



Ministero della salute



Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie

Progetto Esecutivo CCM 2010

***Sorveglianza epidemiologica in aree interessate da inquinamento
ambientale da arsenico di origine naturale o antropica***

Coordinatore scientifico del Progetto: Dott. Fabrizio Bianchi

28 giugno 2010

TITOLO: Sorveglianza epidemiologica in aree interessate da inquinamento ambientale da arsenico di origine naturale o antropica.

ANALISI STRUTTURATA DEL PROGETTO

Descrizione ed analisi del problema

Numerose aree del nostro Paese sono contaminate da arsenico (As) di origine naturale o antropica. I potenziali effetti dell'esposizione cronica ad As rappresentano una preoccupazione per la salute umana.

L'As è largamente distribuito sulla crosta terrestre: l'As inorganico, riconosciuto cancerogeno certo per l'uomo (IARC 2004), è presente in rocce, suoli e acque in vasti territori, mentre in aree più circoscritte è documentato l'apporto di origine industriale; le forme di As organico possono essere diversamente tossiche secondo lo stadio di metilazione e ossidazione. Le principali vie di esposizione per l'uomo sono rappresentate dall'ingestione di acqua e alimenti contaminati da As, inalazione, contatto dermico. Gli effetti avversi dipendono da dose, durata e frequenza di esposizione, da consumi e abitudini alimentari, e possono variare da effetti gravi di tipo neoplastico a carico di pelle, polmone o vescica, a effetti neurologici, cardiovascolari e respiratori. Sono state documentate inoltre associazioni con ipertensione, diabete mellito e alcuni parametri di alterazione funzionale dell'endotelio, di crescente interesse come fattori di rischio cardiovascolare.

La maggiore conoscenza del *continuum* "ambiente-esposizione-salute" può completare il sistema osservazionale basato su flussi informativi ambientali e sanitari correnti, solitamente separati o non facilmente correlabili tra loro, e comunque adeguati a valutazioni descrittive e non eziologiche.

La valutazione dell'esposizione delle comunità residenti e del rischio sanitario associato può consentire di definire e dimensionare programmi di prevenzione primaria, e di rafforzare l'attività di controllo di sanità pubblica attraverso lo sviluppo di un sistema innovativo di sorveglianza ambiente-salute, in grado di dare risposte efficaci ad amministratori e cittadini. Il progetto è inoltre rilevante in termini di formazione del personale coinvolto.

Soluzioni proposte sulla base delle evidenze

A fianco del sistema di sorveglianza sanitaria basato sulla valutazione di flussi informativi sanitari correnti (mortalità, ricoveri ospedalieri, registri di patologia) riferiti a residenti in aree definite ad alto rischio ambientale, si **propone un sistema di indicatori individuali per identificare segni precoci di modificazione funzionale o strutturale prima che si manifesti il danno clinico e per valutare la suscettibilità individuale.**

Si propone di realizzare una campagna di biomonitoraggio umano in quattro aree significative del paese: Amiata e Verbanò, caratterizzate da inquinamento da As di origine naturale, specie nelle acque ad uso civico; Gela e Taranto, caratterizzate da inquinamento da As di origine industriale.

In ciascuna area verranno prelevati campioni biologici (urine e sangue) in 50 soggetti di età 20-50 anni, selezionati in modo randomizzato stratificato per sesso e età, per un totale di 200. Per ciascun soggetto si prevede: 1) la **stima dell'esposizione** basata su dati d'inquinamento ambientale e d'informazioni ricavate da questionario su familiarità, storia espositiva e medica, dieta e abitudini; 2) la valutazione dell'esposizione basata su **biomarcatori individuali di dose assorbita** di As; 3) la presenza di **marcatori molecolari** di instabilità e suscettibilità genetica, alterazione epigenetica, apoptosi; 4) la valutazione di **marcatori pre-clinici** di rischio cardiovascolare e pneumologico. Per ciascuna classe di indicatori sono stati selezionati un numero limitato di marcatori sulla base delle prove di validità e di riproducibilità fornite dalla letteratura scientifica recente e della trasferibilità operativa (fattibilità in termini di competenze e di costi) a fini di sorveglianza. Prelievi e analisi saranno effettuati in accordo ai protocolli internazionali.

