

# **U.O.C. Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale**

Responsabile Dr. Domenico Palli



<b>Unità Operativa ISPO</b>	Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale
<b>Titolo del progetto</b>	<b>EPIC-Firenze</b> Sezione locale del progetto europeo EPIC
<b>Principal Investigator</b>	Domenico Palli (ISPO)
<b>Partecipanti</b>	G. Masala, C. Saieva, S. Salvini, F. Sera, M. Ceroti, M. Assedi, I. Ermini, D. Zagni, M. Martinez, B. Bendinelli, S. Caini, E. Biffoli, M. Peluso, L. Cilumbriello (ISPO)
<b>Durata</b>	In corso dal 1992
<b>Introduzione</b>	La coorte EPIC di Firenze ha arruolato nel periodo 1993-1998 13.597 adulti (10.083 donne e 3514 uomini) e rappresenta il più ampio studio di coorte condotto in una singola area del nostro Paese. Per ciascun volontario sono stati raccolti il consenso informato, misure antropometriche e dettagliate informazioni individuali relative alla abitudini alimentari e di stile di vita mediante questionari standardizzati. Per ciascun volontario è inoltre disponibile un campione di sangue aliquotato e stoccato in azoto liquido nella banca biologica della UO e presso la IARC di Lione. Sono in corso periodici <i>follow-up</i> specifici (incidenza di tumori, altre malattie croniche, stato in vita, causa di morte) tramite <i>linkage</i> con gli archivi delle Anagrafi Comunali e delle Strutture Sanitarie.
<b>Obiettivi</b>	Principali obiettivi sono: studiare il profilo dietetico e i livelli circolanti di micronutrienti e di altri composti (naturali o contaminanti) rilevanti per l'eziologia tumorale nella popolazione locale; condurre studi sui determinanti del danno genotossico (addotti <i>bulky</i> del DNA) con particolare riferimento alle esposizioni ambientali; effettuare studi locali sui tumori con un ragionevole numero di casi attesi (ad es. mammella); identificare lesioni pre-neoplastiche per colon-retto e cervice uterina per studiare i determinanti dietetici e di stile di vita con uno disegno prospettico; valutare il ruolo dello stile di vita e della suscettibilità nello sviluppo delle altre malattie cronico-degenerative (cardiovascolari e di altro tipo).
<b>Metodologia</b>	Studio di "coorte" per identificare il profilo dietetico e i livelli sierici di micronutrienti e di altri composti naturali rilevanti per l'eziologia tumorale della popolazione fiorentina; 2) studi specifici sui determinanti del danno genotossico (addotti del DNA ed altri biomarcatori); 3) studi specifici sui determinanti dietetici e di stile di vita delle lesioni pre-neoplastiche di colon-retto e cervice uterina; 4) studi locali sul tumore della mammella (in particolare la densità mammografica); 5) studi locali sulle malattie cronico-degenerative.
<b>Ente Finanziatore</b>	Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (1992-2008), Ministero del Welfare - Programma Integrato Oncologia P.I.O. (2008-2010)

<b>Unità Operativa ISPO</b>	Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale
<b>Titolo del progetto</b>	<b>EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI (MICI): INCIDENZA, RISCHIO DI TUMORE E MORTALITÀ GENERALE E PER CAUSA</b>
<b>Principal Investigator</b>	Domenico Palli (ISPO)
<b>Partecipanti</b>	G. Masala, C. Saieva, M. Ceroti, S. Caini (ISPO); M. Milla, S. Bagnoli, G. Trallori (Centro di Riferimento Regionale per le MICI e Gastroenterologia AOU Careggi, Firenze).
<b>Durata</b>	In corso dal 1992
<b>Introduzione</b>	Le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI) (Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn) hanno spesso un esordio giovanile e un andamento cronico recidivante. La loro eziologia è ancora incerta e poco si sa sui fattori di rischio modificabili ad esse associati. Si tratta di malattie per le quali prima nei paesi Nord-Europei e in Nord America ma poi anche nel Mediterraneo, è stato descritto un aumento di incidenza. Molti studi, soprattutto basati su serie cliniche hanno suggerito un eccesso di mortalità e un aumento di rischio per i tumori coloretali. Questi dati sono stati confermati solo in parte da studi su base di popolazione. Uno studio sull'incidenza e la prevalenza delle MICI nell'area fiorentina nel periodo 1978-1992, che ha confermato un trend in aumento dell'incidenza di queste malattie anche nella nostra area, ha consentito di identificare una coorte di 920 soggetti affetti da MICI con età superiore a 14 anni al momento della diagnosi. Pubblicazioni relative a incidenza di tumore e mortalità sono stati pubblicati su riviste internazionali con <i>peer-review</i> basandosi su un <i>follow-up</i> rispettivamente a 10 e 15 anni.
<b>Obiettivi</b>	Valutare la mortalità totale e specifica per causa, particolarmente per tumore, in un <i>follow-up</i> a lungo termine. Valutare l'incidenza di tumore nella stessa coorte sempre in un <i>follow-up</i> a lungo termine. È in corso la valutazione della fattibilità di un ampliamento della coorte (identificazione dei casi con diagnosi più recenti, ovvero nel periodo 1993-2008) sia per una stima aggiornata degli andamenti sia per contribuire ulteriormente allo studio dei profili di rischio tumorale e di mortalità di questi pazienti. Verrà valutata anche la possibilità di implementare un Registro di Patologia in stretta collaborazione con la Regione Toscana e l'Associazione Nazionale dei pazienti con MICI (AMICI).
<b>Metodologia</b>	Studio di "coorte" con periodici <i>follow-up</i> specifici (incidenza di tumori, stato in vita, causa di morte), valutazione del rischio di tumore e della mortalità rispetto alla popolazione generale. Stima di Rapporti Standardizzati di Mortalità (decessi osservati/decessi attesi sulla base di tassi di mortalità sesso, età e periodo specifici nazionali e regionali; stima dei Rapporti Standardizzati di Incidenza (casi di tumore osservati/casi attesi sulla base dei tassi di incidenza sesso, età e periodo specifici del Registro Tumori Toscano).

