



Università del Piemonte Orientale  
“Amedeo Avogadro”

“Unità di Statistica  
e  
Epidemiologia dei Tumori”

***“Una Malattia Infettiva:  
La Tuberculosis”***

Marina Padoan

2010 - 2011

## **Indice**

<b>Obiettivi del progetto</b>	pag. 4
<b>1 Introduzione</b>	
1.0 <i>Presentazione</i>	pag. 5
1.1 <i>Mycobacterium e Mycobacterium tuberculosis</i>	pag. 6
1.2 <i>Screening dell'infezione e profilo diagnostico</i>	pag. 8
1.3 <i>Causa, Trasmissione e Evoluzione</i>	pag. 10
1.4 <i>Caratteristiche e Sintomi</i>	pag. 11
1.5 <i>Risposta immunitaria e Infezione</i>	pag. 13
1.6 <i>Trattamento e controllo</i>	pag. 13
1.7 <i>Dati Epidemiologici in Italia</i>	pag. 14
1.8 <i>Dati Epidemiologici in Europa</i>	pag. 15
1.9 <i>Dati Epidemiologici nel mondo</i>	pag. 15
1.10 <i>Suscettibilità alla Tubercolosi ed HIV</i>	pag. 17
<b>2. Descrizione dei principi scientifici e tecnologici e Analisi statistica</b>	
2.0 <i>Search strategy</i>	pag. 19
2.1 <i>Strumenti e Metodi di Selezione degli studi</i>	pag. 21
2.2 <i>Data Extraction</i>	pag. 21
2.3 <i>Data Collection e Statistical Analysis</i>	pag. 22
<b>3. Risultati preliminari</b>	pag. 23
<b>4. Discussione</b>	pag. 25
<b>Bibliografia</b>	pag. 27
<b>Congressi, Pubblicazioni, Corsi, Docenze, Seminari, Lezioni, Journal Club</b>	pag. 31

## ***Indice delle Tabelle***

3.0	<i>Tabella estrazione dati</i>	<i>pag.</i>	24
-----	--------------------------------	-------------	----

## ***Indice delle Figure***

3.0	<i>Fig. 1 - Diagramma di flusso per la selezione degli studi</i>	<i>pag.</i>	23
-----	--	-------------	----

## **Obiettivi del progetto**

Negli ultimi 50 anni l'incidenza di tubercolosi si è notevolmente ridotta rispetto al passato grazie al miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie e alla disponibilità di farmaci sempre più specifici. Le migrazioni di persone provenienti da Paesi in via di sviluppo, nei quali l'incidenza è elevata, verso paesi a bassa incidenza, possono aumentare la diffusione della malattia nei Paesi industrializzati.

Tale malattia può svilupparsi ed avere una progressione, o rimanere latente (infezione asintomatica latente) e progredire in un secondo momento, quando le difese immunitarie sono più deboli, soprattutto nei soggetti più anziani.

L'obiettivo dello studio è la valutazione dell'incidenza della tubercolosi polmonare tra gli immigrati nell'Unione Europea (EU-15), attraverso una revisione sistematica della letteratura scientifica dal 01.01.2010 al 30.07.2011; in quanto risulta importante fornire raccomandazioni basate sull'evidenza scientifica emersa attraverso le pubblicazioni internazionali.

In questo studio sono considerati solo i primi 15 stati europei, ossia i primi paesi fondatori (1951), ed i paesi che sono entrati a far parte dell'Unione Europea negli anni 1973, 1981, 1986, 1995.

Non sono un oggetto del nostro studio i paesi aderenti negli anni successivi. La revisione riguarda gli studi pubblicati dopo il 2010 e i tassi di incidenza rilevati verranno confrontati con i tassi di incidenza della popolazione di riferimento, forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

La meta-analisi riveste particolare importanza in quanto si possono ottenere informazioni riguardanti il trend d'incidenza di ogni Stato appartenente all'Unione Europea considerato, con una stratificazione dei dati per sesso e per fasce di età.

## **Capitolo 1**

### **Introduzione**

#### **1.0 Presentazione**

La tubercolosi (TBC) è una malattia infettiva, contagiosa per via aerea, causata dal bacillo di Koch (micobatterio). È considerata la malattia dei poveri che vivono in situazioni di sovraffollamento e risulta una delle principali cause di morte per malattie infettive<sup>1</sup>.

La tubercolosi è presente sin dall'antichità. La prima scoperta certa del *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) è nei resti di un bisonte di circa 18.000 anni fa. Resti scheletrici mostrano che gli uomini preistorici avevano la tubercolosi già nel 4000 A.C. e tracce di decadimento dovuto alla TBC sono state ritrovate nella spina dorsale di alcune mummie del 3000-2400 A.C.<sup>2</sup>.

Altri micobatteri possono causare la tubercolosi come: il *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium canettii* e il *Mycobacterium microti*, ma di solito non infettano soggetti adulti sani.

Nonostante la tubercolosi sia una malattia a prevalenza polmonare, interessa anche l'intestino, il sistema nervoso centrale, il sistema linfatico, l'apparato circolatorio, l'apparato genito-urinario, le ossa, le articolazioni e la pelle.

La morte avviene solitamente per asfissia.

La tubercolosi è stata studiata da Koch tra il 1883 e il 1884, preparando una sostanza che si rivelò utile a scopo diagnostico, ma non a scopo terapeutico come invece egli pensava. La sostanza utilizzata era la tubercolina, ricavata dal bacillo stesso della tubercolosi, utilizzato come test per la tubercolosi pre-sintomatica<sup>3</sup>.

## 1.1 *Mycobacterium e Mycobacterium tuberculosis*

I micobatteri (*Mycobacterium*) sono un genere di bacilli Gram-positivi e sono la causa di diverse patologie nell'ospite umano.

I micobatteri sono caratterizzati da una spessa parete cellulare costituita da uno strato relativamente sottile di peptidoglicano legato ad una serie di molecole e composta rispettivamente da arabino-galattani, acidi micolici e glicolipidi fenolici. La parte lipidica rappresenta il 60% del peso secco della parete cellulare (30% del peso secco del corpo batterico), soprattutto acidi micolici e Cere (A, B, C, D). La parte proteica costituisce il 15% della parete cellulare e possiede una potente attività antigenica, con attivazione dell'immunità cellulo-mediata.

La struttura è *a strati*. Dall'interno verso l'esterno sono presenti peptidoglicano, arabinogalattano e glicolipidi di superficie dove si ancorano gli acidi micolici. Gruppi di *lipo-arabinomannani* ancorati direttamente alla membrana attraversano per intero tutta la parete.

Queste caratteristiche portano ai micobatteri dei benefici quali: la resistenza ai fattori ambientali (essiccamento), l'alcool-acido resistenza, l'elevato tempo di replicazione (12-24 ore), le caratteristiche di crescita in vitro (colonie visibili solo dopo 40 giorni), la particolare antigenicità (dovuta alla componente proteica della parete), la resistenza a molti antibiotici e la tendenza del batterio all'aggregazione.

Il fenomeno dell'acido resistenza dei micobatteri, conferita dalla particolare struttura della parete cellulare, è una caratteristica importante per la loro identificazione in vitro. Infatti anche se fissati al calore, i coloranti tradizionali non riescono ad oltrepassare la barriera impermeabile della loro parete cellulare (difficili da colorare); in compenso, se la cellula si imbibisce di un colorante, diventa ancor più resistente alla decolorazione.

Il *Mycobacterium tuberculosis* viene classificato come un batterio Gram-positivo, ma attraverso la colorazione di Gram, risulta Gram-positivo in modo estremamente debole, o non mantiene la colorazione, a causa dell'elevato contenuto di lipidi e acido micolico della sua parete cellulare<sup>4</sup>.

Questa caratteristica spiega la particolare difficoltà di colorare i micobatteri con i normali coloranti di Gram, in quanto necessitano di un procedimento particolare, la cosiddetta colorazione di Ziehl-Neelsen.

Il batterio della tubercolosi possiede la forma di bastoncino, può resistere a deboli disinfettanti e sopravvivere in uno stato disidratato per settimane; può crescere solo all'interno delle cellule di un organismo ospite, ma si riesce a coltivarlo anche in vitro<sup>5</sup>.

I micobatteri sono sensibili solo alla rifampicina e ad alcuni derivati dell'isoniazide, come l'etanbutolo. Questa caratteristica è dovuta proprio alla loro complessa parete cellulare che

conferisce ai micobatteri il vantaggio di essere completamente impermeabili ad alcune delle sostanze utilizzate nella terapia medica, compresi alcuni antibiotici comuni.

La grande quantità di involucri che i metaboliti devono attraversare per raggiungere la membrana cellulare, giustifica la lentezza negli scambi metabolici fra la cellula e l'ambiente esterno, fornendo una spiegazione della caratteristica lentezza di replicazione dei micobatteri nei terreni di coltura artificiali utilizzati in microbiologia. Solitamente i batteri si dividono in meno di un'ora, (uno dei più veloci batteri a replicarsi è un ceppo del batterio *Escherichia coli*, che si divide circa ogni 20 minuti), ma il *Mycobacterium tuberculosis*, appartenente alla classe dei batteri aereobiotici, si divide molto lentamente, ogni 16-20 ore<sup>6</sup>.

In base alle caratteristiche patogene, i micobatteri vengono suddivisi in diversi gruppi.

Il primo gruppo è costituito dai micobatteri tubercolari, nello specifico dai batteri del *Mycobacterium tuberculosis complex*, che possono portare allo sviluppo della tubercolosi nell'ospite animale: il *Mycobacterium tuberculosis* (responsabile della tubercolosi umana), il *Mycobacterium africanum* (associato alla stessa patologia del *M. tuberculosis*, ed isolato con maggiore frequenza in Africa) e il *Mycobacterium bovis* (responsabile della tubercolosi bovina, zoonosi trasmissibile all'uomo per via alimentare). Questi ultimi due causano la malattia in persone immunocompetenti solo in casi rarissimi.