Fattibilità /criticità delle soluzioni proposte

L'istruttoria effettuata per la preparazione della presente proposta ha accertato la presenza nelle aree d'interesse di strutture pubbliche e competenze idonee e la disponibilità/reperibilità di dati sulle concentrazioni di As nelle matrici ambientali e dei flussi informativi sanitari; inoltre è ritenuto fattibile il rilevamento d'informazioni sull'esposizione effettiva dei soggetti e sugli indicatori biologici individuali.

Le analisi dei marcatori di esposizione e danno biologico sono affidate a istituti scientifici di provata competenza ed esperienza.

Le UO 1, 2, 3, 4 sono responsabili dei prelievi e della raccolta delle informazioni rilevanti; i dati ambientali e sanitari saranno valutati da personale esperto di ARPA e Dipartimenti di Prevenzione delle UO. Le UO 5, 6, 7, 8 curano le analisi sui campioni prelevati o la valutazione degli indicatori clinici e il trasferimento dei risultati per il sistema di sorveglianza. L'Unità di coordinamento cura il protocollo d'indagine, le analisi statistiche, le valutazioni epidemiologiche, la preparazione del rapporto intermedio e di quello finale,

inclusivo di suggerimenti per la comunicazione pubblica dei risultati.

La **UO1** opera nella Valle Anzasca e nel comune di Cannero Riviera (Verbania). Nella Valle un giacimento aurifero è stato sfruttato per secoli e la presenza anomala di As è stata riscontrata in suoli, sedimenti e acque. I risultati di analisi dell'ARPA Piemonte hanno rilevato che circa il 97% dei campioni di terreno prelevati presso i siti ex-minerari erano superiori ai limiti per destinazione d'uso industriale e residenziale del DLgs 152/06. Nel Comune di Cannero Riviera da molti anni sono misurati valori anomali di As nelle acque potabili, con medie circa 5 volte maggiori del limite normativo. Non sono stati effettuati studi epidemiologici nell'area; analisi a livello provinciale hanno mostrato la presenza di eccessi di rischio per patologie tumorali, sia nelle aree rivierasche sia nella aree montane. Il campione sarà reclutato sulla popolazione residente in sette comuni della Valle e nel comune di Cannero (rispettivamente 6.969 e 1.048 ab. al 31/12/2008).

La **UO2** opera sul Monte Amiata, un'area con estesi depositi di cinabro e attività estrattive terminate con la chiusura della miniera di Abbadia San Salvatore nel 1980. Le concentrazioni di As suggeriscono il consumo di acqua potabile come veicolo di esposizione, soprattutto nei comuni di Abbadia SS e Piancastagnaio, dove sono state riscontrate concentrazioni di As sempre inferiori al limite di 50 µg/l in vigore fino al 2003 (DPR 236/88) ma talvolta superiori al limite attuale di 10 µg/l (DLvo n. 27 del 2/2/02, in attuazione del 98/83/CE). Il biomonitoraggio umano condotto nel 1999 su quattro comuni aveva mostrato concentrazioni moderatamente più elevate a Abbadia SS e Piancastagnaio (media geometrica 5,36 e 7,32 µg/l) rispetto a quanto osservato a Radicofani e Castiglione D'Orcia (MG 4,1 e 4,9 µg/l). Sarà studiato un campione di residenti ad Abbadia SS e Piancastagnaio (6.819 e 4.194 ab, 2000-2006), reclutato tra i soggetti della coorte studiata nel 1999, in parte sottoposta a controllo nel 2009, permettendo un'osservazione storica del profilo d'esposizione.

Come aree con dati di emissione/inquinamento ambientale da As di origine industriale sono stati scelti i comuni di Taranto e di Gela, Siti di Interesse Nazionale per le Bonifiche (SIN).

