

Direttore reggente dell'Istituto Superiore di Sanità e Responsabile scientifico: Aurelia Sargentini
 Direttore responsabile: Vilma Alberani; Redazione: Gabriella Bucossi, Paola De Castro Pietrangeli, Franco Timitilli
 Composizione, Stampa e Distribuzione: Patrizia Mochi, Massimo Corbo
 Redazione, Amministrazione e Stampa: Istituto Superiore di Sanità, Servizio per le attività editoriali, Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma
 Tel. (06) 49901 - Telex 610071 ISTSAN I - Telegr. ISTISAN - 00161 Roma - Telefax (06) 49387118 - <http://www.iss.it/iss/sae/notiziar.htm>
 Iscritto al n. 475/88 del 16 settembre 1988. Registro Stampa Tribunale di Roma
 © Istituto Superiore di Sanità 1996

Istituto Superiore di Sanità **Secondo progetto di ricerca:** **tubercolosi**

A poco più di un anno dal Primo Progetto "Tubercolosi", rimangono valide le ragioni che hanno indotto l'Istituto Superiore di Sanità a lanciare un bando nazionale per proposte di ricerche sulla tubercolosi. Sebbene la conoscenza del problema da parte della comunità scientifica nazionale e internazionale sia ormai più che consolidata e la sua percezione da parte dell'Autorità sanitaria molto migliorata rispetto al recente passato, la malattia tubercolare continua ad avere un notevole impatto nella popolazione. I mezzi diagnostici sono solo di poco avanzati e la terapia sostanzialmente inalterata. Quanto alla prevenzione, rimane lungo il percorso fra elaborazione di metodi più precisi e aggiornati per la stima e il controllo dei fattori di rischio, mentre l'enorme progresso nella conoscenza del genoma di *M. tuberculosis* (si stima che a fine 1997 sarà stato tutto sequenziato) non è detto si

sostanzialmente rapidamente nell'individuazione di un nuovo e più efficace vaccino. Infine, la causa maggiore dell'aumento di incidenza della malattia tubercolare nel nostro paese, cioè l'infezione da HIV, è ben lungi dall'essere debellata o controllata. E' opportuno che la fresca consapevolezza del problema tubercolare e il flusso di nuove risorse umane e strumentali che la ricerca mette in campo per affrontarlo non vengano troppo repentinamente interrotti e possano proseguire almeno fino alla formazione di un gruppo stabile e/o non piccolo di ricercatori attivi e produttivi nel settore, ed in una classe sanitaria che, usando gli strumenti e i prodotti più aggiornati della ricerca, sappia affrontare l'emergenza tubercolosi. Con questa prospettiva, attraverso questo secondo bando di ricerca, l'Istituto richiama la comunità scientifica nazionale a continua-

5

Sommario

Istituto Superiore di Sanità **Secondo progetto di ricerca: tubercolosi**

Introduzione

1. Impatto globale della tubercolosi nel mondo
2. Situazione nell'Europa occidentale e in Italia
3. Ragioni della "rinascita" del problema tubercolosi

Razionale per un programma di ricerche sulla tubercolosi nel nostro paese

Obiettivi del progetto

1. Epidemiologia dell'infezione e della malattia tubercolare
2. Diagnosi dell'infezione tubercolare
3. Patogenesi e immunità
4. Terapia
5. Prevenzione
6. Clinica e assistenza

Istruzioni per la compilazione delle proposte di partecipazione al progetto

Finanziamento complessivo previsto nell'anno 1997:
£ 5.000 milioni

Ogni ulteriore informazione e le schede per la compilazione delle proposte di ricerca e del "Progress report" devono essere richieste a:

Antonio Cassone
 Direttore del Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica
 Istituto Superiore di Sanità
 Viale Regina Elena 299, 00161 Roma
 tel. (06) 49387113, 4990 interni 2338 - 2934; telex 610071
 telefax (06) 49387112 - 49902934
 e-mail: cassone@istsan.interbusiness.it
<http://www.iss.it/iss/sae/notiziar.htm>

Le proposte di ricerca, un originale (firmato) e 12 (dodici) copie (preferibilmente fronte-retro) devono pervenire al suddetto indirizzo entro e non oltre le ore 20.00 del 31 gennaio 1997

re l'impegno da poco intrapreso e a verificare i primi risultati dello sforzo scientifico già effettuato.

INTRODUZIONE

1. *Impatto globale della tubercolosi nel mondo*

Grazie soprattutto all'efficacia di alcuni farmaci e alla creazione di valide strutture di prevenzione e controllo, era opinione comune, a cavallo fra gli anni settanta e i primi anni ottanta, che la tubercolosi, una malattia conosciuta sin dall'antichità come una catastrofe pari a quelle provocate da guerre e carestie, sarebbe stata debellata nei paesi più evoluti, e almeno tenuta sotto controllo nei paesi poveri del terzo mondo, entro la fine del secondo millennio. Mai previsione fu più fallace e oggi, verso la fine degli anni novanta, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che circa un terzo della popolazione mondiale sia infetta da *Mycobacterium tuberculosis* e più di trenta milioni di decessi avverranno entro questo decennio.

La tubercolosi è oggi di gran lunga la più frequente causa di mortalità da singolo agente infettivo (3 milioni di decessi all'anno, nel mondo, 300.000 dei quali in bambini sotto i 15 anni). Nei paesi industrializzati, a fronte di un'incidenza globale di tubercolosi di 195.000 casi nel 1992 (24 per 100.000 abitanti) ci sono 13.000 decessi (2 per

100.000 abitanti). L'OMS ha dichiarato la tubercolosi una "emergenza mondiale" e ha richiesto interventi per almeno dieci miliardi di dollari per anno per rafforzare i programmi di ricerca ad ampio raggio perché dai risultati di questi che ci si può aspettare di "rivincere" la sfida con il tubercolare, in una situazione in cui il batterio e la malattia sono, in larga misura, cambiati e pongono nuove sfide all'umanità.

Mentre la grande maggioranza dei nuovi casi si registra nei paesi sottosviluppati, a partire dalla fine degli anni '80 il "killer TB" ha ricominciato a colpire forte nei paesi industrializzati. Alcuni esempi: nel Regno Unito si è passato dai circa 6.000 casi del 1989 ai circa 7.000 del 1991 (+16% circa). L'incremento d'incidenza è stato del 12% negli Stati Uniti (1986-1991) e del 33% in Svizzera (1986-1990). L'aumentata incidenza in questi paesi è soprattutto a carico di giovani adulti, minoranze etniche e immigrati. L'epidemia di AIDS ha molto contribuito a questa risorgenza, ma anche il degrado delle condizioni socio-economiche di alcune grandi aree urbane, in particolari fasce di popolazione, è stato e continua ad essere un fattore determinante.

2. *Situazione nell'Europa occidentale e in Italia*

In Europa, Italia compresa, differenze nella definizione di caso, nel sistema di notifica e di

diffusione dell'informazione, rendono difficile ottenere stime valide di incidenza e disturbano l'analisi dei trend temporali e l'identificazione di gruppi di popolazione ad alta incidenza. Ciononostante, i dati raccolti dall'OMS registrano attorno a 100.000 casi di tubercolosi l'anno, dal 1990. Quindi il regolare declino nel numero di casi di tubercolosi osservati fino ai primi anni '80 si è arrestato ed è stato sostituito da un trend di aumento d'incidenza.

