

PDEL 656 del 23/07/2019



REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA
AZIENDA OSPEDALIERO – UNIVERSITARIA DI SASSARI



Viale San Pietro, 10 - 07100 SASSARI – C.F. - P. IVA 02268260904

DELIBERAZIONE N. 593 DEL 23/07/2019

Oggetto: Approvazione del Progetto dal titolo: "Indagine epimedica – ambientale sul gas radon quale fattore di rischio del carcinoma del polmone ed aspetti molecolari caratterizzanti".	
Struttura Complessa Proponente Affari Generali, Convenzioni e rapporti con l'Università	Conti di Costo A514030402
Direttore della Struttura Complessa Proponente Dott. Antonio Solinas	Responsabile del Procedimento Dott. Antonio Solinas
Estensori: Dott.ssa Graziella Sanna	
Il Direttore della Struttura propone l'adozione del presente provvedimento, attestandone conformità alla norma, la corrispondenza del formato cartaceo al file inserito sul SISAR atti nonché l'utilità e l'opportunità per gli obiettivi aziendali e per l'interesse pubblico.	
Il Direttore della Struttura: Dott. Antonio Solinas Firma <u>[Firma]</u>	
Il Responsabile della Struttura e il Responsabile del procedimento, con la sottoscrizione del presente atto, attestano che l'atto è legittimo nella forma e nella sostanza. Dichiaro inoltre, di aver predisposto la dichiarazione di acquisto inderogabile, agli atti del Servizio.	
Il presente provvedimento contiene dati sensibili Si <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>	
Il Responsabile del procedimento: Dott. Antonio Solinas Data <u>22.07.19</u> Firma <u>[Firma]</u>	
Il Direttore della Struttura: Dott. Antonio Solinas Data <u>22.07.19</u> Firma <u>[Firma]</u>	
Il Dirigente addetto al controllo di sistema autorizzativo budgetario con la sottoscrizione del presente atto attesta che lo stesso <input type="checkbox"/> È <input type="checkbox"/> NON È (le motivazioni sono allegate alla presente) coerente con le proiezioni economiche comunicate alla Direzione Strategica. Spesa prevista _____ C.E. n. _____	
Il Dirigente Dott.ssa Sara Rita Sanna: Data _____ Firma _____	
Il Responsabile del Bilancio con la sottoscrizione del presente atto attesta la copertura economico/finanziaria della spesa di cui al presente provvedimento, prevista nel Bilancio di Previsione di cui alla D.D.G. 998/2018.	
Il Direttore della SC Bilancio e Contabilità: Dott.ssa Rosa Maria Bellu Data _____ Firma _____	
Parere del Direttore Amministrativo f.f.: Dott.ssa Chiara Seazzu (Delibera del Direttore Generale. n. 415 del 22.12.2016) Favorevole <input checked="" type="checkbox"/> Non Favorevole <input type="checkbox"/> (con motivazioni allegate al presente atto) Data <u>23.07.2019</u> Firma <u>[Firma]</u>	
Parere del Direttore Sanitario f.f. : Dott. Bruno Contu (Delibera del Direttore Generale n. 415 del 22.12.2016) Favorevole <input checked="" type="checkbox"/> Non Favorevole <input type="checkbox"/> (con motivazioni allegate al presente atto) Data <u>23/07/2019</u> Firma <u>[Firma]</u>	
La presente Deliberazione si compone di n.-19 -pagine, di cui n.- 15 -pagine di allegati, che ne formano parte integrante e sostanziale	

14
c

**Il Direttore della Struttura Complessa
Affari Generali, Convenzioni e rapporti con l'Università
(Dott. Antonio Solinas)**

- VISTO** il Decreto Legislativo n. 502 del 30.12.1992: "Riordino della disciplina in materia sanitaria" e s.m.i;
- VISTO** il Decreto Legislativo n. 517 del 21.12.1999: "Disciplina dei rapporti fra Servizio Sanitario Nazionale ed Università, a norma dell'art. 6 della legge 30 novembre 1998, n. 419";
- VISTO** il Protocollo d'Intesa sottoscritto in data 11.08.2017 dalla Regione Sardegna e dalle Università degli Studi di Cagliari e di Sassari;
- VISTA** la Deliberazione n. 556 del 10.10.2017 "Adozione Atto Aziendale dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari aggiornato ai sensi della DGR RAS n. 42/3 del 11.09.2017";
- PREMESSO** che con nota PG/2019/7725 del 15 Marzo 2019 il Dott. Antonio D'Urso ha rassegnato le proprie dimissioni, a far data dal 21.03.2019, dall'incarico di Direttore Generale dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari al Presidente della Regione Sardegna il quale ha espresso il nulla osta alla risoluzione del contratto in essere con nota prot. n. 1845 del 15 Marzo 2019;
- VISTA** la nota PG/2019/7553 del 14 Marzo 2019 con la quale il Dott. Antonio D'Urso ha comunicato alla RAS che, così come disposto dall'art. 3, comma 6, del D. Lgs 502/1992 e all'art 13 dell'Atto Aziendale, le funzioni di Direttore Generale in caso di assenza o impedimento sono garantite dal Direttore presente più anziano di età e quindi dal Dott. Nicolò Orrù, nominato Direttore Sanitario di questa Azienda con Delibera n. 393 del 14/11/2016;
- VISTA** la nota Prot. n. 6950 del 21 Marzo 2019 con la quale la RAS prende atto di quanto comunicato con nota PG n. 7553 del 14 Marzo 2019;
- VISTA** la nota Prot. n. 14797 del 04.06.2019 con la quale l'Assessore dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale dispone che le funzioni di Direttore Generale, svolte dal Dott. Nicolò Orrù in seguito alla vacanza del medesimo ufficio, ai sensi dell'art. 3 comma 6 del D.Lgs 502/1992 e dell'atto aziendale, devono essere esercitate fino all'adozione di specifici atti da parte della Giunta Regionale;
- VISTA** la Delibera del Direttore Generale n. 60 del 08/02/2017, con la quale l'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari prende atto del Piano Regionale di Prevenzione 2014/2018 e delle Determinazioni di liquidazione RAS n. 1278 del 28/10/2016, n. 1420 e n. 1423 del 23/11/2016 e 1441 del 24/11/2016
- VISTA** la Delibera m. 165 del 03/03/2018 "Piano Regionale di Prevenzione 2014/2018. Presa d'atto delle Determinazioni RAS assegnazione somme".
- DATO ATTO** che nella delibera di cui sopra viene individuato Prof. A. Azara, responsabile del Programma 8.1: "Sorveglianza epidemiologica salute/inquinanti ambientali";
- PRESO ATTO** delle determinazioni RAS n. 1321 del 04/12/2017 e n. 1416 del 26/11/2018, con le quali vengono assegnate all'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari, rispettivamente gli importi di euro 30.000,00 ed euro 50.000,00;
- PRESO ATTO** della nota del 21/06/2019, con la quale il Prof. A. Azara chiede l'approvazione del

progetto dal titolo: “Indagine epimedica – ambientale sul gas radon quale fattore di rischio del carcinoma del polmone ed aspetti molecolari caratterizzanti”;

DATTO ATTO

che il progetto di cui sopra è finalizzato alla realizzazione del Programma 8.1 del Piano di Prevenzione 2014/2018, attraverso l'utilizzo dei fondi stanziati a tal fine dalla RAS, per un importo complessivo pari ad euro 80.000;

PROPONE

Per i motivi espressi in premessa, che qui si richiamano integralmente:

1. di approvare il Progetto dal titolo: “Indagine epimedica – ambientale sul gas radon quale fattore di rischio del carcinoma del polmone ed aspetti molecolari caratterizzanti”, secondo lo schema che si ritiene di approvare, allegato al presente atto, per costituirne parte integrante e sostanziale;
2. di dare mandato agli uffici competenti al fine della predisposizione dei conseguenti adempimenti

**Il Direttore della Struttura Complessa
(Dott. Antonio Solinas)**



IL DIRETTORE GENERALE f.f.
(Dott. Nicolò Orrù)

Ai sensi dell'art. 3, comma 6 del D.Lgs 502/1992 e dell'art. 13 dell'Atto Aziendale della AOU di Sassari

PRESO ATTO della proposta di Deliberazione avente per oggetto: "Approvazione del Progetto dal titolo: Indagine epimediologica – ambientale sul gas radon quale fattore di rischio del carcinoma del polmone ed aspetti molecolari caratterizzanti";

DATO ATTO che il Direttore Amministrativo f.f. e il Direttore Sanitario f.f. hanno espresso parere favorevole;

DELIBERA

Per i motivi espressi in premessa, che qui si richiamano integralmente
Di adottare la proposta di deliberazione di cui sopra e conseguentemente:

1. di approvare il Progetto dal titolo: "Indagine epimediologica – ambientale sul gas radon quale fattore di rischio del carcinoma del polmone ed aspetti molecolari caratterizzanti", secondo lo schema che si ritiene di approvare, allegato al presente atto, per costituirne parte integrante e sostanziale;
2. di dare mandato agli uffici competenti al fine della predisposizione dei conseguenti adempimenti

IL DIRETTORE GENERALE f.f.
(Dott. Nicolò Orrù)

La presente Deliberazione è in pubblicazione all'Albo Pretorio elettronico del sito dell'Azienda Ospedaliero
Universitaria di Sassari dal 23/07/2019 per la durata di quindici giorni
Il Direttore della Struttura Complessa Affari Generali, Convenzioni e Rapporti con l'Università

(Dott. Antonio Solinas)



AOUSassari



uniss
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI SASSARI

AOU Sassari
Viale San Pietro, 43
07100 Sassari
Tel. 079228211

Direzione Generale AOU

Affari Generali AOU

S.C. Edile, Impianti e Patrimonio

SSD Ingegneria Clinica

S.C Direzione Igiene e Controllo Infezioni Ospedaliere

Oggetto: Proposta per l'implementazione di un Progetto di Ricerca della durata triennale dal titolo: "Indagine epidemiologica-ambientale sul gas Radon quale fattore di rischio del carcinoma del polmone e aspetti molecolari caratterizzanti". Responsabile del progetto: Prof. Antonio Alfredo Azara.

PREMESSA E RAZIONALE

Le politiche sulla salute e le politiche ambientali si devono integrare strettamente per offrire alla popolazione le condizioni ottimali di sviluppo sociale ed economico. L'ambiente di vita rappresenta, infatti, un determinante essenziale ed imprescindibile per il mantenimento di uno stato di buona salute e a tal proposito, dalla letteratura accademica, consolidate evidenze scientifiche in tema di impatto sanitario dei determinanti ambientali, documentano danni alla salute causati da fattori insistenti all'interno di edifici (inquinamento indoor: da fattori fisici, chimici e biologici) e in ambiente aperto (inquinamento outdoor).

In questo contesto, si inserisce la prevenzione dell'*inquinamento atmosferico*, il quale, rappresentando oggi una problematica estremamente presente dal punto di vista ambientale e sanitario, soprattutto in relazione al fatto che gran parte della popolazione vive nelle zone urbane a livello delle quali si concentrano le attività antropiche potenzialmente inquinanti, è strettamente connesso al modello di sviluppo economico, sociale e sanitario. La letteratura scientifica disponibile oggi è ricca di studi che evidenziano il ruolo dell'*inquinamento dell'aria come uno dei determinanti principali della salute umana*, documentando un ampio spettro di effetti esercitati su di essa quali conseguenze di natura acuta e/o cronica, morbosità e mortalità per cause cardiologiche, problematiche e sintomatologie di carattere respiratorio e patologie oncologiche (tra le quali, più frequentemente documentati sono i tumori polmonari). Questi esiti sanitari si riferiscono a livelli di concentrazione a cui generalmente sono esposte popolazioni urbane in ogni parte del mondo, sia in paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo. A tale proposito si sottolinea in questa sede come molti studi epidemiologici hanno mostrato un incremento di patologie oncologiche a carico dell'apparato respiratorio associate con l'esposizione ad inquinanti dell'ambiente indoor quali il radon e il fumo di tabacco. In Europa, infatti, il tumore del polmone rappresenta la principale causa di morte per cancro e se è pur vero che la maggior parte dei casi insorge in soggetti fumatori, tuttavia una quota non trascurabile insorge anche in soggetti non-fumatori ma talvolta esposti ad elevate concentrazioni di inquinanti ambientali. In questo contesto, il *Radon* è considerato la seconda causa del tumore del polmone (dopo il fumo di tabacco), motivo per il quale l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), attraverso l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) nel 1988 lo ha classificato, insieme ai suoi

prodotti di decadimento, fra le sostanze per le quali vi è la massima evidenza di cancerogenicità per l'uomo (Gruppo 1).

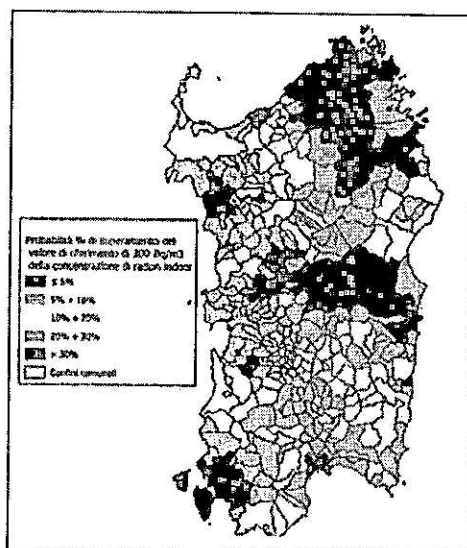


Fig. 1: Comuni della Sardegna quali aree a rischio per probabilità di superamento del valore di concentrazione radon di 300 Bq/m³

Nel 2016 il Ministero della Salute ha diffuso una mappa delle aree più contaminate presenti nel nostro Paese, associata all'eventuale rischio di sviluppare malattie oncologiche mentre a livello della Regione Sardegna, a seguito all'indagine portata avanti per individuare le aree a rischio concentrazione di radon, è stata realizzata la mappa delle aree più a rischio di elevate concentrazioni di radon, nella quale sono stati identificati 49 Comuni della nostra regione dove si riporta la probabilità percentuale di superamento del valore di concentrazione di 300 Bq/m³ (Fig. 1). Si ricorda che sono stati studiati altri possibili effetti sanitari dell'esposizione al radon, quali il rischio di leucemia, ma ad oggi non vi sono conclusioni certe oltre all'aumento di rischio di tumore polmonare.