	Valutazione delle fonti sanitarie routinarie per la ricostruzione dell'incidenza di MICI tra 1993 e 2006.
<b>Ente Finanziatore</b>	Istituto Toscano Tumori, Regione Toscana

<b>Unità Operativa ISPO</b>	Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale
<b>Titolo del progetto</b>	EPIDEMIOLOGIA MOLECOLARE E GENETICA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA MASCHILE
<b>Principal Investigator</b>	Domenico Palli (ISPO)
<b>Partecipanti</b>	I. Zanna, G. Masala, C. Saieva, F. Sera, L. Cilumbriello, M. Martinez, D. Zagni (ISPO); S. Bianchi, V. Vezzosi (Università degli Studi di Firenze); L. Ottini, M. Falchetti (Università degli Studi di Roma "La Sapienza"); M.A. Caligo (Università degli Studi di Pisa); M. Roncella (AOU Pisana); F. Mirri, L. La Magra (Azienda USL 8 Arezzo); T. Megha (AOU Senese); M. Stumpo (Azienda USL 9 Grosseto); P. Apicella (Azienda USL 3 Pistoia); M. Biancalani (Azienda USL 11 Empoli); A. Giannini (Azienda USL 4 Prato); C. Urso, F. Zolfanelli (Azienda USL 10 Firenze).
<b>Durata</b>	In corso dal 2002
<b>Introduzione</b>	Il tumore della mammella maschile è una malattia rara, e la sua eziologia è ancora poco nota in confronto a quella del tumore mammario femminile. La conoscenza dei fattori di rischio per il tumore mammario femminile coinvolge principalmente i fattori riproduttivi e non può essere trasferita al tumore mammario maschile. D'altra parte, studi epidemiologici sui determinanti del tumore mammario maschile non considerano i fattori ormonali, e possono fornire rilevanti indizi per le cause ambientali. L'evidenza scientifica riporta che mutazioni <i>germline</i> dei geni BRCA1 e BRCA2 sono responsabili di una parte dei casi di tumore mammario maschile. Mutazioni a carico di altri geni e polimorfismi di geni a bassa penetranza sono stati riferiti come correlati alla malattia. Fattori ambientali e di stile di vita potrebbero contribuire al tumore mammario in ambedue i sessi probabilmente interagendo con questi geni e con geni polimorfici coinvolti nel riparo del DNA, nel metabolismo degli ormoni steroidei, nel metabolismo ed attivazione di xenobiotici, e questo aspetto di interazione gene-ambiente potrebbe essere rilevante per questa malattia.
<b>Obiettivi</b>	Valutare la prevalenza di mutazioni <i>germline</i> di BRCA1 e BRCA2 in una serie non selezionata di casi di tumore mammario maschile, e le possibili alterazioni nella loro espressione genica. Descrivere il profilo istologico ed immuno-istochimico dei tumori mammari maschili esaminati al fine di identificare associazioni con caratteristiche biomolecolari. Identificare altri geni possibilmente coinvolti nello sviluppo della malattia. Valutare le possibili interazione tra gli identificati geni mutati e polimorfici e l'esposizione ambientale e fattori di stile di vita.
<b>Metodologia</b>	Identificazione di una ampia serie di casi di tumore della mammella maschile residenti in Toscana. Raccolta di dettagliate informazioni su abitudini dietetiche e di stile di vita mediante questionari standardizzati (EPIC). Ricostruzione dell'albero genealogico. Ricostruzione della storia lavorativa al fine di evidenziare eventuali esposizioni a cancerogeni in ambiente lavorativo. Raccolta di campioni biologici (sangue e campioni tissutali paraffinati). Analisi genetica (ricerca mutazioni a carico dei geni BRCA1 e BRCA2). Analisi immuno-istochimiche (recettori ER e PR; MIB1, ERB2). Valutazioni delle possibili interazioni tra i geni mutati e polimorfici e le esposizioni

	ambientali e i fattori legati allo stile di vita (anche nell'ambito di una collaborazione a livello nazionale ed internazionale in fase di avvio).
<b>Ente Finanziatore</b>	Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (L. Ottini 2002-2007), Istituto Toscano Tumori (richiesta in corso)

<b>Unità Operativa ISPO</b>	Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale
<b>Titolo del progetto</b>	TRIAL DI INTERVENTO DI ATTIVITÀ FISICA E DIETA PER RIDURRE LA DENSITÀ MAMMOGRAFICA, UN FATTORE DI RISCHIO PER IL TUMORE MAMMARIO, NELLE DONNE IN POST-MENOPAUSA
<b>Principal Investigator</b>	Giovanna Masala (ISPO)
<b>Partecipanti</b>	S. Caini, M. Assedi, I. Ermini, M. Martinez, D. Zagni, S. Bartali, D. Occhini, C. Calonico, S. Salvini, C. Saieva, F. Sera, L. Cilumbriello, D. Ambrogetti, R. Bonardi, D. Palli (ISPO); B. Vannelli, M. Petranelli (Università degli Studi di Firenze); B. Lazzari (Azienda USL 3 Pistoia).
<b>Durata</b>	2009 - 2011
<b>Introduzione</b>	La densità mammografia, se elevata, è un importante fattore di rischio per il tumore mammario, ed è stata proposta come un possibile <i>end-point</i> intermedio in trial randomizzati per valutare l'efficacia di specifici interventi nel ridurre il rischio di tumore mammario. Studi condotti anche nella popolazione fiorentina hanno mostrato che tra i determinanti della densità mammografica vi sono fattori dietetici (elevati consumi di verdura e olio di oliva appaiono inversamente associati alla densità mammografica, mentre il consumo di alcol è associato ad elevata densità) e l'attività fisica (l'attività fisica anche moderata è associata ad una ridotta densità).
<b>Obiettivi</b>	Questo trial randomizzato con disegno fattoriale in donne in età post-menopausale ad aumentato rischio di tumore mammario (densità mammaria >50% all'esame di <i>screening</i> mammografico) ha lo scopo di valutare l'efficacia di un intervento strutturato della durata di 24 mesi basato su un esercizio fisico di moderata intensità e/o specifiche modifiche dietetiche coerenti con le Raccomandazioni del WCRF 2007, al fine di ridurre la densità mammaria.
<b>Metodologia</b>	Saranno randomizzate in uno dei quattro bracci previsti (intervento dietetico, attività fisica, intervento dietetico + attività fisica, controllo) 250 donne con elevata densità mammografica alla mammografia di <i>screening</i> . L'intervento prevede materiali informativi prodotti <i>ad hoc</i> per lo studio, incontri ed attività di gruppo (preparazione di piatti in una cucina attrezzata; sessioni settimanali di palestra e passeggiate) condotti da operatori dello studio e da una cuoca professionista, e volti a indirizzare e sostenere la modifica delle abitudini alimentari e il livello di attività fisica. La modifica della densità mammografia percentuale ed altri parametri di densità mammografica saranno valutati come principali <i>outcome</i> . Verranno confrontate le mammografie di <i>baseline</i> e di <i>follow-up</i> eseguite nell'ambito del locale programma di <i>Screening</i> Mammografico. È inoltre prevista all'inizio e alla fine dello studio la raccolta di una serie di informazioni sullo stile di vita tramite questionari standardizzati, misure antropometriche e campioni biologici (sangue e urine). La costituzione di una specifica banca biologica consentirà in prospettiva di valutare l'effetto dell'intervento su altri parametri collegati al rischio tumorale.
<b>Ente Finanziatore</b>	Istituto Toscano Tumori; studio pilota: Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Ministero del Welfare - Programma Integrato Oncologia P.I.O. (2007-2010)