La **UO3** opera a Taranto, dove diverse sorgenti sono responsabili di elevate emissioni in atmosfera di diossine, IPA, NO₂, SO₂, particolato, metalli pesanti. Il registro INES riporta nel 2006 emissioni di As dall'ILVA di Taranto pari a 1.116 kg/a. Sono stati riportati eccessi di mortalità e incidenza per neoplasie del polmone, della pleura, della vescica, linfomi non Hodgkin, in particolare nel sesso maschile, per i quali sono state postulate associazioni con esposizioni ambientali e esiste una diffusa preoccupazione nella popolazione. Il campione sarà reclutato nella popolazione giovane-adulta residente nel comune pari a 194.021 ab all'1/1/2009.

La **UO4** opera a Gela dove, nell'ambito della caratterizzazione ambientale del Ministero dell'Ambiente, nel SIN sono state rilevate concentrazioni di As nelle acque di falda fino a 4 ordini di grandezza superiori ai limiti normativi (10 µg/l). Le emissioni di As dichiarate dalla Raffineria di Gela nel 2006 erano di 269 Kg/anno (Registro INES). Concentrazioni anomale di As sono state misurate in polveri stradali e aghi di pino in due campagne svolte dall'Università di Palermo (*Bosco et al. 2005*) e dall'ISS recentemente (in stampa). Il biomonitoraggio umano realizzato nel 2009 su incarico della Regione Siciliana all'OMS, ha avuto come principale risultato il rilevamento di concentrazioni urinarie/ematiche di As alterate nel 20% dei 276 soggetti campionati (*Bianchi et al. in stampa*). Indagini epidemiologiche hanno suggerito eccessi di mortalità e ricoveri per tumori, malattie respiratorie e cardiovascolari, e di malformazioni congenite. Il campione sarà reclutato tra i soggetti residenti a Gela già inclusi nel campione studiato nel 2009 in modo da permettere un'osservazione storica del profilo d'esposizione.

Le UO 5,6,7,8 sono coinvolte nelle attività di analisi di laboratorio e cliniche.

La **UO5** ha gli obiettivi di: (a) valutare l'instabilità genetica con test del MN, biomarcatore cromosomico, accorciamento dei telomeri, come marcatori precoci di rischio di malattie cronico-degenerative; (b) identificare alterazioni epigenetiche mediante valutazione dello stato di metilazione globale e di geni target in cellule circolanti; (c) valutare l'influenza di polimorfismi funzionali di geni coinvolti nei meccanismi di detossificazione metabolica e riparazione del DNA (GSTM1, GSTT1, XRCC1, XRCC3, hOGG1) nella modulazione di danno genetico ed epigenetico.

La **UO6** ha gli obiettivi di valutare: (a) il danno al DNA tramite la presenza della forma fosforilata dell'istone H2AX; (b) la sintesi di poli(ADP-ribosio) come risposta a condizioni di stress; (c) l'apoptosi mediante vari parametri morfologici e biochimici.

La **UO7** ha il compito di misurare le diverse forme di As in urine e sangue periferico, conoscenza fondamentale per differenziare la quota inorganica presente come As³⁺ e As⁵⁺, dalle forme organiche presenti come acido monometilarsonico, acido dimetilarsinico, arsenobetaina e arsenocolina, molto diverse in termini di pericolosità per la salute umana, in termini di cancerogenicità, tossicità, metabolismo, delle caratteristiche individuali.

La **UO8** è dedicata ai biomarcatori di danno pre-clinico aterosclerotico (indici ultrasonografici di spessore medio intimale carotideo, funzione endoteliale e *compliance* arteriosa e/o i livelli circolanti delle cellule progenitrici endoteliali circolanti), indicatori precoci di eventi clinici a carico del sistema cardiovascolare e respiratorio.

Tra le **criticità** degne di specifica attenzione si citano: reperimento di set di dati ambientali e sanitari completi e validati per ciascun sito, selezione e disponibilità dei soggetti campionati per il prelievo e l'intervista, raccolta e consegna dei campioni a diversi laboratori, test degli indicatori 'meno provati' prodotti per la loro applicazione, lavoro congiunto tra operatori della sanità pubblica e delle agenzie ambientali.