Appartengono a tale gruppo anche il *Mycobacterium microti* e il *Mycobacterium canettii*.

Il *M. microti*, solitamente è non patogenico, ma vi è la possibilità che la prevalenza di infezioni causate da tale micobatterio sia stata sottovalutata<sup>7</sup>; mentre del *M. canettii*, è sconosciuto sia il serbatoio naturale sia il modo di trasmissione da organismo ad organismo<sup>8</sup>.

Un secondo gruppo è costituito da altri micobatteri patogenici che causano una serie di patologie diverse dalla tubercolosi (“micobatteri non tubercolari”) nell'ospite umano.

Agiscono solo in concomitanza di particolari condizioni che portano ad un abbassamento delle difese immunitarie dell'organismo colonizzato (mimano i parassiti opportunisti).

Il *Mycobacterium leprae*, l'agente etiologico della lebbra, nonostante sia assimilabile al gruppo dei micobatteri non tubercolari, presenta caratteristiche cliniche e biologiche ben determinate.

Altro micobatterio da menzionare è il *Mycobacterium smegmatis*, appartenente alla categoria dei saprofiti, (assolutamente innocui per gli altri organismi), che può occasionalmente colonizzare l'ospite umano senza però dare luogo a patologie di alcun tipo.

Il *Mycobacterium avium* e *M. kansasii* fanno parte del gruppo di micobatteri non tubercolari (MOTT, *mycobacteria other than tuberculosis*). I micobatteri non tubercolari non causano TBC o lebbra, ma provocano malattie polmonari simili alla tubercolosi<sup>9</sup>.

## ***1.2 Screening dell'infezione e profilo diagnostico***

L'unico segno dell'infezione latente è rappresentato dalla reazione tubercolinica o dalla sensibilizzazione dei linfociti (test interferone gamma). La riattivazione dell'infezione tubercolare, che insorge in circa il 10% dei soggetti infetti, sfocia nella malattia tubercolare. Quest'ultima interessa principalmente i polmoni, anche se a volte colpisce organi extrapolmonari<sup>10</sup>.

La maggior parte delle persone entrate in contatto con dei micobatteri sviluppano una reazione immunitaria, che si basa sulla sensibilizzazione dei linfociti T (reazione tardiva). Questa reazione immunitaria può essere misurata attraverso la reazione cutanea all'iniezione intradermica di tubercolina, ottenuta da colture di *M. tuberculosis*, oppure può essere individuata in laboratorio attraverso la misurazione della produzione di interferone gamma da parte dei linfociti T stimolati in vitro (test IFN- $\gamma$ ). La misurazione di una sensibilizzazione contro gli antigeni tubercolari è una prova indiretta che si è sviluppata un'infezione dovuta con *M. tuberculosis* in seguito ad un contatto con un soggetto affetto da tubercolosi. Né i test alla tubercolina, né i test IFN- $\gamma$ , sono indicati per confermare o escludere la tubercolosi nei casi clinicamente o radiologicamente sospetti e non permettono di distinguere tra una infezione tubercolare latente (ITBL) ed una tubercolosi<sup>11</sup>.

Sebbene il *M. tuberculosis* appartenga ai batteri Gram positivi, come già detto, per la sua idonea identificazione si utilizzano colorazioni in grado di evidenziarne la caratteristica acido-alcol resistenza.

Il *Mycobacterium tuberculosis* viene classificato come un bacillus acido-alcolico poiché conserva determinati pigmenti dopo essere stato trattato con soluzioni acide. Si può identificare tramite campioni di espettorato tramite l'utilizzo di un normale microscopio e l'utilizzo di pigmenti istologici<sup>4</sup>.

La colorazione di Ziehl-Neelsen è la tecnica di pigmentazione più comune e tinge i bacilli acido-alcolici di un rosso acceso che risalta chiaramente su sfondo blu.

La colorazione di Ziehl-Neelsen (carbolfucsina a caldo) è una colorazione che prevede l'utilizzo di fucsina ed acido fenico.

In primo luogo si raccoglie su di un vetrino porta oggetto un campione idoneo (espettorato fluidificato con N-acetilcisteina). Successivamente, si lascia essiccare il campione per alcuni minuti; e quindi si procede con la colorazione mediante carbolfucsina di Ziehl, in grado di penetrare all'interno della parete dei Micobatteri dopo opportuno riscaldamento. Il procedimento prosegue con il lavaggio del vetrino mediante alcool e acido solforico allo scopo di decolorare i batteri che non possiedono la struttura tipica dei Micobatteri. Si procede con una decolorazione in HCl, che

non ha effetto sui micobatteri, ma che decolora invece tutti gli altri batteri presenti sul vetrino e si aggiunge un colorante di contrasto, quale il blu di metilene (che a sua volta non viene assorbito dai micobatteri, ma solo dai batteri circostanti). I micobatteri appaiono come bastoncini rossi-fucsia (perché non hanno perso la colorazione iniziale della fucsina) e sullo sfondo blu si identificano gli altri batteri eventualmente presenti nel materiale. Tale metodica non è però esente da problematiche riguardanti la specificità: la colorazione di Ziehl-Neelsen identifica, infatti, non tanto i Micobatteri, quanto bacilli acido-alcool resistente, che possono non essere patogeni o semplici contaminanti del campione.

Altre metodiche di evidenziazione di questi bacilli sono: la colorazione con auramina-rodamina e il microscopio a fluorescenza.

Il sistema Bactec® per *M. tuberculosis* è spesso utilizzato per rilevare l'eventuale batteriemia e disseminazione. Si utilizza un flacone sigillato con all'interno un terreno di coltura liquido contenente acido palmitico marcato con  $^{14}\text{C}$ . L'utilizzo di tale sostanza da parte dei Micobatteri comporta la produzione di  $^{14}\text{CO}_2$  che si accumula all'interno del flacone stesso. Il gas presente nel flacone sigillato viene analizzato automaticamente dallo strumento e la quantità di  $^{14}\text{CO}_2$  viene rilevata da un rilevatore di radioattività quantificata ed espressa come indice di crescita.

Il Test di Mantoux consiste nell'inoculazione intradermica di 5 unità di derivato proteico purificato o PPD (equivalente a 0,1 mg). La intradermoreazione (conseguente alla risposta dei linfociti sensibilizzati) deve essere valutata dopo 48 ore. Una lesione, in un individuo sano, è considerata positiva se si presenta con un diametro maggiore di 10 mm. Nell'individuo non immunocompetente, si assume come positiva una lesione maggiore di 5 mm di diametro. Il test di Mantoux risulta spesso positivo non solo nella tubercolosi attiva, ma anche dopo esposizione a micobatteri ambientali innocui, dopo esposizione asintomatica recente a *M. tuberculosis*, nelle infezioni latenti e nei soggetti vaccinati.

QuantiFERON® o TB-Test consiste nel cimentare il siero del soggetto indagato con particolari antigeni tubercolari o lo stesso derivato proteico purificato. Successivamente alla processazione degli antigeni, si valuta mediante ELISA la presenza di interferone, che testimonia l'attività dei linfociti T sensibilizzati al *M. tuberculosis*.

### ***1.3 Causa, Trasmissione e Evoluzione***

Come descritto precedentemente la TBC riguarda soltanto le malattie causate dal *Mycobacterium tuberculosis*, batterio a lenta crescita, appartenente alla famiglia dei micobatteri, che comprende forme patogene per l'uomo e per gli animali, forme occasionalmente patogene e forme saprofitiche non patogene, dal *M. bovis* o dal *M. africanum*. Gli altri micobatteri menzionati possono causare malattie simili alla TBC, rispondendo solo parzialmente ai farmaci utilizzati per il trattamento per la TBC.

La trasmissione della malattia da un soggetto malato ad un soggetto sano avviene tramite inalazione di microorganismi dispersi (via aerogena) sottoforma di goccioline di secrezione bronchiali (da 0.5 a 5 µm di diametro) emesse tramite tosse e starnuti.

Ognuna di queste gocce può trasmettere la malattia poiché la dose infettiva di tubercolosi è molto piccola e l'inalazione di un singolo batterio può creare una nuova infezione<sup>12</sup>.

La possibilità di infezione tra due soggetti dipende dal numero di particelle infette emesse dal portatore, dalla concentrazione dei micobatteri nell'aria ambiente, dall'efficacia del sistema di ventilazione, dalla durata di esposizione, dalla virulenza del ceppo di MTB e dalla ricettività individuale della persona a contatto.

Il *M. Tuberculosis* può restare in sospensione nell'aria per diverse ore e ciò aumenta pertanto il rischio di diffusione, anche per via della natura idrofoba che agevola la loro aereosolizzazione; mentre gli oggetti contaminati non sembrano svolgere alcun ruolo nella diffusione. I germi inalati proliferano nelle vie respiratorie e nelle ghiandole linfatiche provocando una reazione immunitaria seguita da uno stato di infezione latente<sup>10</sup>.

Una persona con tubercolosi attiva ma non trattata può infettare 10-15 persone all'anno<sup>13</sup>.

I soggetti a rischio includono: coloro che vivono in aree in cui la TB è molto diffusa, che si iniettano sostanze utilizzando aghi non disinfettati, residenti ed impiegati in luoghi di raduno ad alto rischio, pazienti immunocompromessi da malattie come HIV e AIDS, persone che prendono farmaci immunosoppressori e personale di assistenza sanitaria che trattano pazienti di questo tipo<sup>14</sup>.

In pratica, ciò significa che solo le persone affette da tubercolosi delle vie respiratorie (polmoni, bronchi, laringe) possono trasmettere la malattia, sempre che i loro espettorati contengano bacilli tubercolari in quantità sufficiente e che gli espettorati raggiungano l'aria ambiente sotto forma di aerosol. Parlare e cantare sono dei fattori che contribuiscono la dispersione di micobatteri nell'ambiente, soprattutto in caso di tubercolosi alla laringe<sup>10</sup>

In caso di TBC renale, il batterio può trasmettersi attraverso le urine ed anche tramite il *Mycobacterium bovis* si può trasmettere la malattia, poichè l'ingestione di carne o latte bovino, da

animali infetti da tubercolosi, causa l'insorgenza dell'infezione. La trasmissione per via orale (alimento contaminato) è diventata praticamente impossibile da quando la tubercolosi bovina è stata debellata in Europa.