<b>Unità Operativa ISPO</b>	Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale
<b>Titolo del progetto</b>	EPIDEMIOLOGIA MOLECOLARE E NUTRIZIONALE DEL TUMORE GASTRICO IN TOSCANA
<b>Principal Investigator</b>	Calogero Saieva (ISPO)
<b>Partecipanti</b>	D. Palli, G. Masala, I. Zanna, F. Sera, M. Ceroti, I. Ermini, L. Cilumbriello, M. Martinez, D. Zagni (ISPO); G. Nesi (Università degli Studi di Firenze); A. Valeri, R. Moretti, R. Manetti (AOU Careggi, Firenze); V. Lucchetti, A. Filomena, E. Zini (Azienda Sanitaria Firenze); L. Ottini (Università degli Studi di Roma "La Sapienza"); E. Dogliotti, R. Crebelli (ISS, Roma); G. Matullo, S. Guarrera (ISI Foundation, Torino); G. Del Giudice (Novartis Vaccines, Siena); D. Basso (AOU Padova).
<b>Durata</b>	In corso dal 2000
<b>Introduzione</b>	Studi epidemiologici di popolazione sono stati condotti in aree ad alto rischio della Toscana con lo specifico obiettivo di definire l'etiologia del tumore gastrico, e in particolare il ruolo della dieta, storia familiare e dell'infezione da <i>Helicobacter pylori</i> . Sono state applicate diverse metodologie bio-molecolari, incluso l'analisi mutazionale dei geni p53 e k-ras a livello tissutale, la misurazione di addotti del DNA (es., da O <sub>6</sub> -alchilguanine), e la valutazione dell'instabilità microsatellitare a livello mono- e di-nucleotidico, oltre che a carico di geni target (TGF βRII, IGF IIR, BAX, hMSH3, hMSH6, Casp5 e altri). Sono stati inoltre utilizzati <i>biomarker</i> sierici (titolo anticorpale anti- <i>Hp</i> , e ceppi specifici) e plasmatici (pepsinogeno, micronutrienti, ecc.).
<b>Obiettivi</b>	Definire in dettaglio il ruolo della dieta e dell'ambiente (incluso l'infezione da <i>Helicobacter pylori</i> ) e della suscettibilità genetica nello sviluppo del tumore gastrico nella popolazione in studio. Valutare le interazioni e le modificazioni di effetto tra i diversi fattori esaminati al fine di migliorare la conoscenza dei meccanismi di azione di ciascun singolo fattore.
<b>Metodologia</b>	Identificazione di una serie consecutiva di casi incidenti di tumore gastrico nell'area fiorentina. Raccolta di dettagliate informazioni su abitudini dietetiche e di stile di vita mediante questionari standardizzati (EPIC). Raccolta di campioni biologici (sangue e tessuto tumorale <i>snap-frozen</i> e paraffinato). Valutazione dei livelli sierici del titolo anticorpale anti- <i>Hp</i> e del pepsinogeno. Definizione di polimorfismi genetici. Comparazione delle caratteristiche dei casi con una serie di controlli rappresentativi della popolazione generale mediante specifiche analisi multivariate aggiustate per potenziali confondenti.
<b>Ente Finanziatore</b>	Ministero del Welfare - Programma Integrato Oncologia P.I.O. (2008-2010), Istituto Toscano Tumori (richiesta in corso)

<b>Unità Operativa ISPO</b>	Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale
<b>Titolo del progetto</b>	EPIDEMIOLOGIA MOLECOLARE E GENETICA DEL TUMORE DELLA MAMMELLA FEMMINILE E DELL'OVAIO NELL'AMBITO DEL "FAMILY CANCER PROJECT"
<b>Principal Investigator</b>	Francesco Sera (ISPO)
<b>Partecipanti</b>	D. Palli, I. Zanna, G. Masala, P. Aretini, M. Martinez, D. Zagni (ISPO); L. Papi, M. Genuardi (Università degli Studi di Firenze); M.A. Caligo (Università degli Studi di Pisa); M. Roncella (AOU Pisana).
<b>Durata</b>	In corso dal 2002
<b>Introduzione</b>	I tumori eredo-familiari costituiscono il 5-10% di tutti i tumori, e hanno rilevanti implicazioni in termini di strategie preventive e conseguenze sul piano psico-emotivo sia per i pazienti affetti che per i loro familiari sani. La storia familiare è il maggiore fattore di rischio per i tumori della mammella e dell'ovaio. Il rischio di sviluppare questi tumori è 2-3 volte più alto nelle donne con un parente di I grado con una diagnosi di tumore mammario prima dei 50 anni di età. Il rischio aumenta col numero dei parenti affetti e col diminuire della età alla diagnosi. Comunque, soltanto una piccola parte di tumore della mammella (5-10%) può essere attribuita a mutazioni geniche. Mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 sono probabilmente responsabili di circa l'80% delle sindromi ereditarie per tumore mammario e ovarico suggerendo il coinvolgimento di altri geni ancora da identificare nella suscettibilità per questa malattia. Gran parte delle mutazioni inducono la sintesi di proteine "troncate", funzionalmente inattive, mentre le mutazioni <i>missense</i> riguardano soltanto una minoranza di casi.
<b>Obiettivi</b>	Il principale obiettivo è quello di identificare pazienti residenti in Toscana, con tumore mammario e/o ovarico familiare, e raccogliere dettagliate informazioni relative alla storia medica personale, e alla storia tumorale familiare. Altri obiettivi sono: <ul style="list-style-type: none"> <li>- aggiornare un database con informazioni sui fattori di rischio tumorale per i pazienti affetti da tumore e i loro parenti sani;</li> <li>- implementare una banca biologica (campioni di sangue e tessuto) e un database per caratterizzare il profilo istologico e immuno-istochimico del tumore;</li> <li>- testare modelli statistici predittivi (es. BRCAPRO di Parmigiani) per determinare a priori il rischio di essere portatori di mutazioni BRCA1 e BRCA2.</li> </ul>
<b>Metodologia</b>	Raccolta di dettagliate informazioni su abitudini dietetiche e di stile di vita mediante questionari standardizzati (EPIC). Ricostruzione dell'albero genealogico. Raccolta di campioni biologici (sangue). Analisi genetica (ricerca mutazioni a carico dei geni BRCA1 e BRCA2). Identificazione di mutazioni ricorrenti "tipiche" della popolazione residente nell'area. Validazione di programmi di stima del rischio di sviluppare un tumore mammario (BRCAPRO Italiano). Stima dell'eccesso di rischio di tumore nei parenti di I e II grado dei probandi. Studio delle associazioni tra le mutazioni identificate e selezionate variabili clinico/patologiche nei tumori mutati. Validazione di protocolli di sorveglianza tumorale nelle famiglie "ad alto rischio".
<b>Ente Finanziatore</b>	Progetto Aziendale