E' noto che lo smantellamento dei presidi assistenziali specifici (*in primis*, Consorzi provinciali antitubercolari), previsto dalla Legge 833 istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale, con trasferimento delle competenze alle USL, ha drammaticamente frammentato competenze e compiti tipici del vecchio assetto e ha costituito la premessa per il mancato rilievo dei nuovi casi di tubercolosi "ambulatoriali", non necessitanti di un ricovero ospedaliero. Pertanto, la "morbosità sommersa" rende di molto sottostimate le incidenze di malattia tubercolare rilevate dall'ISTAT. A questo si affiancano vari problemi di sottonotifica, anche da parte dei presidi sanitari periferici, a rendere, quindi, non affidabili le stime dell'ISTAT specialmente in sede regionale.

Nonostante questi fattori di sottostima, è subito eviden-



te, anche dai dati ISTAT, che l'incidenza della tubercolosi in Italia è in netto aumento negli ultimi anni. In Lombardia, la regione con maggiore numero di notifiche, si è passati dai 632 casi di tubercolosi polmonare del 1987 (incidenza: 7,1 per 100.000 abitanti) ai 963 casi del 1994 (incidenza: 10,9) e, per la tubercolosi extrapulmonare, dai corrispettivi 123 (incidenza: 1,4) ai 365 (incidenza: 4,1) (fonte Ministero della Sanità, 1996). Nel complesso, i casi di tubercolosi notificati in Italia (eccetto la regione Calabria) sono passati da 4.477 del 1992 ai 5.279 del 1994, con un incremento di incidenza (per 100.000 abitanti) di poco meno di un quinto.

Questi dati, non dissimili nei trend d'incidenza da altri paesi a noi vicini e cosiddetti a "bassa prevalenza" di tubercolosi, lasciano pochi dubbi circa l'esistenza e la gravità del problema tubercolosi nel nostro paese. Nel complesso, l'OMS stima un tasso d'incidenza annuo di 25 casi su 100.000 in Italia.

3. *Ragioni della "rinascita" del problema tubercolosi*

Nei paesi industrializzati, e con un elevato grado di tecnologia biomedica, il problema tubercolosi è essenzialmente quello del passaggio da una fase in cui la malattia era più o meno velocemente declinata, portando quindi ad una disattenzione della stes-

sa e alla falsa credenza che essa era ormai del tutto sotto controllo, ad una nuova fase di rinascita, che trova in qualche modo impreparate le condizioni per la prevenzione. Ma quali sono le ragioni della ripresa della tubercolosi in questi paesi, che includono l'Italia?

Le principali ragioni sono le seguenti:

L'infezione con HIV. - Com'è noto, questo virus riconosce come principale target il recettore linfocitario CD4⁺ sugli omologhi linfociti, provocando dapprima una delezione funzionale, quindi una numerica dei linfociti stessi. Il mancato riconoscimento degli antigeni tubercolari, e quindi l'attivazione dei meccanismi antimicrobici da parte di questi linfociti, comporta lo sviluppo di una grave, progressiva e sistemica infezione tubercolare primaria oppure la riattivazione di un'infezione latente. Di converso, la tubercolosi, con la sua azione devastante sull'organismo e probabilmente anche attraverso meccanismi di "attivazione" linfocitaria con seguente disregolazione nel pattern citochinico e aumentata replicazione virale, concorre a velocizzare il passaggio dallo stato di infezione con HIV a quello di AIDS. I soggetti AIDS-tubercolosi sono molto contagiosi sia nel contagio batterico che in quello virale. La tubercolosi è una delle principali cause di morte del soggetto

AIDS e, nelle statistiche della città di New York, un terzo della mortalità in AIDS è attribuita alla tubercolosi. In Africa, l'infezione da HIV provocherà nei prossimi anni un aumento dei casi di tubercolosi dal 50 al 110% nelle diverse zone del continente.

L'aumento della resistenza ai farmaci antitubercolari. - Negli ultimi anni, ci sono state varie evidenze circa l'incremento di resistenza di *M. tuberculosis* ad uno o più dei vari agenti che, in combinazione e in sequenza, vengono adoperati per la cura della malattia. Resistenza è stata in particolare descritta per due dei capisaldi della terapia antitubercolare, la rifampicina e l'isoniazide. Resistenze sono state descritte anche ai farmaci antitubercolari di seconda linea, quali l'acido paraminosalicilico, la pirazinamide e il tiacetazone. Almeno un ceppo di *M. tuberculosis*, isolato al New York Hospital, è resistente a sette chemioterapici antitubercolari. In vari altri ospedali americani, la prevalenza dei ceppi di *M. tuberculosis* poliresistenti è passata in pochi anni dal 6% al 33%. In Italia, abbiamo già avuto almeno un'epidemia di tubercolosi causata da *M. tuberculosis* multiresistente (Moro, 1995). E' chiaramente dimostrato che l'insorgenza di multiresistenza è dovuta all'errato uso dei chemioterapici antitubercolari, comporta una mortali-

tà superiore al 50% (nei paesi che si possono permettere terapie alternative) o vicina al 100% nei paesi poveri, e alza i costi del trattamento fino a 100 volte. *M. tuberculosis* multiresistente è altrettanto contagioso e virulento di *M. tuberculosis* "normale". Nel complesso, la diffusione di ceppi multiresistenti potrebbe costituire una catastrofe nella catastrofe ed è pertanto un problema alla cui prevenzione e/o risoluzione va data la massima priorità.

L'immigrazione. - I paesi industrializzati del vecchio e nuovo continente sono da alcuni anni sottoposti ad imponenti flussi migratori da paesi poveri del terzo mondo ad alta endemia tubercolare, o da paesi dell'est europeo, che negli ultimi anni hanno subito una seria diminuzione della sorveglianza attiva antitubercolare e dei trattamenti terapeutici specifici. I casi di tubercolosi da immigrazione costituiscono una frazione ormai rilevante dei casi totali di tubercolosi nei paesi industrializzati. Oltre che portarsi appresso il tasso d'incidenza di tubercolosi tipico dei loro paesi d'origine (che è, in genere, molto più elevato di quello dei paesi d'arrivo) la stragrande maggioranza degli immigrati vive in condizioni di precarietà e povertà tali da favorire il progresso o la riattivazione della malattia. Inol-

tre, è stata in essi notata una notevole, maggiore proporzione dei ceppi di tubercolare resistenti ai chemioterapici rispetto ai casi autoctoni, sulla base della bassa "compliance" a regimi terapeutici lunghi e costosi da parte di persone di bassissimo livello socio-economico. Recenti dati della regione Lombardia dimostrano che, se si depurano i casi attribuibili all'HIV e all'immigrazione, non c'è un significativo aumento dell'incidenza di tubercolosi primaria nella popolazione esaminata, a significare un impatto non trascurabile dei casi in immigrati giovani almeno in questa regione. Indubbiamente, una seria ricerca su questo tema potrà contribuire ad una valutazione né semplicistica né sovrastimata del fenomeno immigrazione e della sua relazione con la tubercolosi nel nostro paese.