Anche soggiornare in uno spazio non areato sufficientemente è una condizione in cui può aver luogo una trasmissione. Tra le persone immunodepresse, è possibile che l'infezione possa aver luogo dopo un contatto di breve durata con un malato<sup>15</sup>.

Normalmente se i micobatteri sono presenti in quantità sufficiente per dare luogo alla trasmissione, sono visibili al microscopio su un preparato microscopico con la colorazione Ziehl-Neelsen<sup>16</sup>.

Considerata la rarità della malattia, il rischio di trasmissione è minimo nella popolazione in generale. Esso invece aumenta in modo netto per i soggetti a frequente contatto con malati di tubercolosi non ancora diagnosticata né trattata. Questo rischio riguarda soprattutto i familiari di un malato di tubercolosi le cui espettorazioni contengono micobatteri visibili all'esame microscopico diretto. Il rischio è ugualmente elevato per chi lavora nel campo della salute, ad esempio nei servizi di emergenza e pronto soccorso degli ospedali, per i professionisti che eseguono broncoscopie, per il personale di laboratorio e degli istituti di patologia che partecipano alle autopsie. Anche il personale e gli assistenti sociali delle stazioni di transito e di accoglienza per immigranti sono interessati in modo diretto, in quanto possono entrare in contatto con malati la cui infezione è ancora sconosciuta. La catena di trasmissione può essere interrotta isolando pazienti con la malattia attiva e iniziando un'efficace cura anti-tubercolare, che, in due settimane di trattamento, permette alle persone con tubercolosi attiva non resistente di non essere più una possibile fonte di infezione.

I tubercolotici già diagnosticati, che ricevono un trattamento adeguato, soprattutto senza tosse, possono essere considerati non più sorgente d'infezione per le persone sane. Per un soggetto infetto sono necessari almeno 21 giorni prima che possa trasmettere la propria malattia.

Le misure per impedire la trasmissione dei microrganismi, come l'isolamento dei malati e l'uso di mascherine filtranti quando si svolgono attività a rischio in ambito ospedaliero, riducono la possibilità di contagio<sup>10</sup>.

#### ***1.4 Caratteristiche e Sintomi***

La TBC può interessare qualsiasi parte dell'organismo, ma i polmoni sono il più comune organo bersaglio. I sintomi con cui si presenta (tutti o solo alcuni) sono: tosse per più di 3 settimane, perdita di peso, stanchezza persistente, febbre, fatica, sudorazione notturna, inappetenza, ed un deterioramento dello stato generale. Una persona può trasmettere il bacillo tubercolare ad altri

anche senza sapere di avere la TB, infatti la prima infezione di tubercolosi (tubercolosi primaria) è in generale asintomatica dal momento che la maggior parte dei soggetti affetti non sviluppano le conseguenze immediate dell'infezione, restando senza alcun segno clinico di malattia per mesi o anni. Per questo motivo è importante fare attenzione a fattori di rischio per la tubercolosi o a condizioni che favoriscono la riattivazione di una vecchia infezione. La tubercolosi da riattivazione è generalmente caratterizzata da tosse progressiva per settimane o mesi, sintomo che non viene preso in considerazione se il malato è fumatore. La febbre è presente nei due terzi dei malati e l'esame fisico nel caso di manifestazione polmonare non è in grado di diagnosticarla con certezza. Nel caso di tubercolosi attiva, spesso risulta difficile sapere a quando risale l'infezione iniziale, poichè presenta soltanto una lieve sintomatologia. La maggior parte dei malati affetti da tubercolosi presenta sintomi respiratori o generalizzati, solo quando la malattia è in stadio avanzato o in presenza di esteso interessamento polmonare. Un certo numero di malati non accusa alcun sintomo, o perché la malattia è ancora ad uno stadio precoce, o perché ha scarsa sensibilità individuale nei riguardi dell'infezione e delle sue conseguenze.

Il rischio di evoluzione verso la malattia è più elevato nei mesi che seguono un'infezione recente e si attenua nel corso del tempo. Le infezioni progrediscono in alcune settimane o alcuni mesi verso una tubercolosi primaria nel 5% dei casi, (si tratta soprattutto della prima infanzia e di persone immunodeficienti). Sempre un 5% dei soggetti infetti, presenta una riattivazione della tubercolosi dopo un periodo di numerosi anni. Nelle persone infette da molti anni, ma con nessuna deficienza immunitaria, il rischio di sviluppare TBC è stimato a un caso su 1000 persone all'anno. Il rischio dipende anche dall'età (elevato nella prima infanzia e nei giovani adulti), dallo stato immunitario del soggetto e dipende dal risultato del test tubercolinico<sup>10</sup>.

In età geriatrica la tubercolosi può svilupparsi in seguito a una riattivazione di vecchie infezioni contratte in età giovanile. Spesso viene diagnosticata quando la patologia è già in fase avanzata e il ritardo diagnostico è gravato da un aumento di morbidità e mortalità, compromettendo la qualità e l'aspettativa di vita della popolazione anziana.

Alcuni dei fattori da considerare coinvolti nella ripresa della malattia, oltre all'aumento della popolazione geriatrica, sono:

- convivenza in agglomerati urbani sovraffollati
- popolazione povera e malnutrita, in condizioni igieniche elementari precarie
- immigrazione da aree povere ad alta endemia tubercolare verso i Paesi industrializzati, senza l'attivazione di controlli sanitari all'ingresso nel nostro Paese
- multi-resistenza micobatterica alla terapia antitubercolare
- diffusione dell'AIDS

### ***1.5 Risposta Immunitaria e Infezione***

In alcuni individui si ha la sopravvivenza dei micobatteri giunti tramite l'inalazione di aerosols infetti attraverso le vie respiratorie, che interagiscono con le difese immunitarie dell'organismo. La reazione ha luogo all'interno dei macrofagi alveolari che hanno fagocitato i micobatteri, ed è caratterizzata dalla liberazione di citochine, dal reclutamento delle cellule T e dalla formazione progressiva di granulomi. La reazione immunitaria (che sta alla base del test alla tuberculina e delle analisi del sangue per l'individuazione dell'infezione tubercolare latente) è rappresentata dalla sensibilizzazione dei linfociti T, che dopo alcune settimane dall'infezione sono in grado di riconoscere i peptidi antigenici di *M. tuberculosis* e di reagire liberando interferone gamma e citochine; inoltre, si ha il reclutamento di cellule infiammatorie in caso di nuovo contatto, naturale o artificiale. Una volta trascorsa la fase iniziale, i microrganismi entrano in una fase prolungata di latenza, caratterizzata da un rallentamento del loro metabolismo. L'infezione tubercolare è limitata ai granulomi formati durante la prima-infezione e può essere individuata per la presenza di linfociti sensibilizzati rispetto a peptici antigenici specifici di *M. tuberculosis*<sup>10</sup>.

### ***1.6 Trattamento e controllo***

Il trattamento per la tubercolosi deve essere continuativo, poiché un trattamento discontinuo o limitato ad un periodo di tempo troppo breve risulta inefficace dal momento che i bacilli possono sopravvivere e la malattia non guarire. La terapia si compone di una serie di farmaci specifici quali isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo consigliati per 9 mesi, 2 volte a settimana. Il trattamento con rifampicina può durare anche per un anno. Il regime di trattamento della tubercolosi deve prevedere l'associazione di più farmaci dato che la monoterapia dà origine allo sviluppo di una popolazione batterica resistente. Il vaccino a germi vivi ed attenuati è detto vaccino BCG (detto anche Bacillo di Calmette-Guérin) consigliato nelle zone dove la tubercolosi è endemica.

Se non vi sono complicazioni, la terapia della tubercolosi polmonare prevede un periodo iniziale di due mesi a base di isoniazide, rifampicina e pirazinamide, mentre etambutolo o streptomina possono essere aggiunti al regime terapeutico, in attesa del risultato dell'antibiogramma. In presenza di sensibilità a rifampicina ed isoniazide la seconda fase del trattamento può essere basata sull'utilizzo di questi due soli farmaci per altri quattro mesi. Nel caso la tubercolosi fosse associata ad HIV, la cura è più complessa. La tubercolosi extrapolmonare, nella maggior parte dei casi, può

essere trattata come la tubercolosi polmonare; la tubercolosi ossea, la miliare o la meningite tubercolare devono essere trattate per almeno per 12 mesi.

I bambini devono essere sottoposti agli stessi regimi terapeutici degli adulti; per quanto riguarda i neonati il trattamento deve essere intrapreso il più presto possibile<sup>17</sup>.

Fino alla conversione dell'espettorato (esame più importante) da positivo a negativo, i pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio microbiologico. Oltre i tre mesi di terapia, se le colture sono ancora positive o i sintomi non si risolvono, vi è la possibilità che ci sia resistenza ai farmaci o la mancata aderenza trattamento farmacologico. Recentemente sono state segnalate epidemie da ceppi XDR (extensive drug resistance); si tratta di ceppi MDR resistenti anche ai chinoloni e ad almeno un farmaco antitubercolare iniettabile (aminoglicoside o capreomicina). Tali forme sono quasi sempre mortali e anche se sporadiche, rappresentano una grave minaccia per il futuro soprattutto nei Paesi ad alta endemia<sup>18</sup>.

### ***1.7 Epidemiologia in Italia***

Il Ministero della Salute afferma che la situazione epidemiologica della tubercolosi in Italia è caratterizzata da una bassa incidenza nella popolazione generale, dalla concentrazione della maggior parte dei casi in alcuni gruppi a rischio ed in alcune fasce di età e dall'emergere di ceppi tubercolari multiresistenti.

