi per biologia molecolare	11.800,00
<i>Missioni</i>	Partecipazione a incontri e trasferte per il progetto, workshop sulla tematica	1.500,00
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	-	-
<i>Spese generali</i>	Spese generali	3.700,00
Totale		37.000,00

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	Totale in €
<i>Personale</i>	180.000,00
<i>Beni e servizi</i>	187.940,00
<i>Missioni</i>	35.260,00
<i>Incontri/Eventi formativi</i>	6.000,00
<i>Spese generali</i>	40.800,00
Totale	€ 450.000,00