



Centro Nazionale per la Prevenzione ed il Controllo delle Malattie

PROGETTO ESECUTIVO - PROGRAMMA CCM 2017

DATI GENERALI DEL PROGETTO

TITOLO:

Coorti di nuovi nati, esposizioni ambientali e promozione della salute nei primi 1000 giorni di vita: integrazione dei dati di esposizione con dati molecolari ed epigenetici.

ENTE PARTNER: **Regione Friuli Venezia Giulia**

NUMERO ID DA PROGRAMMA: **9**

REGIONI COINVOLTE:

numero: **5**

elenco:

Nord **due (Friuli Venezia Giulia, Piemonte)**

Centro **due (Toscana, Lazio)**

Sud **una (Sicilia)**

DURATA PROGETTO (max 24 mesi): **24 mesi**

COSTO: **449.800 euro**

COORDINATORE SCIENTIFICO DEL PROGETTO:

nominativo: Luca Ronfani

struttura di appartenenza: SC R Epidemiologia Clinica e Ricerca sui Servizi Sanitari, IRCCS materno infantile Burlo Garofolo, Trieste

n. tel: 040 3785401

fax: 040 762623

E-mail: luca.ronfani@burlo.trieste.it

Allegato 1

TITOLO:

Coorti di nuovi nati, esposizioni ambientali e promozione della salute nei primi 1000 giorni di vita: integrazione dei dati di esposizione con dati molecolari ed epigenetici.

ANALISI STRUTTURATA DEL PROGETTO

Descrizione ed analisi del problema

I primi mille giorni di vita, dal concepimento ai 2 anni di età, sono un periodo particolarmente importante per la salute, con effetti che si possono ripercuotere nel corso di tutta la vita. È infatti noto che esposizioni che agiscono in fase precoce influenzano lo sviluppo cognitivo e fisico del bambino con, almeno per alcuni esiti, un effetto “lifetime”. Diversi studi hanno messo in luce come, ad esempio, la salute mentale, cardiometabolica e respiratoria siano fortemente influenzate dall’ambiente in utero e durante la prima infanzia, entrambi periodi di intenso sviluppo ed elevata plasticità e contraddistinti da vie di esposizione specifiche (la placenta, l’allattamento, ecc). Esposizioni ambientali (ad es. inquinamento atmosferico, residenza in siti contaminati) e ad agenti chimici (ad es. interferenti endocrini, metalli pesanti), stili di vita e storia medica materna durante la gravidanza (consumo di alcol e tabacco, obesità, complicanze della gravidanza, uso di farmaci) e agenti biologici (ad es. virus) possono provocare risposte adattive del feto. Queste, insieme agli effetti delle esposizioni postnatali, in particolare quelle nella prima infanzia (ad es. fattori ambientali, dieta, allattamento, infezioni), determinano la suscettibilità a malattie croniche nel corso della vita [Gluckman 2008; Balbus 2013]. Queste evidenze si sono consolidate nel corso degli anni intorno al concetto della DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) che è servito da razionale per la conduzione di numerose coorti di nuovi nati in Europa, la costituzione di un’Associazione Scientifica internazionale di riferimento (DOHaD Society) e la conduzione di studi collaborativi europei (quali CHICOS, ENRIECO, LifeCycle, EXPOSOMICS e molti altri), che coinvolgono anche i proponenti del presente progetto [Vrijheid 2012; Birks 2016].

Un meccanismo attraverso cui le esposizioni precoci possono agire a lungo termine sulla salute sono le alterazioni epigenetiche e, in particolare, la metilazione del DNA. Si è osservato che la metilazione del DNA è un processo dinamico che ha inizio dalla fase fetale e continua durante l’infanzia e che alcuni fattori ambientali contribuiscono alla sua attivazione [Marsit 2015]. Analisi epigenetiche su sangue cordonale e su sangue e saliva raccolti alla nascita e nei primi anni di vita anche in relazione ad alcune esposizioni ambientali [Gruzieva 2017] sono state condotte in molte coorti europee ed extra-europee che condividono al momento i dati tramite il consorzio PACE (Pregnancy And Childhood Epigenetics, <https://www.niehs.nih.gov/research/atniehs/labs/epi/pi/genetics/pace/index.cfm>), a cui recentemente anche la coorte di nati italiana Piccolipiù ha aderito. Questo consorzio ha lo scopo specifico di identificare alterazioni epigenetiche che possano essere utilizzate come marcatori di esposizione ambientale e/o suscettibilità a lungo termine. Altri marcatori sono stati recentemente proposti, tra i quali riveste particolare interesse la lunghezza dei telomeri, che dipende da determinanti genetici e ambientali. Alla nascita, la lunghezza dei telomeri presenta già una forte eterogeneità, che, probabilmente, riassume gli effetti del carico di esposizione durante la vita fetale [Martens 2016].

Interventi per ridurre il carico di esposizione ambientale hanno quindi la possibilità di avere un grande impatto sulla salute di popolazione sia a breve che a lungo termine, fino ad arrivare a potenziali effetti trans-generazionali. Disporre di dati sulle esposizioni ambientali nei primi 1000 giorni di vita e sui potenziali meccanismi di mediazione epigenetica coinvolti è quindi essenziale per migliorare la salute degli individui e pianificare interventi di prevenzione a livello di sanità pubblica. Questi concetti sono stati espressi anche nella WHO European Ministerial Conference on the Life-course Approach in the Context of Health 2020 (Minsk, Belarus, October 2015) la cui dichiarazione riporta espressamente come “l’azione deve concentrarsi sul periodo preconcezionale, sulla gravidanza, sullo sviluppo del feto e sulle fasi della vita più vulnerabili”. A questi principi si ispira anche il “Tavolo tecnico in materia di tutela e promozione della salute dei primi mille giorni di vita, dal concepimento ai due anni di età” del Ministero della Salute, che ha tra le sue macroaree di interesse anche quella delle esposizioni ambientali, insieme a alimentazione, farmaci, stili di vita, infezioni. Il Tavolo focalizza la sua attenzione sulle azioni preventive utili ed efficaci a minimizzare i rischi nei primi 1000 giorni di vita, in modo da promuoverne l’attuazione.