I dati relativi al 2005 riportano 4.137 casi. L'incidenza della tubercolosi è in costante diminuzione: dai 10 casi/100.000 abitanti del 1995 ai 7,1 casi/100.000 del 2005. Gli ultimi dati nazionali segnalano che il numero di pazienti positivi all'esame microscopico dell'escreato risulta pari a 2,4/100.000 abitanti. Il 43,7% dei nuovi casi di tubercolosi riguarda i cittadini non italiani (immigrati), le classi di età sono quella giovane e quella adulta, il picco è nel range fra i 25 ed i 34 anni. L'incidenza più elevata relativa ai cittadini italiani si riscontra invece fra i 55 e i 64 anni di età.

Nel 73% dei casi si identifica una tipologia polmonare, mentre nel 3,5% dei casi vi è anche un concomitante interessamento di altri organi. Si susseguono le forme extrapolmonare e le localizzazioni più frequenti sono quelle pleuriche, genito-urinarie, osteo-articolari e linfonodali<sup>19</sup>. Le forme MDR sono rare, (1% dei nuovi casi), e le XDR sporadiche. Sono presenti notevoli differenze tra regioni per via delle caratteristiche della popolazione suscettibile, per la diversa sensibilità, per la scarsa considerazione del problema, per la sottotifica dei casi. Il numero di casi si concentra in grandi aree urbane e di sviluppo industriale dove disagio sociale, infezione da HIV

ed immigrazione sono più frequenti. I casi di tubercolosi si concentrano in particolare nel centro-nord Italia, dove i valori superano il livello soglia dei 10 casi per 100000 abitanti. In Lombardia vi sono oltre 13 casi/100000 abitanti. L'analisi per provincia evidenzia come un quarto dei casi sia notificato a Roma e Milano. Dai dati relativi alla Campania la tubercolosi risulta avere un'incidenza percentuale pari a circa 1/5 di quella della Lombardia. La letalità al 2006 è pari al 9%, i tassi di mortalità specifica in classi di età evidenziano valori maggiori negli ultra 65enni.

### ***1.8 Epidemiologia in Europa***

Nei paesi dell'Unione europea (UE) e nel resto dell'Europa occidentale, negli ultimi anni (1999 – 2003) è stata registrata una regressione della tubercolosi<sup>20</sup>. Nei paesi sviluppati la tubercolosi è poco diffusa, ed è principalmente una malattia urbana.

Secondo il rapporto dell'OMS sulla sorveglianza della tubercolosi, nel 2008 si sono verificati 52,2 casi per 100000 abitanti, che rappresentano circa il 6% dei casi di TBC segnalati all'OMS a livello globale. La fascia di età con maggior numero di nuovi casi risulta essere 25-44 (42%), il tasso di mortalità al 2007 è di 5/100000 abitanti. Il tasso più alto è in Portogallo (42 ogni 100000) e Spagna (20 ogni 100000).

Nel Regno Unito, l'incidenza di TB varia da 40 ogni 100.000 persone infette a Londra a meno di 5 ogni 100.000 persone nel Sudovest rurale dell'Inghilterra; la media nazionale è 13 ogni 100.000 abitanti.

### ***1.9 Epidemiologia nel Mondo***

Dato il numero di donne morte in età riproduttiva ed essendo la causa di morte principale nelle persone affette da HIV o AIDS<sup>21</sup>, la tubercolosi è l'infezione più grave del mondo.

L'incidenza annuale della tubercolosi nel mondo è stabile dal 2005, ma il numero totale dei casi (prevalenza) continua a crescere, particolarmente nelle regioni dell'Africa, dell'Europa Orientale e del Sud-Est Asiatico.

Il rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (O.M.S.) del marzo 2007, presenta la tubercolosi come un grave problema di salute pubblica. La tubercolosi ogni anno affligge circa nove milioni di persone, di cui quattro milioni positivi all'esame microscopico dell'escreato favoriscono la diffusione della malattia. Circa due miliardi di persone, cioè un terzo della popolazione mondiale,

sono stati esposti al patogeno della tubercolosi. Di queste, una persona su dieci si ammalerà di tubercolosi nel corso della propria vita; per le persone HIV-positivo il rischio è molto più elevato. La mortalità complessiva è pari a 1,6 milioni l'anno, 4.400 pazienti al giorno, 195.000 dei quali con concomitante infezione da HIV, e riguarda soprattutto i Paesi poveri del mondo.

I dati del 2008 stimano 9,4 milioni di casi incidenti, 139/100000 abitanti, 1,3 milioni di decessi per TBC tra persone non affette da HIV, 0,5 milioni di decessi tra casi incidenti di TBC in persone HIV-positivo. La maggior parte del numero stimato di casi si verifica in Asia (55%) e Africa (30%). L'incidenza della TB varia con l'età. In Africa, la TB colpisce prevalentemente gli adolescenti e i giovani adulti; mentre nei paesi dove la TB è passata da alta a bassa incidenza, come negli Stati Uniti, la TB è prevalentemente una malattia delle persone anziane.

Il tasso di incidenza annuale varia da 356 ogni 100.000 abitanti in Africa a 41 ogni 100.000 abitanti in America<sup>22</sup>.

India e Cina contano il 35% dei casi di TBC di tutto il mondo (l'India ha il più elevato numero di infezioni, con oltre 1,8 milioni di casi; un'incidenza di 113 abitanti infetti ogni 100.000<sup>23</sup>; mentre 64 abitanti ogni 100.000 in Brasile. Negli Stati Uniti l'incidenza media era di 4,9 abitanti ogni 100.000 nel 2004.

Esistono 9 nazionalità a rischio con tassi maggiori di 100 casi per 100000 abitanti: Etiopia, Pakistan, Senegal, Perù, India, Costa d'avorio, Eritrea, Nigeria e Bangladesh

Nonostante la percentuale di casi sia più elevata nei paesi dell'India, la situazione più allarmante è quella dell'Africa e dei Paesi dell'ex Unione Sovietica, dove l'associazione di alti livelli di infezione da HIV e il mal funzionamento del sistema sanitario fa sì che ci sia un incremento di casi di malattia e un elevato tasso di resistenze ai farmaci. L'O.M.S. ha promosso una strategia, per contenere il fenomeno tubercolosi, denominata DOTS (directly observed therapy short-course), basata su cinque capisaldi:

impegno politico e finanziario, diagnosi basata sul riscontro microbiologico del bacillo tubercolare, terapia standardizzata con assunzione dei farmaci supervisionata da operatori sanitari o da volontari (DOT, directly observed therapy), garanzia di fornitura ininterrotta di farmaci ai centri di cura, valutazione del risultato del trattamento. A questi punti, nel 2006, si sono aggiunti altri obiettivi riguardanti principalmente il rafforzamento dei sistemi sanitari, il coordinamento tra le strutture per la lotta alla tubercolosi e all'HIV ed il coinvolgimento degli operatori e dei pazienti nella politica sanitaria di controllo.

L'applicazione di questa strategia in alcuni Paesi ha portato rapidamente, dopo anni di costante aumento, alla stabilizzazione o addirittura alla riduzione, dell'epidemia tubercolare.

Nonostante tutte le accortezze applicate, il numero complessivo dei casi è ancora in aumento, per la mancata aderenza del paziente ai protocolli terapeutici standardizzati, per le carenze dei sistemi sanitari e per l'associazione con l'infezione con l'HIV costituendo un ostacolo al programma DOTS e creando forme resistenti ai farmaci di prima linea (rifampicina, isoniazide, pirazinamide, etambutolo e streptomina).

Un ulteriore problema è costituito dai ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* multifarmaco-resistenti (MDR, multidrug resistance), cioè resistenti ad almeno rifampicina e isoniazide. Secondo l'O.M.S. sono circa 450.000 i nuovi casi di tubercolosi MDR ogni anno, diffusi ormai in quasi tutti i Paesi, ma le regioni maggiormente interessate sono quelle dell'Europa Orientale ed alcune aree della Cina. Nell'Europa dell'Est, la tubercolosi MDR interessa il 50% dei casi, rispetto alla media del 12% nelle altre parti del mondo. Questa emergenza ha evidenziato la necessità di individuare nuove molecole che consentano di non ricorrere ai vecchi farmaci di seconda linea, spesso tossici e costosi.

### ***1.10 Suscettibilità alla Tubercolosi ed HIV***

Esistono fattori che rendono le persone più suscettibili all'infezione tubercolare: fumare oltre 20 sigarette al giorno incrementa il rischio di TB da due a quattro volte<sup>24,25</sup> e il diabete mellito, un fattore di rischio importante, è in costante crescita di importanza nei Paesi sviluppati<sup>26</sup>. L'HIV è il fattore di rischio più importante per la progressione dell'infezione tubercolotica latente verso la malattia. La prevalenza della co-infezione tubercolotica e dell'HIV è elevata specialmente in alcuni gruppi di popolazione: è un problema soprattutto nell'Africa subsahariana, a causa dell'alto numero di persone infette da HIV di queste nazioni<sup>22</sup>.

La maggior parte dei casi di tubercolosi avvengono per riattivazione di un vecchio focolaio molti anni dopo il primo contatto. I portatori di focolai polmonari di una vecchia tubercolosi non trattata, hanno un elevato rischio di riattivazione. L'infezione primaria tubercolotica non protegge contro la possibilità di una reinfezione; infatti numerosi studi hanno dimostrato che è possibile anche la reinfezione di persone già contaminate, e che è più frequente quanto più i soggetti sono esposti alla tubercolosi (per esempio in un paese ad alta incidenza) o presentano difese immunitarie indebolite (per esempio nei soggetti HIV). La reinfezione è possibile anche dopo la cura completa di una tubercolosi precedente. Nei paesi di bassa incidenza, la maggior parte delle tubercolosi sono dovute alla riattivazione di una vecchia infezione tubercolotica e la reinfezione è un fenomeno eccezionale<sup>10</sup>.