A quanto detto, si aggiunge il fatto che per la maggior parte delle esposizioni ambientali nella nostra Regione non sono attualmente disponibili stime corrette di esposizione e impatto sulla salute, ma sono presenti solo alcune esperienze specifiche limitate nello spazio e nel tempo. Ciò che si evince nella realtà territoriale della Sardegna, infatti, è la totale assenza di una visione complessiva dell'impatto sanitario e dei rischi ambientali ad esso correlati. A tal proposito e in virtù di quanto detto, riconoscendo la necessità di investire risorse umane e materiali in questo delicato settore della Sanità Pubblica e potenziando le attività interdisciplinari e i rapporti inter-istituzionali tra chi si occupa di ambiente e chi si occupa di salute, all'interno del Piano Regionale di Prevenzione 2014-2018, rimodulato e prorogato al 31.12.2019 con Deliberazione Regionale n. 33/9 del 26.06.2018, è stata inserita una abbondante Sezione dedicata alla Sorveglianza Epidemiologica salute/inquinanti ambientali (P - 8.1). È infatti necessaria l'individuazione di strumenti in grado di integrare i dati epidemiologici e ambientali attualmente disponibili (in combinazione con eventuali altri dati di contesto di tipo demografico e/o socioeconomico retrospettivo e/o prospettico) che consentano uno studio approfondito e puntuale dell'intero ciclo di esposizione in un territorio (sia esso inerente alla sola caratterizzazione ambientale che alla valutazione del rischio e dell'impatto sull'ambiente e sulla salute umana), al fine di orientare le decisioni in un'ottica integrata che non trascuri aspetti chiave nelle azioni preventive.

In virtù del P - 8.1 ricondotto all'Attività 8.1.1 "Miglioramento della conoscenza del rapporto inquinanti ambientali/salute" e a supporto delle attività attualmente in essere alla Sezione 8.1.1.8 "Pianificazione e Progettazione di uno studio epidemiologico ad hoc su esposizione a contaminanti ambientali di gruppi di

popolazione nell'area critica individuata, e avvio della realizzazione dello studio" si propone l'implementazione di un Progetto della durata di 36 mesi dal titolo "Indagine epidemiologica-ambientale sul gas Radon quale fattore di rischio del carcinoma del polmone e aspetti molecolari caratterizzanti".

Le ragioni che giustificano un'indagine epidemiologica/ambientale vedono in primo luogo la necessità di individuare misure specifiche che devono essere adottate al fine di implementare le conoscenze relativamente all'impatto epidemiologico-sanitario del radon nell'eziologia del tumore al polmone nel contesto della Regione Sardegna e, in secondo luogo, l'urgenza di identificare quanto più precocemente gli ambienti di rischio per i soggetti esposti riducendo l'incidenza del tumore al polmone (non fumo-correlato) da cui conseguirebbe una riduzione dei costi diretti (sanitari e non sanitari), indiretti ed intangibili. Di fondamentale importanza anche l'impatto sanitario sul territorio che attraverso attività politiche e sanitarie volte al miglioramento del *contesto ambientale*, assume un ruolo fondamentale per promuovere e sostenere la salute fra i cittadini superando il pregiudizio di servizi poco affidabili e altamente burocratici a favore di servizi semplificati, pienamente funzionanti, vicini al cittadino e di alta qualità. Tale progresso conoscitivo consentirebbe infatti lo sviluppo di programmi di ricerca concorrenti e non competitivi basati su approcci innovativi e multidisciplinari che prevedono l'interazione degli epidemiologi con chimici, fisici, meteorologi, tossicologi, biologico/molecolari e medici clinici.

Si propone pertanto l'approvazione del Progetto in allegato (le cui fasi sono schematicamente riassunte nella *Project Timetable* in allegato) da realizzarsi sulla base del finanziamento stanziato dalla Regione Sardegna e del budget a disposizione dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari (€ 80.000,00 complessivamente sul budget BDG_S_BIL ANNO 2017 N.16 secondo la seguente ripartizione: *DET. RAS N. 1321 DEL 04/12/2017 € 30.000,00* e *DET. RAS N. 1416 DEL 26/11/2018 € 50.000,00*) di cui è Responsabile Scientifico e Responsabile del Programma oggetto di finanziamento il Prof. Antonio Azara.

Essendo il Progetto proposto ambizioso in termini di multidisciplinarietà e competenze, lo svolgimento delle fasi progettuali e dei *sottoitem* descritti nel documento in Allegato 1, vedrà la collaborazione non solo delle Unità Operative e Strutture Complesse dell'AOU di Sassari coinvolte nella diagnostica e terapia del tumore al polmone ma anche di altre sedi territoriali nonché, per peculiari analisi molecolari non eseguibili in sede, del Centro di Ricerca CRS4 di Pula (Referente, Dott. Andrea Angius).

UU.OO coinvolte nel Progetto	
U.O. Igiene ambientale, UOC Direzione Igiene e Controllo delle Infezioni Ospedaliere	Responsabile del Progetto - Prof. Antonio Azara
UOC Direzione Igiene e Controllo delle Infezioni Ospedaliere	Referente - Prof. Paolo Castiglia
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali - Università degli Studi di Sassari - U.O. Igiene ambientale	Referente - Dott. Marco Dettori
U.O.C. Pneumologia	Referente - Prof. Pietro Pirina
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali - Università degli Studi di Sassari	Referente - Dott.ssa Maria Rosaria Muroni Referente - Prof.ssa Maria Rosaria De Miglio
U.O.C. Oncologia	Referente - Dott. Carlo Putzu
U.O.C. Anatomia Patologica	Referente - Dott. Vincenzo Marras

Tab. 1: Unità Operative coinvolte nel Progetto.

Progetto: Indagine epidemiologica-ambientale sul gas Radon quale fattore di rischio del carcinoma del polmone e aspetti molecolari caratterizzanti.

Durata del Progetto: Triennio 2019-2022

Responsabile del Progetto: Prof. Antonio Azara

Finanziamento Regionale PRP 2014-2018 al P – 8.1: € 80.000,00 sul budget BDG_S_BIL ANNO 2017 N.16

Responsabile del Programma oggetto di finanziamento: Prof. Antonio Azara

1. Premesse e rationale

In Italia il carcinoma del polmone rappresenta la prima causa di morte per tumore in tutte le fasce di età nei maschi e la terza causa nelle donne dopo mammella e colon-retto e ancor oggi, permane una neoplasia a prognosi particolarmente sfavorevole (1). È una malattia eterogenea in cui si possono individuare due principali sottotipi: carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) e non piccole cellule (NSCLC). Circa l'80% delle nuove diagnosi appartengono a quest'ultimo gruppo che può essere ulteriormente suddiviso in tre istotipi: adenocarcinoma (ADC) con il 45% di casi, carcinoma squamoso (CS) 25% e carcinoma a grandi cellule (CGC) 10%. Il fumo di tabacco costituisce il più importante fattore di rischio (75% dei casi), seguito da esposizione al gas radon (2) e altri fattori ambientali (3, 4) nonché da fattori di predisposizione genetica (5, 6).

Lo studio delle caratteristiche molecolari dei tumori del polmone ha messo in evidenza un ruolo specifico di alcune mutazioni geniche (7, 5) che rappresentano il più importante fattore predittivo per adottare terapie a bersaglio molecolare con specifici farmaci inibitori (*tumore polmonare oncogene addiect*):

- ✓ mutazioni attivanti (delezioni e mutazioni puntiformi degli esoni 18, 19, 20 e 21) del gene EGFR sono presenti nel 10-19% degli ADC dei non fumatori (*erlotinib, gefitinib*);
- ✓ mutazioni dell'oncogene KRAS presenti nel 20-30% degli ADC dei fumatori sono mutualmente esclusive con quelle di EGFR;
- ✓ riarrangiamento del gene ALK/EML-4, induce la produzione di una proteina anomala che stimola la proliferazione cellulare; è presente nel 3-7% degli ADC dei non fumatori, deboli fumatori o ex fumatori (*crizotinib*);
- ✓ altre alterazioni molecolari con possibile ruolo terapeutico sono rappresentate dal riarrangiamento del gene ROS1 e RET, inoltre sono descritte mutazioni attivanti e amplificazione genica di: EGFR, ERBB2, ERB4 BRAF, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, DDR2, NRAS, MAP2K1, AKT1, TP53, STK11, CTNNB1, SMAD4, SBXW7, PI3KCA, PTEN, PDGFR, NOTHC1 e DDR2. E' recentemente emerso il ruolo della immunoterapia con anticorpi monoclonali anti PD-L1 (8) nel trattamento della neoplasia polmonare "non oncogene addicted" in fase avanzata o localmente avanzata, sia in prima che in seconda linea terapeutica ed il PDL1 ha assunto il ruolo di biomarcatore predittivo di risposta al trattamento IO (Immuno-Oncologia) (9).