<b>Unità Operativa ISPO</b>	Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale
<b>Titolo del progetto</b>	<b>EPIC-ITALIA: UNO STUDIO PROSPETTICO DI EPIDEMIOLOGIA MOLECOLARE SU DIETA, SUSCETTIBILITÀ GENETICA E RISCHIO ONCOGENO</b>
<b>Coordinatore Nazionale</b>	Domenico Palli (ISPO)
<b>Partecipanti</b>	G. Masala, C. Saieva, S. Salvini, F. Sera, M. Ceroti, I. Ermini, M. Assedi, M. Martinez, D. Zagni, B. Bendinelli, S. Caini, E. Biffoli, M. Peluso (ISPO); F. Berrino, V. Krogh, S. Sieri, V. Pala (Istituto Nazionale Tumori Milano); C. Sacerdote, L. Fiorini (CPO Torino); G. Matullo, S. Guarrera (ISI, Torino); P. Vineis (Imperial College, London); S. Panico, A. Mattiello (Università degli Studi di Napoli “Federico II”); R. Tumino, G. Frasca (Registro Tumori Ragusa); L. Airoldi (Istituto Mario Negri Milano); A. Decarli (Università degli Studi di Milano); L. Ottini (Università degli Studi di Roma “La Sapienza”).
<b>Durata</b>	In corso dal 1992
<b>Introduzione</b>	EPIC-Italia è parte dello studio europeo EPIC condotto in dieci Paesi Europei. La sezione Italiana di EPIC-Europa ha cinque centri attivi: Firenze, Varese, Torino, Ragusa e Napoli. In generale, la coorte EPIC-Italia ha arruolato nel periodo 1993-1998 47.749 volontari (15.171 maschie e 32.578 femmine, di età compresa 35-64 anni). Per ciascuno volontario sono stati raccolti il consenso informato, misure antropometriche e dettagliate informazioni individuali relative alla abitudini alimentari e di stile di vita mediante questionari standardizzati. Per ciascun volontario è disponibile un campione di sangue aliquotato e stoccato in azoto liquido nella banca biologica di ciascun centro e presso la IARC di Lione. Presso ciascun centro sono in corso <i>follow-up</i> specifici (incidenza di tumori, altre malattie croniche, stato in vita, causa di morte) tramite periodici <i>linkage</i> con gli archivi delle Anagrafi Comunali e dei Registri di popolazione.
<b>Obiettivi</b>	Identificare il ruolo di specifici componenti dei pattern dietetici italiani nel determinare il rischio dei tumori epiteliali nel loro complesso e per specifiche sedi tumorali. Esplorare i determinati dietetici e di stile di vita dei tumori più frequenti (mammella, polmone e colon-retto) tenendo conto della suscettibilità genetica e di altri bio-marcatore (ad es. addotti del DNA). Identificare cambiamenti nel proteoma plasmatico come markers pre-diagnostici di rischio tumorale. Valutare il ruolo dei fattori legati agli stili di vita e alla suscettibilità in alcune patologie cronic-degenerative (cardiovascolari e neurologiche). È in corso di valutazione la possibilità di ricontattare tutti i partecipanti per un aggiornamento delle informazioni individuali (dieta e stile di vita) e per effettuare un secondo prelievo di sangue.
<b>Metodologia</b>	Studi con il classico disegno di “coorte” per identificare il ruolo di specifici componenti dei pattern dietetici italiani nel determinare il rischio dei tumori epiteliali nel loro complesso e per specifiche sedi di interesse, in particolare mammella e colon-retto. Studi di tipo caso-controllo “nested” per esplorare i determinati dietetici e di stile di vita dei tumori di mammella, polmone e colon-retto tenendo conto degli addotti del DNA e di polimorfismi a carico di diversi importanti geni coinvolti in differenti

	<p>vie metaboliche e del riparo del DNA.</p> <p>Studio di “<i>proteomica</i>” per identificare cambiamenti nel proteoma plasmatico come markers pre-diagnostici di rischio tumorale paragonando una serie di tumore del colon retto e una serie di controlli appaiati.</p> <p>Specifici studi di “coorte” su malattie cardiovascolari e neurologiche.</p>
<b>Ente Finanziatore</b>	<p>Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro 1992-2008, Ministero del Welfare - Programma Integrato Oncologia P.I.O. (2008-2010)</p>