Avere sia l'infezione tubercolare che l'infezione HIV aumenta enormemente il rischio di sviluppare la malattia tubercolare. Ciò è dovuto al fatto che l' HIV può colpire e indebolire il sistema immunitario, permettendo alla malattia tubercolare di svilupparsi. La malattia tubercolare è molto comune tra le persone infettate dall'HIV. Perciò un soggetto HIV positivo che sviluppa la malattia tubercolare dovrebbe essere diagnosticata come AIDS conclamata<sup>27</sup>.

## *Capitolo 2*

### **Descrizione dei principi scientifici e tecnologici e Analisi statistica**

#### *2.0 Search Strategy*

La prima fase è stata quella di identificare gli articoli scientifici pubblicati sull'incidenza di tubercolosi tra gli immigrati.

I motori di ricerca elettronica utilizzati per l'individuazione degli studi sono stati:

- PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>)
- Embase (<http://www.embase.com/>)
- Web of Knowledge (<http://www.isiwebofknowledge.com/>)

La strategia ha incluso gli studi disponibili nelle lingue: Italiana, Inglese, Francese, Spagnolo e sono state escluse le lettere e gli editoriali.

L'arco temporale considerato è stato 01.01.2010 - 30.07.2011

Le parole chiave utilizzate per la ricerca degli articoli sono state: tuberculosis, incidence, immigrant, emigrant, refugee, migrant, foreign-born, transborder, displaced. Per ogni motore di ricerca è stato quindi possibile selezionare una combinazione di termini tramite un form disponibile sui siti ed è stata definita una Search Strategy per ogni motore di ricerca utilizzato.

Per quanto riguarda PubMed è stata utilizzata la seguente combinazione:

("tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields])  
AND ("incidence"[All Fields] OR "incidence"[MeSH Terms])  
AND (Emigrant\* [All Fields]  
OR Immigrant\* [All Fields]  
OR refugee\* [All Fields]  
OR Migrant\* [All Fields]  
OR transborder\* [All Fields]  
OR displaced\* [All Fields]  
OR(foreign [All Fields] AND born[All Fields]))  
AND(English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang]))  
NOT(Letter[ptyp] OR Editorial[ptyp])

Per quanto riguarda Embase è stata utilizzata la seguente combinazione:

tuberculosis AND incidence AND emigrant OR immigrant OR refugee OR migrant OR transborder  
OR displaced OR (foreign AND born) AND languages= english OR italian OR french OR spanish  
AND NOT  
editorial material OR letter

Per il motore di ricerca: Web of Science – ISI Web, è stato utilizzato:

Topic=(tuberculosis)  
AND  
Topic=(incidence)  
AND  
Topic=(emigrant\* OR immigrant\* OR refugee\* OR migrant\* OR transborder\* OR displaced\* OR  
(foreign AND born))  
NOT  
Document Type=(Editorial Material)  
NOT  
Document Type=(Letter)  
AND  
Language=(English) ed a seguire una per volta tutte le altre

## ***2.1 Strumenti e Metodi di Selezione degli studi***

Tramite i motori di ricerca utilizzati sono stati individuati complessivamente 165 articoli pubblicati nell'arco temporale 01.01.2010-30.07.2011: 48 articoli selezionati da Pubmed, 40 articoli individuati tramite Embase e 77 articoli tramite Web of Science.

Per l'eleggibilità degli studi identificati sono stati presi in considerazione i seguenti criteri:

- a) Articoli pubblicati dal 01.01.2010 al 30.07.2011 riguardanti l'EU-15
- b) Articoli in lingua Italiana, Inglese, Spagnola e Francese o altre lingue con abstract in lingua Inglese
- c) Presenza del termine TB nell'abstract relativamente allo stato di immigrazione
- d) Presenza di dati di incidenza di TB/LTBI riferiti agli immigrati

Sono stati esclusi i manuali sulla cura della tubercolosi, le lettere o gli editoriali, le pubblicazioni che, pur avendo nel titolo il termine tubercolosi, non riguardano i paesi dell'Europa, le pubblicazioni che trattano forme extra-polmonari, forme multi resistenti e che riguardano un periodo fuori del range temporale.

Gli articoli inclusi nell'analisi saranno esaminati per poterne estrarre le informazioni necessarie per la Revisione Sistemica attraverso una griglia per la raccolta dati.

## ***2.2 Data Extraction Data***

Dopo una prima selezione degli articoli, sono stati individuati gli studi presenti in più motori di ricerca al fine di eliminare le duplici copie. Il secondo screening è avvenuto per selezione tramite titoli e successivamente si procederà ad uno screening per abstract.

Si effettuerà quindi l'estrazione dei dati di interesse dagli studi selezionati per la revisione.

I dati estratti da ogni studio saranno raccolti in un form standardizzato ed includeranno, dove possibile: Paese di effettuazione dello studio, anno di pubblicazione, intervallo temporale considerato, incidenza di TB e relativo intervallo di confidenza o errore standard, e/o numero di casi incidenti identificati di TB, pattern di migrazione (rifugiato, in asilo politico, immigrato regolare...) e l'area geografica di provenienza dell'immigrato stesso.

### 2.3 Data Collection e Statistical Analysis

Per ogni studio sarà calcolato il tasso di incidenza (TI) di TB tra gli immigrati e tale tasso sarà confrontato con l'incidenza della popolazione locale in generale attraverso il calcolo del rapporto tra tassi (IRR). Se possibile si stimerà la percentuale di LTBI e TB attiva. La presenza di eterogeneità tra gli studi sarà stimata tramite il convenzionale test chi quadro per l'eterogeneità.

L'eterogeneità statistica stima quanto è probabile che i risultati siano distribuiti in maniera omogenea o meno nei diversi studi, e dipende sia dai risultati dei singoli studi, sia dalla loro dimensione (o da altri fattori che ne determinano il "peso"), sia dall'effetto medio osservato. In questo modo è possibile stimare quanto è probabile che la distribuzione osservata dei risultati possa essere osservata per puro effetto del caso (comunemente stimata con il test Q di Cochran). Una eterogeneità statisticamente significativa può indicare un errore sistematico o in alcuni studi o nella selezione degli studi.

Il test consiste nella determinazione della variabile Q (che ha una distribuzione chi quadrato con n-1 gradi di libertà), così definita:

$$Q = \sum_{i=1}^n W_i T_i^2 - \frac{\sum_{i=1}^n W_i T_i^2}{\sum_{i=1}^n W_i}$$

(dove n è il numero degli studi considerati,  $T_i$  rappresenta l'effetto valutato riferito all'i-esimo studio e  $W_i$  l'inverso della varianza dell'effetto).

Il test Q indica solo se si deve respingere o meno l'ipotesi di omogeneità fra studi, ma non ne stima l'entità. A tale scopo sarà calcolato l'indice  $I^2$ , che misura la dimensione della eterogeneità vera e può essere interpretato come la percentuale della variabilità totale dell'effetto calcolato nella metanalisi, da attribuirsi alla eterogeneità fra studi. Un effetto gravato da elevata eterogeneità (nell'ordine del 70%~75%) va considerato con maggiore cautela rispetto ad un effetto gravato da minore eterogeneità (nell'ordine del 20%~30%), indipendentemente dalla capacità del test Q di osservare la "significatività statistica" della stessa eterogeneità. Naturalmente, come tutti i risultati statistici, l'indice  $I^2$  è davvero informativo se accompagnato dal suo intervallo di confidenza al 95%, che permette di valutare anche l'accuratezza della stima di eterogeneità. Determinata l'eterogeneità dei dati, si rappresenteranno graficamente i risultati ottenuti, attraverso l'interpolazione degli stessi; la forma più comune di presentazione dei risultati prende il nome di "Forest Plot".

Verrà confrontata l'incidenza di TB osservata dagli studi con i dati rintracciabili da altre fonti (es. WHO report, pubblicazioni di rilevanza scientifica sulla sanità pubblica, dati provenienti da agenzie di controllo locali).

### Risultati preliminari

Il processo di selezione degli studi è presentato in Figura 1. Sono stati identificati 165 potenziali articoli rilevanti e, dopo aver eliminato 31 articoli doppi poiché presenti in più motori di ricerca, si sono ottenuti 134 articoli potenzialmente rilevanti.