La principale fonte d’informazione sulle possibilità di intervento e sull’impatto delle esposizioni precoci è costituita dagli studi di coorte di nuovi nati, che sono stati avviati anche con questi propositi in diversi paesi europei [Larsen 2013]. In Italia la coorte di nuovi nati Piccolipiù [Farchi 2014] ha arruolato tra il 2011 e il 2013 3389 bambini in cinque città italiane (Trieste, Torino, Firenze, Viareggio, Roma), dispone di una banca biologica presso l’Istituto Superiore di Sanità (ISS) e di informazioni dettagliate su a) esposizioni

ambientali, storia medica, stili di vita materni prima del concepimento e durante la gravidanza; b) esposizioni ambientali, stili di vita ed esiti (sviluppo fisico e neuropsicologico, infortuni, incidenti e malattie) del bambino fino ai 4 anni di età. Per tutti i membri della coorte Piccolipiù è possibile stimare l'esposizione a inquinanti atmosferici, a fattori ambientali urbani (ad es. traffico, aree verdi, isola di calore) ed extraurbani (ad es. aree industriali e aeroportuali). Di recente infatti i dati satellitari, con una elevata risoluzione spaziale e temporale, sono diventati uno strumento molto valido, in alternativa ai metodi più classici, per la misura dell'esposizione negli studi epidemiologici; questa metodologia, messa a punto negli USA e utilizzabile anche nella coorte Piccolipiù [Stafoggia 2017], consente di disporre di stime di esposizione ai diversi inquinanti atmosferici per griglia di 1 km per tutto il territorio nazionale. Negli ultimi anni, modelli di dispersione e land use in regression sono stati sempre più usati per ricostruire l'esposizione individuale ad inquinanti come ossidi di azoto ed ozono [Roselund 2008].

Soluzioni ed interventi proposti sulla base delle evidenze scientifiche

Il presente progetto vuole aumentare le conoscenze sul carico di esposizione ambientale in Italia delle donne in gravidanza, dei feti e dei bambini (i primi 1000 giorni) fornendo in questo modo informazioni essenziali a ridurre le esposizioni a inquinanti ambientali e atmosferici e promuovendo quindi la salute in età pediatrica e adulta. Per raggiungere tale obiettivo ci si propone di:

(i) mettere a disposizione della popolazione e dei decisori l'informazione sul carico di esposizione e la presenza di alterazioni di tipo epigenetico nei primi 1000 giorni in diverse Regioni in italiane (Friuli Venezia Giulia, Piemonte, Toscana, Lazio);

(ii) fornire documenti di consenso basati sulle evidenze sulle possibilità d'intervento nel contesto italiano;

(iii) mettere a punto un protocollo per le necessità di monitoraggio di popolazione in situazioni di siti ad alta esposizione di tipo ambientale attraverso casi studio in Sicilia, Lazio e Friuli Venezia Giulia (FVG).

Riguardo al punto (i), il progetto si propone di aumentare le conoscenze sul reale carico di esposizione ambientale nei primi 1000 giorni di vita utilizzando i dati e i campioni biologici raccolti nella coorte di nuovi nati Piccolipiù, già supportata dal Ministero della Salute anche tramite il programma CCM. In particolare verranno utilizzate sia le informazioni dei questionari (fumo passivo, esposizioni occupazionali materne e paterne, esposizione a traffico, esposizioni indoor) raccolti nell'ambito dello studio alla nascita e ai 6, 12, 24 e 48 mesi del bambino, sia informazioni esterne ottenute attraverso la georeferenziazione degli indirizzi dei partecipanti alla coorte e utilizzando vari indicatori di esposizione (stima da dati satellitari dell'esposizione ad inquinanti atmosferici -PM10, PM2.5- o altre variabili geografiche quali indicatori di verde urbano, distanza da vie ad elevato traffico, distanza da aeroporti e da fonti di inquinamento industriale, ecc). La quantificazione del carico di esposizione sarà ottenuta separatamente per il periodo pre-concezionale, i trimestri di gravidanza, il primo e il secondo anno di vita del bambino e per le 4 Regioni partecipanti a Piccolipiù. Informazioni ulteriori sul carico di esposizione e sulle possibili alterazioni molecolari associate presenti alla nascita saranno ottenute tramite analisi molecolari condotte nei campioni di sangue cordonale prelevati al momento della nascita. In particolare il progetto si focalizzerà su due tipologie di marcatori riconosciuti dalla letteratura internazionale: la lunghezza dei telomeri, che riassume gli effetti dell'intera storia espositiva durante la vita fetale, e la metilazione del DNA in isole CpG candidate che stanno emergendo come associate all'esposizione ad inquinamento atmosferico (ad es. dalle analisi del consorzio PACE). Sono già disponibili i risultati delle analisi sull'intero epigenoma (metilazione del DNA in 450.000 isole CpG) effettuate su 99 bambini di Piccolipiù nell'ambito della collaborazione con il progetto europeo Exposomics.

Le informazioni prodotte saranno ospitate su un portale web che riassumerà, con un linguaggio adatto alla comunicazione sia con i cittadini che con i decisori, il carico di esposizione e di alterazioni molecolari presenti nella popolazione Piccolipiù/Italia, identificando le aree di priorità. Lo stesso portale ospiterà il documento di consenso (punto ii) prodotto attraverso le attività di questo progetto e una sezione informativa per i genitori, dedicata alla sensibilizzazione su tematiche ambientali, con materiale informativo specifico su alcune esposizioni come inquinamento atmosferico da traffico e inquinamento industriale.