<b>Unità Operativa ISPO</b>	Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale
<b>Titolo del progetto</b>	<b>EPIC-EUROPA: UNO STUDIO PROSPETTICO DI EPIDEMIOLOGIA MOLECOLARE SU DIETA, SUSCETTIBILITÀ GENETICA E RISCHIO ONCOGENO</b>
<b>Coordinatore Europeo</b>	Élio Riboli (Imperial College, London, UK)
<b>Referente ISPO</b>	Domenico Palli
<b>Partecipanti</b>	G. Masala, C. Saieva, S. Salvini, F. Sera, M. Ceroti, M. Assedi, I. Ermini, B. Bendinelli, S. Caini, M. Martinez, E. Biffoli, M. Peluso (ISPO); Esterni: Italia (Milano, Torino, Napoli, Ragusa); Grecia: Atene; Spagna (Oviedo, San Sebastian, Pamplona, Murcia, Granada); Francia (Parigi); Olanda (Utrecht, Bilthoven); Germania (Potsdam, Heidelberg); Gran Bretagna (Oxford, Cambridge, Londra); Danimarca (Aarhus, Copenhagen); Svezia (Umea, Malmo); Norvegia (Tromso).
<b>Durata</b>	In corso dal 1992
<b>Introduzione</b>	EPIC-Europa è un ampio studio prospettico condotto in 23 centri in dieci Paesi Europei. Le coorti locali hanno arruolato nel periodo 1993-1998 circa 520.000 adulti volontari sani. Per ciascun volontario sono stati raccolti il consenso informato, e dettagliate informazioni individuali relative alla abitudini alimentari e di stile di vita mediante questionari standardizzati. Per oltre 410.000 volontari è disponibile un campione di sangue aliquotato e stoccato in azoto liquido nella banca biologica di ciascun centro e presso la IARC di Lione. Presso ciascun centro sono in corso <i>follow-up</i> specifici (incidenza di tumori, altre malattie croniche, stato in vita, causa di morte) tramite periodici <i>linkage</i> con gli archivi demografici e delle Strutture Sanitarie ed è stato implementato un database centralizzato.
<b>Obiettivi</b>	Identificare il ruolo di specifici componenti dei pattern dietetici nel determinare il rischio di tumore in generale e per specifiche sedi tumorali. Esplorare i determinati dietetici e di stile di vita dei tumori più frequenti (mammella, polmone e colon-retto) e di alcune importanti malattie cronico-degenerative tenendo conto della suscettibilità genetica.
<b>Metodologia</b>	Sono stati condotti numerosi studi caso-controllo <i>nested</i> per valutare i determinanti dietetici e di stile di vita di alcuni tumori (mammella, colon-retto, prostata, utero, ovaio) tenendo conto di <i>biomarker</i> dello stato nutrizionale (micronutrienti) e della suscettibilità genetica (polimorfismi genetici). Il consorzio europeo partecipa anche a progetti collaborativi tra gli studi prospettici a livello mondiale per studi che necessitano casistiche di dimensioni notevoli.
<b>Ente Finanziatore</b>	Unione Europea 1992-2008

<b>Unità Operativa ISPO</b>	Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale
<b>Titolo del progetto</b>	<b>DIOGENES</b> (INFLUENZA DELL'INTERAZIONE DIETA-GENE NELLO SVILUPPO DELL'OBESITÀ)
<b>Coordinatore Europeo</b>	Wim Saris (Maastricht University, The Netherlands)
<b>Referente ISPO</b>	Domenico Palli
<b>Partecipanti</b>	G. Masala, G. Tognon, F. Sera (ISPO); Esterni: Inghilterra, Olanda, Germania, Danimarca, Francia, Spagna, Grecia, Bulgaria, Svizzera, Ungheria, Finlandia, Norvegia, Repubblica Ceca.
<b>Durata</b>	2005 - 2009
<b>Introduzione</b>	L'obesità è attualmente considerata un fattore di rischio per specifiche malattie tumorali. "DiOGenes" (acronimo: Dieta, Obesità e Geni), è un progetto finanziato all'interno del Sesto Programma Quadro per la ricerca nell'Unione Europea (Priorità Qualità e Sicurezza del cibo), con lo scopo di contribuire a scoprire nuove strade per combattere l'obesità e relative condizioni. È un innovativo progetto di ricerca, multidisciplinare e multicentrico, avviato per migliorare le conoscenze di come l'obesità può essere prevenuta e trattata. Il progetto coinvolge ben 29 centri europei specializzati in diversi campi scientifici (nutrizione, epidemiologia, genetica, tecnologia alimentare).
<b>Obiettivi</b>	Il progetto ha lo scopo di valutare il ruolo dei fattori dietetici e genetici nello sviluppo della obesità.
<b>Metodologia</b>	La linea di ricerca epidemiologica di questo ampio progetto è basata sullo studio di sole 5 coorti EPIC (Germania, Danimarca, Inghilterra, Olanda, Italia; per il nostro paese è presente solo Firenze). <i>Follow-up</i> delle coorti coinvolte nel progetto. Raccolta informazioni sul cambiamento di peso avvenuto durante il <i>follow-up</i> (disponibile per oltre 80.000 soggetti). Recupero dei campioni di DNA da ciascuna banca biologica per una serie di circa 2400 soggetti in ciascuno dei 5 centri (in totale circa 12.000 campioni). Analisi di laboratorio riguardanti un gruppo di oltre 600 polimorfismi (SNPs) relativi a una serie di importanti geni. Valutazione dei fattori determinanti l'aumento di peso legati allo stile di vita e alla suscettibilità genetica.
<b>Ente Finanziatore</b>	Sesto Programma Quadro Unione Europea (6FP)

<b>Unità Operativa ISPO</b>	Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale
<b>Titolo del progetto</b>	ENVIRO-GENOMARKERS - GENOMICS BIOMARKERS OF ENVIRONMENTAL HEALTH
<b>Coordinatore Europeo</b>	S.A. Kyrtopoulos (National Hellenic Research Foundation, Athens, Greece)
<b>Coordinatore Nazionale</b>	Domenico Palli (ISPO)
<b>Partecipanti</b>	B. Bendinelli, S. Caini, G. Masala, C. Saieva, L.Cilumbriello, F. Sera, E. Biffoli (ISPO); J. Kleinjans (University of Maastricht); P.Vineis (Imperial College, London); R. Vermeulen (University of Utrecht); G. Hallmans (University of Umea); M.Kogevinas, E. Stephanou (University of Crete); P. Comba (ISS, Roma).
<b>Durata</b>	2009 - 2013
<b>Introduzione</b>	Nelle ultime due decadi sono stati condotti diversi progetti di ricerca sull'uso di <i>biomarker</i> di esposizione (es., addotti del DNA), di precoce effetto (aberrazioni cromosomiche) e suscettibilità genetica (polimorfismi genetici) al fine di studiare il ruolo dei fattori esogeni ambientali nello sviluppo di malattie croniche quali il tumore. Recenti sviluppi nell'area della genomica hanno condotto alla scoperta di una nuova generazione di <i>biomarker</i> per studiare le cause ambientali delle malattie croniche. La valutazione di questi <i>biomarker</i> è però risultata limitata a causa del ridotto numero degli studi disponibili.
<b>Obiettivi</b>	Identificare e validare nuovi <i>biomarker</i> di esposizione e di malattia facendo uso delle nuove tecnologie "omiche" nel contesto di ampi studi di epidemiologia molecolare. Scoprire e validare <i>biomarker</i> predittivi di tumore della mammella, linfoma non-Hodgkin e malattie croniche a patogenesi allergica, immunologica o neurologica che insorgono durante i primi anni di vita e persistono in età adulta. Studiare l'associazione di questi <i>biomarker</i> di rischio con esposizioni ad inquinanti ambientali di diversa tipologia, indagate mediante diverse metodiche.
<b>Metodologia</b>	Il ruolo dei <i>biomarker</i> di malattia tumorale sarà studiata mediante uno studio caso-controllo <i>nested</i> in due coorti <i>population-based</i> preesistenti: la coorte EPIC-Italia, rappresentata all'interno del progetto dall'ISPO, e la Northern Sweden Health & Disease Study (Umea). Entrambe le coorti dispongono di campioni biologici raccolti al momento dell'arruolamento e di una grande quantità di informazioni concernenti esposizioni di diverso tipo (nutrizionali, occupazionali, legate allo stile di vita). Lo studio caso-controllo includerà 600 casi di tumore alla mammella, 300 casi di NHL ed un uguale numero di controlli; il disegno epidemiologico <i>nested</i> permetterà di ridurre la distorsione esercitata dal <i>recall-bias</i> . I <i>biomarker</i> di malattie croniche ad insorgenza in età infantile verranno studiati all'interno della coorte greca Rhea, formata da coppie di madri e figli seguiti dal terzo mese di gravidanza fino al compimento del quarto anno di vita. La disponibilità di campioni biologici ripetuti permetterà di valutare anche la variabilità intra-individuale e l'evoluzione nel corso della malattia dei livelli dei <i>biomarker</i> di esposizione e malattia. È previsto uno studio pilota.
<b>Ente Finanziatore</b>	Settimo Programma Quadro Unione Europea (7FP)