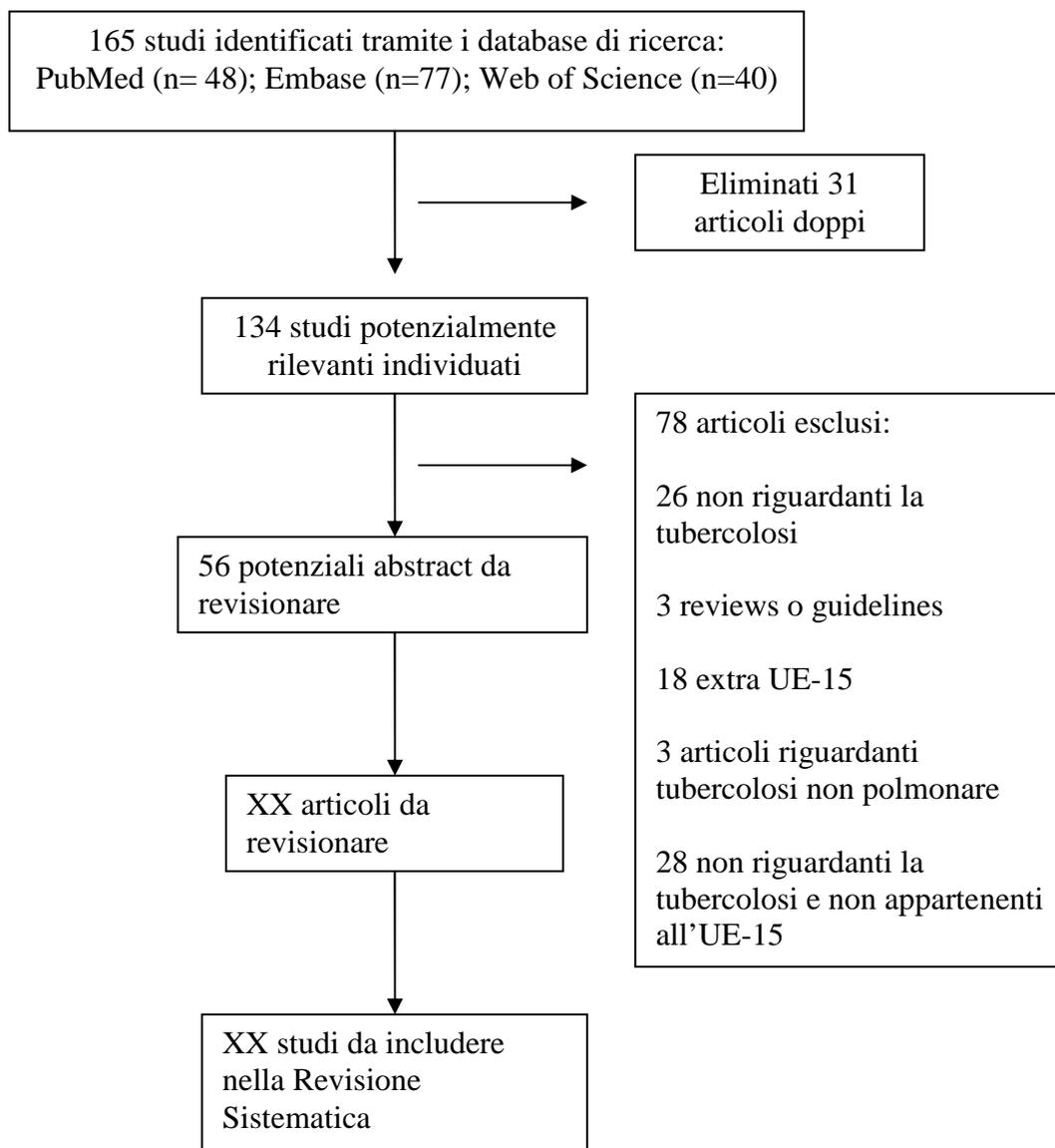


Fig. 1 Diagramma di flusso per la selezione degli studi

Successivamente, ulteriori 78 articoli sono stati eliminati poiché non appartenenti alla comunità europea (n=18), non mostravano presenza di TBC polmonare (n=26), presentavano reviews o guidelines sulla Tuberculosis (n=3) o non riguardavano la tubercolosi e contemporaneamente non appartenenti all'UE-15 (n=28).

Il diagramma sarà nuovamente aggiornato nei successivi screening degli articoli.

Al termine della selezione degli articoli avverrà l'estrazione dati dal set di studi selezionati, in base alle informazioni disponibili e come segue:

ID-Article, Anno, Autore, Rivista, Nazione	Informazioni base dell'articolo
Durata dello studio, potenza dello studio, età, sesso, randomizzazione, terapie, mortalità, morbidity	Informazioni sullo studio
Numero casi incidenti, Numero casi prevalenti, Rischio Relativo, ODDS-Ratio, Intervallo di Confidenza, P-Value, Media, Proporzione, Errore Standard, Deviazione Standard, Differenza tra Rischi	Indicatori di Occorrenza
Provenienza Geografica e Pattern di Migrazione	Informazione sulla popolazione in studio

*Tab.3.0: Diagramma di flusso per la selezione degli studi*

La checklist delle informazioni presenti in questa meta-analisi è basata sulle indicazioni PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)<sup>28</sup>.

## **Capitolo 4**

### **Discussione**

La popolazione maggiormente coinvolta dalla tubercolosi è costituita dalla classe di età più avanzata della popolazione, (maggiore rischio di riattivazione di infezioni latenti rispetto alla popolazione generale per aumentata suscettibilità, legata al progressivo peggioramento delle condizioni generali, fisiche, sociali e psicologiche e del sistema immunitario determinate dal processo di invecchiamento) e la popolazione straniera in generale, (l'immigrato è predisposto a un rischio aumentato di sviluppare la TBC sia per i maggiori tassi di incidenza nei Paesi di origine, sia per le particolari condizioni di fragilità sociale e di complessità legate al processo migratorio e alla multiculturalità).

La tubercolosi pur non rappresentando nel nostro Paese una vera emergenza sanitaria, non deve essere considerata una malattia debellata. Infatti gli immigrati provenienti da Paesi ad alta endemia tubercolare giungono nel nostro Paese senza segni di malattia, ma con infezione tubercolare latente. Fin dall'inizio degli anni '90 si è registrato un aumento dei nuovi casi di tubercolosi negli immigrati, dovuto alla stessa immigrazione, al deterioramento delle condizioni socio-economiche che costituiscono fattori favorevoli al passaggio dall'infezione latente alla malattia conclamata. La popolazione immigrata è a maggiore rischio di avere un'infezione multiresistente e una maggiore frequenza di esiti sfavorevoli del trattamento, per il numero elevato di persone che vengono perse durante il follow up.

Negli anni sono aumentati anche i casi di tubercolosi negli immigrati residenti in Italia, le cui indagini epidemiologiche hanno dimostrato che la maggior parte delle infezioni negli immigrati sono state contratte nel Paese di origine. Per quanto riguarda le forme polmonari non c'è differenza fra Italiani ed immigrati, in questi ultimi le resistenze e le forme MDR, sono nettamente più frequenti.

Le forme extra-polmonari sono più rare negli immigrati. La terapia ha effetto nei soggetti con situazione socio-economica stabile, (il trattamento viene completato in oltre il 90% dei casi, valore questo paragonabile a quello relativo agli Italiani), mentre la percentuale scende, negli immigrati senza permesso di soggiorno, al 75%.

Nell'ultimo decennio i tassi di incidenza delle notifiche di tubercolosi sono inferiori ai 10 casi per 100.000 abitanti, l'Italia è così al di sotto della soglia dei Paesi a bassa endemia, ma nonostante ciò, sono presenti notevoli differenze tra Regioni sia nei tassi di incidenza che nei tassi per classi di età e nazionalità. Questo mostra la differenza a livello territoriale delle caratteristiche della popolazione suscettibile e una scarsa considerazione del problema da parte dei Servizi e degli operatori sanitari, causando la sottonotifica di casi. Dai dati disponibili, i casi di tubercolosi si concentrano in particolare nel Centro-Nord Italia (soprattutto nelle grandi città) e per alcune Regioni e Province i valori superano il livello soglia dei 10 casi per 100.000 abitanti, quindi in queste aree c'è maggiore rischio di diffusione della tubercolosi<sup>29</sup>.

E' necessario il miglioramento della sorveglianza della tubercolosi a partire da campagne di sensibilizzazione e percorsi formativi rivolti agli operatori socio-sanitari che possono rappresentare il primo contatto di pazienti con i malati di tubercolosi; il miglioramento del trattamento dei casi e la riduzione della perdita dei pazienti durante il follow up e un maggior dialogo tra gli Enti, Servizi e operatori coinvolti nella prevenzione e nel controllo della tubercolosi per prevenire la tubercolosi e ridurre il rischio della diffusione di ceppi MDR e XDR nella popolazione generale.

## Bibliografia

1. Firetto S., Karin Ghisla M., Baroni F., Facchi E., Romanelli G., **“The ‘white plague’, a forgotten disease in Geriatrics: a case report”**, Gerontol G.; 2008; **56**: 103-108.
2. Albert Zink R., Christophe Sola, Udo Reischl, Waltraud Grabner, Nalin Rastogi, Hans Wolf, Andreas Nerlich G., **“Characterization of Mycobacterium tuberculosis Complex DNAs from Egyptian Mummies by Spoligotyping”**, Journal of Clinical Microbiology; Jan 2003; **41**(1): 359-367.
3. Keir Waddington, **“To Stamp Out “So Terrible a Malady”: Bovine Tuberculosis and Tuberculin Testing in Britain, 1890–1939”**, Med Hist.; Jan 2004; **48**(1): 29–48.
4. Madison BM., **“Application of stains in clinical microbiology”**, Biotechnic & Histochemistry; 2001;. **76**(3): 119-125.
5. Tanya Parish, Neil G. Stoker, **“Mycobacteria: Bugs and Bugbears (Two steps forward and one step back)”**, Molecular Biotechnology; 1999; **13**(3):191-200.
6. Robert Cox A., **“Quantitative relationships for specific growth rates and macromolecular compositions of Mycobacterium tuberculosis, Streptomyces coelicolor A3(2) and Escherichia coli B/r: an integrative theoretical approach”**, Microbiology; 2004; **150**: 1413–1426.
7. Stefan Niemann, Elvira Richter, Helga Dalügge-Tamm, Hejko Schlesinger, Dietrich Graupner, Bodo Königstein, Gudrun Gurath, Ulf Greinert, Sabine Rüsck-Gerdes, **“Two Cases of Mycobacterium microti-Derived Tuberculosis in HIV-Negative Immunocompetent Patients”**, Emerg Infect Dis.; Sep-Oct 2000; **6**(5): 539–542.
8. Miltgen Jean, Morillon Marc, Koeck Jean-Louis, Varnerot Anne, Briant Jean-François, Nguyen Gilbert, Verrot Denis, Bonnet Daniel et al. (2002), **“Two Cases of Pulmonary Tuberculosis Caused by Mycobacterium tuberculosis subsp. canetti”**, Emerging Infectious Diseases; 2002; **8**(11): 1350–2.

