

ACCORDO DI COLLABORAZIONE TRA

Il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università degli Studi di Messina- Messina ("Dipartimento") con sede in Messina, via Consolare Valeria, 1, C.F./P.I. Cod. Fiscale 80004070837/P.IVA 00724160833 nella persona del Direttore del Dipartimento Prof. Domenico Cucinotta

E

Il CNR-Istituto di Fisiologia Clinica (di seguito per brevità "Promotore") con sede legale in Pisa, via Moruzzi n° 1, 56124, P.I. 02118311006 e C.F. n. 80054330586, rappresentato dal Dr. Giorgio Iervasi.

Premesso

- che con Delibera CIPE n. 105/2015 del 23 dicembre 2015 è stato approvato l'accordo di collaborazione tra il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca ed il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) per il trasferimento delle risorse finalizzate alla realizzazione del progetto "Centro Internazionale di Studi avanzati su Ambiente ed impatti su ecosistema e Salute umana", CISAS, che avrà sede presso l'ex complesso monumentale Roosevelt di Palermo, sede del Polo di eccellenza del Mar Mediterraneo;
- che nell'ambito di CISAS saranno realizzate ricerche per la comprensione dei fenomeni dell'inquinamento e del loro impatto sull'ecosistema e sulla salute umana partendo dai casi studio dei tre Siti di Bonifica di Interesse Nazionale (SIN) di Augusta/Priolo, Milazzo e Crotona;
- che nel SIN di Milazzo ed in un'area limitrofa (di riferimento) CISAS si propone di investigare la relazione tra esposizione a inquinanti e patologie tiroidee (CISAS-WP4.3.1 "Valutazione del rischio di patologie tiroidee") in un campione rappresentativo della popolazione in età fertile;
- che il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università degli Studi di Messina - Messina (di seguito per brevità "Dipartimento") con sede in Messina, via Consolare Valeria, 1, C.F./P.I. Cod. Fiscale 80004070837/P.IVA 00724160833 ha uno specifico interesse scientifico riguardo la valutazione degli effetti tossici delle sostanze di origine industriale (es. metalli pesanti, derivati della raffinazione del petrolio, etc.) sulla salute della popolazione residente nel SIN di Milazzo e della Valle del Mela;
- che il Dipartimento ha precedentemente collaborato con l'Ufficio Speciale "Sportello unico per il risanamento delle Aree ad Elevato Rischio di Crisi Ambientale – Agenda 21 – Amianto" dell'Assessorato Territorio e Ambiente della Regione Siciliana ad uno studio denominato "Iniziativa per la tutela della salute e per la protezione delle popolazioni delle aree ad elevato rischio di crisi ambientale esposte a "distruttori endocrini (endocrine disruptors)" quali i metalli pesanti" e coordinato dal Prof. Francesco Squadrito;
- che entrambe le parti, per il miglior perseguimento delle rispettive finalità istituzionali, hanno interesse ad instaurare una collaborazione scientifica per la migliore realizzazione dello studio CISAS;

- che lo studio potrà essere avviato solo qualora l'autorità competente non abbia comunicato, entro i termini di legge, obiezioni motivate;
- che lo studio sui volontari nell'ambito di tutte le strutture coinvolte potrà essere realizzato solo nel pieno rispetto della dignità dell'uomo e dei suoi diritti fondamentali così come dettato dal "Trattato di Helsinki" e successivi eventuali emendamenti, dalle norme di "GoodClinicalPractice" (GCP) emanate dalla Comunità Europea (così come recepiti dal Governo Italiano ed in accordo con le Linee Guida emanate dagli stessi organismi), in attuazione di quanto prevede inoltre la Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano nell'applicazione della biologia e della medicina fatta ad Oviedo il 4 aprile del 1997 e, infine, secondo i contenuti dei codici italiani di deontologia medica delle professioni sanitarie e dei Regolamenti vigenti in materia.
- che con istanza in data 23/06/2017 il Prof Francesco Squadrito, docente del Dipartimento, ha richiesto la pertinente autorizzazione al Comitato Etico Interaziendale della Provincia di Messina ad effettuare lo studio "Valutazione del rischio di patologie tiroidee nel SIN in Milazzo, Messina", Prot 0013554 (di seguito lo "Studio");
- che il competente Comitato Etico Interaziendale della Provincia di Messina ha espresso il proprio parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione, in conformità al D.lgs. n. 211 del 24 giugno 2003 e alle altre norme vigenti in materia, nella seduta del 18-09-17 con verbale n. 9.
- che, nell'ambito del suindicato Protocollo di studio, un altro accordo di collaborazione è stato stipulato dal Promotore con l'Azienda Sanitaria Provinciale, con sede legale ed uffici in Messina;

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

Art. 1

Premesse

Le premesse ed il Protocollo di studio "Valutazione del rischio di patologie tiroidee nel SIN di Milazzo, Messina" (Allegato PROTOCOLLO) costituiscono parte integrante della presente convenzione.

Art. 2

Referenti dello studio

Ognuna delle parti nomina un referente. Il Dipartimento nomina quale responsabile locale dell'esecuzione dello studio richiamato in premessa, a seguito di formale accettazione, il Prof. Francesco Squadrito in servizio presso lo stesso Dipartimento, che collaborerà con i referenti nominati dall'Azienda Sanitaria Provinciale di Messina, il Dott. Giancarlo Quattrone e il Dott. Antonio Calabrò, in servizio presso Asp di Messina. Il referente tecnico scientifico dello studio per conto del Promotore sarà il Dr. Fabrizio Bianchi il quale potrà nominare un responsabile di progetto ed avere contatti con i sanitari incaricati di programmare e di eseguire lo studio nel rispetto di quanto previsto dalla normativa richiamata in premessa.

Art. 3

Inizio studio e numero donatori

Lo studio avrà inizio dopo l'ottenimento delle necessarie autorizzazioni ai sensi della normativa vigente e dei regolamenti interni.

Presso il centro sperimentale dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Messina saranno arruolati circa 480 donatori entro il 30/11/2018 (data stimata).

Le Parti prendono atto che un eventuale aumento del numero di donatori da arruolare presso il centro sperimentale dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Messina, dovrà essere preventivamente concordato tra il Dipartimento ed il Promotore. Il referente per il Dipartimento ha la responsabilità della notifica dell'ampliamento al comitato etico. Resta inteso che l'aumento della casistica, effettuato alle suddette condizioni, non richiede la stipula di un atto integrativo alla presente convenzione; le condizioni economiche per donatore pattuite nella stessa si applicheranno a tutti i donatori aggiuntivi.