Gas Radon. La radioattività può avere un'origine sia naturale che artificiale. Tra gli elementi radioattivi di origine naturale ricade il Radon-222, gas inodore ed incolore prodotto dal decadimento dell'Uranio-238: presente in tutte le rocce della crosta terrestre, in presenza di fessure o aperture, può diffondere all'interno degli ambienti confinati,

tendendo a concentrarsi. È considerato, pertanto, un inquinante tipicamente *indoor* la cui concentrazione può essere molto variabile sia in termini temporali che spaziali. Anche i materiali da costruzione emettono radon e possono contribuire considerevolmente ad aumentarne la concentrazione, mentre l'acqua contribuisce in misura minore. I notevoli mutamenti nello stile di vita intervenuti negli ultimi decenni rendono sempre più attuale la problematica del radon. Infatti, l'uomo trascorre sempre meno tempo all'aria aperta perché le attività di lavoro e di socializzazione avvengono sempre più frequentemente in ambienti confinati. La grandezza utilizzata per valutarne l'entità è la concentrazione di gas radon in aria che viene espressa in Bq/m^3 . Ricerche condotte in paesi europei hanno rilevato concentrazioni medie di radon nelle abitazioni variabili da 20 a 100 Bq/m^3 ; negli USA sono stati rilevati valori medi di 46 Bq/m^3 e la media mondiale è di 40 Bq/m^3 . Per quanto riguarda l'Italia, le principali indagini svolte sulla concentrazione media nelle abitazioni delle varie regioni, provengono da un'indagine eseguita dall'ISS e dall'ANPA su un campione di circa 5.000 abitazioni in 232 città, che ha evidenziato una concentrazione media di circa 70 Bq/m^3 . Un'analisi delle medie rilevate nelle varie regioni evidenzia notevoli differenze da mettere in relazione alla naturale variabilità spaziale del fenomeno (diverso contenuto di uranio nelle rocce, nei suoli, differente permeabilità e al ruolo svolto dai materiali da costruzione). In particolare, nella maggior parte delle regioni sono state riscontrate concentrazioni al di sotto della media nazionale (es. Calabria 25 Bq/m^3 e Marche 29 Bq/m^3); mentre, tra le regioni a più elevata concentrazione emergono Lazio (119 Bq/m^3) e Lombardia (111 Bq/m^3) (12); in Sardegna si stima una concentrazione media di 65 Bq/m^3 .

2. Descrizione dettagliata e articolazione del progetto: metodologie, obiettivi e risultati che questo si propone di raggiungere.

La cancerogenicità del radon è dimostrata da studi molecolari e cellulari (13) effettuati sugli animali e soprattutto da studi epidemiologici (14, 15). Secondo la *United States Environmental Protection Agency* (USEPA) il radon è la seconda causa più frequente per il tumore del polmone, dopo il fumo di sigaretta, causando approssimativamente 21.000 casi all'anno. Quando si respira, l'aria inalata contiene sia radon, il quale in quanto gas inerte viene in gran parte espirato, che i suoi prodotti di decadimento che aderiscono alle pareti dell'apparato bronchiale e decadono emettendo radiazioni ionizzanti di tipo alfa, causa di danno alle cellule bronco-polmonari, incluso il loro DNA. L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha classificato il radon, sulla base di indagini epidemiologiche su coorti di minatori di miniere sotterranee (WHO-IARC, 1988) e, successivamente confermato (WHO-IARC, 2001) tra le sostanze cancerogene di gruppo 1. La probabilità di contrarre il tumore polmonare è proporzionale alla concentrazione di radon, al tempo trascorso nei vari ambienti di vita e al consumo di tabacco (16). Tale associazione crea un effetto sinergico che si manifesta con un'interazione moltiplicativa, in base alla quale, a parità di esposizione, il conseguente rischio per un fumatore di contrarre un tumore polmonare risulta superiore di 10-20 volte rispetto a quello di un non fumatore. Non esiste una concentrazione "sicura" al di sotto della quale la probabilità di contrarre il tumore è nulla. Tuttavia, molte organizzazioni scientifiche internazionali (OMS, Unione Europea e singoli Paesi) hanno fissato dei livelli di riferimento al di sopra dei quali si suggerisce o si impone di adottare provvedimenti di bonifica. In Italia nel 2002 è stato predisposto il Piano Nazionale Radon (PNR) che consiste in un piano pluriennale per realizzare, in modo coordinato a livello nazionale, il complesso di azioni necessarie per ridurre il rischio di tumore polmonare associato all'esposizione. Negli ultimi decenni sono stati sviluppati diversi

modelli di calcolo per la valutazione dell'aumento del rischio (IARC, 1988; ICRP, 1987; ICRP, 1993). In particolare, le più recenti e accurate stime di rischio che prendono in esame le esposizioni nelle abitazioni basate su un insieme di 13 studi europei su un totale di 7.148 casi di tumore polmonare e di 14.208 controlli, confermano e consolidano le valutazioni dei decenni precedenti. Il rischio in eccesso rispetto alla non esposizione viene valutato in circa il 16% per ogni 100 Bq/m³; ne consegue che, in funzione della concentrazione media italiana pari a 70 Bq/m³, circa l'11% degli oltre 31.000 casi di tumore polmonare che ogni anno si registrano in Italia sono attribuibili al radon. A tutt'oggi non esistono mappe validate di rischio da esposizione da radon in Sardegna, dove si stima che si verifichino circa 70 (23-124) casi di tumore polmonare all'anno e si ritiene che tale rischio sia sconosciuto alla maggior parte della popolazione. Riteniamo che tale problema sia di gran lunga sottostimato e minimamente percepito dalla popolazione la quale non adotta nessun comportamento proattivo per la riduzione del rischio. Dati provenienti da rilevazioni effettuate dal Laboratorio di Igiene ambientale dell'Istituto di Igiene dell'Università di Sassari, condotte in differenti contesti ambientali pubblici (scuole, palestre, ambienti sanitari), evidenziano concentrazioni assai variabili da poche decine di unità fino a punte di 930 Bq/m³ (17, 18, 19, 20, 21), valori massimi che rappresentano sicuramente un campanello d'allarme che non può essere sottovalutato e richiede approfondite analisi. Appare quindi opportuno avviare un progetto di ricerca che possa rilevare la concentrazione di radon in vari contesti di vita e di lavoro rilevando le situazioni più a rischio e possa, di conseguenza, servire a sensibilizzare adeguatamente l'opinione pubblica; ciò anche al fine di mettere a disposizione delle istituzioni coinvolte (Regione, ARPAS, ASL, Comuni, ecc.) i risultati ottenuti.