9. This official statement of the American Thoracic Society was approved by the Board of Directors, **“Diagnosis and Treatment of Disease Caused by Nontuberculous Mycobacteria”**, Am J Respir Crit Care Med.; 1997; **156**: S1–S25.
10. **Ufficio federale della Sanità Pubblica**, *“Manuale della Tuberculosis”*; Cap.2; Lega polmonare Svizzera. Maggio 2007
11. **Ufficio federale della Sanità Pubblica**, *“Manuale della Tuberculosis”*; Cap.3; Lega polmonare Svizzera. Maggio 2007
12. Eugene Cole C., Carl Cook E., **“Characterization of infectious aerosols in health care facilities: an aid to effective engineering controls and preventive strategies”**, American Journal of Infection Control; 1998; **26**(4): 453-464.
13. World Health Organization (WHO), **“Tuberculosis Fact sheet N°104 - Global and regional incidence”**, 2006.
14. Griffith D., Kerr C., **“Tuberculosis: disease of the past, disease of the present”**, J Perianesth Nurs; 1996; **11**(4): 240–5.
15. **Ufficio federale della Sanità Pubblica**, *“Manuale della Tuberculosis”*; Cap.4; Lega polmonare Svizzera. Maggio 2007
16. **Ufficio federale della Sanità Pubblica**, *“Manuale della Tuberculosis”*; Cap.6; Lega polmonare Svizzera. Maggio 2007.
17. **W.H.O.**, *“Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes”*, Geneva. 2003.
18. Dukes Hamilton C., Sterling T., Blumberg H.M., Leonard M., McAuley J., Schlossberg D., Stout J., Huitt G., **“Extensively drug-resistant tuberculosis: are we learning from history or repeating it?”**, Clinical Infectious Diseases; 2007; **45**:338–42.
19. Ministero della salute, **“Epidemiologia della tubercolosi in Italia - anni 1995-2005”**, Ministero della salute; Roma 2007.

20. **Ufficio federale della Sanità Pubblica**, “*Manuale della Tuberculosis*”; Cap.1; Lega polmonare Svizzera. Maggio 2007.
21. Stop TB Partnership, “**London tuberculosis rates now at Third World proportions**”, PR Newswire Europe Ltd.; 2002.
22. World Health Organization (WHO), “**Global Tuberculosis Control Report, 2006 - Annex 1 Profiles of high-burden countries**”; 2006.
23. **W.H.O.**, “*Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing*”, Geneva, 2007.
24. Davies PDO., Yew WW., Ganguly D., “**Smoking and tuberculosis: the epidemiological association and pathogenesis**”, *Trans R Soc Trop Med Hyg.*; 2006; **100**: 291–8.
25. Jha P., Jacob B., Gajalakshmi V., “**A nationally representative case–control study of smoking and death in India**”, *N Engl J Med.*; 2008; **358**(11): 1137–1147.
26. Restrepo BI., “**Convergence of the tuberculosis and diabetes epidemics: renewal of old acquaintances**”. *Clin Infect Dis.*; 2007; **45**: 436–8.
27. [www.medlav.unimo.it](http://www.medlav.unimo.it); Medicina del lavoro, Dipartimento di Medicina Interna; Modena e Reggio Emilia.
28. David Moher, Alessandro Liberati, Jennifer Tetzlaff, Douglas G. Altman, The PRISMA Group, “**Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement**”, *Journal of Clinical Epidemiology*; 2009; **62**: 1006-1012
29. **Ministero della salute**, “*Epidemiologia della tubercolosi in Italia: Rapporto 2008*”, Ministero della salute; Roma 2011.

***Elenco dei siti Internet in cui è stato visionato materiale:***

<http://www.epicentro.iss.it/problemi/Tubercolosi/epid.asp>

<http://www.euro.who.int/en>

<http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/communicable-diseases/tuberculosis/facts-and-figures/10-fact-sheets-on-tuberculosis-tb>

[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2010/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2010/en/index.html)

<http://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/index.html>

<http://www.medlav.unimo.it/aa/Tb2.htm>

<http://endnote.softonic.it/>

<http://www.ritme.com/it/catalogo/endnote/en.html>

[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC\\_DispForm.aspx?ID=660](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=660)

<http://www.spread.it/node/770>

## Elenco dei congressi e delle relative comunicazioni / 2010 - 2011

**“I° Convegno Scientifico (3Bi & A.S.L. BI): “Dal globale al locale, grandi pandemie e malattie infettive emergenti”**, Centro Congressi “Città Studi” - Biella, 28 Gennaio 2011

**“EUROEPI” & “XXXIV Congresso Italiano di Epidemiologia AIE”**, Firenze 06-09 Novembre 2010, (Poster con pubblicazione dell’abstract su rivista)

“Valutazione della qualità dell’assistenza sanitaria per le donne (50-70 anni) residenti nelle ASL 13 e 14 con diagnosi di carcinoma della mammella”

Marina Padoan, Daniela Ferrante, Corrado Magnani (Poster)

## Elenco pubblicazioni su riviste internazionali & italiane

**“XRCC1 and ERCC1 variants modify malignant mesothelioma risk: A case-control study”**

*Mutat Res.*, 2011 Mar 15; 708(1-2):11-22; Epub 2011 Jan 26

Betti M., Ferrante D., Padoan M., Guarrera S, Giordano M., Aspesi A., Mirabelli D., Casadio C., Betta P.G., Libener R., Guaschino R., Matullo G., Piccolini E., Magnani C., Dianzani I.

**“Valutazione della qualità dell’assistenza sanitaria per le donne (50-70 anni) residenti nelle ASL 13 e 14 con diagnosi di carcinoma della mammella”;**

Pubblicazione dell’abstract su rivista:

*Epidemiol Prev*, 2010; 34 (5-6) suppl 1:236-237

Marina Padoan, Daniela Ferrante, Corrado Magnani

**“Pooled analysis of NAT2 genotypes as risk factors for asbestos-related malignant mesothelioma”;**

*Int. J. Hyg. Environ Health*, 2009 May; 212:322-329

Betti M, Neri M, Ferrante D, Landi S, Biava A, Gemignani F, Bertolotti M, Mirabelli D, Padoan M, Ugolini D, Botta M, Bonassi S, Magnani C, Dianzani I.

## Elenco dei corsi frequentati & docenze / 2010 - 2011

Short Course per l’utilizzo del pacchetto applicativo “Meta-Analisi” in STATA: “*Meta-analysis using Stata*”, 05 Giugno 2011 - “Summer School on modern methods in Biostatistics and Epidemiology” - Parma

Corso di formazione: “Prevenzione e Protezione”, 24-25 Maggio 2011 - Novara

A.A. 2010/2011

Vincitrice dell’assegno finalizzato all’incentivazione delle attività di tutorato e delle attività integrative della didattica, della durata di 50 ore; presso l’Università del Piemonte Orientale “Amedeo Avogadro” di Novara

A.A. 2010/2011

Professore a contratto per l’insegnamento di “Statistica” (Med/01), per il Corso di Laurea Triennale in Biotecnologie; Presso l’Università del Piemonte Orientale “Amedeo Avogadro” di Novara

A.A 2009/2010

Docenza nell’ambito del Master di I livello in Data Manager dell’Università del Piemonte Orientale “Gli strumenti per la rilevazione delle informazioni: come costruirli e validarli: (*l’errore di misura, casuale e sistematico, accuratezza, precisione, concordanza tra gli osservatori*)”

## Elenco dei seminari frequentati / 2010 - 2011

1. *"Hypoxia, angiogenesis and liver fibrogenesis"*, tenuto dal Prof. Maurizio Parola (Università di Torino); Dipartimento Scienze Mediche 01 Luglio 2011
2. *"Management of high risk chronic lymphocytic leukemia"*, tenuto dal Prof. Thorsten Zenz (Department of Translational Oncology, National Center for Tumor Diseases (NCT) and DKFZ, Department of Internal Medicine V, University of Heidelberg); Dipartimento Scienze Mediche 30 Giugno 2011
3. *"Frontotemporal Dementia: trying to solve a complex disorder"*, tenuto dal Dr Jonathan D. Rohrer (MRC Dementia Research Centre Institute of Neurology University College London Queen Square, London); Dipartimento Scienze Mediche 24 Giugno 2011
4. *"Importance of pathobiology in rheumatoid arthritis pathogenesis, disease evolution and response treatment (The PEAC Project)"*, tenuto dal Prof. Costantino Pitzalis MD PhD FRCP (Professor of Experimental Medicine and Rheumatology Director Musculoskeletal Clinical Academic Unit Barts and the London NHS Trust Head of Centre for Experimental Medicine and Rheumatology William Harvey Research Institute Barts and the London School of Medicine and Dentistry Charterhouse Square, London UK); Dipartimento Scienze Mediche 24 Giugno 2011
5. *"Molecular pathogenesis and biomarkers of Parkinson's disease"*, tenuto dal Prof. Mauro Fasano (Laboratory of Biochemistry and Proteomics Dept. of Structural & Functional Biology Section of Human Biology University of Insubria Varese, Italy); Dipartimento Scienze Mediche 17 Giugno 2011
6. *"Mechanisms and Models of TDP-43 Proteinopathies"*, tenuto dal Prof. Leonard Petrucelli; Dipartimento Scienze Mediche 19 Maggio 2011
7. *"Farmacologia dell'aterosclerosi"*, tenuto dal Dr. Alberto Corsini; Dipartimento Scienze Mediche 13 Maggio 2011
8. *"Endocrine disturbances during Thyrosine Kinase Inhibitor treatment"*, tenuto dal Prof. Roberto Baldelli, (UOSD Endocrinologia Istituto Nazionale Tumori "Regina Elena"-IRCCS); Dipartimento Scienze Mediche 12 Maggio 2011
9. *"Innate Immunity and the pathogenicity of inhaled microbial particles"*, tenuto dal Dr. Henrik Wolff, (Finnish Institute of Occupational Health); Dipartimento Scienze Mediche 09 Maggio 2011
10. *"Reverse vaccination in autoimmune diseases?"*, tenuto dal Dr. Gilberto Filaci, (Università di Genova); Dipartimento Scienze Mediche 03 Maggio 2011
11. *"Liver fibrosis in children affected by NASH: how to investigate that"*, tenuto dal Dr. Valerio Nobili, (Ospedale Pediatrico del Bambino Gesù, Roma); Dipartimento Scienze Mediche 29 Aprile 2011
12. *"Workplace smoking ban: a methodological approach"*, tenuto dal Dr. Daniele Bonvini, (Università di Torino, Italia); Dipartimento Scienze Mediche 21 Aprile 2011
13. *"Metabolic syndrome: the gastroenterologist point of view"*, tenuto dalla Dr.ssa Elisabetta Bugianesi, (Università di Torino, Italia); Dipartimento Scienze Mediche 13 Aprile 2011
14. *"Ferritins: ancient proteins with novel unexpected features"*, tenuto dalla Dr.ssa Sonia Levi, (Associate Professor of Biology Vita-Salute San Raffaele University & Head, Proteomic of Iron Metabolism Unit Division of Neuroscience San Raffaele Scientific Institute Milano, Italia); Dipartimento Scienze Mediche 12 Aprile 2011