RAZIONALE PER UN PROGRAMMA DI RICERCHE SULLA TUBERCOLOSI NEL NOSTRO PAESE

Gli elementi considerati nelle precedenti sezioni valgono in particolare per quei paesi dove l'incidenza dei casi di tubercolosi è in significativo aumento, dove c'è un forte impatto dell'epidemia da HIV, dove esistono notevoli flussi migratori, anche clandestini, e, "last but

not least", dove da tempo sono stati disattivati quei presidi di controllo della malattia che nel passato avevano fornito, almeno su alcuni aspetti sia di prevenzione che di monitoraggio della malattia, buona prova. E' subito evidente che l'Italia è caratterizzata da tutti questi fattori, con in più: 1) la consapevolezza della sottostima del fenomeno tubercolosi già all'attuale livello; 2) la certezza, presente in molti ambienti medici, che ci sia stata una notevole trascuratezza anche nella "formazione" dei giovani medici rispetto al problema tubercolosi e alle malattie infettive in genere, che non è stata del tutto colmata dalla riviviscenza d'interesse in questo settore a causa dell'AIDS; 3) il forte dubbio che le strutture sanitarie del paese siano attualmente preparate a fronteggiare, se non altro dal punto di vista delle conoscenze specifiche attuali, un incremento tumultuoso dei casi di tubercolosi; 4) l'assoluto bisogno che la formazione di una nuova coscienza medica e più generale di sanità pubblica della malattia si basi su solide acquisizioni scientifiche e sul rinverdire della ricerca sperimentale e clinica sulla tubercolosi.

Il programma di ricerca su questa malattia, che qui viene illustrato, ha pertanto lo scopo primario di continuare a raccogliere tutte le forze nazionali scientificamente valide nel



settore e finanziare le loro attività di ricerca al fine di creare le nuove conoscenze sulla malattia e sul suo agente eziologico tali da prevenire e controllare la sua diffusione. Per fare questo è necessario un coordinamento centrale che assicuri la finalizzazione della ricerca al raggiungimento degli obiettivi di sanità pubblica. L'organizzazione del "Progetto nazionale di ricerche sulla tubercolosi", coordinato e finanziato dall'Istituto Superiore di Sanità, segue la falsariga del "Progetto AIDS", che ha avuto ampi riconoscimenti anche internazionali, per la selezione delle forze in campo, attraverso un "peer review", un loro sostentamento non erratico od occasionale, un esame critico annuale dell'avanzamento delle ricerche, un comitato scientifico qualificato. E' compito dell'ISS, attraverso la formazione di un Comitato degli utenti, effettuare una verifica attenta di tutti i prodotti e gli oggetti della ricerca che possano essere trasferiti alla più generale comunità medica per la diagnosi, la cura e il controllo della malattia, quando questo progetto avrà avuto almeno tre anni di vita!

OBIETTIVI DEL PROGETTO

Le linee generali del Secondo Progetto di ricerca sulla tubercolosi sostanzialmente ricalcano gli obiettivi generali già individuati nel Primo Progetto. Essi sono articolati per aree

e identificati come sottoprogetti, con distinto finanziamento, come di seguito indicato:

1. *Epidemiologia dell'infezione e della malattia tubercolare*
2. *Diagnosi dell'infezione tubercolare*
3. *Patogenesi e immunità*
4. *Terapia*
5. *Prevenzione*
6. *Clinica e assistenza*

Finanziamento complessivo: £5.000 milioni

1. *Epidemiologia dell'infezione e della malattia tubercolare*

I dati epidemiologici disponibili sulla diffusione della tubercolosi in Italia, sui gruppi a maggiore rischio e sull'impatto di tale patologia sono molto frammentari e, quindi, insufficienti. Poiché il primo e più importante obiettivo è rappresentato dalla descrizione, a livello nazionale, della diffusione della tubercolosi in Italia, sarà privilegiato il finanziamento di progetti di ricerca multicentrici, in grado di fornire dati affidabili relativi al contesto italiano.

L'attuale sistema, basato esclusivamente sulla notifica obbligatoria dei casi di tubercolosi, presenta numerose carenze in termini di copertura, accuratezza dei dati, tempestività, come evidenziato da alcuni studi su popolazioni limitate. E' compito specifico di alcune unità centrali del-

l'Istituto Superiore di Sanità eseguire e coordinare gran parte di queste attività di ricerca che saranno mirate a valutare i limiti del sistema e sperimentare nuovi flussi informativi, inclusa la fattibilità di un sistema di sorveglianza parallelo basato sulle notifiche da parte del laboratorio, come avviene nella maggior parte dei paesi europei. Nel condurre tale analisi, bisognerà stimare l'entità della sottotonifica, in modo da quantificare la reale diffusione della tubercolosi nel paese.

In Italia ci sono ancora troppo pochi (e frammentari) dati, raccolti a livello nazionale, sui gruppi di popolazione a maggior rischio di TB (immigrati, soggetti HIV⁺ ed altri). Sembra quindi prioritario ottenere stime su tale fenomeno e valutare l'opportunità di sistemi di sorveglianza attiva in tali gruppi di popolazione. Nonostante siano noti i principali fattori di rischio associati all'infezione o malattia tubercolare, vi sono ancora molti quesiti in attesa di risposta. E' quindi importante approfondire i fattori che influenzano la trasmissione di tubercolosi in soggetti ad alto rischio e nella popolazione generale e i fattori associati con la progressione a malattia tubercolare.

Temi per obiettivo

1.1 Sorveglianza epide-

miologica della malattia e della infezione tubercolare.

1.1.1 Valutazione di differenti fonti informative per la sorveglianza della malattia tubercolare, nonché della qualità di vari indicatori epidemiologici per la sorveglianza.

1.2 Diffusione della tubercolosi in gruppi a rischio.

1.2.1 La tubercolosi negli immigrati da paesi ad alta endemia.

1.2.2 La tubercolosi nei soggetti infetti da HIV.

1.2.3. La tubercolosi in altri soggetti a rischio.

1.3 Storia naturale della tubercolosi.

1.3.1 Fattori associati con un aumento del rischio di trasmissione e acquisizione della infezione tubercolare.

1.3.2 Fattori associati con un aumento del rischio di progressione verso la malattia tubercolare.

**Finanziamento previsto:
£ 700 milioni**

2. Diagnosi dell'infezione tubercolare

La messa a punto di protocolli diagnostici che consentano sia una rapida identificazione di *M. tuberculosis* dopo l'isolamento microbiologico che il riconoscimento del bat-

terio direttamente dal campione clinico è di fondamentale importanza, dati i lunghi tempi di crescita del micobatterio, non solo per poter iniziare una terapia adeguata nel singolo paziente ma anche per evitare la diffusione dell'infezione nella comunità. Tali metodi hanno, inoltre, solitamente il vantaggio di non necessitare di lunghe manipolazioni del campione come quelle richieste dai metodi tradizionali e sono in grado, pertanto, di garantire un minor livello di rischio per l'operatore.