Il Promotore comunicherà tempestivamente per iscritto al Dipartimento e la data di chiusura degli arruolamenti, o per raggiungimento del numero di donatori complessivamente richiesto o per scadenza dei tempi previsti, ed il referente per il Dipartimento sarà quindi tenuto a svolgere lo studio solo su quei donatori già arruolati alla data di detta comunicazione.

Il Promotore non avrà alcuna responsabilità e non riconoscerà alcun compenso per i donatori arruolati dal referente per il Dipartimento, su sua iniziativa, oltre il numero massimo concordato o in data successiva a quella della comunicazione di interruzione dell'arruolamento.

Art. 4

Obbligazioni delle parti

4.1 Il Promotore si impegna a corrispondere al Dipartimento quanto segue:

a) Oneri per spese di carattere generale corrispondente a € 5.400,00 (rimborso spese missioni = € 3.000,00 + coordinamento locale = € 2.400,00)

b) Il costo massimo per ogni donatore eleggibile e valutabile incluso e trattato secondo il Protocollo sarà di € 50,00, ripartiti secondo quanto riportato in tabella

Tali importi includono i costi degli esami e/o procedure esplicitamente previsti nel protocollo.

Attività	Costo/donatore
Organizzazione/reclutamento	€10,00
Somministrazione questionario e misurazione pressione arteriosa e frequenza cardiaca	€10,00
Ecografia e ago aspirato (in caso di noduli sospetti)	€20,00
THRalpha, THRbeta, RARalpha, RARgamma, RXRalpha	€10,00

Per eventuali donatori arruolati ed usciti dallo Studio prima della conclusione dello stesso, verrà erogato un compenso proporzionale al numero di visite effettivamente eseguite e documentate.

Non vi sarà compensazione per violazione dei criteri di inclusione e, comunque nel caso di non corretta e completa osservanza del protocollo.

c) Il Promotore riconosce al Dipartimento un ammontare complessivo di 29.400,00 (ventinove mila quattrocento,00) euro per lo svolgimento delle attività previste nell'allegato protocollo di cui un massimo di euro 24.000,00 (ventiquattro mila/00) pari a 50,00 euro per partecipante-donatore, se verranno reclutati e valutati i 480 soggetti previsti e 5.400 (cinquemila quattrocento,00) euro di spese generali.

Il pagamento sarà effettuato dal Promotore al Dipartimento secondo la seguente articolazione:

- una prima tranche pari al 60% dell'ammontare massimo alla firma della convenzione;

- una seconda tranche pari al 20% dell'ammontare massimo a metà del reclutamento e analisi, dietro presentazione ed approvazione della relazione sullo stato di avanzamento delle attività;

- la quota rimanente alla fine del reclutamento e analisi, dietro presentazione ed approvazione della relazione sul completamento delle attività.

Il pagamento sarà effettuato mediante bonifico bancario al Dipartimento utilizzando le seguenti coordinate bancarie **Banca Unicredit** IBAN: **IT16W0200816511000300029177** citando nel bonifico come causale il numero della tranche di riferimento.

d) Il Promotore e il Dipartimento dichiarano che le prestazioni rese per la realizzazione delle attività oggetto della presente convenzione non sono rese nell'esercizio di impresa e che, pertanto le stesse non rientrano nell'ambito di applicazione del D.P.R. 26 ottobre 1972, n. 633 e successive modifiche e integrazioni recante istituzione e disciplina dell'Imposta sul Valore Aggiunto.

4.2 Il Dipartimento si impegna a mettere a disposizione il personale tecnicamente qualificato, la strumentazione ed i locali necessari allo svolgimento dello Studio.

4.3 Il referente per il Dipartimento e il Promotore si impegnano ad osservare tutte le istruzioni, le direttive e le raccomandazioni precisate nel parere del comitato etico. Il referente per il Dipartimento e il Promotore terranno informato il comitato etico sull'andamento dello studio e saranno tenuti a comunicare allo stesso l'eventuale verificarsi, nel corso dello studio, di eventi avversi o effetti collaterali gravi, direttamente o indirettamente correlabili allo studio.

La documentazione inerente allo studio che rimarrà in possesso del Dipartimento, dovrà essere conservata almeno per il periodo previsto dalla normativa vigente. Il Promotore ha l'obbligo di comunicare alle UO il termine dell'obbligo della conservazione.

Art. 5

Responsabilità in ordine al trattamento di dati personali dei donatori

Ai sensi e a tutti gli effetti del D.lgs. n. 196/2003 "Codice in materia di protezione dei dati personali", nonché della deliberazione del garante (del. n. 52 del 24 luglio 2008)

il Dipartimento e il Promotore sono, ciascuno per gli ambiti di propria competenza, titolari autonomi delle operazioni di trattamento di dati correlate all'effettuazione dello studio oggetto della presente convenzione.

Responsabili del trattamento dei dati dei quali il Dipartimento è titolare e il referente per il Dipartimento di cui al precedente art. 2, ed i responsabili locali nominati dalla ASP.

I responsabili dello studio, prima di iniziare lo studio, devono acquisire dal donatore il prescritto documento di consenso informato scritto che dovrà essere prestato anche ai sensi e per gli effetti del D.Lgs. n. 196/03. Il Dipartimento sarà responsabile della conservazione di tale documento.

Art. 6

Dati personali delle parti

Le parti prendono atto che il decreto legge n. 201 del 6 dicembre 2011 convertito con modificazioni, dalla legge 22 dicembre 2011 n. 214, all'art. 40, riformula le definizioni di "dato personale" e di "interessato" contenute nel Codice Privacy (4) stabilendo che non sono dati personali quelli di "persone giuridiche, enti ed associazioni" e che questi ultimi non vanno considerati quali "interessati" ai fini dell'applicazione del codice.

Art. 7

Segretezza, politica di pubblicazione dei dati, proprietà dei dati e dei risultati

Salvo quanto disposto dal presente articolo 7, il referente per il Dipartimento, anche ai sensi degli artt. 1.16 e 1.21 delle GCP recepite con DM 15.07.1997, si impegna a mantenere segreti tutti i dati, le notizie e le informazioni fornite dal Promotore per l'esecuzione dello studio e a non rivelare a chicchessia, se non previo consenso scritto del Promotore, impegnandosi altresì a non usare le stesse ad altro scopo che esuli da quello inerente allo studio.

Il referente per il Dipartimento si impegna altresì ad estendere tale obbligo agli sperimentatori e a qualunque altra persona che, per qualsiasi motivo, dovesse venire a conoscenza di tali dati, notizie e informazioni.