2.1. Obiettivi generali del progetto.

Gli obiettivi generali protagonisti del Progetto sono schematicamente riassunti come segue:

- 1) Ottenimento di una stima della frazione eziologica dei casi di tumore al polmone dovuti al radon nel Centro-Nord Sardegna.
- 2) Rilevazione della concentrazione negli specifici contesti ambientali da effettuarsi in un momento successivo all'identificazione dei casi verosimilmente dovuti al radon, al fine di correlarne il ruolo eziologico e utilizzarlo come mezzo preventivo nei confronti di altri componenti del nucleo familiare o soggetti che condividono le medesime condizioni di rischio.
- 3) Predisposizione di mappe ambientali di rischio tali preliminari e tali da poter indirizzare a una successiva e più ampia attività da svolgersi da parte degli organismi istituzionali.
- 4) Approfondimento della caratterizzazione molecolare, in termini di assetto mutazionale e di espressione genica di alcuni geni bersaglio implicati nel carcinoma del polmone fumo correlati rispetto alle forme ad eziologia da fattori ambientali come il gas radon.
- 5) Correlazione dell'espressione del PDL1 (biomarcatore predittivo di risposta alla IO) con la risposta alla immunoterapia nei pazienti affetti da NSCLC avanzato fumo correlati rispetto alle forme ad eziologia da fattori ambientali come il gas radon.
- 6) Formazione e informazione sui rischi sanitari non solo attraverso la divulgazione scientifica, ma anche attraverso iniziative pubbliche e social media.

2.2 Metodologie

Il Progetto prevederà l'arruolamento retrospettivo in un tempo non inferiore al quinquennio dei casi di tumore polmonare con concomitante rilevazione dei dati epidemiologici ad essi relativi. La necessità dell'esecuzione di una indagine retrospettiva è giustificata dall'esigenza di raggiungere una numerosità campionaria in tutte le frazioni eziologiche dei tumori polmonari descritte in premessa.

La metodologia progettuale proposta vedrà concretizzarsi la consequenzialità e consecutività di quattro fasi schematicamente riassunte come segue:

- **FASE 1:** Arruolamento dei casi di tumore polmonare e rilevazione dei dati epidemiologici;
- **FASE 2:** Misurazione della concentrazione del gas radon nei siti a rischio;
- **FASE 3:** Studio di aspetti genetici e molecolari in tumori presumibilmente radon-correlati e non;
- **FASE 4:** Gestione, elaborazione dati.

Essendo il Progetto proposto ambizioso in termini di multidisciplinarietà e competenze, lo svolgimento delle fasi progettuali e dei *sottoitem* descritti nel documento in Allegato 1, vedrà la collaborazione non solo delle Unità Operative e Strutture Complesse dell'AOU di Sassari coinvolte nella diagnostica e terapia del tumore al polmone ma anche di altre sedi territoriali nonché, per peculiari analisi molecolari non eseguibili in sede, del Centro di Ricerca CRS4 di Pula (Referente, Dott. Andrea Angius).

UU.OO coinvolte nel Progetto

U.O. Igiene ambientale, UOC Direzione Igiene e Controllo delle Infezioni Ospedaliere	Responsabile del Progetto - Prof. Antonio Azara
UOC Direzione Igiene e Controllo delle Infezioni Ospedaliere	Referente - Prof. Paolo Castiglia
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali - Università degli Studi di Sassari - U.O. Igiene ambientale	Referente - Dott. Marco Dettori
U.O.C. Pneumologia	Referente - Prof. Pietro Pirina
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali - Università degli Studi di Sassari	Referente - Dott.ssa Maria Rosaria Mironi Referente - Prof.ssa Maria Rosaria De Miglio
U.O.C. Oncologia	Referente - Dott. Carlo Putzu
U.O.C. Anatomia Patologica	Referente - Dott. Vincenzo Marras

Tab. 1: Unità Operative coinvolte nel Progetto

2.3 Specificità di ciascuna fase

2.3.1 FASE 1 - EPIDEMIOLOGICA E AMBIENTALE (arruolamento casi e misurazione del radon nelle abitazioni)

Database iniziale. La prima fase dello studio vedrà la collaborazione tra UOC Direzione Igiene e Controllo delle Infezioni Ospedaliere, U.O.C. Pneumologia e U.O.C. Oncologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari al fine di arruolare tutti i casi di tumore del polmone diagnosticati presso l'Unità Operativa Complessa di Pneumologia dell'AOU in collaborazione con i referenti delle Aree di Nuoro e Olbia Tempio (essendo le zone geografiche maggiormente esposte al rischio di più elevata emissione di radon, in relazione alla natura geologica prevalente).

Attraverso la compilazione di un questionario dettagliato, appositamente predisposto, si procederà ad un'attenta analisi dei casi di tumore polmonare correlabili al fumo di sigaretta, al radon, a fattori di rischio professionale e familiarità.

Misurazione concentrazione Radon in siti a rischio. Nell'ambito della prima fase a seguito dell'identificazione dei casi di cui si sospetta il coinvolgimento eziologico del radon (per l'area coinvolta si stimano circa 40 casi/anno), come espressamente sopradescritto, si evidenzia la necessità di procedere alla rilevazione del gas nelle abitazioni di un congruo numero (non meno di 240) di pazienti di cui si sospetta l'eziologia radon correlata e non.

Questa delicata fase progettuale vede la necessità di effettuare misurazioni in attivo e in passivo (con rilevatori CR-39), compilazione di un'apposita scheda di raccolta dati con circa 100 item, finalizzata alla rilevazione delle numerose variabili strutturali ed operative dell'abitazione che possono interagire con la presenza e diffusione del radon (*allegata alla presente*).

A tal fine si richiede l'attivazione di un Contratto di Collaborazione della durata di 12 mesi del valore annuale e onnicomprensivo di euro 15.500 per un Professionista Tecnico della Prevenzione dell'Ambiente e dei Luoghi di Lavoro (TPALL) a decorrere presumibilmente dal mese di Novembre 2019 al mese di Novembre 2020. La necessità della collaborazione di un professionista esperto nelle discipline sopradescritte è dettata dalla esigenza perentoria di effettuare le rilevazioni di tutte le variabili strutturali e ambientali delle abitazioni oggetto di indagine in virtù della stagionalità ossia in relazione alle variazioni delle condizioni climatiche stagionali (temperatura, umidità dell'aria, ricambio aria) e relativi comportamenti assunti dai soggetti residenti.

La rilevazione deve essere effettuata utilizzando metodiche in attivo e in passivo:

- le prime prevedono l'impiego di uno strumento a fotodiode certificato EPA il quale, posizionato a una distanza minima di un metro dal pavimento, dal soffitto e dalle pareti, settato in modo da garantire una rilevazione ogni 60 minuti per non meno di due giorni, permette l'esportazione e elaborazione dei dati direttamente in modalità digitale. Indispensabile per il rispetto delle *good practice* progettuali, per l'acquisto dello strumento e sulla base dell'indagine di mercato svolta in proposito, si richiede un investimento di circa € 1.000 (iva inclusa);
- le seconde, prevedono l'utilizzo di rilevatori CR-39 sensibili alle radiazioni alfa, i quali esposti per 2 semestri, forniscono ottime indicazioni indipendentemente dalla temperatura, umidità, polvere, shocks meccanici, concentrazione di carica elettrostatica esterna, concentrazione di ioni all'esterno del dosimetro. A tal fine si richiede un investimento per un importo di € 8.600 (iva inclusa).