Negli ultimi anni sono stati messi a punto svariati sistemi commerciali basati su sonde specifiche e sulla PCR. Finora tuttavia l'impatto di queste nuove metodiche sulla diagnostica è stato abbastanza modesto, sia per la bassa sensibilità dei metodi che utilizzano sonde di DNA (di poco superiore ad un esame batterioscopico), sia d'altra parte per l'estrema sensibilità della PCR che rende difficilmente correlabile la positività al test con la diagnosi clinica di malattia. Un ulteriore problema è poi rappresentato dalla grande variabilità di risultati ottenuti con la PCR fra un laboratorio e l'altro, nonché le false positività. Vi sono quindi ampi spazi di ricerca sia per un miglioramento della specificità e semplificazione di queste tecniche sia per studi multicentrici di valutazione dell'affidabilità dei test commerciali e dei controlli di qualità ine-

renti a tutte le nuove procedure utilizzate.

Un'altra via da esplorare è quella della risposta anticorpale dell'ospite a componenti batteriche. In passato tale approccio non ha dato i risultati sperati sia per la non specificità degli antigeni scelti, sia per la difficoltà di discriminare i malati dai tubercolino-positivi, in base al livello di risposta sierologica, sia anche per la difficile reperibilità degli antigeni purificati. L'utilità dei test sierologici come possibile completamento della diagnostica microbiologica avanzata è quindi da rivedere alla luce delle acquisizioni di biologia molecolare che rendono possibile la preparazione, in quantità utili, di antigeni purificati e della messa a punto di reazioni sierologiche di elevata sensibilità e specificità, nonché della produzione e uso di anticorpi monoclonali per rilevare nei materiali biologici antigeni micobatterici.

Temi per obiettivo

2.1 Diagnostica microbiologica avanzata delle infezioni tubercolari, inclusa la loro standardizzazione ai fini applicativi. Nuovi metodi di identificazione e tipizzazione.

2.2 Elaborazione di protocolli per l'ottimizzazione della raccolta, pro-

- cessazione dei campioni e coltivazione dei micobatteri tubercolari.
- 2.3 Diagnostica sierologica delle infezioni tubercolari, inclusa la ricerca sia di anticorpi che di antigeni micobatterici rilevanti.
- 2.4 Controlli di qualità nella diagnostica delle infezioni tubercolari.

Finanziamento previsto:**£ 650 milioni****3. Patogenesi e immunità**

Nonostante che tubercolosi e micobatteri tubercolari siano da tempo conosciuti e studiati e, negli ultimissimi anni, abbiano avuto un fortissimo nuovo impulso, molti degli eventi importanti nel rapporto ospite-parassita sono tuttora da chiarire. Non conosciamo ancora, ad esempio, quali siano i meccanismi di adesione e di ingresso del batterio nelle cellule bersaglio, conosciamo solo in parte come esso sopravviva ai meccanismi citocidi del macrofago e attraverso quali specifici eventi patologici a livello di tessuti e organi possa provocare la malattia e la morte. Non sono neppure chiare quali siano le differenze, in termini molecolari, che portano ad una diversa patogenicità del BCG rispetto ai micobatteri tubercolari.

Negli ultimi anni si sono approfonditi gli studi di biologia cellulare e molecolare dei componenti batterici e si è già accennato nell'Introduzione ai grandi vantaggi che si potranno ricavare (e già si ricavano) dalla completa conoscenza del genoma tubercolare. Il tentativo di individuare epitopi protettivi, clonandone i relativi geni o sequenze geniche, spinge ad approfondire sempre più lo studio della risposta immunitaria dell'ospite; la caratterizzazione delle risposte T ai diversi componenti antigenici del micobatterio tubercolare (in particolare, ai componenti di stress), i pattern di produzione di citochine e i fattori di regolazione della risposta immunitaria antitubercolare, il ruolo della risposta anticorpale nella modulazione della risposta immunitaria sono tutti argomenti da indagare, in particolare in soggetti a rischio quali i soggetti HIV⁺. Lo studio, attraverso adeguati modelli *ex vivo* e *in vivo* del rapporto ospite-parassita, può condurre da un lato all'elaborazione di strategie e strumenti per interventi mirati sia di prevenzione che terapeutici basati sull'uso di vaccini e immunomodulatori, dall'altro alla messa a punto, in aggiunta od in sostituzione della tubercolina, di sistemi innovativi in grado di differenziare fra la risposta all'infezione tubercolare e quella al BCG o fra

ipersensibilità ritardata e protezione.

Temi per obiettivo

- 3.1 Studio della struttura e funzione dei componenti batterici, particolarmente mirata all'identificazione di fattori di virulenza. Correlazione fra virulenza e proprietà biologiche e molecolari.
- 3.2 Ruolo dei componenti batterici e degli antigeni di secrezione nelle risposte dell'ospite. Identificazione di epitopi protettivi nella risposta antitubercolare.
- 3.3 Studio dei meccanismi della risposta immunitaria a *M. tuberculosis* e della sua evasione da parte del batterio. Repertorio anticorpale e linfocitario nei soggetti infetti da *M. tuberculosis*. Pattern di citochine e sua regolazione nel soggetto e nell'animale infetto.
- 3.4 Messa a punto di modelli sperimentali *ex vivo* e *in vivo* per lo studio dei meccanismi di attivazione e regolazione delle risposte immunitarie dell'ospite. Studio delle risposte nell'ospite immunocompromesso, in particolare nel soggetto HIV⁺. Ruolo dell'immunità

mucosale nella resistenza all'infezione tubercolare.

Fianziamento previsto:
£ 1.250 milioni

4. Terapia

L'emergenza negli Stati Uniti e in Europa di ceppi resistenti ai farmaci antitubercolari ha dato un nuovo impulso alla ricerca e allo sviluppo di nuovi chemioterapici in questo settore o all'uso, da soli o in associazione, di prodotti solitamente adoperati per altri tipi di infezione.

Un particolare interesse dovrà essere dedicato allo studio di enzimi e vie metaboliche di *M. tuberculosis*, e alla loro caratterizzazione genetica, in specie per la biosintesi di costituenti potenziali nuovi bersagli selettivi della chemioterapia.

La ricerca in quest'area dovrebbe primariamente identificare i meccanismi di resistenza dei micobatteri e come rilevarli precocemente e rapidamente, in modo da studiare protocolli terapeutici che consentano di evitarla. Dovrebbe inoltre identificare quali nuove sostanze possano essere utilmente impiegate come seconda scelta nei casi di manifesta resistenza alla terapia standard e stabilire la durata e le modalità di terapie di mantenimento nei pazienti immunodepressi, in partico-

lare HIV⁺. Grande importanza riveste anche lo studio del potenziale terapeutico di immunomodulatori, in primis citochine e antagonisti (anticitochine e recettori) nell'infezione e nella malattia tubercolare, e se sia possibile instaurare protocolli di terapia combinata fra chemioterapici e immunomodulatori. Va anche incoraggiata la ricerca di forme originali di terapia basate sull'uso di molecole ricombinanti su acidi nucleici competitivi (antisense, ribozimi) e su molecole che riconoscono nuovi recettori o bersagli della cellula batterica, soprattutto se dotate di caratteristiche micobattericide. Sono infine da studiare strategie atte a migliorare la "compliance" dei pazienti ai nuovi protocolli terapeutici come pure alle variazioni o ai diversi fattori di modifica dei tradizionali trattamenti terapeutici.