Fermo restando quanto sopra, è autorizzata la divulgazione delle informazioni:

- ai componenti del Comitato Etico;
- alle Autorità Regolatorie;
- qualora le informazioni debbano essere rese pubbliche ai sensi di una disposizione normativa imperativa o per ordine di una pubblica autorità, purché il Dipartimento ne dia tempestivamente comunicazione al Promotore.

Poiché il fine ultimo dello studio è il miglioramento delle conoscenze scientifiche sulle interazioni fra ambiente e salute, le parti concordano sulla necessità di garantire la più ampia diffusione e divulgazione dei risultati in modo coerente e responsabile, di concerto con le competenti autorità sanitarie per il territorio.

La raccolta, l'analisi, la diffusione e la pubblicazione dei dati e dei risultati dello studio è sotto la responsabilità del Promotore, in collaborazione con il referente per il Dipartimento.

La titolarità dei diritti sui risultati dello studio spetta in via esclusiva al Promotore che ne acquisisce tutti i relativi diritti di proprietà e sfruttamento scientifico.

Art. 8

Copertura assicurativa

La copertura assicurativa è garantita dall'Azienda Sanitaria Provinciale di Messina vincolata in convenzione con IFC-CNR per le attività di prelievo ematico relativo allo studio CISAS-WP4.3.1 "Valutazione del rischio di patologie tiroidee nel SIN di Milazzo, Messina"

Art. 9

Decorrenza della convenzione

Le parti convengono che la presente scrittura avrà validità a decorrere dalla data di ultima sottoscrizione della stessa, e rimarrà in vigore fino al completamento del protocollo dello studio.

Art. 10

Recesso - Interruzione anticipata

Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva il diritto in qualunque momento, con preavviso scritto di 30 giorni, di recedere dalla convenzione stessa. Tale preavviso verrà inoltrato tramite lettera raccomandata a/r ed avrà effetto dal momento del ricevimento dell'altra parte.

Ciascuna delle parti della presente convenzione si riserva inoltre il diritto di interrompere immediatamente lo studio per gravi e documentate inadempienze dell'altra parte e in qualunque momento nel caso si abbia motivo, valido e documentabile, di ritenere che la prosecuzione dello studio possa rappresentare un rischio non accettabile per i donatori coinvolti. In tale caso, il Dipartimento e/o l'Azienda porteranno a termine tutte le attività non ancora concluse, operando per garantire la massima tutela del donatore.

Al verificarsi dell'interruzione anticipata del referente per il Dipartimento, il Promotore corrisponderà al Dipartimento i rimborsi spese e i compensi effettivamente maturati fino a quel momento.

Art. 11

Registrazione e bolli

Il presente atto è soggetto a registrazione solo in caso di uso. Le spese di bollo sono a carico del Promotore.

Art. 12

Foro competente e normativa applicabile

La normativa applicabile alla presente convenzione è quella dello Stato Italiano. Per qualsiasi controversia derivante dall'applicazione ed interpretazione della presente convenzione, sarà competente in via esclusiva il Foro di Roma, con espressa esclusione di qualsiasi altro Foro, generale e facoltativo.

Art. 13

Modifiche, integrazioni e sottoscrizione

Eventuali modifiche alla presente convenzione potranno essere effettuate, previo accordo fra le parti, solo tramite stesura di apposite modifiche scritte.

Le Parti si danno reciprocamente atto che l'accordo è stato negoziato in ogni sua parte e che non trovano pertanto applicabile le disposizioni di cui agli artt. 1341 e 1342, c.c.

Il presente accordo verrà sottoscritto dalle parti digitalmente e trasmesso tramite P.E.C..

Art. 14

Prevenzione della corruzione, osservanza delle leggi e obblighi delle parti

Il Promotore e il Dipartimento concordano che le previsioni di cui alla presente convenzione non costituiscono né possono costituire incentivo o corrispettivo per alcuna intenzione - passata, presente o futura - di prescrivere, gestire, consigliare, acquistare, pagare, rimborsare, autorizzare, approvare o fornire qualsiasi prodotto o servizio venduto o reso dal Promotore.

Le parti concordano che non pagheranno né prometteranno di pagare e/o autorizzare il pagamento, direttamente o indirettamente, di qualunque importo, né daranno o prometteranno di dare o di autorizzare la donazione di oggetti di valore, a qualsiasi pubblico ufficiale, medico o persona associata ad un'organizzazione sanitaria, al fine di ottenere o mantenere un'attività commerciale o di assicurare un vantaggio improprio per il Promotore.

Il Dipartimento dichiara e garantisce che rispetterà la normativa italiana applicabile in materia di anti-corruzione.

p. il Dipartimento

Il Direttore Prof. D. Cucinotta

Data

Firma

.....

p. il Promotore,

Il direttore

Data
Firma

.....

PROTOCOLLO DI STUDIO

Progetto: “Centro Internazionale di Studi Avanzati su Ambiente, ecosistema e Salute umana” (CISAS)

Titolo dello studio: Valutazione del rischio di patologie tiroidee nel SIN di Milazzo, Messina

Codice identificativo (CISAS-WP4.3.1)

Progetto cofinanziato da CIPE e CNR

Ente coordinatore: Istituto di Fisiologia Clinica Consiglio Nazionale delle Ricerche
Via Moruzzi, 1 – 56124 Pisa

Pisa, 01/08/2017

2

SINOSSI DELLO STUDIO

Titolo Valutazione del rischio di patologie tiroidee nel SIN di Milazzo, Messina.

Partecipanti Istituto di Fisiologia Clinica – Consiglio Nazionale delle Ricerche (IFC-CNR), Pisa Fondazione Toscana Gabriele Monasterio (FTGM), Pisa

Azienda Sanitaria Provinciale (ASP) di Messina Università di Messina,
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Razionale dello studio Molti studi hanno messo in evidenza il ruolo di interferenti endocrini di inquinanti ambientali quali diossine, PCB, pesticidi, ftalati. Meno attenzione è stata riservata ai metalli pesanti, anche se alcuni studi hanno evidenziato effetti nocivi sulla funzione tiroidea da parte di metalli quali cadmio e piombo. In Sicilia, sono stati investigati alcuni aspetti della relazione tra patologie tiroidee e metalli pesanti e uno studio di biomonitoraggio sull'esposizione a metalli pesanti ha chiaramente indicato, negli adolescenti residenti nell'area Milazzo-Valle del Mela, la presenza di concentrazioni significativamente più elevate di cadmio