<b>Unità Operativa ISPO</b>	Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale
<b>Titolo del progetto</b>	<b>IDAMES (INNOVATIVE DIETARY ASSESSMENT METHODS IN EPIDEMIOLOGICAL STUDIES AND PUBLIC HEALTH)</b>
<b>Coordinatore Europeo</b>	Heiner Boeing (German Institute of Human Nutrition, Postdam (DIFE), Germany)
<b>Referente ISPO</b>	Domenico Palli
<b>Partecipanti</b>	G. Tognon, S. Salvini, P. Aretini, C. Calonico, I. Ermini (ISPO); Esterni: Danimarca, Finlandia, Norvegia, Svezia, Francia, Germania, Italia, Spagna, Paesi Bassi, Regno Unito, Estonia, Lettonia, Grecia.
<b>Durata</b>	2007 - 2009
<b>Introduzione</b>	Il progetto IDAMES ( <a href="http://www.idames.eu">www.idames.eu</a> ), che raggruppa 20 centri di ricerca in diversi Paesi Europei, si prefigge di sviluppare metodi innovativi per la rilevazione della composizione della dieta (incluso il consumo di alcol) negli studi epidemiologici. All'interno del progetto verrà condotto uno studio pilota, durante il quale verranno testati metodi innovativi derivanti dall'ottimizzazione dei metodi attualmente in uso e riportati dalla letteratura scientifica e delle metodologie attualmente utilizzate nei centri di ricerca che partecipano al progetto. Il progetto utilizzerà anche i dati raccolti dallo studio europeo EPIC relativi ad oltre 500.000 soggetti europei, adulti, di entrambi i sessi, con un diverso profilo di rischio di malattia e un diverso background socioculturale.
<b>Obiettivi</b>	L'obiettivo generale è sviluppare linee guida innovative per nuovi strumenti e metodologie per la valutazione del consumo alimentare individuale (incluso l'alcol) nella popolazione adulta attraverso studi epidemiologici e progetti di sanità pubblica, al fine di individuare gruppi di soggetti ad alto rischio di malattia.
<b>Metodologia</b>	Raccolta di informazioni su strumenti e metodologie utilizzate al momento per la misurazione del consumo alimentare incluso l'alcol negli studi epidemiologici e di pubblica sanità in Europa. Esame dei diversi aspetti dell'attività fisica e del consumo energetico in relazione al rischio di malattie croniche. Analisi dei <i>dataset</i> esistenti da studi prospettici condotti su soggetti europei, come lo studio EPIC. Studio pilota al fine di testare la fattibilità di nuovi metodi per la valutazione della dieta, la loro applicazione e i costi nel contesto di diversi Paesi Europei.
<b>Ente Finanziatore</b>	Executive Agency for Health and Consumers - Project n. 2006315

<b>Unità Operativa ISPO</b>	Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale
<b>Titolo del progetto</b>	<b>INTERACT (VALUTAZIONE DELL'INTERAZIONE DI FATTORI GENETICI E DI STILE DI VITA SULL'INCIDENZA DEL DIABETE DI TIPO 2)</b>
<b>Coordinatore Europeo</b>	Nick Wareham (MRC Epidemiology Unit, Cambridge, UK)
<b>Referente ISPO</b>	Domenico Palli
<b>Partecipanti</b>	G. Masala, C. Saieva, S.Caini, B. Bendinelli, S. Salvini, I. Ermini, D.Zagni, F.Sera (ISPO); Esterni: coorti EPIC in Danimarca, Francia, Germania, Italia, Spagna, Olanda, Svezia, Inghilterra; altri centri in Finlandia e India.
<b>Durata</b>	2006 - 2010
<b>Introduzione</b>	Il diabete riveste una notevole importanza sul piano sanitario per la sua alta prevalenza e per le sue gravi complicanze cardiache e renali. È inoltre tra le maggiori cause di mortalità prematura e tra le più importanti cause di amputazione delle estremità inferiori. Le variazioni temporali e geografiche del diabete in Europa suggeriscono che fattori genetici e di stile di vita interagiscono tra loro sui livelli di glicemia e sullo sviluppo del diabete. InterAct è un progetto finanziato all'interno del Sesto Programma Quadro per la ricerca nell'Unione Europea (Priorità Qualità e Sicurezza del cibo), con lo scopo di realizzare uno studio caso-controllo all'interno della coorte europea EPIC sulle cause del Diabete tipo 2. Il diabete è uno dei componenti della sindrome metabolica, un fattore di rischio per alcuni tumori.
<b>Obiettivi</b>	Principale obiettivo del progetto è valutare le possibili interazioni tra fattori genetici e di stile di vita, in particolare l'attività fisica e la dieta, nello sviluppo del diabete di tipo 2.
<b>Metodologia</b>	Il progetto valuterà le possibili interazioni tra fattori genetici e di stile di vita, in particolare attività fisica e dieta, nello sviluppo del diabete di tipo 2 utilizzando le informazioni individuali e i campioni biologici di circa 10.000 casi con nuova diagnosi ed un equivalente numero di controlli con un disegno caso-coorte. I campioni sono già stati recuperati dalle Banche biologiche del progetto e le analisi di laboratorio sono in corso. È stato condotto un apposito studio di validazione per il questionario che indagava l'attività fisica su circa 200 soggetti per ogni paese (per l'Italia lo studio è stato condotto solo a Firenze) basato anche sull'utilizzo di monitor individuali indossati per almeno 4 giorni in 2 periodi diversi (a distanza di 6 mesi).
<b>Ente Finanziatore</b>	Sesto Programma Quadro Unione Europea (6FP)