Temi per obiettivo

- 4.1 Studio della sensibilità ai farmaci antitubercolari e correlazione fra dati *in vitro*, *ex vivo* ed *in vivo*. Valutazione dell'attività sinergica di nuovi farmaci nei confronti di ceppi resistenti alla terapia convenzionale.
- 4.2 Metodiche rapide per l'accertamento della farmaco-resistenza.
- 4.3 Studio dei meccanismi molecolari di resisten-

za ai farmaci antitubercolari. Ruolo dei componenti batterici nella resistenza.

- 4.4 Chimica e farmacocinetica di nuovi prodotti o nuove formulazioni di prodotti antitubercolari.
- 4.5 Immunomodulatori, citochine e antagonisti nella terapia dell'infezione tubercolare e studi di sinergismo in terapie di combinazione.
- 4.6 Molecole ricombinanti, prodotti biologici e recettori di *M. tuberculosis* per un potenziale sfruttamento ai fini dell'elaborazione di nuovi chemioterapici e farmaci molecolari (antisense, ribozimi, ecc.).
- 4.7 Efficacia di diversi metodi per migliorare la "compliance" ai trattamenti antitubercolari e sorveglianza dell'esito di detti trattamenti.

Fianziamento previsto:
£ 800 milioni

5. Prevenzione

Mentre si riconosce il valore dei regimi di chemioprofilassi attuali e, parzialmente, del vaccino BCG per la profilassi dell'infezione tubercolare, inclusa quella dei contatti, è indubbio che molti pas-



si devono essere fatti nell'identificazione degli antigeni protettivi di *M. tuberculosis*, per poterli utilizzare magari arricchiti o trasferiti nello stesso BCG od altri vettori. E' importante altresì l'identificazione di fattori soppressivi o modulatori della risposta a *M. tuberculosis*, affinché il vaccino non induca effetti immunosoppressivi. Soprattutto in quest'area molto competitiva internazionalmente (si calcola che quasi "ogni settimana" viene proposto qualche nuovo antigene di *M. tuberculosis* potenzialmente rilevante ai fini vaccinali!) e che certamente si arricchirà di nuova forza con la conoscenza del genoma del batterio è necessario che le proposte di ricerca siano molto originali ed internazionalmente qualificati.

Studi sono anche necessari per approfondire e innovare i regimi di chemioprolifassi per i soggetti altamente reattivi alla tubercolina e a rischio di infezione tubercolare polmonare ed extra-polmonare, in particolare nel soggetto HIV. Tali regimi dovrebbero anche valutare l'efficacia profilattica di nuovi farmaci, e delle modalità di nuovi schemi terapeutici atti a migliorare la "compliance" del paziente che è critica sia per il successo della profilassi nel singolo paziente, sia per evitare o limitare al minimo l'insorgenza di resistenza ai chemioterapici.

Temì per obiettivo

- 5.1 Studio di nuovi vaccini antitubercolari, in particolare quelli ottenuti con approcci originali di biologia molecolare.
- 5.2 Studio di modelli per la valutazione di efficacia dei vaccini antitubercolari.
- 5.3 Valutazione dell'efficacia profilattica di nuovi farmaci; impatto della profilassi sull'insorgenza di malattia e di resistenza con particolare riguardo ai pazienti HIV⁺.
- 5.4 Valutazione della efficacia di interventi preventivi in gruppi a rischio, con particolare riguardo agli operatori sanitari.

Finanziamento previsto:

£ 900 milioni

6. Clinica e assistenza

Sono in particolare da investigare in quest'area le nuove presentazioni cliniche che la tubercolosi assume nel soggetto HIV⁺. E' stato già osservato come in questo soggetto le forme extra-polmonari prevalgano su quelle più classiche, e spesso si associno a epidemie di tubercolosi ospedaliera. Aspetti da approfondire ulteriormente, anche ai fini della messa in atto di nuove procedure diagnostiche e

terapeutiche, sono le presentazioni cliniche nei soggetti alle varie fasce d'età, e i rapporti reciproci fra la malattia da infezione primaria recente, da riattivazione endogena o da reinfezione esogena. E' compito di questo settore la programmazione e l'esecuzione di trial diagnostici, clinico-terapeutici e/o profilattici atti a valutare nuovi metodi di diagnosi, nuovi farmaci e/o nuove combinazioni di trattamenti nel paziente tubercolotico. Per questi trial, saranno favorite le proposte multicentriche formulate sotto l'egida di gruppi di ricerca clinica già operanti nel settore.

Temì per obiettivo

- 6.1 Nuove presentazioni cliniche della tubercolosi, con particolare riguardo al soggetto HIV⁺.
- 6.2 Infezione e malattia tubercolare, attivazione endogena e reinfezione.
- 6.3 Trial diagnostici e clinico-terapeutici.
- 6.4 Metodi per valutare l'efficacia dei trattamenti anti-tubercolari.
- 6.5 Controlli di qualità nella ricerca clinica nel settore della tubercolosi.

Finanziamento previsto:

£ 700 milioni



ISTRUZIONI PER LA COMPILAZIONE DELLE PROPOSTE DI PARTECIPAZIONE AL PROGETTO

CONTENUTO

Criteri di selezione

Linee guida per le domande di finanziamento

Formato generale delle proposte

Dettagli del formato "punto per punto"

Allegati (scheda di proposta; schede di sommario in italiano e in inglese; schede per il "Progress report" in italiano e in inglese; scheda relativa ad "altri finanziamenti"; parole chiave; responsabilità etiche; schema di convenzione per "Call for proposals").

CRITERI DI SELEZIONE

Valutazione, selezione e gestione delle proposte della ricerca seguiranno gli stessi criteri del Primo Progetto di ricerca, come illustrato nel *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, Vol. 8, n. 5 (Suppl. 1) del maggio 1995.

In particolare, tutti gli autori di proposte già finanziate nel Primo Progetto, e che non hanno variato in modo significativo le finalità della precedente proposta, possono far riferimento ad essa nel "Progress report" e inviare solo questo all'Istituto, entro la scadenza fissata per la presentazione delle proposte del Secondo Progetto, cioè il 31 gennaio 1997. In questo caso, il "Progress report" (da compilare sia in italiano che in inglese) può essere anche più lungo e dettagliato di quanto previsto nelle schede allegate. Se si sceglie questa opzione solo il "Progress report" farà testo per l'inserimento dell'unità operativa nel Secondo Progetto. Tocca quindi ai singoli proponenti valutare con saggezza la convenienza di essere giudicati solo dal "Progress report" (e, quindi, in relazione diretta agli obiettivi e ai risultati previsti nella proposta precedente) oppure aggiungere nuove idee, ovviamente collegate al precedente Progetto,

Ogni ulteriore informazione e le schede per la compilazione delle proposte di ricerca e del "Progress report" devono essere richieste a:

Antonio Cassone
Direttore del Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica
Istituto Superiore di Sanità
Viale Regina Elena 299, 00161 Roma
tel. (06) 49387113,
4990 interni 2338-2934;
telex 610071
telefax (06) 49387112 - 49902934
e-mail: cassone@istsan.interbusiness.it
<http://www.iss.it/iss/sae/notiziar.htm>

Le proposte di ricerca, un originale (firmato) e 12 (dodici) copie (preferibilmente fronte-retro) devono pervenire al suddetto indirizzo entro e non oltre le ore 20.00 del 31 gennaio 1997

che possano offrire elementi ulteriori di giudizio al Comitato scientifico. La compilazione del "Progress report" è comunque obbligatoria per quanti hanno ricevuto un finanziamento in quanto sulla sua sola base sarà deciso se assegnare la restante somma (20%) del primo finanziamento, come da convenzione. Quelli che presentano una proposta solo quest'anno non devono compilare il "Progress report", ma potranno ovviamente indicare nella proposta scientifica ogni eventuale risultato già ottenuto.