rispetto ai coetanei del gruppo di controllo. Alla luce di queste osservazioni, il presente progetto si propone di investigare la relazione tra esposizione a inquinanti indice e patologie tiroidee in un campione rappresentativo della popolazione in età fertile. Disegno dello Studio Studio epidemiologico trasversale campionario, basato su misura di marcatori biologici e indicatori di rischio. Lo studio per ciascun soggetto reclutato prevede: • un'intervista tramite questionario finalizzata alla raccolta di dati antropometrici, storia residenziale, condizioni socioeconomiche, esposizioni ambientali e occupazionali, stile di vita, dieta, percezione del rischio e accesso all'informazione; • un prelievo di sangue e la raccolta di un campione di urine; • la misura non invasiva di parametri clinici (pressione arteriosa e frequenza cardiaca, ecografia tiroidea); • ago aspirato in caso di noduli sospetti. Obiettivo Valutare la relazione tra esposizione a inquinanti indice e indicatori di patologia tiroidea (marcatori biologici e evidenze ecografiche). Criteri di selezione delle Aree Lo studio coinvolgerà il SIN di Milazzo comprendente i Comuni di Milazzo, San Filippo del Mela e Pace del Mela (45.000 abitanti totali al 1 Gennaio 2016, fonte: Demolstat) e un'area "di riferimento" comprendente i Comuni di: Barcellona Pozzo di Gotto, Terme Vigliatore, Villafranca Tirrena, Spadafora (62.583 abitanti totali al 1 Gennaio 2016, fonte: Demolstat). Criteri di inclusione dei soggetti Sono inclusi nello studio soggetti maschi e femmine, di età 18-44, residenti nelle aree di studio da almeno 10 anni prima del reclutamento. Sono esclusi soggetti con diagnosi nota di patologie tiroidee o sottoposti a terapia farmacologica per patologie tiroidee.

Durata del progetto 17 ottobre 2016 – 16 ottobre 2019

Periodo di studio dall'approvazione del Comitato Etico fino a settembre 2019

N. Enti partecipanti 4 (IFC-CNR, Pisa; FTGM, Pisa; ASP di Messina; Università di Messina)

Casistica 240 soggetti reclutati nel SIN di Milazzo e 240 reclutati in area di riferimento, con randomizzazione stratificata per sesso ed età. Fonte di campionamento: elenco degli assistiti della ASP di Messina.

Principal Investigator Fabrizio Bianchi (responsabile del task 4.3.1 del Progetto CISAS-CNR)

Coordinamento biomedico e clinico Sperimentatore locale Prof. Francesco Squadrito

3

PRESENTAZIONE DELLO STUDIO CISAS

Il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) promuove la realizzazione del "Centro Internazionale di Studi avanzati su Ambiente ed impatti su ecosistema e Salute umana" (CISAS), che avrà sede presso l'ex complesso monumentale Roosevelt di

Palermo, sede del Polo di eccellenza del Mar Mediterraneo. Il progetto CISAS vede coinvolti quattro Istituti del CNR, coordinati dal Dipartimento Scienze del Sistema Terra e Tecnologie per l'Ambiente, in sinergia con alcuni dei più importanti enti di ricerca pubblici della Regione Sicilia e Calabria per lo sviluppo di una complessa azione di ricerca scientifica volta alla comprensione dei fenomeni di inquinamento ambientale e del loro impatto sull'ecosistema e la salute umana. La ricerca si sviluppa prendendo in considerazione i tre Siti di Bonifica di Interesse Nazionale (SIN) di Augusta/Priolo, Milazzo e Crotona. Con lo studio CISAS saranno ulteriormente sviluppate le conoscenze sull'associazione tra l'esposizione a contaminanti ambientali e rischi per la salute, nell'ottica della prevenzione primaria e del contrasto degli effetti avversi dell'inquinamento. Le nuove conoscenze contribuiranno alla costruzione di sistemi innovativi di sorveglianza epidemiologica, con l'obiettivo di fornire una corretta misura dei rischi e dare indicazioni per gli interventi di bonifica nelle aree ad alto rischio.

Per studiare la relazione tra ambiente e salute nell'area di Milazzo, CISAS propone due studi. a) Uno studio epidemiologico trasversale campionario, basato su misura di marcatori biologici e indicatori di rischio di patologie tiroidee, prendendo in esame un campione di 480 volontari in Comuni dell'area a diversa esposizione ad inquinanti ambientali. Lo studio nell'area di Milazzo è proposto e coordinato dall'Istituto di Fisiologia Clinica (IFC), istituto biomedico di ricerca a indirizzo clinico del CNR. Le attività sanitarie specialistiche precedentemente svolte da IFC sono state ulteriormente sviluppate dalla Fondazione Toscana "Gabriele Monasterio" per la Ricerca Medica e la Sanità Pubblica (IFC-CNR/Regione Toscana), un centro di alta specializzazione per le malattie cardiopolmonari, l'endocrinologia e le malattie del metabolismo.

b) Uno studio epidemiologico longitudinale basato su una coorte dei nati. Le coorti di nascita sono uno dei metodi utilizzati in epidemiologia ambientale per identificare possibili fattori di rischio che, a partire dalla gravidanza e in seguito dopo la nascita, possono essere associati ad alcune patologie del bambino (quali i disturbi dello sviluppo e del comportamento) e ad altre condizioni e malattie più rare. Lo studio sulla coorte dei nati è proposto e coordinato dall'Istituto di Biomedicina ed Immunologia Molecolare (IBIM) del CNR – con sede a Palermo – che svolge attività diagnostica e terapeutica delle patologie broncopolmonari (asma bronchiale, broncopneumopatia cronica ostruttiva, etc.), dei disturbi cardiorespiratori durante il sonno, delle patologie allergiche e dei disturbi della nutrizione. Parallelamente alle attività cliniche, l'IBIM svolge attività di ricerca biomedica ed epidemiologica nel campo dei rapporti tra qualità dell'ambiente e salute dell'uomo.

4

Protocollo dello studio "Valutazione del rischio di patologie tiroidee nel SIN di Milazzo, Messina"