<b>Unità Operativa ISPO</b>	Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale
<b>Titolo del progetto</b>	<b>PANACEA (ATTIVITÀ FISICA, NUTRIZIONE, ALCOL, CESSAZIONE DEL FUMO, PASTI FUORI CASA E OBESITÀ)</b>
<b>Coordinatore Europeo</b>	Petra HM Peeters (University of Utrecht, The Netherlands)
<b>Referente ISPO</b>	Domenico Palli
<b>Partecipanti</b>	G. Masala, B. Bendinelli, I. Ermini (ISPO); Esterni: Danimarca, Norvegia, Svezia, Francia, Germania, Italia, Spagna, Olanda, Inghilterra, Grecia.
<b>Durata</b>	2006 - 2009
<b>Introduzione</b>	<p>L'obesità è un importante fattore di rischio per le più comuni malattie cronicodegenerative (cardiovascolari, diabete, alcuni tipi di tumore). La prevalenza dell'obesità è in aumento in Europa, così come in tutti i paesi industrializzati. La sua prevenzione rappresenta pertanto un importante punto dei piani sanitari dei diversi paesi Europei.</p> <p>PANACEA è un progetto collaborativo Europeo che ha lo scopo di identificare e descrivere i determinanti del peso e dei cambiamenti di peso, allo scopo di sviluppare raccomandazioni e linee guida specifiche per la prevenzione dell'obesità in Europa. Per raggiungere questo scopo il progetto utilizza il <i>dataset</i> di dati confrontabili di 520.000 soggetti europei, maschi e femmine, provenienti da 23 diverse aree geografiche in 10 Paesi diversi, di età compresa fra 35 e 70 anni. Questi dati sono stati raccolti all'interno dello studio EPIC, inclusa la coorte di Firenze. I determinanti del peso e dei cambiamenti del peso che verranno studiati più in dettaglio sono: l'attività fisica, la nutrizione, il consumo di alcol, la cessazione dell'abitudine al fumo, il consumo di pasti fuori casa.</p>
<b>Obiettivi</b>	<p>Supportare l'uso dei database esistenti all'interno dello studio EPIC per identificare i principali fattori legati allo stile di vita e associati all'obesità nella popolazione europea.</p> <p>Valutare i fattori associati con i cambiamenti di peso sulla base di nuovi database in cui saranno incorporati i dati di <i>follow-up</i> raccolti dai centri EPIC partecipanti.</p>
<b>Metodologia</b>	<p><i>Follow-up</i> delle coorti europee al fine di individuare i cambiamenti di peso.</p> <p>Identificazione dei determinanti di stabilità e cambiamenti di peso.</p> <p>Determinazione delle associazioni tra peso e attività fisica, abitudini alimentari, alcol, cessazione di fumo e pasti consumati fuori casa mediante specifici studi <i>cross-sectional</i> condotti in ambedue i sessi, in diversi gruppi di età e in diverse aree geografiche.</p>
<b>Ente Finanziatore</b>	Sesto Programma Quadro Unione Europea (6FP)

<b>Unità Operativa ISPO</b>	Epidemiologia Molecolare a Nutrizionale
<b>Titolo del progetto</b>	ESTENSIONE DEL MODELLO DI GAIL CON FATTORI DI RISCHIO MODIFICABILI PER LA PREDIZIONE DEL RISCHIO ASSOLUTO DI SVILUPPARE IL TUMORE ALLA MAMMELLA
<b>Coordinatore Nazionale</b>	Adriano Recarli (Università degli Studi di Milano)
<b>Referente ISPO</b>	Giovanna Masala
<b>Partecipanti</b>	F. Sera, M.Assedi, D.Palli (ISPO); M. Gail (NCI-NIH, USA); E. Petracci (Università degli Studi di Milano).
<b>Durata</b>	In corso dal 2004
<b>Introduzione</b>	<p>I recenti sviluppi nella definizione e nello studio dei fattori che spiegano la variabilità del rischio assoluto, e la ricerca sugli interventi di modifica dello stile di vita e di chemio-prevenzione capaci di ridurre l'incidenza del tumore della mammella modulati sul livello di rischio individuale spingono verso la definizione di procedure di misurazione accurata del rischio. Risulta chiara la necessità di disporre di modelli che definiscono il rischio assoluto di sviluppare il tumore alla mammella il più validi e riproducibili.</p> <p>Il modello di Gail è stato utilizzato per definire i criteri d'inclusione in studi clinici randomizzati per la valutazione dell'efficacia d'interventi di chemio-prevenzione e nell'analisi rischi / benefici di una strategia di prevenzione basata sulla chemio-prevenzione stessa. Una prima fase del progetto ha visto la implementazione di un modello tipo Gail Italiano (IT-GM) validato nella coorte EPIC Fiorentina ( Decarli A, Calza S , Masala G et al <i>JNCI</i>, 2006).</p>
<b>Obiettivi</b>	<p>Estensione del modello di Gail Italiano con l'inclusione di fattori di rischio teoricamente modificabili quali le abitudini alimentari, il peso corporeo o altre misure antropometriche e l'uso della terapia ormonale sostitutiva.</p> <p>Estensione del modello di Gail Italiano con l' inclusione di indicatori biologici di rischio aumentato quali la densità mammografica.</p>
<b>Metodologia</b>	<p>Il modello IT –GM ha come base informativa i rischi relativi per i fattori di rischio teoricamente modificabili considerati, calcolati a partire dallo studio caso-controllo multicentrico Italiano e i tassi di incidenza e mortalità dell'area di Firenze e Prato; la stima della probabilità di sviluppare il tumore viene calcolata attraverso la formula proposta a suo tempo da Gail.</p> <p>Per quanto riguarda la inclusione della densità mammografica, la stima del rischio associato a questo fattore verrà calcolata a partire da un caso controllo <i>nested</i> nella coorte fiorentina (140 casi e circa 600 controlli) attualmente in corso di analisi</p>
<b>Ente Finanziatore</b>	Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (richiesta in corso Prof. A. Decarli)