Valutazione e gestione dei risultati saranno regolate dal Comitato scientifico di progetto, nominato dal Ministro della Sanità, con esperti interni ed esterni all'ISS stesso. La selezione delle proposte avverrà attraverso un "peer-review process" che utilizzerà vari "referees" per ogni proposta, avvalendosi anche di esperti stranieri. I giudizi dei "referees" resteranno rigorosamente anonimi e saranno inviati ai proponenti, su loro richiesta scritta, insieme alla valutazione finale del Comitato scientifico. Saranno considerate con particolare attenzione quelle proposte che prevedano collaborazioni tra gruppi della stessa o di diverse istituzioni, favoren-



do così la valorizzazione e il risparmio delle risorse. Sarà comunque compito del Comitato scientifico suggerire quelle modifiche che saranno giudicate necessarie per aumentare l'efficacia, la pertinenza e la fattibilità delle ricerche proposte. E' responsabilità del Direttore dell'ISS assegnare i finanziamenti alle Unità operative selezionate con questo sistema. Si acclude uno schema dettagliato del formato delle proposte. Si raccomanda di attenersi alle linee guida e al formato indicati, per consentire di portare il progetto al vaglio del Comitato scientifico nel più breve tempo possibile, e facilitare il compito di quest'ultimo (*le schede allegate possono essere usate anche in fotocopia*).

LINEE GUIDA PER LE DOMANDE DI FINANZIAMENTO

I progetti di ricerca, di cui si chiede il finanziamento, devono essere in generale focalizzati sui temi per obiettivo indicati nel presente documento. Tuttavia, potranno essere finanziate proposte, di particolare spessore scientifico, che non siano esattamente inquadrabili nei temi suggeriti, purché rilevanti ai fini del controllo dell'infezione e della malattia tubercolare in Italia. I fondi attualmente stanziati si riferiscono all'esercizio finanziario 1997, per cui la ricerca proposta deve distinguere uno sviluppo annuale ed una proiezione triennale.

Si presuppone che i proponenti dispongano delle infrastrutture e delle principali apparecchiature necessarie allo svolgimento del progetto. Pertanto, il finanziamento richiesto dovrebbe essenzialmente coprire spese per materiali di consumo, animali da esperimento, missioni e compensi a personale non di ruolo.

Non è consentito l'uso dei finanziamenti per analisi cliniche di routine, né per coprire il costo di farmaci, in conformità con la "Good clinical practice for trials on medicinal products" nella Comunità europea.

FORMATO GENERALE DELLE PROPOSTE

SEZIONE 1

- A. Scheda del Ministero della Sanità - Istituto Superiore di Sanità. Indicare fino a cinque parole chiave, scegliendole **esclusivamente** fra quelle dell'Allegato 1 (se non corrispondono esattamente alle proprie competenze, scegliere quelle più vicine ad esse).
- B. Indice.
- C. Sommario in italiano e in inglese (fino a 2 pagine ciascuno).
- D. "Progress report" in italiano e in inglese
- E. Richieste di finanziamento in dettaglio (1 pagina).
- F. Altri finanziamenti ricevuti sullo stesso tema o tema correlato di ricerca.
- G. Qualificazione del proponente (non > 1 pagina).
- H. Qualificazione del(i) principale(i) e dei collaboratori senior (non > 1/2 pagina ognuno).
- I. Risorse esistenti (non > 1 pagina).

SEZIONE 2

- A. Obiettivi specifici principali (non > 1 pagina).
- B. Importanza (non > 2 pagine).
- C. Schema sperimentale e metodologia (non > 4-6 pagine).
- D. Collaborazioni.
- E. Riferimenti bibliografici citati.

DETTAGLI DEL FORMATO "PUNTO PER PUNTO"

SEZIONE 1

- A. *Scheda* del Ministero della Sanità - Istituto Superiore di Sanità: Secondo progetto di ricerca "Tubercolosi" 1997 (da riempire accuratamente, specialmente indirizzo e telefono, fax ed eventuale e-mail). **E' essenziale la firma del proponente (progetti non firmati non verranno esaminati).**
- B. *Indice*
Elencare il contenuto delle diverse sezioni della proposta, seguendo lo schema del formato generale.
- C. *Sommario*
Le schede allegate per il sommario devono essere compilate in italiano e in inglese. Esse devono contenere sia i nomi dei principali partecipanti al progetto sia un riassunto del progetto di ricerca che ne renda comprensibili

gli obiettivi specifici e le principali metodologie da impiegare. Il sommario è parte essenziale ed integrante del progetto e deve rendere possibile, di per sé, una valutazione di massima del progetto stesso.

D. *"Progress report"*

Le schede devono essere compilate in italiano e in inglese. Questa sezione è obbligatoria per tutti quelli che hanno ricevuto un finanziamento nel Primo progetto "Tubercolosi". Per altre informazioni su questo aspetto vedi la parte iniziale delle istruzioni.

E. *Richieste di finanziamento*

Elencare in dettaglio le necessità di materiale non durevole, di animali, di spese per viaggi, e di compensi al personale, relative al solo 1997. Come già accennato prima, finanziamenti per materiali inventariabili saranno concessi per documentati motivi e, comunque, solo eccezionalmente*.

F. *Altri finanziamenti*

Elencare altri finanziamenti del proponente e/o dei principali collaboratori relativi a questo progetto o, comunque, a ricerche correlate (ad es. sulle infezioni da micobatteri non tubercolari nel "Progetto nazionale AIDS").

G. *Qualificazione del proponente e dei principali collaboratori*

Includere un conciso (non > 1

pagina) *Curriculum vitae* e un elenco di pubblicazioni (non > 10) degli ultimi 5 anni sia del proponente che dei principali collaboratori.

H. *Risorse esistenti*

Elencare le principali apparecchiature o risorse esistenti nel laboratorio, che garantiscono l'esecuzione del progetto.

SEZIONE 2

A. *Obiettivi principali (specifici)*

Discutere in maniera concisa e realistica cosa si propone la ricerca e/o quali ipotesi voglia provare. Non > 1 pagina.

B. *Importanza della ricerca*

Riassumere e valutare criticamente le conoscenze scientifiche relative alla proposta. Indicare i risultati essenziali che il progetto si propone di ottenere e discutere in maniera concisa l'importanza e l'originalità della ricerca proposta, analizzando gli obiettivi indicati anche come parte di una ricerca a lungo termine. Non > 2 pagine.