2.3.2 FASE 2 - ANALISI EPIDEMIOLOGICO MOLECOLARE AD HOC

In virtù della fase epidemiologica e di rilevazioni della concentrazione del gas radon nelle abitazioni dei pazienti reclutati, saranno identificate le seguenti coorti di pazienti:

- A) Pazienti fumatori, residenti in abitazioni a differente concentrazione di radon ($> 100 \text{ Bq/m}^3$ e $< 100 \text{ Bq/m}^3$);
- B) Pazienti non fumatori per i quali, negli ambienti di soggiorno, si è rilevata una concentrazione di radon $> 100 \text{ Bq/m}^3$ (e di cui non si evidenzia nessun altro fattore di rischio ambientale/lavorativo rilevante) e pazienti non fumatori per i quali, negli ambienti di soggiorno, si sono rilevate concentrazioni modeste di radon ($< 100 \text{ Bq/m}^3$);

Per quanto concerne le analisi di natura epidemiologica molecolare, non potendo coinvolgere tutti i pazienti affetti da carcinoma del polmone nell'area del nord-centro Sardegna, si propone il reclutamento di 100 pazienti il cui

coinvolgimento si baserà sui criteri eziologici sopra descritti e sulla distribuzione geografica e/o di domicilio dei pazienti capillarmente distribuiti sul territorio considerato.

Su queste coorti si propone uno studio approfondito e dettagliato per l'identificazione di marcatori molecolari peculiari delle diverse frazioni eziologiche utilizzabili a scopo diagnostico, prognostico e terapeutico. A tal proposito, infatti è doveroso sottolineare l'importanza e l'essenzialità di tali analisi genetico-molecolari all'interno del Progetto, le quali consentiranno di disegnare una mappa funzionale interattiva che potrà coinvolgere funzionalità genomiche multiple integrate nel tumore del polmone ad eziologia diversa. Valutare quali e quanti programmi funzionali cellulari sono prevalentemente deregolati è assolutamente cruciale per determinare e sostenere il fenotipo maligno (tecnologie estremamente innovative - *Next Generation Sequencing* - *NGS* nel panorama diagnostico e all'avanguardia nell'identificazione di alterazioni molecolari cumulative e individualizzate per ogni soggetto reclutato -assetto mutazionale genico e analisi del trascrittoma: DNaseq, RNASeq). In dettaglio, sul DNA genomico di circa 50 pazienti per ciascuna coorte identificata (vedi sopra) verrà condotta una valutazione mutazionale Target Enrichment (consente di catturare selettivamente regioni di interesse da un campione di DNA genomico prima del sequenziamento di un pannello ILLUMINA comprendente 48 specifici target molecolari più frequentemente coinvolti nella patogenesi del tumore polmonare nel tumore polmonare (*EGFR, ERBB2, ERB4, BRAF, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, DDR2, NRAS, MAP2K1, AKT1, TP53, STK11, CTNNA1, SMAD4, SBXW7, PI3KCA, PTEN, PDGFR, NOTCH1 e DDR2 etc*).

Per quanto concerne l'analisi sul trascrittoma, utile strumento per identificare mutazioni e/o alterazioni della regolazione genica correlate con lo sviluppo della neoplasia (utilizzabili per mettere in relazione mutazioni driver e comportamento biologico delle cellule neoplastiche), si prevede di eseguire, sulla medesima numerosità campionaria e relativi controlli, una mappa funzionale interattiva che coinvolga funzionalità genomiche multiple integrate. Infatti, i dati ottenuti dall'RNA-Seq genereranno un modello genomico multiplo integrato che consentirà di configurare il livello di espressione genica, le variazioni nell'espressione di mRNA e della sequenza nucleotidica (mutazioni o splicing alternativo) e eventi di fusione genica. Inoltre, saranno eseguite Gene Ontology (GO) enrichment analysis and KEGG Pathway analysis per determinare le funzioni biologiche dei geni alterati mediante l'utilizzo del software ToppCluster (<https://toppcluster.cchmc.org/>).

Per l'esecuzione di tutte le analisi descritte, in virtù dell'esigenza di usufruire di uno strumento ad alta tecnologia e innovazione (*Hiseq3000, Illumina inc., San Diego, California, U.S.; 2100 Bioanalyzer system, Agilent Technologies, Santa Clara, California, U.S.*) presente in via esclusiva presso il CRS4 di Pula, con il quale si dovrà collaborare come descritto in fase 2.2 del presente documento, si sottolinea la necessità di utilizzare le suddette strumentazioni nonché esclusivamente prodotti di laboratorio della stessa ditta tali da giustificare l'investimento di spesa.

In questo contesto, dalla letteratura accademica, emergono dati relativi al ruolo della immunoterapia con anticorpi monoclonali anti PD-L1 (8) nel trattamento della neoplasia polmonare "*non oncogene addicted*", in fase avanzata o localmente avanzata, sia in prima che in seconda linea terapeutica. A tal riguardo, i geni PD e PDL1, hanno assunto il ruolo di biomarcatori predittivi di risposta al trattamento IO (Immuno Oncologia) (9). Allo scopo di valutare retrospettivamente l'utilità delle immunoterapie del carcinoma polmonare sul territorio regionale, ci si propone di valutare l'espressione proteica e genetica mediante immunoistochimica e Real-Time PCR rispettivamente correlando i risultati ottenuti con i dati di Follow-up dei pazienti arruolati.

Per l'implementazione di suddette ambiziose attività e a garanzia del rispetto delle *good practice* progettuali si necessita un investimento di spesa per un totale di € 50.000 sul fondo aziendale recepito con DET. RAS N. 1321 del 04/12/2017 DET. RAS N. 1416 del 26/11/2018 secondo quanto espressamente citato in premessa.

2.3.3 FASE 3 – STUDIO DEGLI ASPETTI GENETICO MOLECOLARI RADON-CORRELATI IN PAZIENTI FUMATORI E NON FUMATORI.

Estrazione di acidi nucleici da tessuti in FFPE: per ogni caso saranno selezionati due blocchetti di tessuto incluso in paraffina (FFPE) comprendenti la neoplasia e, in almeno uno dei blocchetti, anche il parenchima perilesionale. Da ciascun blocchetto sarà preparato un congruo numero di fettine dello spessore di 10 µm da utilizzare per l'estrazione dell'RNA e del DNA da tessuto tumorale e sano corrispondente, mediante l'utilizzo rispettivamente di RNeasy FFPE Kit e QIAmp DNA FFPE tissue kit (Qiagen, Hilden, Germany). La quantità e la qualità degli acidi nucleici saranno valutate con il Nanodrop ND1000. Inoltre, la quantità di RNA sarà valutata con il kit di saggio per RNA BR Qubit® e l'integrità sarà determinata dal RNA Integrity Number (RIN) utilizzando il kit Nano Agilent RNA 6000 su BioAnalyzer 2100.