1. Introduzione e rationale Lo sviluppo delle attività industriali, dal dopoguerra ad oggi, ha causato l'insorgenza del sempre più rilevante e complesso fenomeno dell'inquinamento ambientale, con effetti critici sugli ecosistemi terrestri e marini e

sulla salute umana. In Italia, in anni recenti, un'azione decisiva del Governo e del Ministero dell'Ambiente è stata quella di identificare una serie di aree contaminate con il fine di intraprendere azioni di bonifica e recupero: sono i cosiddetti SIN (Siti di Interesse Nazionale), caratterizzati da grave degrado ambientale. Oltre alla caratterizzazione ambientale, risulta di cruciale importanza conoscere l'impatto specifico sulla salute della popolazione che vive in prossimità di tali aree. Nell'ambito del progetto CISAS, che prevede 6 Work Package (WP) con un approccio multidisciplinare ampiamente integrato, l'azione del WP4 è incentrata sull'epidemiologia eziologica riferita a tre siti altamente contaminati (Milazzo-Valle del Mela, Augusta-Priolo, Crotone). In particolare, il SIN di Milazzo è costituito da 3 Comuni (Milazzo, Pace del Mela, San Filippo del Mela), con una popolazione complessiva di circa 45.000 abitanti (fonte Demolstat al 1 Gennaio 2016). Il decreto di perimetrazione del SIN elenca la presenza di impianti per la produzione di apparecchiature elettriche, una raffineria, un impianto siderurgico e una centrale elettrica. La caratterizzazione del SIN in termini di inquinanti indice è stata effettuata nell'ambito del progetto SENTIERI (Pirastu et al. 2011). Nelle ultime decadi, a livello mondiale, l'incidenza del tumore della tiroide è notevolmente aumentata (Pellegriti et al. 2013). Noduli tiroidei palpabili sono presenti nel 5% circa della popolazione: la maggior parte di essi sono benigni ma circa il 5% sono maligni (Walsh 2016). La diagnosi precoce anche di microcarcinomi subclinici ha certamente contribuito a questo aumento, ma diverse evidenze indicano che altri fattori, in particolare quelli ambientali, possono avere un ruolo importante nella carcinogenesi. Di fatto, la letteratura sugli effetti tireo-tossici di molte sostanze inquinanti si sta progressivamente arricchendo. Una serie ampia di molecole con un elevato grado di somiglianza strutturale con la tiroxina (T4, precursore degli ormoni) e triiodotironina (T3, ormone biologicamente attivo) sono in grado di interferire con la funzione della tiroide, e quindi con l'organismo nella sua complessità, attraverso meccanismi multipli a livello del recettore/post-recettore vincolante il trasporto dell'ormone nella proteina serica e i processi di assorbimento cellulare in vari organi e tessuti. Questo avviene principalmente modificando il feedback del metabolismo ormonale sull'asse ipotalamo-ipofisi-tiroideo. Molti studi hanno messo in luce il ruolo di interferenti endocrini di molti inquinanti ambientali quali diossine, PCB, pesticidi, ftalati e altre molecole mimetiche come gli eteri bifenili polibromurati (PBDE) e i bisfenoli. (Boas et al, 2009; Pearce & Braverman, 2009). Diversamente, meno attenzione è stata riservata ai metalli pesanti, anche se alcuni studi condotti sia su modelli sperimentali sia in soggetti adulti esposti professionalmente hanno evidenziato effetti nocivi sulla funzione tiroidea (Pearce & Braverman, 2009; Rana 2014). Per quanto riguarda i possibili effetti dei metalli pesanti sulla funzione tiroidea nella popolazione generale con esposizione di bassa intensità ma di lunga durata, i risultati di uno studio statunitense (Chen et al. 2013, dati NHANES 2007-2008) hanno indicato un'associazione positiva tra cadmio e ormoni tiroidei in soggetti adulti. Studi successivi (Christensen 2013, dati NHANES 2007-2008; Luo & Hendryx, 2014, dati NHANES 2007-2010) suggeriscono il ruolo di interferenti endocrini di cadmio e piombo. Inoltre è stato riscontrato che la concentrazione ematica del cadmio correla positivamente con il suo accumulo nella tiroide e che le donne in età fertile, rispetto agli uomini, tendono ad avere concentrazioni di cadmio maggiori (Jancic & Stosic, 2014). Anche a livello

regionale, sono stati oggetto di studio alcuni aspetti della relazione tra patologie tiroidee e metalli pesanti. Uno studio ha evidenziato similitudini e differenze tra due aree limitrofe, ma con caratteristiche ambientali distinte (province di Messina e Catania), che potrebbero avere un impatto sull'epidemiologia del tumore della tiroide (Latina et al, 2013). Proprio la peculiarità del territorio etneo è stata proposta come buon modello per studiare la relazione tra la presenza di metalli pesanti – in questo caso inquinanti naturali prodotti dall'attività eruttiva – e l'aumentata insorgenza del tumore della tiroide (Pellegriti et al, 2009, Vigneri et al, 2016). D'altro lato, uno studio condotto nell'area sud-orientale della Sicilia (Augusta-Priolo) suggerisce che l'inquinamento relativo al complesso petrolchimico della zona possa

5

essere fattore legato allo sviluppo di tiroidite e, probabilmente, all'associazione tra tiroidite e tumore (Arena et al, 2015). Infine, uno studio di biomonitoraggio sull'esposizione a metalli pesanti ha chiaramente indicato, negli adolescenti residenti nell'area Milazzo-Valle del Mela, la presenza di concentrazioni significativamente più elevate di cadmio rispetto ai coetanei del gruppo di controllo (Interdonato et al, 2014). Alla luce di queste osservazioni, il presente progetto di studio si propone di investigare la relazione tra esposizione a inquinanti indice, tra cui metalli pesanti (Cd, Pb), e patologie tiroidee in un campione rappresentativo della popolazione in età fertile. Lo studio verrà condotto nel SIN di Milazzo e in un'area limitrofa (di riferimento).

Bibliografia - S. Arena, A. Latina, R. Baratta, G. Burgio, D. Gullo and S. Benvenga. Chronic lymphocytic thyroiditis: could it be influenced by a petrochemical complex? Data from a cytological study in South-Eastern Sicily. *European Journal of Endocrinology* (2015) 172: 383–389 - M. Boas, K. M. Main and U. Feldt-Rasmussen. Environmental chemicals and thyroid function: an update. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* (2009) 16:385–391. - A. Chen, S. S. Kim, E. Chung, and K. N. Dietrich. Thyroid Hormones in Relation to Lead, Mercury, and Cadmium Exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2008. *Environmental Health Perspectives* (2013) 121:181–186. - K.L.Y. Christensen. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007-2008. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* (2013) 216:624-632. - B. R. Haugen, E. K. Alexander, K. C. Bible, G. M. Doherty, S. J. Mandel, Y. E. Nikiforov, F. Pacini, G. W. Randolph, A. M. Sawka, M. Schlumberger, K. G. Schuff, S. I. Sherman, J. A. Sosa, D. L. Steward, R. M. Tuttle, and L. Wartofsky. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* (2016) 26 :1-133. - M. Interdonato, A. Bitto, G. Pizzino, N. Irrera, G. Pallio, A. Mecchio, A. Cuspilici, L. Minutoli, D. Altavilla, and F. Squadrito. Levels of Heavy Metals in Adolescents Living in the Industrialised Area of Milazzo-Valle del Mela (Northern Sicily). *Journal of Environmental and Public Health* (2014) 2014: 1-9. - S.A. Jancic, B.Z. Stosic. Cadmium Effects on the Thyroid Gland. *Vitamins & Hormones* (2014) 94, 391-425 - A. Latina, D. Gullo, F. Trimarchi, S. Benvenga. Hashimoto's Thyroiditis: Similar and Dissimilar