Riguardo al punto (ii), è necessario, sulla base delle evidenze scientifiche, quantificare il carico di malattia potenzialmente attribuibile a esposizioni ambientali e atmosferiche durante i primi 1000 giorni di vita ed identificare le possibilità d'intervento precoce per ridurre il carico di esposizione pre e postnatale con particolare attenzione ai sottogruppi di popolazione a maggior rischio (identificabili attraverso marcatori di esposizione, ad es. epigenetici). Il progetto si propone quindi di tradurre le evidenze disponibili in proposte d'intervento coerenti con la dimensione del problema a livello italiano facendo riferimento al Piano Nazionale ed ai Piani Regionali di Prevenzione. Le proposte saranno raccolte in un documento di consenso che coinvolga un numero ampio di attori, incluse le società scientifiche di riferimento, rappresentanti delle Regioni e del Ministero e rappresentanti di altri progetti attivi nello stesso campo a livello italiano.

Riguardo al punto (iii), l'esperienza e le conoscenze maturate all'interno di questo progetto e, in generale, attraverso le attività condotte anche in precedenza dalle unità operative coinvolte, saranno utilizzate per la

messa a punto di un protocollo di monitoraggio delle esposizioni e della salute nei primi 1000 giorni di vita in situazioni più critiche di alto carico di esposizione ambientale. Il protocollo avrà una valenza generale ma sarà adattato su particolari casi di studio in due siti contaminati della Sicilia (SIN di Milazzo/Valle del Mela e Augusta/Priolo), uno del Lazio (SIN Valle del Sacco) e due del Friuli Venezia Giulia (SIN Trieste e Laguna di Grado e Marano). I siti contaminati sono aree dove si è verificato un accumulo sia localizzato sia diffuso di contaminanti ambientali potenzialmente dannosi per la salute umana anche in base all'ampiezza della contaminazione, alla molteplicità delle sostanze inquinanti e alla concentrazione in un'area circoscritta di più fonti di emissione. I siti contaminati, inoltre, sono spesso aree densamente popolate o comunque caratterizzate da condizioni socioeconomiche svantaggiate, conferendo una vulnerabilità di base che si aggiunge alla vulnerabilità ambientale. Il protocollo dovrà prevedere diversi tipi di monitoraggio/proposte di intervento modulate sulla base del rischio ambientale e sul rischio/fragilità di base della coppia madre/bambino (es. in base a patologie, livello socio-economico dell'area di residenza).

Fattibilità/criticità delle soluzioni e degli interventi proposti

La fattibilità del progetto è garantita dall'esperienza delle unità operative coinvolte, che da diversi anni sono attive nel campo della prevenzione primaria in età precoce, nel campo della life-course epidemiology e dell'epidemiologia ambientale con progetti di ricerca ed interventi di rilevanza regionale, nazionale ed europea. Le unità coinvolte hanno collaborato tra loro proficuamente in progetti nazionali ed internazionali, compresi progetti sulle esposizioni ambientali in gravidanza e nei primi mesi di vita e esiti nel bambino. Le unità coprono competenze tra loro complementari, coinvolgendo ospedali pediatrici di interesse nazionale (IRCCS Burlo Garofolo e Ospedale Pediatrico Meyer), centri di Epidemiologia (Dipartimento di Epidemiologia del SSR Lazio), l'ISS, un centro universitario (Dipartimento Scienze Mediche, Università di Torino) e il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR Palermo). In particolare, sono presenti competenze nella revisione sistematica della letteratura e nella produzione di raccomandazioni (IRCCS Burlo Garofolo, Ospedale Pediatrico Meyer, Dep Lazio, Viareggio), nella comunicazione, informazione/educazione su specifici temi sia attraverso siti web che altri strumenti di comunicazione (Dep Lazio, ISS), nella conduzione di analisi molecolari e nella gestione di banche biologiche (Università degli studi di Torino, ISS), nella valutazione delle esposizioni ambientali e degli esiti in età pediatrica, nella conduzione di studi e interventi di monitoraggio di popolazione (Dep Lazio, CNR).

Il progetto si avvarrà dei dati e dei campioni biologici raccolti nell'ambito del progetto Piccolipiù, già finanziato dal CCM (CCM 2010 "Piccoli+. Arruolamento e sorveglianza epidemiologica di una coorte nazionale di nati") e dal Ministero della Salute (Ricerca Finalizzata 2012 "Early environment determinants of child development and respiratory health: a birth cohort study in central Italy"). Piccolipiù ha raccolto informazioni dettagliate sul periodo preconcezionale, sulla gravidanza e sui primi anni di vita (con questionari e/o visite alle seguenti età dei bambini: 6, 12, 24 e 48 mesi), sia in termini di esposizioni, con una particolare attenzione a quelle ambientali, sia di esiti di salute (salute riproduttiva, salute respiratoria, crescita, sviluppo neuropsicologico). Per i 3389 bambini della coorte sono stati inoltre ottenuti campioni di sangue materno e cordonale, da cui sono state preparate aliquote di siero, plasma e buffy coat (21.360 aliquote), oltre che 8010 frammenti di cordone ombelicale e 2730 campioni di sangue su carta bibula. I campioni sono custoditi presso la banca biologica dell'ISS. Una parte di aliquote di 99 bambini di Piccolipiù sono state utilizzate per analisi sull'intero epigenoma (metilazione del DNA in 450,000 isole CpG) nell'ambito della collaborazione con il progetto europeo Exposomics (www.exposomicproject.eu). I dati dei questionari sono disponibili nei database dello studio gestiti centralmente dal Dipartimento di Epidemiologia del Lazio.