C. *Schema sperimentale e metodologia*

Discutere dettagliatamente lo schema sperimentale e le tecniche da usare per la realizzazione degli obiettivi del progetto nel suo primo anno. Se del caso, fornire una indicazione delle diverse fasi del progetto. Includere la metodologia di analisi e interpretazione dei risultati. Descrivere ogni eventuale nuova metodologia utilizzata ed il suo vantaggio rispetto a quelle esistenti. Indicare ogni tecnica, situazione o materiale che può essere pericoloso per il personale e le precauzioni che verranno adottate. Non > 4-6 pagine.

D. *Collaborazioni (se del caso)*

Fornire una spiegazione dettagliata del ruolo nel progetto dei collaboratori indicati e delle possibilità reali di collaborazioni. Nel caso di collaborazioni esterne al Gruppo del proponente o con altre istituzioni, **viene richiesta una esplicita lettera di adesione al programma presentato, onde evitare spiacevoli equivoci di collaborazioni supposte ma non realmente attivate.**

E. *Riferimenti bibliografici citati*

Inserire solo i riferimenti bibliografici citati, indicando i nomi di tutti gli autori, il titolo del libro o della rivista, il numero del volume, i numeri delle pagine e l'anno di pubblicazione. L'indicazione dei titoli dei lavori è utile ma non indispensabile. Benché non venga indicato un limite al numero di pagine per tale parte della domanda, viene richiesta la presentazione di una bibliografia aggiornata e appropriata.

SEZIONE 3

Schede suppletive

Si raccomanda particolare attenzione alle responsabilità etiche (Allegato 2), alla scheda di convenzione (Allegato 3) e all'elenco delle parole chiave (Allegato 1). In particolare, non si darà luogo a finanziamento se, per una ricerca clinica, non ci sarà il parere positivo del Comitato etico dell'istituzione del proponente o altri comitati riconosciuti.

* Salvo casi particolari, da valutare di volta in volta, le spese per viaggi e missioni e quelle per il personale non di ruolo non dovranno superare rispettivamente il 10% e il 40% del finanziamento globale.



Allegato 1. - Parole chiave

Acidi micolici	DNA	Leucociti	Reclusi
Acido retinoico	DNA fingerprinting	Linfochine	Redox
Adesione	Drug abusers	Linfociti B	Registro
Adiuvante	Endotelio	Linfociti gamma/delta	Reinfezione
AIDS	Enzimi	Linfociti NK	Resistenza
Analisi	Epatopatie	Linfociti T	Respiratory burst
Antibiogramma	Epidemie	Lipoarabinomannan	Retrovirus
Antibiotici	Evoluzione	LPS	RFLP
Anticorpi	Extrapolmonare	LTR	Riattivazione
Antigeni	Extracomunitari	Macrofagi	Rischio
Antitubercolari	Eziologia	Manipolazione	Rischio TBC
Apoptosi	Fagociti	Markers	SCID
Assistenza	Farmacocinetica	Medicamenti	Screening
Attivazione cellulare	Farmacoresistenza	Meningite	Secrezione
Attivazione genica	Fattori di rischio	MHC	Segnali
Automazione	Finger printing	Micobatteri	Sequenze genomiche
Auxotrofia	Geni	Micobatteri atipici	Sequenze IS
Biodisponibilità	Genoma	Micobatteriofagi	Sequenziamento
Biosicurezza	Genotipo	Microbiologia	Sierologia
Biotechnologia	Granulociti	Molecolare	Sinciziale
Biotipizzazione	Granuloma	Monochine	Sinergismo
Catalasi	Heat-shock	Monociti	Skin testing
CD4	HIV	Monoclonali	Sonde
CD8	HIV-AIDS	Morbosità	Sopravvivenza
Cellulare	HIV-positività	Mortalità	Sorveglianza
Cellule B	HLA	Mucose	Sottopopolazioni
Cellule dendritiche	IFN- γ	Multiresistenza	Storia naturale
Cellule T	IL-12	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Stress
Cellulo-mediata	Immigrato	Necrosi	Superantigene
Chaperone	Immigrazione	Neutrofili	Suscettibilità
Chemiofilassi	Immunità	NF-KB	TBC e tumori
Chemioterapia	Immunità acquisita	Nosocomiale	TBC extrapolmonare
Chemochine	Immunità naturale	Operatori sanitari	TCR ricombinanti
Citochine	Immunoattivazione	Opportunisti	Terapia
Clinica	Immunocompromesso	Ossido nitrico	T-helper 1
Clonaggio	Immunodepressione	Parete cellulare	T-helper 2
Clonaggio genico	Immunodominanza	Patogenesi	Tipizzazione
Cloni B	Immunofarmaci	PCR	TNF
Cloni T	Immunomodulazione	Plasmidi	Topo
Cofattori	Immunopatogenesi	Polichemioterapia	Tossicodipendenti
Coinfezione TBC-HIV	Immunoprofilassi	Polmonare	Transgenici
Coltivazione	Immunoprotezione	Popolazioni	Trascrizione
Coltura	Immunoterapia	PPD	Trasduzione
Complemento	Incidenza	Predittori	Trasmissione
Comunità	Infezione ospedaliera	Presentazione	Trials clinici
Contagio	Infezioni	Prevalenza	Tubercolina
Coorte	Infezioni da HIV	Prevenzione	Tubercolosi
Counselling	Interazioni	Processamento	Tumori
Crescita	Interferone	Profilassi	Umorale
Cutirazione	Interleukins	Prognosi	Vaccini
Descrizione-TB	Ipersensibilità	Progressione	Vaccinoprofilassi
Determinanti	Isoniazide	Proteine	Vaccinoterapia
Diagnosi	Istopatologia	Radiografia	Vettori
Distretti scolastici	LAK	Recettori	Virulenza



Allegato 2. - Responsabilità etiche

Nelle proposte di ricerca che implicino sperimentazione animale si dovrà allegare una dichiarazione, firmata dal responsabile della proposta, che l'istituzione di appartenenza è autorizzata come stabilimento utilizzatore ai sensi del DLvo 116/1992 e che la sperimentazione stessa è autorizzata da apposito Comitato, anche interno all'istituzione cui il proponente è affiliato. Qualora la sperimentazione rientri tra i casi per i quali la suddetta normativa prevede la procedura dell'autorizzazione in deroga volta per volta, con Decreto ministeriale, il responsabile dovrà anche dichiarare di avere ottenuto tale autorizzazione.