<b>Unità Operativa ISPO</b>	Epidemiologia Molecolare e Nutrizionale
<b>Titolo del progetto</b>	<b>EUROFIR (EUROPEAN FOOD INFORMATION RESOURCE)</b>
<b>Coordinatore Europeo</b>	Paul Finglas (Institute for Food Research, Norwich, UK)
<b>Referente ISPO</b>	Simonetta Salvini
<b>Partecipanti</b>	S. Salvini, D. Palli (ISPO), in collaborazione con IEO Milano (P. Gnagnarella) e Università degli Studi di Udine (M. Parpinel); Esterni: INRAN-Roma, UK, Austria, Belgium, Bulgaria, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Spain, Slovak Republic, Sweden, Turkey, Lithuania, Switzerland, Serbia, Latvia.
<b>Durata</b>	2005 - 2009
<b>Introduzione</b>	Il progetto EuroFIR ( <a href="http://www.eurofir.net">www.eurofir.net</a> ) è una rete di eccellenza che raggruppa 49 centri di ricerca in 25 Paesi Europei con lo scopo di: <ul style="list-style-type: none"> <li>- costruire e disseminare una banca dati completa che fornisca un'unica, fonte di dati di composizione degli alimenti in Europa;</li> <li>- rinforzare l'eccellenza scientifica e tecnologica nel sistema di banche dati di composizione;</li> <li>- identificare e fornire nuove informazioni riguardo ai dati mancanti di nutrienti e sostanze bioattive per gli alimenti;</li> <li>- produrre nuovi dati di composizione;</li> <li>- istruire una nuova generazione di scienziati Europei (nello sviluppo, gestione e applicazione dei sistemi di banche dati);</li> <li>- disseminare ed utilizzare le nuove conoscenze tecnologiche per creare uno strumento sostenibile e durevole.</li> </ul>
<b>Obiettivi</b>	EuroFIR fornirà la prima risorsa di informazione alimentare pan-Europea, attraverso tecniche all'avanguardia di collegamento tra database, per permettere una efficace gestione, aggiornamento, espansione e confrontabilità dei dati. Questa risorsa costituisce un sostegno essenziale per ogni ricerca epidemiologica sul ruolo degli alimenti e la salute in Europa.
<b>Metodologia</b>	Operando come Network of Excellence (NoE) EuroFIR mira a risolvere i problemi derivanti dalla frammentazione della ricerca in Europa e rinforzare l'eccellenza nell'area della composizione degli alimenti. Il progetto è suddiviso in aree di ricerca, integrazione, disseminazione e coordinamento e tutte le attività sono organizzate per Work Packages. Il sito <a href="http://www.eurofir.org">www.eurofir.org</a> è messo a disposizione dei partecipanti per lo scambio di informazioni e di dati tra partner. La formazione dei ricercatori e del personale chiave, indispensabile per lo sviluppo e la sostenibilità dell'eccellenza Europea in questa area, include seminari e corsi a livello specialistico, incluso e-learning e scambi tra istituti.
<b>Ente Finanziatore</b>	Sesto Programma Quadro Unione Europea - Food Quality and Safety

<b>Unità Operativa ISPO</b>	Epidemiologia Molecolare a Nutrizionale
<b>Titolo del progetto</b>	<b>DETERMINANTI FENOTIPICI, AMBIENTALI, GENETICI E DERMOSCOPICI DEL MELANOMA CUTANEO DIFFICILE DA DIAGNOSTICARE</b>
<b>Coordinatore Nazionale</b>	Ketty Peris (Università degli Studi dell'Aquila)
<b>Referente ISPO</b>	Francesco Sera
<b>Partecipanti</b>	S. Cimenti (Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"); C. Catricalà (Istituto San Gallicano, Roma); M.C. Fagnoli (Università degli Studi dell'Aquila).
<b>Durata</b>	2009 - 2011
<b>Introduzione</b>	Un marcato miglioramento (fino al 35%) dell'accuratezza nella diagnosi del melanoma è stato realizzato con l'introduzione della demoscopia. Purtroppo, alcuni melanomi possono essere difficili da diagnosticare clinicamente e/o attraverso la demoscopia anche a causa della mancanza di specifici criteri dermoscopic. La prevalenza di melanomi difficili da diagnosticare in demoscopia (DDM) è stata riportata con una frequenza del 5% al 10%. Pochi dati sono stati riportati sulla caratteristiche dermoscopiche e cliniche di lesioni DDM e nulla si sa sulla genetica e sul profilo clinico dei pazienti DDM. L'obiettivo principale del nostro studio è quello di individuare eventuali fattori genetici, ambientali e/o clinico/dermoscopic di rischio per DDM. Questi fattori risulteranno utili per l'identificazione di individui a rischio e per la diagnosi precoce del DDM nella pratica clinica.
<b>Obiettivi</b>	Più in dettaglio, il nostro obiettivo è di valutare eventuali caratteristiche fenotipiche e/o di esposizione ai raggi UV specifiche per i pazienti DDM, nonché di individuare eventuali funzioni clinico-dermoscopic correlate ai nei comuni e nevi atipici. Per quanto riguarda le lesioni DDM, ci proponiamo di definire meglio le loro manifestazioni cliniche, istopatologiche e caratteristiche dermoscopic su un ampio campione di lesioni. Inoltre, ci proponiamo di analizzare se specifiche combinazioni di mutazioni/variazioni di geni associati al melanoma (CDKN2A, CDK4, MC1R, BRAF) possono contribuire a spiegare la suscettibilità individuale e l'aspetto delle lesioni DDM.
<b>Metodologia</b>	Un numero di 100 pazienti DDM (gruppo DDM) sarà incluso nello studio. Questo numero è stato determinato calcolando che il 5-10% dei melanomi inclusi nelle banche dati digitali delle unità partecipanti è classificabile come DDM. Due gruppi di controllo saranno inclusi nelle analisi: i) un gruppo di 100 pazienti con melanoma non difficile da diagnosticare (gruppo non DDM), e ii) un ulteriore gruppo di 100 pazienti non-melanoma (gruppo non-melanoma). Per ciascun paziente dei 3 gruppi verranno rilevati i fattori di rischio costituzionali e ambientali, i dati clinico istopatologici e verrà svolta l'analisi mutazionale dei geni <i>CDKN2A</i> , <i>CDK4</i> , <i>MC1R</i> , <i>BRAF</i> e <i>NRAS</i> . Verrà utilizzata la regressione logistica per misurare l'associazione tra i fattori di rischio costituzionali, genetici ed ambientali e il rischio di DDM.
<b>Ente Finanziatore</b>	Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (richiesta in corso Prof. K. Peris)