I risultati di Piccolipiù sono stati presentati in convegni ad hoc a cui hanno attivamente partecipato anche associazioni scientifiche e rappresentanti del Ministero e, tramite il sito del progetto e newsletter, ai genitori e alla popolazione. La georeferenziazione degli indirizzi di residenza alla nascita ha già permesso di attribuire ai bambini della coorte informazioni su alcune variabili descrittive indicative di inquinamento ambientale (vicinanza dell'abitazione a strade ad alto traffico, aree verdi ecc) che sono finora state studiate in relazione allo sviluppo di infezioni respiratorie, crescita e neurosviluppo nei primi anni di vita (Pizzi C 2016; Rusconi F 2016. ISEE 2016 Conference, Abstract P3-128 e P3-110). Piccolipiù ha utilizzato per la comunicazione di evidenze e raccomandazioni alle famiglie, alla popolazione generale e ai decisori/stakeholders sia materiale cartaceo (newsletters, libretti) che portali web, avendo sviluppato un sito dedicato all'intero progetto (www.piccolipiù.it;) e un portale innovativo e interattivo (piccolipiùinforma.it). Quest'ultimo, sviluppato all'interno di un progetto CCM appena concluso, è stato utilizzato anche per veicolare un intervento finalizzato a promuovere la corretta alimentazione e stili di vita non sedentari per i bambini di età prescolare. Per la predisposizione dei contenuti dei portali i ricercatori di Piccolipiù hanno già collaborato con rappresentanti di Società scientifiche di riferimento (Associazione Culturale Pediatri, ACP) e con il Network Italiano Evidence Based Prevention.

Aree territoriali interessate e trasferibilità degli interventi

Anche se il progetto ha una vocazione multi-regionale, le informazioni che saranno rese disponibili tramite il portale saranno riferite alle 4 regioni Piccolipiù (FVG, Piemonte, Toscana, Lazio). Queste Regioni presentano elementi di eterogeneità ma non coprono il Sud Italia, anche se è presumibile che non vi siano sostanziali differenze nelle stime di associazione con le Regioni non partecipanti. Il progetto ha l'obiettivo di quantificare il carico di esposizione ambientale usando un approccio integrato (questionari, modelli satellitari, analisi molecolari) in alcune Regioni, per individuare priorità di intervento che, tramite l'analisi delle evidenze disponibili e la produzione di un documento di consenso, possono essere proposte a livello nazionale. Il documento di consenso e il protocollo di studio e monitoraggio per i primi 1000 giorni di vita in contesti di forte esposizione ambientale, con i relativi casi studio, avranno una valenza nazionale, anche se quest'ultimo una trasferibilità limitata a situazioni specifiche di inquinamento ambientale.

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

Il progetto è in linea con il Macro-obiettivo 2.8. "Ridurre le esposizioni ambientali potenzialmente dannose per la salute" del Piano Nazionale di Prevenzione. La stima dei profili di rischio nei primi 1000 giorni di vita rappresenta la base per la definizione di strumenti efficaci per la valutazione preventiva degli impatti sulla salute a supporto delle decisioni. Questo progetto supporta le attività del "Tavolo tecnico in materia di tutela e promozione della salute dei primi mille giorni di vita, dal concepimento ai due anni di età" del Ministero della Salute. Questo tavolo si focalizza proprio sui principali fattori di rischio e sulle azioni preventive utili ed efficaci a minimizzare i rischi nei primi 1000 giorni di vita. I dati di esposizione (ambientale, epigenetica, ecc) per la popolazione delle 4 Regioni e i documenti predisposti nel presente progetto potranno integrare la documentazione che il tavolo sta predisponendo e forniranno strumenti utili al processo di decisione e al monitoraggio. Il tema dell'esposizione ambientale è ripreso dai Piani Regionali della Prevenzione attivi nelle 4 regioni coinvolte nel progetto. In particolare, il piano della Toscana affronta i temi dell'esposizione al fumo durante la gravidanza, dei rischi legati all'esposizione a farmaci e a tossici ambientali anche sulla donna in gravidanza, oltre che dell'alimentazione del bambino; il piano del Piemonte i temi dell'esposizione al fumo in gravidanza e nelle neomamme e dell'alimentazione del bambino; il piano del Friuli Venezia Giulia affronta il tema della relazione tra ambiente e salute, indicando la necessità di studiare gli effetti degli inquinanti sulla popolazione regionale, in particolari ambiti sensibili o vulnerabili a fenomeni di inquinamento ambientale; è presente inoltre il tema dell'alimentazione del bambino, che è affrontato anche dal piano della Regione Lazio insieme ai temi del consumo di alcol in gravidanza, dell'esposizione al fumo passivo e all'inquinamento atmosferico. Tutti questi temi sono stati oggetto di studio nella coorte Piccolipiù e affrontati dal tavolo tecnico del Ministero della Salute. Le informazioni che saranno rese disponibili tramite il portale forniranno alle Regioni coinvolte dati utili anche per l'analisi della situazione e la conseguente attuazione dei piani regionali.

Bibliografia (gli autori evidenziati fanno parte del gruppo di lavoro che collabora alla presente proposta)

- Balbus JM, et al. Early-life prevention of non-communicable diseases. *Lancet* 2013;381:3-4.
- Birks L,...**Rusconi F**,...**Zugna D**, et al. Occupational Exposure to Endocrine Disrupting Chemicals and Birth Weight and Length of gestation: A European Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* 2016;124:1785.
- Farchi S, **Forastiere F**, **Vecchi Brumatti L**,...**Brescianini S**,...**Gagliardi L**,...**Porta D**,...**Richiardi L**, **Rusconi F**,...**Stazi MA**,...**Ronfani L**, Di Lallo D. Piccolipiù, a multicenter birth cohort in Italy: protocol of the study. *BMC Pediatr* 2014;14:36.
- Gluckman PD, et al. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008;359:61-73.
- Gruziova O, et al. Epigenome-Wide Meta-Analysis of Methylation in Children Related to Prenatal NO2 Air Pollution Exposure. *Environ Health Perspect* 2017;125(1):104-110.
- Larsen PS,...**Porta D**,...**Richiardi L**, et al. Pregnancy and birth cohort resources in Europe: a large opportunity for aetiological child health research. *Pediatr Perinat Epidemiol* 2013; 27: 393-414.
- Marsit CJ. Influence of environmental exposure on human epigenetic regulation. *J Exp Biol* 2015 218:71-9
- Martens DS, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and newborn telomere length. *BMC Med* 2016;14:148.
- Rosenlund M,...**Porta D**, et al. Comparison of regression models with land use and emissions data to predict the spatial distribution of traffic related air pollution in Rome. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2008;18:339.
- Stafoggia M**, et al. Estimation of daily PM10 concentrations in Italy (2006-2012) using finely resolved satellite data, land use variables and meteorology. *Environ Int* 2017;99:234-244.
- Vrijheid M, ...**Porta D**, **Richiardi L**, et al. European birth cohorts for environmental health research. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 29-37.