1. **DNaseq (NGS):** sul DNA genomico verrà condotta una valutazione mutazionale Target Enrichment (consente di catturare selettivamente regioni di interesse da un campione di DNA genomico prima del sequenziamento), il più ampia possibile in relazione alla numerosità dei gruppi 2 e 3, di specifici target molecolari coinvolti nel tumore polmonare: EGFR, ERBB2, ERB4, BRAF, FGFR1, FGFR2, FGFR3, MET, DDR2, NRAS, MAP2K1, AKT1, TP53, STK11, CTNNB1, SMAD4, SBXW7, PI3KCA, PTEN, PDGFR, NOTHC1 e DDR2. Sugli stessi target molecolari verrà inoltre eseguito uno studio di espressione genica.
2. **RNASeq (NGS):** la disponibilità di tecnologie innovative come l'analisi del trascrittoma rappresenta un utile strumento per identificare mutazioni e/o alterazioni della regolazione genica correlate con lo sviluppo della neoplasia, e utilizzabili per mettere in relazione mutazioni driver e comportamento biologico delle cellule neoplastiche. Si prevede di eseguire, su 50 campioni per ognuno dei gruppi di pazienti affetti da neoplasia identificati e relativi controlli, una mappa funzionale interattiva che coinvolge funzionalità genomiche multiple integrate. Infatti, i dati ottenuti dall'RNA-Seq genereranno un modello genomico multiplo integrato che consentirà di configurare il livello di espressione genica, le variazioni nell'espressione di mRNA e della sequenza nucleotidica (mutazioni o splicing alternativo) e eventi di fusione genica. Inoltre, saranno eseguite Gene Ontology (GO) enrichment analysis and KEGG Pathway analysis per determinare le funzioni biologiche dei geni alterati mediante l'utilizzo del software ToppCluster (<https://toppcluster.cchmc.org/>).

2.3.4 FASE 4 – GESTIONE ED ELABORAZIONE DEI DATI

In questa ultima fase progettuale, si procederà alla gestione integrata dei dati epidemiologici riferiti ai casi di tumore al polmone verosimilmente dovuti al radon, con i dati ambientali ottenuti dalla rilevazione della concentrazione del gas e dei connessi fattori strutturali ed operativi. In particolare, per quest'ultimo aspetto, verranno presi in considerazione non solo i valori di concentrazione del radon rilevati nei locali esaminati ma si effettuerà anche una correlazione statistica tra i fattori ambientali e operativi di rischio rilevati e la concentrazione di radon. I dati scaturiti dalla caratterizzazione molecolare dei campioni neoplastici saranno analizzati, al fine di migliorare le conoscenze sui tumori polmonari a differente eziologia. Contestualmente, si potrà procedere con la fase di comunicazione pubblica, sia

attraverso la divulgazione scientifica, sia mediante l'organizzazione di incontri informativi finalizzati ad un'adeguata sensibilizzazione della popolazione, in particolar modo di quella esposta ad elevate condizioni di rischio analoghe a quelle riscontrate.

I dati relativi sia alle variabili individuali dei pazienti e dei controlli, che di quelle ambientali, saranno raccolti con apposite schede ed archiviati su foglio elettronico predisposto ad hoc in Excel (Microsoft Office, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Le variabili qualitative e quantitative saranno descritte con appropriate misure di tendenza centrale e di variabilità (proporzioni, percentili, medie e deviazione standard, rispettivamente), nonché con tabulazioni e grafici. Le correlazioni tra variabili qualitative e quantitative saranno valutate con l'indice di correlazione di *Spearman*. Verrà considerato come errore di primo tipo un valore alfa di 0.05 a due code. La stima del rischio sarà valutata tramite gli *Odds Ratio* ed i relativi IC95% attraverso l'implementazione di un modello di regressione logistica non condizionale. L'analisi statistica verrà effettuata utilizzando STATA 15 (StatCorp., Austin, TX, USA).

Risultati attesi dalla ricerca, con specifica evidenza agli approcci con elevato livello di trasferibilità sociale, in particolare all'interno del SSN

Dalla ricerca proposta ci si attende di ottenere i seguenti risultati nei diversi ambiti indagati:

- A. Implementazione delle conoscenze relativamente all'impatto epidemiologico-sanitario del radon nell'eziologia del tumore al polmone nel contesto della Regione Sardegna. In particolare, una volta conclusa la prima fase conoscitiva sull'impatto dei vari fattori di rischio personali-comportamentali dei soggetti indagati e il grado di correlazione, nel gruppo di soggetti non fumatori, con la concentrazione di radon rilevata negli ambienti di vita e di lavoro, si potranno fornire elementi conoscitivi di immediato impatto sanitario di tipo preventivo (attraverso azioni di riduzione della concentrazione e di esposizione) nei confronti dei soggetti conviventi sottoposti alle medesime condizioni di rischio dei casi conclamati.
- B. Tali dati saranno particolarmente utili al fine di facilitare azioni operative da parte degli organismi istituzionali preposti sia in ambito sanitario che ambientale (Dipartimenti di prevenzione dell'Azienda di Tutela della Salute della Regione Sardegna e ARPAS): mappatura regionale di zone ad elevate concentrazioni di radon e predisposizione di mappe ambientali di rischio utili all'adozione di provvedimenti di bonifica. In particolare, saranno evidenti gli ambiti lavorativi in cui i datori di lavoro saranno tenuti sia ad adottare adeguate forme di bonifica nei confronti di elevate concentrazioni di radon (> 500 e > 300 Bqm³) che ad intraprendere azioni di sensibilizzazione dei singoli soggetti verso comportamenti proattivi di rilevazione del rischio nei propri contesti abitativi.
- C. I dati ottenuti potranno fornire un concreto contributo al legislatore regionale nel rispetto di quanto previsto dal Piano Nazionale Radon per l'adozione di normative che prevedono la tutela della salute pubblica.
- D. I risultati della ricerca permetteranno di identificare ambiti di rischio utili alla identificazione precoce di soggetti esposti e, con essi, di ridurre l'incidenza del tumore al polmone (non fumo-correlato) da cui consegue una riduzione dei costi diretti sanitari e non sanitari, indiretti ed intangibili.
- E. Saranno, inoltre, ottenibili ulteriori vantaggi di ambito sociale ed economico quali: incremento economico ed occupazionale derivante dallo stimolo all'attività di prevenzione svolta da tecnici della prevenzione

nell'ambiente e nei luoghi di lavoro nonché di tutti gli operatori del settore edilizio e artigiano coinvolti nelle attività di bonifica strutturale nelle abitazioni e nei luoghi di lavoro.

- F. Le analisi genetico-molecolari consentiranno di disegnare una mappa funzionale interattiva che potrà coinvolgere funzionalità genomiche multiple integrate nel tumore del polmone ad eziologia diversa. Valutare quali e quanti programmi funzionali cellulari sono prevalentemente deregolati e assolutamente cruciali per determinare e sostenere il fenotipo maligno.

I dati raccolti offriranno, inoltre, la possibilità di attuare progetti più ampi ed approfonditi volti ad affrontare e verificare tutti i concomitanti effetti a breve, medio e lungo valutando le possibili interferenze, rappresentate dalla singola costituzione genetica (con eventuali fragilità o predisposizioni), dagli stili di vita e dalla *quality* ambientale.