Bibliografia

- ARPA Piemonte. Rapporto stato ambiente, 2008. <http://rsaonline.arpa.piemonte.it/rsa2008/>
- Balakumar P, Kaur J. Arsenic exposure and cardiovascular disorders: an overview. *Cardiovasc Toxicol.* 2009; 9(4):169-76.
- Bianchi F, Biggeri A, Cadum E, et al. Environmental epidemiology and polluted areas in Italy. *Epidemiol Prev* 2008; 30(3):146-152.
- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Scientific Opinion on Arsenic in Food, European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. *EFSA Journal* 2009; 7(10):1351.
- Federici C, Botto N, Manfredi S, Rizza A, Del Fiandra M, Andreassi MG. Relation of increased chromosomal damage to future adverse cardiac events in patients with known coronary artery disease *Am J Cardiol.* 2008; 102:1296-300.
- Graziano G, Bilancia M, Bisceglia L, Assennato G, et al. Statistical analysis of the incidence of some cancers in the province of Taranto 1999-2001. *Epidemiol Prev* 2009; 33(1-2):37-44.
- Musmeci L, Bianchi F, Carere M, Cori L, Ambiente e salute a Gela: stato delle conoscenze e prospettive di studio, *Epidemiologia & Prevenzione*, anno 33(3) 2009, supp.1.
- Mordukhovich I, Wright RO, Amarasiriwardena C, et al. Association between low-level environmental arsenic exposure and QT interval duration in a general population study. *Am J Epidemiol.* 2009;170(6): 739-46.
- Salnikow K. Genetic and Epigenetic Mechanisms in Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic, and Chromium *Chem. Res. Toxicol* 2008; 2: 28-44.
- Scovassi AI, Bottone MG, Biggiogera M, Pellicciari C. Dynamic relocation of nuclear proteins during the execution phase of apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2008, 76:1440-50.
- Sturchio E, Minoia C, Zanellato M, et al. Schede monografiche, Arsenico. *G Ital Med Lav Ergon.* 2009; 31(1): 5-32.

OBIETTIVI E RESPONSABILITA' DI PROGETTO

OBIETTIVO GENERALE: Valutare la relazione tra esposizione umana ad arsenico (As), stimata attraverso dati ambientali e valutata mediante indicatori di dose assorbita, e marcatori biologici di effetto precoce sulla salute, allo scopo di definire indicatori per un sistema avanzato di sorveglianza ambiente-salute.

OBIETTIVO SPECIFICO 1: Coordinamento del progetto (UO di coordinamento)

1) coordinamento tecnico-scientifico, 2) accompagnamento al progetto, 3) analisi dati, 4) reportistica, 5) comunicazione dei risultati.

OBIETTIVO SPECIFICO 2: Raccolta dei dati ambientali e sanitari nelle zone di interesse, utili alla caratterizzazione ambiente-salute e definizione dei proxy di esposizione (UO1,2,3,4)

1) sistematizzazione delle conoscenze disponibili nelle 4 aree, 2) raccolta e sistematizzazione dati ambientali, 3) raccolta e sistematizzazione dati sanitari, 4) definizione proxy di esposizione.

OBIETTIVO SPECIFICO 3: Campionamento (UO coordinamento e UO1,2,3,4)

1) definizione campione, 2) reclutamento donatori, 3) interviste, 4) prelievo campioni biologici.

OBIETTIVO SPECIFICO 4: Analisi di laboratorio e cliniche (UO 5,6,7,8)

1) misurazione biomarcatori di esposizione a As (UO7), 2) misurazione marcatori cromosomici/molecolari di suscettibilità e danno genetico e epigenetico (UO5), 3) misurazione di marcatori molecolari di danno al DNA, stress, apoptosi (UO6), 4) misurazione marcatori di rischio cardiovascolare e pneumologico (UO8).

OBIETTIVO SPECIFICO 5: Valutazione e integrazione dei risultati, definizione di indicatori (UOC e altre UO). 1) analisi statistica dei dati analitici e clinici, 2) analisi di correlazione tra dati su ambiente e salute, dati reperiti dal questionario e dati dei marcatori, 3) definizione di indicatori.