Characteristics in Neighboring Areas. Possible Implications for the Epidemiology of Thyroid Cancer. PLOS One (2013) 8: e55450. - J. Luo and M. Hendryx. Relationship between blood cadmium, lead, and serum thyroid measures in US adults – the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2010. International Journal of Environmental Health Research (2013) 24, 125-136. - P. Mudu, B. Terracini, M. Martuzzi, eds (2014). Human Health in Areas with Industrial Contamination. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe - E. N. Pearce, L. E. Braverman. Environmental pollutants and the thyroid. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism (2009) 23 801–813 - G. Pellegriti, F. De Vathaire, C. Scollo, M. Attard, C. Giordano, S. Arena, G. Dardanoni, F. Frasca, P. Malandrino, F. Vermiglio, D. M. Previtiera, G. D’Azzò, F. Trimarchi, R. Vigneri. Papillary Thyroid Cancer Incidence in the Volcanic Area of Sicily. Journal of National Cancer Institute (2009)101: 1575-1583. - G. Pellegriti, F. Frasca, C. Regalbuto, S. Squatrito, R. Vigneri. Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors. Journal of Cancer Epidemiology (2013) 2013:1-10. - R. Pirastu, I. Iavarone, R. Pasetto, A. Zona, P. Comba. SENTIERI (Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti ad Inquinamento) - Schede di caratterizzazione per sito. Epidemiol Prev 2011; 35(5-6) Suppl4: 1204) - S.V.S. Rana. Perspectives in Endocrine Toxicity of Heavy Metals—A Review. Biological Trace Element Research (2014) 160:1–14. - R. Vigneri, P. Malandrino, F. Gianì, M. Russo, P. Vigneri. Heavy metals in the volcanic environment and thyroid cancer. Molecular and Cellular Endocrinology (2016) xxx (in press): 1-8. - J. P. Walsh. Managing thyroid disease in general practice. The Medical Journal of Australia (2016) 205:179-184.

6

2. Obiettivi Il presente studio ha l’obiettivo di valutare la relazione tra esposizione umana come di seguito definita (paragr. 3.2) e indicatori di patologia tiroidea (marcatori biologici ed evidenze ecografiche). In particolare, lo studio è finalizzato al conseguimento dei seguenti obiettivi: • obiettivo primario: valutare la relazione tra esposizione ed evidenza di noduli tiroidei con diametro > 10mm; • obiettivi secondari: a) valutare la relazione tra esposizione e noduli di diametro 5-10 mm con segni ecografici sospetti; b) valutare la relazione tra esposizione e ipotiroidismo subclinico (TSH al di sopra dei valori di riferimento e livelli normali di FT4); c) valutare la relazione tra esposizione e ipotiroidismo clinico (TSH al di sopra dei valori di riferimento e livelli bassi di FT4); d) valutare la relazione tra esposizione ed espressione dei recettori per gli ormoni tiroidei (THRalpha e THRbeta) e dei recettori retinoidi (RARalpha, RARgamma e RXRalpha) nelle cellule periferiche mononucleate (PBMC), per la rilevazione di condizioni subcliniche di alterazioni degli ormoni tiroidei.

3. Disegno dello studio Studio epidemiologico trasversale campionario, basato su misure di indicatori di patologia tiroidea (marcatori biologici e evidenze ecografiche) in soggetti giovani-adulti, residenti nell’area SIN di Milazzo e in area di riferimento. L’area di SIN comprende i comuni di Milazzo, San Filippo del Mela, Pace del Mela

(circa 45.000 abitanti totali al 1 Gennaio 2016, fonte Demolstat). Tra i comuni considerati rappresentativi di un'area di riferimento (Mudu et al., 2014), per il presente studio sono considerati i comuni di Barcellona Pozzo di Gotto, Terme Vigliatore, Villafranca Tirrena e Spadafora (62.583 abitanti totali al 1 Gennaio 2016, fonte: Demolstat). Il criterio di selezione del campione è epidemiologico-ambientale, adatto allo svolgimento di uno studio trasversale nel SIN di Milazzo, ampiamente caratterizzato dal punto di vista ambientale dal momento dell'istituzione per legge (23 dicembre 2005, n. 266, art. 1, comma 561), definito nella sua perimetrazione con il Decreto 11 agosto 2006 del Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio, e successive campagne di misure ambientali. E' stata scelta come riferimento, l'area definita di controllo dal Dipartimento Osservatorio Epidemiologico Regionale della Regione Sicilia (http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_AreeTematiche/PIR_Epidemiologia/PIR_RISCHIOAMBIENTALE). Per ciascun soggetto campionato che aderirà allo studio, si prevede: • un'intervista tramite questionario finalizzata alla raccolta di dati antropometrici, storia residenziale, condizioni socioeconomiche, esposizioni ambientali e occupazionali, stili di vita, dieta, percezione del rischio e accesso all'informazione; • un prelievo di sangue e la raccolta di un campione di urine; • la misura non invasiva di parametri clinici (pressione arteriosa e frequenza cardiaca, ecografia tiroidea); • l'ago aspirato, in caso di noduli sospetti.

3.1 Criteri di inclusione/esclusione e formazione del campione La popolazione di riferimento per il campionamento sono uomini e donne, di età 18-44 anni, residenti nelle aree di studio da almeno 10 anni prima del reclutamento. Sono esclusi i soggetti con diagnosi nota di patologie tiroidee o sottoposti a terapia farmacologica per patologie tiroidee. Tali informazioni sono rilevate nella prima fase del reclutamento (primo contatto) previa domanda alla persona e al medico curante. Per il campionamento e arruolamento dei soggetti sarà utilizzato l'elenco degli assistiti di età compresa tra i 18 e i 44 anni dei medici di medicina generale delle aree soggette allo studio. Per il raggiungimento dell'obiettivo principale è previsto lo studio di un campione di 480 soggetti, 240 nel SIN di Milazzo e 240 nell'area di riferimento. La popolazione di confronto verrà individuata in località con

7

caratteristiche sovrapponibili all'area di riferimento e distante in misura non inferiore a 45 km dall'area di studio ed in assenza di ipotetici fattori inquinanti noti. Il campione, dimensionato proporzionalmente alla popolazione di ciascuno dei Comuni inclusi nello studio e selezionato in modo casualizzato con stratificazione per sesso ed età, sarà ripartito come mostrato nella seguente tabella:

Area di Studio

Genere	Donne	Uomini	U+D	Età	18-26	27-35	36-44	Tot.
Milazzo	29	28	28	85	28	28	28	84
San Filippo del Mela	6	7	6	19	6	7	6	19
Pace del Mela	5	5	6	16	6	5	6	17
TOTALE	40	40	40	120	40	40	40	120

Area di riferimento

Barcellona Pozzo di Gotto 26 27 27 80 26 27 27 80 160 Villafranca Tirrena 6 5 5 16
6 5 6 17 33 Terme Vigliatore 5 5 4 14 5 5 4 14 28 Spadafora 3 3 4 10 3 3 3 9 19
TOTALE 40 40 40 120 40 40 40 120 240

Non disponendo in letteratura di dati sullo scostamento di rischio atteso in aree industriali, si presenta una curva di potenza corrispondente a diverse dimensioni campionarie del gruppo degli esposti = gruppo dei non esposti, con $P_o = 0,05$; $\alpha = 0,05$; $1 - \beta = 0,8$; per test bilaterale. La stima del 5% di proporzione di soggetti con noduli palpabili con dimensione ≥ 10 mm nella popolazione è da considerarsi conservativa, in quanto sono ampiamente documentati noduli non palpabili, anche di dimensione ≥ 10 mm, rilevati dall'esame ecografico (incidentalomi (Haugen et al. 2016)). Pertanto, valutazioni di potenza con valori di $P_o > 0,05$ rappresenterebbero condizioni più vantaggiose (diminuzione dell'incremento di rischio evidenziabile a parità di potenza, di dimensione campionaria e di livelli di errore di 1° e di 2° tipo) di quella da noi adottata, rappresentata nella sottostante tabella. Come si può osservare, con un campione di 480 soggetti, 240 per braccio, consentiti dalle risorse disponibili per la realizzazione dello studio, è possibile evidenziare uno scostamento di rischio pari a circa 0,07. Per differenze inferiori tra proporzioni che dovessero emergere, sarà possibile calcolare a posteriori le dimensioni campionarie necessarie per conferire potenza sufficiente al test, e ricavare quindi indicazioni per studi ulteriori, in loco o di tipo multicentrico.

8

9

3.2 Esposizione ambientale L'esposizione ambientale è definita sulla base di diversi criteri: - residenza (area con caratterizzazione ambientale effettuata nell'ambito delle attività istruttorie e decisorie del SIN versus area esterna identificata come riferimento); - informazioni derivate dalle indagini ambientali effettuate nell'ambito del progetto; - informazioni ottenute dal questionario somministrato attraverso intervista individuale; - misura di biomarcatori di esposizione (pre-definiti sulla base degli inquinanti indice caratteristici dell'area, misurati in campioni biologici prelevati e conservati secondo specifiche procedure). In particolare, oltre al criterio di residenza, l'esposizione sarà affinata attraverso le domande incluse nel questionario individuale (su fattori di rischio ambientali, occupazionali, individuali) e attraverso i risultati della misura di concentrazione di cadmio e piombo nel sangue e nelle urine.

3.3 Analisi statistiche L'utilizzo combinato delle informazioni relative all'esposizione in adeguati modelli multivariati costituisce una potenzialità notevole per il raffinamento della stima di esposizione e rappresenta quindi una caratteristica originale del presente progetto. Il confronto tra livelli di esposizione ad inquinanti indice e livelli ormonali (TSH, FT3, FT4) ed evidenze ecotiroidee sarà effettuato

attraverso analisi statistiche univariate e multivariate (aggiustando per variabili di confondimento o di modificazione, quali: età, sesso, fumo, ioduria, BMI, colesterolo totale e trigliceridi, gravidanza e farmaci che potenzialmente possono interferire con la funzione tiroidea), utilizzando tecniche statistiche parametriche e non parametriche, scelte a valle di verifica della normalità della distribuzione delle variabili dipendenti di volta in volta considerate.

3.4 Intervista e questionario Ad ogni partecipante sarà somministrato un questionario in modo diretto, da parte di un operatore specificamente formato. Il questionario sarà somministrato contestualmente al prelievo ematico e alla raccolta del campione di urina. Verranno raccolte variabili utili per il controllo del confondimento in fase di analisi, quali attività professionali, stile di vita, dieta, dati antropometrici, oltre che dati relativi a condizioni socio-economiche, percezione del rischio ed accesso all'informazione.

3.4.1 Contenuti del questionario Dati personali: anagrafica, stili di vita, condizioni ambientali e socio-economiche. Storia medica: malattie diagnosticate, uso di farmaci e integratori, sintomatologia specifica per patologie tiroidee. Attività lavorativa ed esposizione ad agenti chimici e fisici: tipo di lavoro svolto nel passato e nel presente, tipo di esposizioni lavorative e ricreative ad agenti tossici. Dieta: quantità di consumo nelle ultime 24-72 ore, consumo di prodotti di origine locale. Storia riproduttiva: per le donne è dato rilievo alla storia degli esiti delle gravidanze e ad informazioni relative a sterilità/infertilità e al ciclo mestruale. Per gli uomini, sono richieste informazioni relative a sterilità o infertilità. Scheda su percezione del rischio e accesso all'informazione: si richiede di attribuire priorità a fattori antropici e naturali e alla loro presenza nell'area di residenza. Si richiedono informazioni su mezzi d'informazione abitualmente consultati e giudizi sull'area di residenza.

3.5 Campioni biologici Il prelievo di sangue ai donatori reclutati è effettuato presso un centro prelievo della ASP di Messina o laboratorio accreditato ubicato nell'area di campionamento. Ai donatori è fatta richiesta di presentarsi a digiuno per il prelievo di sangue. Ai donatori è fatta richiesta di raccogliere le prime urine della mattina del prelievo e consegnare il campione presso lo stesso laboratorio del prelievo ematico. Aliquote (come definito in sezione 3.5.1) saranno stoccate e trasportate a -20°C presso la biobanca di IFC

10

CNR. Presso la stessa sede del prelievo viene proposto il questionario. Ai donatori viene consegnato un buono per una colazione, a carico del progetto.

L'organizzazione a livello locale è definita dal gruppo di lavoro composto dai rappresentanti delle quattro istituzioni partecipanti (UO locale).

3.5.1 Analisi di laboratorio Agli individui reclutati, tra i rispondenti ai criteri di inclusione, verrà prelevata una quantità complessiva di sangue pari a 36 ml e di urine pari a 20 ml, per consentire le diverse analisi incluse nel protocollo. Dettagli relativi a trattamento e conservazione dei campioni, nonché le specifiche relative al trasporto di aliquote sono a cura dell'UO locale.