Bibliografia

1. Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. Kligerman S, White C. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Feb;196(2):287-95.
2. The cellular and molecular carcinogenic effects of radon exposure: a review. Robertson A, Allen J, Laney R, Curnow A. *Int J Mol Sci.* 2013 Jul 5;14(7):14024-63.
3. The effects of environmental chemical carcinogens on the microRNA machinery. Izzotti A, Pulliero A. *Int J Hyg Environ Health.* 2014 Jul;217(6):601-27.
4. Epidemiology of lung cancer. McErlean A, Ginsberg MS. *Semin Roentgenol.* 2011 Jul;46(3):173-7.
5. Lung cancer in never smokers: disease characteristics and risk factors. Pallis AG, Syrigos KN. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013 Dec;88(3):494-503.
6. Epigenetic epidemiology of cancer. Barrow TM, Michels KB. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Dec 5;455(1-2):70-83. Aug 11.
7. Genomica dell'adenocarcinoma polmonare: significato patogenetico e applicazioni cliniche. R. Palmirotta, S. Acquafredda, A. Argentiero, C. Carella, L. Lanotte, N. Pappagallo, D. Quaresmini, F. Silvestris. *Recenti Prog Med* 2016; 107: 652-672.
8. Anti-PD-1/PD-L1 Therapy for Non-Small-Cell Lung Cancer: Toward Personalized Medicine and Combination Strategies. Sui H, Ma N, Wang Y, Li H, Liu X, Su Y, Yang J. *J Immunol Res.* 2018 Aug 8;2018:698-4948.
9. The Era of Checkpoint Blockade in Lung Cancer: Taking the Brakes Off the Immune System. Moon EK, Langer CJ, Albelda SM. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 Aug;14(8):1248-1260.
10. Smoking status regulates a novel panel of PIWI-interacting RNAs in head and neck squamous cell carcinoma. Krishnan AR, Korrapati A, Zou AE, Qu Y, Wang XQ, Califano JA, Wang-Rodriguez J, Lippman SM, Hovell MF, Ongkeko WM. *Oral Oncol.* 2017 Feb;65:68-75.
11. Small RNA sequencing reveals metastasis-related microRNAs in lung adenocarcinoma. Daugaard I, Venø MT, Yan Y, Kjeldsen TE, Lamy P, Hager H, Kjems J, Hansen LL. *Oncotarget.* 2017 Apr 18;8(16):27047-27061.
12. Concentrazione di radon indoor. In: Rapporto Osservasalute 2006. Azara A. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane. pag. 84-87. Prex S.p.A., Milano, 2006.

13. Human lung epithelial cells cultured in the presence of radon-emitting rock experience gene expression changes similar to those associated with tobacco smoke exposure. Loisel JJ, Knee JM, Sutherland LC. *J Environ Radioact.* 2019 Jan;196:64-81.
14. Residential radon and lung cancer in never smokers. A systematic review. Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. *Cancer Lett.* 2014 Apr 1;345(1):21-6.
15. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Mäkeläinen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruano-Ravina A, Ruosteenoja E, Rosario AS, Tirmarche M, Tomásek L, Whitley E, Wichmann HE, Doll R. *BMJ.* 2005 Jan 29;330(7485):223. Epub 2004 Dec 21.
16. Radon and lung cancer: assessing and mitigating the risk. Choi H, Mazzone P. *Cleve Clin J Med.* 2014 Sep;81(9):567-75.
17. Indagine sul radon in impianti sportivi scolastici. Azara A., Piana A., Dettori M., Puddu M., Muresu E., Mura I., Maida A. X Conferenza Nazionale di Sanità Pubblica (S.It.I.) "Il futuro dell'Igiene, della Medicina Preventiva e della Sanità Pubblica: cambiamenti, priorità, emergenze". Pisa 14 – 16 ottobre 2007. pag. 310.
18. Valutazione della presenza del gas radon in impianti sportivi indoor in Sicilia e Sardegna. Firenze A., Azara A., Calamusa G., Piana A., Morici M., Di Pasquale M., Dettori M., Gelsomino V., Muresu E., Romano N., Maida A., Vitale F. 43° Congresso Nazionale S.It.I., La promozione della salute per lo sviluppo sociale ed economico dell'Italia: il contributo dell'Igiene e della Sanità pubblica. Bari, 1-4 ottobre 2008. 348
19. Evaluation of radon levels in indoor gymnasia of Palermo (Sicily) and Sassari (Sardinia). Firenze A., Calamusa G., Amodio E., Morici M., Di Paquale M, Mazzucco W., Azara A., Msu E., Dettori M., Maida G., Gelsomino V., Vitale F. *Italian Journal of Public Health*, Year 7, Volume 6, Number 4, Fall 2009, 316-322.
20. Rilevazioni di radon in aule scolastiche. Azara A., Salis G., Muresu E., Masia M.D., Castiglia P., Maida A. Atti 44° Congresso Nazionale S.It.I. Venezia 3-6 ottobre 2010, pag. 464.
21. Indoor radon exposure in Italian schools. Azara A., Dettori M., Castiglia P., Durando P., Parodi V., Salis G., Saderi L., Sotgiu G. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Apr 13;15(4).

Investimento di Spesa
(€ 80.000,00 complessivamente)

Budget BDG_S_BIL ANNO 2017 N.16 secondo la seguente ripartizione: *DET. RAS N. 1321 DEL 04/12/2017 € 30.000,00 e DET. RAS N. 1416 DEL 26/11/2018 € 50.000,00*
Responsabile Prof. Antonio Azara

Voci di Spesa	Valore di Spesa	Budget di Bilancio
Contratto di Collaborazione della durata di 12 mesi per un Professionista Tecnico della Prevenzione dell'Ambiente e dei Luoghi di Lavoro (TPALL) a decorrere presumibilmente dal mese di Novembre 2019 al mese di Novembre 2020	Valore annuale e onnicomprensivo di euro 15.500	BDG_S_BIL ANNO 2017 N.16
Strumento a fotodiode certificato EPA Indispensabile per il rispetto delle <i>good practice</i> progettuali settato in modo da garantire una rilevazione ogni 60 minuti per non meno di due giorni.	Investimento per un importo di euro 1.000 (iva inclusa)	BDG_S_BIL ANNO 2017 N.16
Rilevatori CR-39 sensibili alle radiazioni alfa, i quali esposti per non meno di un mese, forniscono ottime indicazioni indipendentemente dalla temperatura, umidità, polvere, shocks meccanici, concentrazione di carica elettrostatica esterna, concentrazione di ioni all'esterno del dosimetro	Investimento per un importo di euro 8.600 (iva inclusa)	BDG_S_BIL ANNO 2017 N.16
Materiale di consumo laboratoristico per l'implementazione di tutte le attività di diagnostica e analisi molecolare a garanzia del rispetto delle <i>good practice</i> progettuali descritte	Investimento per un importo di euro 50.000 (iva inclusa)	BDG_S_BIL ANNO 2017 N.16
Fondo Residuo	euro 4.900,00	BDG_S_BIL ANNO 2017 N.16

**Antonio
Azara**

Firmato digitalmente da Antonio Azara
ND: cn=Antonio Azara, o=Università degli Studi di Sassari, ou=Igiene, email=azara@uniss.it, c=IT
Data: 2019.06.21 11:03:13 +02'00'

Responsabile del Progetto
Prof. Antonio Azara



ALLEGATO B - Project timetable

Indagine epidemiologica-ambientale sul gas Radon quale fattore di rischio del carcinoma del polmone e aspetti molecolari caratterizzanti

FASI	STEP	MESI / MOTNHS																																			
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
P1 12 mesi (12 months)	Approfondimento della letteratura e delle conoscenze di base sul tema progettuale. Rassegna degli studi più significativi e recenti e analisi dei più importanti indicatori proposti e sperimentati in letteratura e arruolamento dei casi di tumore polmonare e rilevazione dei dati epidemiologici																																				
P2 3 mesi (3 months)	Disegno dello studio epidemiologico analitico: Misurazione della concentrazione del gas radon nei siti a rischio.																																				
P3 14 mesi (14 months)	Studio degli aspetti genetici e molecolari in tumori fumo-correlati e fumo non-correlati																																				
P4 7 mesi (7 months)	Gestione ed elaborazione dei dati, analisi dei risultati																																				

La tabella vuole essere indicativa della durata di ogni *step*, sebbene sia possibile che durante le fasi della ricerca, la durata si riduca per alcune delle fasi progettuali e si dilati per altri, senza comunque intaccare la durata totale del progetto (36 mesi). Le differenti intensità di colore della scala di grigio prendono in considerazione la durata delle singole fasi (grigio scuro) e le possibili sovrapposizioni temporali (grigio chiaro).