CAPO PROGETTO: Dr Fabrizio Bianchi (BSc, PhD), Dirigente di Ricerca, Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Pisa

UNITA' OPERATIVE COINVOLTE

Unità Operativa	Referente	Compiti
UOC Coordinamento	Fabrizio Bianchi, IFC-CNR, Pisa	1) coordinamento tecnico e scientifico, 2) accompagnamento al progetto, 3) analisi dati, 4) reportistica, 5) comunicazione dei risultati
UO1 Verbano - Piemonte	Paolo Ferrari, Resp. Struttura Epidemiologia, ASL14 Piemonte Ennio Cadum, Resp. SC Epidemiologia Ambiente e Salute, ARPA Piemonte	1) raccolta dati ambientali e sanitari 2) valutazione esposizione 3) campionamento e prelievi 4) interpretazione risultati
UO2 Amiata - Toscana	Letizia Centi, Resp Dip. Prev. Azienda USL 7 Siena-zona Amiata, Francesco Cipriani, Resp. Osserv. Epidemiol. ARS Toscana	1) raccolta dati ambientali e sanitari 2) valutazione esposizione 3) campionamento e prelievi 4) interpretazione risultati
UO3 Taranto - Puglia	Michele Conversano, Dir. Dip. Prev ALS Taranto Giorgio Assennato, Dir. Gen. ARPA ARPA Puglia	1) raccolta dati ambientali e sanitari 2) valutazione esposizione 3) campionamento e prelievi 4) interpretazione risultati
UO4 Gela - Sicilia	Salvatore Migliore, Distretto di Gela, UO Epidemiologia, ASP Caltanissetta Salvatore Scondotto, Dip. Osservatorio Epidemiologia, Regione Sicilia	1) raccolta dati ambientali e sanitari 2) valutazione esposizione 3) campionamento e prelievi 4) interpretazione risultati
UO5 IFC-CNR	Maria Grazia Andreassi, Resp. Sezione Sez genetica molecolare, Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Massa	misurazione di marcatori cromosomici/molecolari, di suscettibilità, di danno genetico e epigenetico
UO6 IGM-CNR	Ivana Scovassi, Responsabile Sezione, Istituto Genetica Molecolare del CNR, Pavia	misurazione di marcatori di danno al DNA, di stress, di apoptosi
UO7 - Fondazione S. Maugeri (FSM)	Claudio Minoia, Dir. Laboratorio misure ambientali e tossicologiche, FSM, Pavia	speciazione dell'As in urina e sangue
UO8 - Fondazione S. Raffaele-TA e IFC- CNR-PI	Girolamo Catalano, San Raffaele, Taranto Rosa Sicari, IFC-CNR, Pisa	misurazione marcatori di rischio cardiovascolare e pneumologico