Allegato 2

OBIETTIVI E RESPONSABILITÀ DI PROGETTO

OBIETTIVO GENERALE:

Fornire evidenze sul carico di esposizione nei primi 1000 giorni di vita, con particolare riferimento alle esposizioni ambientali, sulle possibilità e necessità di intervento e sul ruolo delle alterazioni epigenetiche in diversi contesti in Italia.

OBIETTIVO SPECIFICO 1:

Sviluppare un portale rivolto ai cittadini e ai decisori che faciliti l'accesso alle informazioni sul carico di esposizione ambientale nei primi 1000 giorni di vita, così come prodotte nelle quattro Regioni italiane basandosi sulla popolazione Piccolipiù, e che coadiuvi la realizzazione di modelli di sorveglianza potenzialmente replicabili in aree ad alto rischio ambientale.

Attività previste

- a. Quantificazione del carico di esposizione ambientale nella coorte Piccolipiù per i diversi periodi (preconcezionale, vita fetale, primo e secondo anno di vita) utilizzando per la stima dell'inquinamento atmosferico dati da questionario, modellistica basata su geolocalizzazione e dati satellitari.
- b. Descrizione della distribuzione di alterazioni epigenetiche associate all'esposizione a inquinamento atmosferico, e più in generale ambientale, e della lunghezza telomerica come misura riassuntiva di esposizione nella popolazione Piccolipiù.
- c. Sviluppo di un portale per (i) descrivere il carico di esposizione (sulla base dei dati da questionario, dei modelli di stima di esposizione a inquinamento atmosferico e sui dati molecolari), (ii) comunicare queste informazioni ai cittadini e ai decisori in sezioni dedicate del sito, (iii) divulgare il documento di consenso sviluppato nell'ambito dell'Obiettivo 2, e (iv) sostenere l'implementazione di nuovi studi di monitoraggio in situazione di elevato inquinamento ambientale (Obiettivo 3).

OBIETTIVO SPECIFICO 2:

Riassumere le evidenze dell'effetto e dell'impatto sulla salute a breve e a lungo termine delle esposizioni che agiscono nel periodo preconcezionale e nei primi 1000 giorni di vita, con particolare riferimento alle esposizioni ambientali e all'inquinamento atmosferico, e delle priorità di intervento.

Attività previste

- a. Revisione sistematica della letteratura sugli effetti e sull'impatto delle esposizioni ambientali precoci, con particolare riferimento all'inquinamento atmosferico.
- b. Revisione sistematica della letteratura sul coinvolgimento di meccanismi epigenetici come marcatori di esposizione e/o predittori precoci di rischio.
- c. Revisione della letteratura sull'interazione tra ambiente e rischio individuale in aree ad elevato inquinamento da varie fonti (industrie, porto, siti discarica, altre esposizioni).
- d. Preparazione di un documento di consenso sulle evidenze raccolte e sulle priorità di intervento che preveda il coinvolgimento di associazioni scientifiche e degli stakeholders.

OBIETTIVO SPECIFICO 3:

Definire un protocollo per coorti di nuovi nati per monitoraggio/intervento sul profilo di esposizione nei primi 1000 giorni di vita da applicare in situazioni di elevato inquinamento ambientale.

Attività previste

- a. Definizione del protocollo per la valutazione delle esposizioni e del rischio di base, l'identificazione di variabili di rischio di esposizione ambientale su coppie madre/figlio in aree ad elevato rischio ambientale, la raccolta dei campioni biologici e la determinazione degli esiti.
- b. Studio di fattibilità nei casi studio identificati della Sicilia (SIN di Milazzo/Valle del Mela e Augusta/Priolo), del Lazio (SIN Valle del Sacco) e del Friuli Venezia Giulia (SIN Trieste e Laguna di Grado e Marano),
- c. Diffusione del portale web (Obiettivo 1) e delle informazioni in esso contenute alla popolazione delle aree dei casi-studio e ai decisori locali, che disporranno quindi di parametri obiettivi sui quali programmare e valutare gli interventi sulla popolazione potenzialmente esposta a rischio ambientale.

REFERENTE PROGETTO: Luca Ronfani, IRCCS materno infantile Burlo Garofolo, Trieste		
UNITÀ OPERATIVE COINVOLTE		
Unità Operativa 1	Referente	Compiti
IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste	Luca Ronfani	<ul style="list-style-type: none"> - coordinamento del progetto - revisione sistematica della letteratura sugli effetti e sull'impatto delle esposizioni ambientali precoci - partecipazione alla stesura di un documento di consenso - analisi dei dati - partecipazione allo sviluppo del portale web - collaborazione alla stesura del protocollo di monitoraggio/intervento in aree ad elevato rischio ambientale - conduzione di uno studio di fattibilità nelle aree caso-studio della Regione FVG
Unità Operativa 2	Referente	Compiti
Università di Torino	Lorenzo Richiardi	<ul style="list-style-type: none"> - analisi di laboratorio sui marcatori molecolari - analisi dei dati - partecipazioni alla stesura del documento di consenso - partecipazione allo sviluppo del portale web
Unità Operativa 3	Referente	Compiti
Azienda Ospedaliero Universitaria, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze	Franca Rusconi	<ul style="list-style-type: none"> - revisione sistematica della letteratura sugli effetti e sull'impatto delle esposizioni ambientali precoci - revisione delle evidenze sulle esposizioni ambientali ed esiti avversi della gravidanza in aree ad elevato rischio ambientale - analisi dei dati - partecipazione alla stesura di un documento di consenso - partecipazione allo sviluppo del portale web
Unità Operativa 4	Referente	Compiti
Dipartimento di Epidemiologia Servizio Sanitario Regionale, ASL Roma 1, Regione Lazio	Daniela Porta	<ul style="list-style-type: none"> - revisione delle evidenze sulle interazione tra rischio individuale e esposizioni ambientali ed esiti avversi della gravidanza in aree ad elevato rischio ambientale - stesura di un protocollo di monitoraggio/intervento in aree ad elevato rischio ambientale - conduzione di uno studio di fattibilità nell'area caso-studio Valle del Sacco, Regione Lazio