Nelle proposte di ricerca che implicino sperimentazione nel volontario sano e/o nel paziente si dovrà allegare una dichiarazione firmata dal proponente la ricerca che attesti l'assunzione delle seguenti responsabilità:

1. La sperimentazione sull'uomo è fatta in accordo con i principi della dichiarazione di Helsinki dell'Associazione Medica Mondiale (*WHO Chronicle*, 1979, **33**:326) ed eventuali farmaci adoperati hanno avuto l'autorizzazione alla sperimentazione sull'uomo secondo le leggi italiane.
2. E' stato ottenuto un pieno e franco consenso alla partecipazione allo studio da parte del soggetto trattato o comunque sotto indagine. *Questo consenso informato deve essere ottenuto per iscritto su un modulo approvato dal Comitato etico interno all'istituzione cui il proponente è affiliato e la stessa proposta di ricerca deve essere approvata da tale Comitato etico (questa approvazione potrà essere stata solo richiesta al momento della domanda, ma dovrà comunque essere stata già ottenuta prima di ricevere il finanziamento). In ogni caso, le procedure devono essere conformi a quanto indicato nel DM 27.04.1992 (G.U. Suppl. 139 del 15.06.1992) recante disposizioni in attuazione della direttiva CEE n. 91/50.*
3. Non ci sono potenziali conflitti d'interesse fra proponente (e/o collaboratori) ed Istituto Superiore di Sanità. In particolare, è fatto obbligo al proponente di dichiarare se, per l'esecuzione delle ricerche proposte, ci sia anche un parziale finanziamento da parte di industrie od enti privati (industrie farmaceutiche, ecc.)



Allegato 3. - Schema di convenzione per "Call for proposals"

Art. 1

(Finalità)

La presente convenzione regola l'affidamento da parte dell'Istituto Superiore di Sanità, della gestione del programma di ricerca finalizzato dal titolo: approvato dal Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità con decreto in data ai sensi dell'art. 12, comma 2, lettera b) del Decreto 30 dicembre 1992, n. 502, come modificato dal Decreto legislativo 7 dicembre 1993, n. 517.

Il programma ha la durata di 12 mesi a decorrere dall'avvenuta registrazione della presente convenzione.

Esso potrà essere rinnovato mediante scambio di corrispondenza previa positiva valutazione, da parte del Comitato scientifico di progetto nominato con DM 4 novembre 1994, di un "Progress report" dell'attività svolta nonché del programma di attività per il quale si chiede il rinnovo.

Art. 2

(Obiettivi del programma di ricerca finalizzato dal titolo:)

Art. 3

(Oggetto della Convenzione)

Oggetto della presente convenzione è lo svolgimento, nei termini e alle condizioni fissate nel presente atto, di tutte le attività tecnico-scientifiche, necessarie all'attuazione del programma di cui al documento allegato I (proposta di ricerca), che forma parte integrante del presente atto.

Art. 4

(Direzione e coordinamento. Organizzazione della struttura di progetto)

1. L'ente beneficiario garantisce lo svolgimento dell'attività e l'acquisizione delle prestazioni e dei servizi necessari per la realizzazione del programma di ricerca finalizzato oggetto della presente convenzione.

2. L'Istituto Superiore di Sanità vigila sull'andamento del programma e formula gli indirizzi necessari per il conseguimento degli obiettivi del programma.

3. Tenuto conto del carattere sperimentale del programma, le parti possono concordare variazioni delle attività che si rendessero necessarie per l'ottimale conseguimento degli obiettivi, nel rispetto dell'importo massimo prefissato a norma dell'art. 6.

4. Nell'esercizio dei poteri di indirizzo e vigilanza, l'Istituto Superiore di Sanità potrà in ogni momento procedere ad accertamenti sulla esecuzione delle prestazioni relative alle attività dedotte in convenzione.

5. Entro 15 giorni dal termine di ciascun anno l'ente beneficiario invierà all'Istituto Superiore di Sanità un rapporto finale sulle attività svolte illustranti: a) il conseguimento degli obiettivi del programma; b) l'identificazione analitica della quantità e della qualità delle risorse umane, tecniche, dei servizi e dei beni acquisiti (rendiconto finanziario).

Il predetto, illustrativo delle attività svolte, ha finalità diverse dal "Progress report" di cui all'art. 1, e pertanto lo stesso non costituisce elemento della procedura di cui all'art. 1 stesso.

Art. 5*(Conduzione del programma)*

1. In considerazione del carattere sperimentale del programma oggetto della presente convenzione, la conduzione delle attività previste deve essere ispirata dal criterio della massima semplificazione delle procedure realizzative.

2. Per l'attuazione degli obiettivi e nei limiti delle previsioni di spesa del finanziamento di cui al successivo art. 6, l'ente beneficiario provvederà all'acquisizione dei beni e servizi necessari, ivi compresi quelli relativi a: a) acquisizione di materiali di consumo minuto, utenze, materiali e servizi connessi ad attività di organizzazione ed allestimento di convegni, seminari, conferenze, teleconferenze ed incontri scientifici, nonché di servizi ausiliari di supporto quali la raccolta, il trasporto e la distribuzione di documenti; b) acquisizione di attrezzature scientifiche; c) acquisizione in licenza d'uso di prodotti software; d) collaborazioni e consulenze professionali; e) missioni in Italia e all'estero.

Art. 6*(Finanziamento del programma)*

1. L'importo massimo che l'Istituto Superiore di Sanità riconoscerà complessivamente per il funzionamento delle attività relative al presente programma speciale è fissato per il periodo di validità del presente atto in £

2. Nell'ambito delle previsioni di spesa e nel limite dell'importo massimo di cui al comma 1 l'Istituto Superiore di Sanità corrisponderà:

- anticipazione nella misura dell'80% alla stipula;
- il residuo 20% a saldo dopo il termine della convenzione.

3. L'importo a saldo sarà liquidato su presentazione di rendiconti delle spese sostenute, nonché degli impegni assunti fino al limite dell'importo massimo concesso, corredati della documentazione relativa ai costi effettivamente sostenuti in ordine alle singole voci di spesa e sulla base del rapporto. Gli strumenti, gli apparecchi, i libri e gli altri beni durevoli acquisiti con i fondi posti a disposizione del presente progetto di ricerca sono affidati alla custodia, vigilanza e manutenzione dell'ente beneficiario e dovranno essere presi in carico ed inventariati secondo il regolamento dell'ente stesso. Questo provvederà a trasmettere all'Istituto Superiore di Sanità copia della scrittura inventariale indicante il numero assegnato ai beni anzidetti o analoga dichiarazione, a corredo del rendiconto di cui al presente comma 3.

Resta comunque salva la facoltà dell'Istituto Superiore di Sanità, al termine del progetto di ricerca, di richiedere la restituzione dei beni inventariabili di cui trattasi o darne altra destinazione.

Art. 7

1. I risultati scientifici delle attività, ivi compresa la brevettabilità di eventuali invenzioni o scoperte, saranno di proprietà, con pari quota, delle parti sottoscrittrici la presente convenzione.

2. Le pubblicazioni e le diffusioni cui potranno dare luogo i risultati delle attività dovranno dare l'indicazione che il lavoro è stato svolto con il contributo dell'Istituto.

Art. 8

1. La presente convenzione potrà essere risolta in ogni momento qualora uno dei contraenti dichiari l'impossibilità di proseguire il programma o per gravi inadempienze alle disposizioni in essa contenute, facendo salvo il contributo già utilizzato.

L'ente beneficiario si impegna a restituire l'eccedenza sulla base del rendiconto di cui all'art. 6.

Art. 9*(Durata della convenzione)*

La presente convenzione ha la durata di mesi 12 a decorrere dalla data del decreto di approvazione.