PIANO DI VALUTAZIONE

OBIETTIVO GENERALE	Valutare la relazione tra esposizione umana ad arsenico, stimata sia attraverso dati ambientali sia mediante indicatori di dose assorbita, e marcatori biologici di effetto precoce sulla salute, allo scopo di definire indicatori per un sistema avanzato di sorveglianza ambiente-salute.
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Trasferimento dei risultati in indicatori per il sistema di sorveglianza ambiente-salute nelle aree a rischio. Redazione di un protocollo per la definizione degli indicatori di inquinamento ambientale, di biomarcatori di esposizione e di indicatori di danno precoce alla salute. Applicazione del protocollo nelle aree pilota. Redazione di un report delle attività realizzate.
<i>Standard di risultato</i>	Uso indicatori validati da UE (DPSIR) e test di ulteriori mirati ai territori prescelti, Realizzazione delle fasi previste.(100%) Campionatura completa dei soggetti (100%) Disponibilità del report delle attività entro la conclusione del progetto e accessibile via web.
OBIETTIVO SPECIFICO 1	Coordinamento scientifico e organizzativo del progetto (UO di coordinamento)
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Realizzazione di riunioni; attività di rete e accompagnamento via internet; redazione di report, redazione rendicontazioni tecniche e finanziarie.
<i>Standard di risultato</i>	Realizzazione di 3 riunioni nelle fasi iniziali, intermedia e finale del progetto Redazione di 4 rendicontazioni tecniche e finanziarie Realizzazione di 1 report con sommario esecutivo Rispetto dei tempi e degli standard qualitativi previsti nel progetto; Redazione di 1 report dedicato all'illustrazione degli indicatori a scopi operativi per i servizi di sanità pubblica
OBIETTIVO SPECIFICO 2	Raccolta dei dati ambientali e sanitari nelle zone d'interesse, utili alla caratterizzazione ambiente-salute e alla definizione dei proxi di esposizione (UO1,2,3,4)
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Accesso e consultazione di documentazione e flussi informativi per il reperimento dei dati rilevanti.
<i>Standard di risultato</i>	Reperimento dei dati di interesse disponibili nelle 4 aree (100%) Stima dell'esposizione delle aree di residenza per almeno il 90% dei soggetti reclutati nelle 4 aree
OBIETTIVO SPECIFICO 3	Campionamento (UOC e UO1,2,3,4)
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Recupero dati da anagrafi comunali o da elenchi degli assistiti Reclutamento donatori nei tempi previsti Realizzazione delle interviste Prelievo dei campioni biologici Numero di invii di campioni biologici ai laboratori dalle 4 aree Numero di campioni biologici deteriorati e quindi da ripetere
<i>Standard di risultato</i>	Assenso al prelievo e all'intervista da parte dei soggetti campionati/numero campionati (60%) Completamento interviste e prelievo/numero assensi (90%) Perdita di campioni biologici del inferiore al 5%.
OBIETTIVO	Analisi di laboratorio e cliniche (UO5,6,7,8)

SPECIFICO 4	
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Realizzazione delle misurazioni di biomarcatori di esposizione secondo gli standard di laboratorio certificati Congruità dei risultati con i valori di riferimento
<i>Standard di risultato</i>	Misurazioni di biomarcatori di esposizione, di suscettibilità di danno cromosomico, di danno epigenetico, di rischio clinico in almeno 180 campioni e almeno 40 in ciascun centro misurazioni di marcatori di danno al DNA, stress e apoptosi in almeno 160 campioni e almeno 30 in ciascun centro
OBIETTIVO SPECIFICO 5	Valutazione e integrazione dei risultati, definizione di indicatori (UOC in collaborazione con tutte le UO)
<i>Indicatore/i di risultato</i>	Analisi statistica dei dati per valutazioni univariate, multivariate, di correlazione tra indicatori Definizione degli indicatori sulla base dei dati reperiti integrati della letteratura internazionale
<i>Standard di risultato</i>	Redazione di 1 report dedicato all'illustrazione degli indicatori che includa la metodologia e le indicazioni operative

CRONOGRAMMA

Mese		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
Obiettivo specifico 1	Attività 1	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	Attività 2	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	Attività 3						■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
	Attività 4						■							■						■					■	■
	Attività 5						■							■						■					■	■
Obiettivo specifico 2	Attività 1		■	■	■		■						■						■						■	
	Attività 2		■	■			■						■						■						■	
	Attività 3		■	■			■						■						■						■	
	Attività 4			■	■		■						■						■						■	
Obiettivo specifico 3	Attività 1				■	■	■						■						■						■	
	Attività 2						■	■	■				■						■						■	
	Attività 3						■	■	■				■						■						■	
	Attività 4						■	■	■				■						■						■	
Obiettivo specifico 4	Attività 1						■			■	■	■	■	■	■				■						■	
	Attività 2						■			■	■	■	■	■	■				■						■	
	Attività 3						■			■	■	■	■	■	■				■						■	
	Attività 4						■			■	■	■	■	■	■				■						■	
Obiettivo specifico 5	Attività 1						■						■			■	■	■	■						■	
	Attività 2						■						■						■	■	■				■	
	Attività 3						■						■						■			■	■	■	■	