		<ul style="list-style-type: none"> - georeferenziazione e definizione del profilo di esposizione ambientale - collaborazione alla definizione dell'intervento di comunicazione web
Unità Operativa 5	Referente	Compiti
Istituto Superiore di Sanità	Maria Antonietta Stazi	<ul style="list-style-type: none"> - garantire l'accessibilità e la fruibilità della Banca Biologica ISS - interpretazione dei dati molecolari - implementazione del portale web - sviluppo di strategie per il coinvolgimento dei cittadini - partecipazione alla stesura di un documento di consenso
Unità Operativa 6	Referente	Compiti
UO Neonatologia e Pediatria, Ospedale Versilia, Azienda USL Toscana Nord Ovest [sede legale Pisa]	Luigi Gagliardi	<ul style="list-style-type: none"> - revisione sistematica della letteratura sugli effetti e sull'impatto delle esposizioni ambientali precoci con particolare riferimento a quelle pre e periconcezionali - analisi dei dati - partecipazione alla stesura di un documento di consenso - partecipazione allo sviluppo del portale web
Unità Operativa 7	Referente	Compiti
Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare - Palermo	Fabio Cibella	<ul style="list-style-type: none"> - definizione di un protocollo di monitoraggio/intervento in aree ad elevato rischio ambientale - conduzione di uno studio di fattibilità nelle aree caso-studio Milazzo/Valle del Mela e Augusta/Priolo, Regione Sicilia - partecipazione alla stesura di un documento di consenso

Allegato 3

PIANO DI VALUTAZIONE

OBIETTIVO GENERALE	Fornire evidenze sul carico di esposizione nei primi 1000 giorni di vita, con particolare riferimento alle esposizioni ambientali, sulle possibilità e necessità di intervento e sul ruolo delle alterazioni epigenetiche in diversi contesti in Italia
<i>Risultato/i atteso/i</i>	<ol style="list-style-type: none">1) portale di informazione sulla prevalenza di esposizione ambientale in Italia nei primi 1000 giorni di vita, sul ruolo di marcatori molecolari alla nascita (lunghezza dei telomeri, metilazione del DNA) e sui rischi ambientali in relazione alla salute della mamma e del bambino;2) documento di consenso sulle evidenze delle esposizioni precoci sulla salute a breve e lungo termine; sulla possibilità di intervento in Italia per ridurre il carico di esposizione nei primi 1000 giorni di vita; e sul ruolo dei meccanismi epigenetici;3) protocollo per studio/monitoraggio nei primi 1000 giorni di vita in popolazioni ad elevata esposizione ambientale.
<i>Indicatore/i di risultato</i>	<ol style="list-style-type: none">1) completezza e utilizzo del portale monitorato tramite gli accessi;2) preparazione documento, coinvolgimento delle società scientifiche e degli stakeholders e loro formale consenso al documento;3) fattibilità dell'implementazione del protocollo.
<i>Standard di risultato</i>	<ol style="list-style-type: none">1) elevato utilizzo del portale;2) documento predisposto e ampio consenso allo stesso;3) applicabilità del protocollo nei casi studio coinvolti nel progetto.

<p>OBIETTIVO SPECIFICO 1</p>	<p>Sviluppare un portale rivolto ai cittadini e ai decisori che faciliti l'accesso alle informazioni sul carico di esposizione ambientale nei primi 1000 giorni di vita, così come prodotte nelle quattro regioni italiane basandosi sulla popolazione Piccolipiù, e che coadiuvi la realizzazione di modelli di sorveglianza potenzialmente replicabili in aree ad alto rischio ambientale</p> <p>Il portale sarà essenzialmente costituito da un sito <i>web</i> dinamico, collegato al portale della Conoscenza in via di sviluppo da parte dell'ISS, e al sito del Ministero della Salute. Dal punto di vista tecnico, il portale verrà realizzato con tecnologia asp.net ad oggetti (con eventuale evoluzione verso una struttura a servizi) sfruttando le potenzialità del framework Microsoft.net, e sviluppato in ambiente Visual Studio integrando componenti Ajax e Telerik. Il portale, oltre a rendere fruibili agli addetti ai lavori (ricercatori e decisori) le informazioni sul carico di esposizione ambientale nei primi 1000 giorni di vita e delle alterazioni epigenetiche associate, costituirà un ambiente virtuale in cui i comuni cittadini possano partecipare attivamente, in modo informato e consapevole, ai processi che riguardano la loro salute, quella delle loro famiglie e della comunità in cui vivono.</p>
<p><i>Indicatore/i di risultato</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) garanzia di funzionamento attraverso l'utilizzo dei principali browser 2) completezza dei dati di prevalenza del carico di esposizione ambientale nelle 4 Regioni Piccolipiù; 3) completezza dei dati di distribuzione delle caratteristiche molecolari nelle 4 Regioni Piccolipiù; 4) gradimento del portale da parte degli stakeholders; 5) diffusione di utilizzo del portale valutato tramite google analytics.
<p><i>Standard di risultato</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) realizzazione di un sito web dinamico con front-end costituito da web form di tipo aspx, eventualmente connesse ad uno o più database relazionali; 2) contenuti aggiornati periodicamente ed informazioni strutturate ed aggiornate in tempo reale; 3) rispetto degli standard di sicurezza, di usabilità, di correttezza formale del codice (standard W3C); 4) presenza dei dati di esposizione ad inquinamento atmosferico e principali fattori di rischio ambientali e dei dati di metilazione del DNA e lunghezza dei telomeri; 5) valutazione positiva da parte della maggior parte degli stakeholders durante la conferenza di consenso del progetto; 6) ampio utilizzo del portale in tutto il territorio nazionale.
<p><i>Attività previste per il raggiungimento dell'obiettivo specifico</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - quantificazione dell'esposizione a inquinamento atmosferico e ad altri fattori ambientali (georeferenziazione e definizione del profilo di esposizione ambientale); - analisi di laboratorio sulla lunghezza dei telomeri (real-time PCR) e sulla metilazione del DNA di CpG candidate (pirosequenziatore); - caratterizzazione della distribuzione delle caratteristiche molecolari della popolazione; - definizione di una sezione del sito con materiale informativo per la salute della mamma e del bambino in relazione ai principali rischi ambientali; - preparazione del portale divulgativo: <ul style="list-style-type: none"> • implementazione, amministrazione e gestione di una base di dati relazionale (istanza di dbms sql server) allo scopo di raccogliere, organizzare e strutturare le informazioni relative al progetto • realizzazione del front-end del portale utilizzando la tecnologia asp.net ad oggetti • sviluppo della logica di business utilizzando il linguaggio vb.net oppure C# • sviluppo delle interfacce di connessione tra front-end e database - integrazione del portale con il sito dell'Istituto Superiore di Sanità, collegamento con il sito del Ministero della Salute, e con altri siti che si ritengano di pertinenza);