Sinossi degli esami di laboratorio

Esame Quantità totale prelievo (ml)

Aliquota Lab. locale (ml)

Aliquota IFC-CNR (ml) Sangue Esami di base* 12 12 - TSH, FT3, FT4, tireoglobulina, anticorpi anti-tireoglobulina 12 6 6 Calcitonina 6 6 - Cd, Pb 6 - 6 THRAalpha, THRBeta, RARAalpha, RARgamma, RXRAalpha 4 4 - 40 28 12 Urine Ioduria, creatininuria 10 - 10 Cd, Pb (urine nelle 24 h) 10 - 10 Totale 20 20

*Emocromo con formula, Velocità di Eritrosedimentazione (VES), fibrinogeno, Proteina C-reattiva (PCR), glicemia, creatininemia, colesterolo (Totale, LDL, HDL), trigliceridi Inoltre a completamento degli esami ematochimici sarà monitorata l'autoimmunità tiroidea (a carico della ASP di Messina) e la valutazione dei metalli pesanti nel capello (a carico dell'Università degli Studi di Messina)

UOC di Patologia Clinica, dott. Antonino Calabrò ospedale riuniti Milazzo Barcellona e Lipari.

Trasporti

I trasporti verranno effettuati con cadenza periodica da trasportatore specializzato a cura di IFC-CNR Pisa.

3.6 Esami tiroidei ed esami supplementari

3.6.1 Ecografia tiroidea L'esame ecografico sarà eseguito in tutti i soggetti con sistema commercialmente disponibile focalizzando l'indagine sui seguenti parametri: caratteristiche generali del parenchima tiroideo (volume ghiandolare, ecogenicità, ecostruttura, vascolarizzazione e presenza di calcificazioni parenchimali), valutazione morfostrutturale di eventuali lesioni nodulari (localizzazione, dimensioni, ecogenicità, ecostruttura, calcificazioni, contenuto e pattern vascolare), eventuale presenza di linfadenopatie.

11

Tutte le immagini acquisite saranno archiviate su supporto digitale per la lettura centralizzata. I dati saranno rivalutati da un operatore "in cieco" e con sistemi quantitativi "operatore-indipendenti", allo scopo di ridurre la variabilità inter- ed intra-osservatore. Tutti gli esami ecografici verranno effettuati presso l'Ospedale Fogliani di Milazzo.

3.6.2 Ago aspirato L'ago aspirato sarà effettuato in caso di noduli sospetti in accordo con le linee guida ATA (Haugen et al., 2016). Il materiale citologico sarà predisposto, a carico dell'UO locale, per la conservazione e il trasporto presso la biobanca di IFC-CNR.

3.6.3 Esami supplementari Calcitonina Il livello di calcitonina serica sarà misurato in presenza di noduli tiroidei.

3.7 Procedura di anonimizzazione La procedura di anonimizzazione prevede l'assegnazione di un codice univoco identificativo, in accordo allo schema seguente:

Codice Comune di residenza Sesso

Età (anno in corso-anno nascita)

Numero progressivo

1, 2, 3, 4..... F, M 1, 2, 3 1.....n Milazzo =1 San Filippo del Mela=2 Pace del Mela = 3 Barcellona Pozzo di Gotto = 4 Villafranca Tirrena = 5 Terme Vigliatore = 6 Spadafora = 7 18-27=1 28-35=2 36-44=3 Numero progressivo di reclutamento dei soggetti

Esempi: 1) il quinto soggetto reclutato (5), di sesso maschile (M), residente nel comune di Milazzo (1), di età 42 anni (3) avrà codice: 1M3-5 2) il trentesimo soggetto reclutato (30), di sesso femminile (F), residente nel comune di Spadafora (7), di età 31 anni (2) avrà codice: 7F2-30.

Dal codice assegnato ad ogni soggetto sulla base della tabella sopra esposta, viene poi generato un codice criptato da riportare sulle provette di sangue e urine, sui questionari e sugli esami strumentali (pressione arteriosa e frequenza cardiaca, ecografia tiroidea ed eventuale ago aspirato). I codici identificativi anonimizzati sono generati dal Promotore che li fornisce allo Sperimentatore

3.8 Consenso informato, aspetti etici e diffusione dei risultati dello studio Alle persone che partecipano al Progetto CISAS-Milazzo viene consegnato un modulo di consenso informato per spiegare le finalità dello studio (modulo allegato). La diffusione dei risultati della ricerca avviene in modo anonimo, cioè senza alcun riferimento all'individuo o a informazioni attraverso le quali si possa identificarlo. Ai sensi degli Art. 7 e 13 del dlgs. 196 del 30 giugno 2003 sulla tutela dei dati personali, i dati vengono raccolti ed archiviati in modo adeguato, sono utilizzati esclusivamente per scopi di ricerca scientifica e solo da personale autorizzato. Ai soggetti reclutati per lo studio saranno comunicati i risultati delle indagini cliniche direttamente dalla ASP o attraverso il coinvolgimento del medico di medicina generale.

12

I campioni di sangue e urine, i questionari e gli esami strumentali (pressione arteriosa e frequenza cardiaca, ecografia tiroidea ed eventuale ago aspirato) vengono identificati da un numero di codice univoco. La conservazione dei campioni biologici è a cura dei laboratori di analisi identificati per i parametri chimicoclinici in studio, che sono responsabili per la loro eliminazione al termine dell'indagine. I questionari dei donatori e i moduli di consenso informato vengono digitalizzati e conservati dall'Istituto di Fisiologia Clinica (CNR, Pisa), che conserva

la chiave per linkare i dati raccolti. I risultati dello studio possono essere oggetto di pubblicazioni scientifiche e comunicazioni pubbliche, con modalità adeguate a garantire l'anonimato dei dati individuali e dopo la comunicazione dei risultati individuali ai donatori. Tutte le fasi previste (protocollo di studio) vengono approvate dal Comitato Etico della ASP di Messina che garantisce la tutela dei diritti, della sicurezza e del benessere dei soggetti. Inoltre è responsabile di revisionare e approvare i metodi e il materiale da impiegare per ottenere e documentare il consenso informato dei partecipanti allo studio. Il protocollo di studio è redatto in accordo alle Norme di Buona Pratica Clinica dell'Unione Europea e alla Dichiarazione di Helsinki, costituita da principi etici che forniscono una guida per i medici e per gli altri partecipanti alla ricerca medica che coinvolge soggetti umani. Così come previsto verrà stipulata opportuna polizza assicurativa; per i soggetti, reclutati su base volontaria e non remunerata è previsto a seguito del prelievo la dispensazione di un buono pasto a carico del progetto.