PIANO FINANZIARIO PER CIASCUNA UNITA' OPERATIVA

UOC - Unità di coordinamento - IFC-CNR, UO Epidemiologia, Pisa			
Risorse	ANNO 1	ANNO 2	Totale in €
Personale € 30.000 (cocopro/prestazioni occasionali/assegni, dedicati allo studio)	€ 15.000	€ 15.000	€ 30.000
Beni e servizi € 34.000 (analisi statistiche, workshop, pubblicazioni, materiali di consumo, attrezzature, licenze software, ecc.)	€ 17.000	€ 17.000	€ 34.000
Missioni € 8.000 (per applicazione del protocollo)	€ 4.000	€ 4.000	€ 8.000
Spese generali € 18.000	€ 9.000	€ 9.000	€ 18.000
Sub Totale	€ 45.000	€ 45.000	€ 90.000

Unità Operativa 1 - Verbano-Piemonte Azienda Sanitaria Locale del Verbano e ARPA Piemonte, SC Epidemiologia e Salute Ambientale			
Risorse	ANNO 1	ANNO 2	Totale in €
Personale € 15.000 (cocopro/prestazioni occasionali/assegni, dedicati allo studio)	€ 7.500	€ 7.500	€ 15.000
Beni e servizi € 10.000 (analisi statistiche, workshop, pubblicazioni, materiali di consumo, attrezzature, licenze software, ecc.)	€ 5.000	€ 5.000	€ 10.000
Missioni € 2.500 (per applicazione del protocollo)	€ 1.250	€ 1.250	€ 2.500
Spese generali € 2.500	€ 1.250	€ 1.250	€ 2.500
Sub Totale	€ 15.000	€ 15.000	€ 30.000

Unità Operativa 2 - Amiata-Toscana Azienda USL 7 Siena - zona Amiata, Dipartimento di Prevenzione e ARS Toscana - Osservatorio di Epidemiologia			
Risorse	ANNO 1	ANNO 2	Totale in €
Personale € 15.000 (cocopro/prestazioni occasionali/assegni, dedicati allo studio)	€ 7.500	€ 7.500	€ 15.000
Beni e servizi € 10.000 (analisi statistiche, workshop, pubblicazioni, materiali di consumo, attrezzature, licenze software, ecc.)	€ 5.000	€ 5.000	€ 10.000
Missioni € 2.500 (per applicazione del protocollo)	€ 1.250	€ 1.250	€ 2.500
Spese generali € 2.500	€ 1.250	€ 1.250	€ 2.500
Sub Totale	€ 15.000	€ 15.000	€ 30.000

Unità Operativa 3 - Taranto-Puglia Azienda Sanitaria Locale di Taranto ASL Puglia e ARPA Puglia			
Risorse	ANNO 1	ANNO 2	Totale in €
Personale € 15.000 (cocopro/prestazioni occasionali/assegni, dedicati allo studio)	€ 7.500	€ 7.500	€ 15.000
Beni e servizi € 10.000 (analisi statistiche, workshop, pubblicazioni, materiali di consumo, attrezzature, licenze software, ecc.)	€ 5.000	€ 5.000	€ 10.000
Missioni € 2.500 (per applicazione del protocollo)	€ 1.250	€ 1.250	€ 2.500
Spese generali € 2.500	€ 1.250	€ 1.250	€ 2.500
Sub Totale	€ 15.000	€ 15.000	€ 30.000

Unità Operativa 4 - Gela-Sicilia			
ASP Caltanissetta, Distretto di Gela e Dipartimento Osservatorio Epidemiologico-Regione Sicilia			
Risorse	ANNO 1	ANNO 2	Totale in €
Personale € 15.000 (cocopro/prestazioni occasionali/assegni, dedicati allo studio)	€ 7.500	€ 7.500	€ 15.000
Beni e servizi € 10.000 (analisi statistiche, workshop, pubblicazioni, materiali di consumo, attrezzature, licenze software, ecc.)	€ 5.000	€ 5.000	€ 10.000
Missioni € 2.500 (per applicazione del protocollo)	€ 1.250	€ 1.250	€ 2.500
Spese generali € 2.500	€ 1.250	€ 1.250	€ 2.500
Sub Totale	€ 15.000	€ 15.000	€ 30.000