	<ul style="list-style-type: none"> - diffusione del portale ai cittadini e ai decisori; - valutazione del portale da parte degli stakeholders durante la conferenza conclusiva di consenso.
--	---

OBIETTIVO SPECIFICO 2	Riassumere le evidenze dell'effetto e dell'impatto sulla salute a breve e a lungo termine delle esposizioni che agiscono nel periodo preconcezionale e nei primi 1000 giorni di vita, con particolare riferimento alle esposizioni ambientali e all'inquinamento atmosferico, e delle priorità di intervento.
<i>Indicatore/i di risultato</i>	<ul style="list-style-type: none"> - documento con le evidenze sull'impatto delle esposizioni precoci sulla salute; - documento con le evidenze sui meccanismi epigenetici come marcatori di esposizione e/o predittori precoci di rischio; - documento con le evidenze sull'interazione tra ambiente e rischio individuale in aree ad alto inquinamento; - documento di consenso sulle priorità di intervento.
<i>Standard di risultato</i>	<ul style="list-style-type: none"> - documento con evidenze sull'impatto delle esposizioni precoci sulla salute predisposto secondo i criteri della letteratura scientifica; - documento con le evidenze sui meccanismi predisposto secondo i criteri della letteratura scientifica; - documento con le evidenze sull'interazione tra ambiente e rischio individuale in aree ad alto inquinamento predisposto secondo i criteri della letteratura scientifica; - documento di consenso sulle priorità di intervento predisposto e condiviso con le società scientifiche e gli stakeholders.
<i>Attività previste per il raggiungimento dell'obiettivo specifico</i>	<ul style="list-style-type: none"> - revisione sistematica della letteratura realizzata sulle principali banche dati secondarie (Cochrane Library, banche dati di linee guida) e primarie (PubMed, EMBASE). I lavori identificati saranno valutati secondo la loro qualità metodologica, utilizzando strumenti validati, a seconda del disegno di studio. I risultati saranno riassunti in tabelle sinottiche predefinite per i due documenti descritti. - consensus conference con il coinvolgimento di associazioni scientifiche e degli stakeholders

OBIETTIVO SPECIFICO 3	Definire un protocollo per coorti di nuovi nati per monitoraggio/intervento sul profilo di esposizione nei primi 1000 giorni di vita da applicare in situazioni di elevato inquinamento ambientale
<i>Indicatore/i di risultato</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1) draft protocollo monitoraggio/intervento esposizione-specifico; 2) draft rapporto casi-studio regione Lazio e Sicilia.
<i>Standard di risultato</i>	Stesura draft/rapporto casi studio e invio al CCM nei tempi previsti dal cronoprogramma
<i>Attività previste per il raggiungimento dell'obiettivo specifico</i>	<ol style="list-style-type: none"> a. revisione della letteratura sull'interazione tra ambiente e rischio individuale in aree ad alto inquinamento di varie fonti; b. definizione del protocollo per la valutazione delle esposizioni, scelta e raccolta dei campioni biologici più idonei per la ricerca dei biomarcatori di esposizione e determinazione degli esiti; c. studio di fattibilità in casi studio in Sicilia, Lazio e Friuli Venezia Giulia; d. diffusione del portale web e delle informazioni in esso contenute, anche attraverso diverse modalità di comunicazione, alla popolazione e ai decisori locali delle aree dei casi-studio.

	precoci sulla salute																							
	documento con le evidenze sui meccanismi epigenetici come marcatori di esposizione e/o predittori precoci di rischio					X	X	X	X	X	X	X												
	documento con le evidenze sull'interazione tra ambiente e rischio individuale in aree ad alto inquinamento					X	X	X	X	X	X	X												
	documento di consenso sulle priorità di intervento																				X	X	X	X
	consensus conference con il coinvolgimento di associazioni scientifiche e degli stakeholders																						X	
Obiettivo specifico 3	revisione della letteratura	X	X	X	X	X	X	X																
	definizione del protocollo				X	X	X	X																
	studio di fattibilità nella Sicilia							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
	studio di fattibilità nel Lazio							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
	studio di fattibilità in Friuli Venezia Giulia							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
	rapporto casi-studio regione Lazio, Sicilia e FVG																				X	X	X	X

pubblicizzazione del portale e delle informazioni in esso contenute nei SIN													X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	--

Rendicontazione

denominazione dell'Unità Operativa:

IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste

importo totale (€): €

60.500,00

PERSONALE			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	35.000,00	1 amministrativo (borsa di studio o contratto di collaborazione)	garantire la gestione amministrativa del progetto
			2 epidemiologo/statistico (borsa di studio o contratto di collaborazione)	garantire la realizzazione delle attività relative agli obiettivi 2 e 3
BENI E SERVIZI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	1.000,00	1 software e licenze d'uso	software statistico per gestione banche dati e analisi
MISSIONI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	5.000,00	1 Meeting presso i centri partecipanti	attività sul campo, partecipazione a riunioni e workshop
INCONTRI / EVENTI FORMATIVI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	14.000,00	1 convegno finale	diffusione dei risultati
SPESE GENERALI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	5.500,00	1 costi indiretti (spese di spedizione, telefono, utenze)	spese sostenute dall'ente per la realizzazione del progetto

denominazione dell'Unità Operativa:

Università degli studi di Torino

importo totale (€): €

188.000,00

PERSONALE			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	44.000,00	1 biologo/biotecnologo	realizzazione delle analisi genetiche e molecolari
			2 biostatistico/bioinformatico	analisi dei dati
BENI E SERVIZI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	134.000,00	1 reagenti	analisi lunghezza telomeri e metilazione del DNA
MISSIONI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	5.000,00	1 Meeting presso i centri partecipanti	partecipazione a riunioni e workshop
INCONTRI / EVENTI FORMATIVI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	-		
SPESE GENERALI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	5.000,00	1 costi indiretti (spese di spedizione, telefono, utenze)	spese sostenute dall'ente per la realizzazione del progetto

denominazione dell'Unità Operativa:

Azienda Ospedaliero Universitaria, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze

importo totale (€): € 34.650,00

PERSONALE			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	25.000,00	1 epidemiologo/statistico	revisione sistematica della letteratura e analisi dei dati
BENI E SERVIZI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	2.500,00	1 software e licenze d'uso	software statistico per gestione banche dati e analisi
			2 pubblicazioni	
MISSIONI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	4.000,00	1 Meeting presso i centri partecipanti	attività sul campo, partecipazione a riunioni e workshop
INCONTRI / EVENTI FORMATIVI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	-		
SPESE GENERALI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	3.150,00	1 costi indiretti (spese di spedizione, telefono, utenze)	spese sostenute dall'ente per la realizzazione del progetto

denominazione dell'Unità Operativa:

Dipartimento di Epidemiologia, ASL Roma 1, Regione Lazio

importo totale (€): €

34.650,00

PERSONALE			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
importo (€):	€	25.000,00	1 Statistico (contratto a progetto)	Definizione modellistica di "exposure assessment", analisi su effetti di salute, protocollo di monitoraggio /intervento
BENI E SERVIZI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
importo (€):	€	5.000,00	1 software e licenze d'uso	software statistico per gestione banche dati e analisi
			2 realizzazione grafica e produzione materiale informativo	campagna di comunicazione
			3 pubblicazioni	
MISSIONI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
importo (€):	€	1.500,00	1 Rimborso spese missioni	attività sul campo, partecipazione a riunioni e workshop di progetto
INCONTRI / EVENTI FORMATIVI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
importo (€):	€	-		
SPESE GENERALI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
importo (€):	€	3.150,00	1 costi indiretti (spese di spedizione, telefono, utenze)	spese sostenute dall'ente per la realizzazione del progetto

denominazione dell'Unità Operativa:

Istituto Superiore di Sanità

importo totale (€): €

62.700,00

PERSONALE			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
importo (€):	€	-		
BENI E SERVIZI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
importo (€):	€	55.000,00	1 portale web	sviluppo del portale web
			2 biobanca	accessibilità, fruibilità e mantenimento della biobanca
MISSIONI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
importo (€):	€	2.000,00	1 Rimborso spese missioni	partecipazione a riunioni e workshop di progetto
INCONTRI / EVENTI FORMATIVI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
importo (€):	€	-		
SPESE GENERALI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
importo (€):	€	5.700,00	1 costi indiretti (spese di spedizione, telefono, utenze)	spese sostenute dall'ente per la realizzazione del progetto

denominazione dell'Unità Operativa:

UO Neonatologia e Pediatria, Ospedale Versilia, Azienda USL Toscana Nord Ovest

importo totale (€): € 34.650,00

PERSONALE			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA	
<i>importo (€):</i>	€	25.000,00	1	psicologa/assistente sanitaria	revisione sistematica della letteratura con particolare riferimento alle esposizioni pre e periconcezionali
BENI E SERVIZI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA	
<i>importo (€):</i>	€	4.000,00	1	software e licenze d'uso	software statistico per gestione banche dati e analisi
			2	pubblicazioni	
MISSIONI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA	
<i>importo (€):</i>	€	2.500,00	1	Meeting presso i centri partecipanti	partecipazione a riunioni e workshop
INCONTRI / EVENTI FORMATIVI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA	
<i>importo (€):</i>	€	-			
SPESE GENERALI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA	
<i>importo (€):</i>	€	3.150,00	1	costi indiretti (spese di spedizione, telefono, utenze)	spese sostenute dall'ente per la realizzazione del progetto

denominazione dell'Unità Operativa:

Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare - Palermo

importo totale (€): € 34.650,00

PERSONALE			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	24.000,00	1 assegno di ricerca	Realizzazione dello studio di fattibilità e definizione del protocollo
BENI E SERVIZI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	2.500,00	1 produzione di stampe	realizzazione grafica materiale informativo
			2 attività promozionale	campagna di comunicazione
			3 pubblicazioni	
MISSIONI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	5.000,00	1 rimborso spese missione	attività sul campo, partecipazione a riunioni e workshop di progetto
INCONTRI / EVENTI FORMATIVI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	-		
SPESE GENERALI			DESCRIZIONE	RAZIONALE DELLA SPESA
<i>importo (€):</i>	€	3.150,00	1 costi indiretti (spese di spedizione, telefono, utenze)	spese sostenute dall'ente per la realizzazione del progetto

PIANO FINANZIARIO GENERALE

RISORSE		<i>importo (€)</i>
PERSONALE	€	178.000,00
BENI E SERVIZI	€	204.000,00
MISSIONI	€	25.000,00
INCONTRI / EVENTI FORMATIVI	€	14.000,00
SPESE GENERALI	€	28.800,00
TOTALE (€)	€	449.800,00