Unità Operativa 5 - IFC-CNR - Istituto di Fisiologia Clinica, CNR, Sezione genetica molecolare, Massa			
Risorse	ANNO 1	ANNO 2	Totale in €
Personale € 20.000 (cocopro/prestazioni occasionali/assegni, dedicati allo studio)	€ 10.000	€ 10.000	€ 20.000
Beni e servizi € 10.000 (analisi di laboratorio, workshop, pubblicazioni, materiali di consumo, attrezzature, licenze software, ecc.)	€ 11.000	€ 11.000	€ 22.000
Missioni € 2.500 (per applicazione del protocollo)	€ 1.000	€ 1.000	€ 2.000
Spese generali € 2.500	€ 1.250	€ 1.250	€ 2.500
Sub Totale	€ 23.250	€ 23.250	€ 46.500

Unità Operativa 6 - IGM-CNR - Istituto di Genetica Molecolare CNR, Pavia			
Risorse	ANNO 1	ANNO 2	Totale in €
Personale € 20.000 (cocopro/prestazioni occasionali/assegni, dedicati allo studio)	€ 10.000	€ 10.000	€ 20.000
Beni e servizi € 10.000 (analisi di laboratorio, workshop, pubblicazioni, materiali di consumo, attrezzature, licenze software, ecc.)	€ 11.000	€ 11.000	€ 22.000
Missioni € 2.500 (per applicazione del protocollo)	€ 1.000	€ 1.000	€ 2.000
Spese generali € 2.500	€ 1.250	€ 1.250	€ 2.500
Sub Totale	€ 23.250	€ 23.250	€ 46.500

Unità Operativa 7 - FSM - Fondazione Salvatore Maugeri, Laboratorio misure ambientali e tossicologiche, Pavia			
Risorse	ANNO 1	ANNO 2	Totale in €
Personale € 20.000 (cocopro/prestazioni occasionali/assegni, dedicati allo studio)	€ 10.000	€ 10.000	€ 20.000
Beni e servizi € 10.000 (analisi di laboratorio, workshop, pubblicazioni, materiali di consumo, attrezzature, licenze software, ecc.)	€ 11.000	€ 11.000	€ 22.000
Missioni € 2.500 (per applicazione del protocollo)	€ 1.000	€ 1.000	€ 2.000
Spese generali € 2.500	€ 1.250	€ 1.250	€ 2.500
Sub Totale	€ 23.250	€ 23.250	€ 46.500

Unità Operativa 8 - FSR-TA, IFC-CNR			
Fondazione San Raffaele, Cardiologia, Taranto e Istituto di Fisiologia Clinica, CNR, Area clinica indici endoteliali, Pisa			
Risorse	ANNO 1	ANNO 2	Totale in €
Personale € 20.000 (cocopro/prestazioni occasionali/assegni, dedicati allo studio)	€ 10.000	€ 10.000	€ 20.000
Beni e servizi € 10.000 (analisi di laboratorio, workshop, pubblicazioni, materiali di consumo, attrezzature, licenze software, ecc)	€ 12.000	€ 12.000	€ 24.000
Missioni € 2.500 (per applicazione del protocollo)	€ 1.750	€ 1.750	€ 3.500
Spese generali € 2.500	€ 1.500	€ 1.500	€ 3.000
Sub Totale	€ 25.250	€ 25.250	€ 50.500

PIANO FINANZIARIO GENERALE

Risorse	ANNO 1	ANNO 2	Totale in €
Personale (coordinamento+personale lab.+altro personale UO) € 170.000 (cocopro/prestazioni occasionali/assegni, dedicati allo studio)	€ 85.000	€ 85.000	€ 170.000
Beni e servizi € 164.000 (analisi di laboratorio, analisi statistiche, workshop, pubblicazioni, materiali di consumo, attrezzature, licenze software, ecc)	€ 82.000	€ 82.000	€ 164.000
Missioni € 27.500 (per applicazione del protocollo)	€ 13.750	€ 13.750	€ 27.500
Spese generali € 38.500	€ 19.250	€ 19.250	€ 38.500
Sub Totale	€ 200.000	€ 200.000	€ 400.000