15. *"The role of the HPV E6 Oncoprotein in malignant progression "*, tenuto dal Dr. Lawrence Banks, (International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, Trieste); Dipartimento Scienze Mediche 24 Marzo 2011
16. *"Linfomi cutanei primitivi"*, tenuto dal Prof. Emilio Berti, (Istituto di Dermatologia, Università degli studi Milano- Bicocca); Dipartimento Scienze Mediche 02 Marzo 2011
17. 3 brevi seminari su argomenti immunologici tenuti dalle specializzande in pediatria; Dipartimento Scienze Mediche 01 Marzo 2011
  - 1- *"Immunità ed immunopatologia in risposta ad infezioni virali"* (dott.sse Giacomina e Lonati - Pediatria)
  - 2- *"Il cromosoma X nelle funzioni immunitarie"* (dott.sse Di Dio e Dondi - Pediatria)
  - 3- *"Mastociti: fisiologia e patologia"* (dott.sse Bonsignori e Grassino - Pediatria); Dipartimento Scienze Mediche 01 Marzo 2011
18. *"Fluorescent mesoporous nanoparticles as tracer of the endocytic and exocytic pathway"*  
&  
*"Caveolae mediates endocytosis of mesoporous nanoparticle in ovarian cancer cells"*, tenuto dal Prof.ssa Maneerat Ekkapongpisit, (PostDoc, Linea C, Laboratorio Patologia Molecolare); Dipartimento Scienze Mediche 01 Marzo 2011
19. *"Human papillomavirus infection and other risk factors for skin cancer in organ transplant recipients"*, tenuto dal Prof. J. N. Bouwes Bavinck, (Department of Dermatology, Leiden University - Olanda); Dipartimento Scienze Mediche 17 Febbraio 2011
20. *"Dal globale al locale - Che succede dottore? - Le frontiere della Medicina: Malattie del viaggiatore, Influenza, Tuberculosis, AIDS..."*, tenuto dalla Dott.ssa Luciana Capretti, giornalista Rai, moderatrice, Roberto Bettega, ex Calciatore, testimonianza personale, Dott. Giovanni Ara, ASL BI: Malattie del viaggiatore, Dott. Maurizio Barbeschi, OMS Ginevra: Influenza, Dott. Antonio Gerbase, OMS Ginevra: AIDS, Dott. Mario Raviglione, OMS Ginevra: Tuberculosis; Centro Congressi "Città Studi" - Biella, 28 Gennaio 2011
21. *"Bone and DDS: development of bioactive artificial bone with drug delivery ability"*, tenuto dal Prof. Makoto Otsuka, (Musashino University Research Institute of Pharmaceutical Sciences - Tokyo); Dipartimento Scienze Mediche 27 Gennaio 2011
22. *"Targeting lactate-fueled respiration in cancer: a new therapeutic opportunity?"*, tenuto dal Prof. Pierre Sonveaux, (Irec, Pole of Pharmacology and Therapeutics University of Louvain (UCL) Medical School Bruxelles; Dipartimento Scienze Mediche 01 Dicembre 2010
23. *"Le cellule NK: dalla biologia alla terapia di leucemie ad alto rischio"*, tenuto dal Dott. Lorenzo Moretta, (Università di Genova); Dipartimento Scienze Mediche, 29 Novembre 2010
24. *"Biomimetic mineralization and preparation of biomimetic nanoapatites"*, tenuto dal Dott. Jaime Gómez Morales (Laboratorio de Estudios Cristalográficos (LEC) Instituto Andaluz de Ciencias de la Tierra CSIC/Universidad de Granada Granada, Spain);  
*"Characterization of biomimetic nanoapatites"*, tenuto dal Dott. Jose Manuel Delgado, (Laboratorio de Estudios Cristalográficos (LEC) Instituto Andaluz de Ciencias de la Tierra CSIC/Universidad de Granada Granada, Spain); Dipartimento Scienze Mediche, 11 Novembre 2010

25. *"Epidemiologia dell'infezione tubercolare latente tra gli immigrati a Torino"*, tenuto dal Dott. Iacopo Baussano, (Statistica Medica & Epidemiologia dei Tumori e CPO-Piemonte);  
*"Mortalità cumulativa tra gli esposti ad amianto: analisi della coorte dei lavoratori dello stabilimento della Eternit"*, tenuto dalla Dott.ssa Sara Tunes, (Statistica Medica & Epidemiologia dei Tumori e CPO-Piemonte);  
*"Incidence of malignant pleural mesothelioma after occupational and household exposure to asbestos in the period 1990-2008"*, tenuto dalla Dott.ssa Daniela Ferrante, (Statistica Medica & Epidemiologia dei Tumori e CPO-Piemonte), Dipartimento Scienze Mediche, 27 Ottobre 2010
26. *"Epidemiologia dell'infezione tubercolare latente tra gli immigrati a Torino"*, tenuto dal Dott. Silvio Mercadante, (Statistica Medica & Epidemiologia dei Tumori e CPO-Piemonte); Dipartimento Scienze Mediche, 15 Ottobre 2010
27. *"Interazioni microambientali in leucemia linfatica cronica: la lezione del CD49d"*, tenuto dal Prof. Valter Gattei, (Divisione di Ematologia Clinico-Sperimentale del IRCCS, Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano); Dipartimento Scienze Mediche, 15 Ottobre 2010
28. *"Low-dose bafilomycin is cytoprotective against lysosome dysfunction, implication of an autophagy-associated therapeutic target for neurodegenerative disease"*, tenuto dal Dr. John Shacka, (University of Alabama at Birmingham, AL, USA); Dipartimento Scienze Mediche, 24 Settembre 2010
29. *"Preventing persisters: targeting epigenetic changes in cancer chemotherapy"*, tenuto dal Dott. Steven R. Ellis, (University of Louisville – Kentucky, USA); Dipartimento Scienze Mediche, 23 Settembre 2010
30. *"Le cellule staminali tumorali: dalla biologia alla clinica"*, tenuto dal Prof. Ruggero De Maria, (Istituto Superiore di Sanità); Dipartimento Scienze Mediche, 22 Settembre 2010
31. *"New aspects of cathepsin e functions in host defense mechanisms"*, tenuto dal Prof. Kenji Yamamoto, (Kyushu University - Japan); Dipartimento Scienze Mediche, 22 Settembre 2010
32. *"Prevention and cure of autochthonous mammary carcinomas in her2 transgenic mice"*, tenuto dalla Prof.ssa Federica Cavallo, (Università di Torino); Dipartimento Scienze Mediche, 17 Settembre 2010
33. *"Papillomavirus e Neoplasie Cutanee: strategie di intervento e report dei primi sei mesi di attività"*, tenuto dal Dott.ssa Elisa Zavattaro, (Università del Piemonte Orientale A. Avogadro); Dipartimento Scienze Mediche, 7 Settembre 2010
34. *"Ruolo delle micro vescicole nella comunicazione tra cellule"*, tenuto dal Prof. Giovanni Camussi, (Università di Torino); Dipartimento Scienze Mediche, 6 Settembre 2010

### **Lezioni frontali:**

#### **MODULE 2: Introduction to neurodegenerative diseases**

35. PROF. CRISTOFORO COMI

Parkinson and Alzheimer diseases: 1 April, hr 14-17

36. PROF. LUCIA CORRADO

Amyotrophic latera sclerosis: 25 march, hr 14-17

## MODULE 1: Introduction to systemic degenerative diseases

PROF. EMANUELE ALBANO

1. Introduction to systemic degenerative diseases III: 18 march, hr 14-17 – (processo riparativo)
2. Introduction to systemic degenerative diseases II: 11 march, hr 14-17 – (obesità, insulino-resistenza, diabete di Tipo2)
3. Introduction to systemic degenerative diseases I: 4 march, hr 14-17 – (aterosclerosi)

### Journal Club interni al dipartimento:

1. Venerdì 10 Settembre ore 10.30 - Alessandro Rastoldo  
*“Role of hepatitis B surface antigen in the development of hepato-cellular carcinoma: regulation of lymphoid enhancer-binding factor I”*  
&  
*“Hepatitis B virus X protein is essential for the activation of Wnt/beta-Catenin signalling in Hepatoma Cells”*
2. Venerdì 01 Ottobre 10.30 - Miriam Gaggianesi  
*“NUMB controls p53 tumour suppressor activity”*  
&  
*A Mutant-p53/Smad Complex Opposes p63 to Empower TGFb-Induced Metastasis”*
3. Venerdì 08 Ottobre ore 10.30 - Clara di Vito  
*“Role of hepatitis B surface antigen in the development of hepato-cellular carcinoma: regulation of lymphoid enhancer-binding factor I”*
4. Venerdì 22 Ottobre ore 10.30 - Matteo Zamperoni  
*“Perivascular Origin for mesenchymal Stem Cells in multiple human organs”*
5. Venerdì 29 Ottobre ore 10.30 - Alessandra Palma  
*“Thiazolidinediones enhance vascular endothelial growth factor expression and induce cell growth inhibition in non-small-cell lung cancer cells”, Yoshizaki et al.*
6. Venerdì 10 Dicembre ore 10.30 - Stefania Moia  
*“Ruolo di FFPP nel tumour tiroideo”*
7. Venerdì 17 Dicembre ore 10.30 - Roberta Veneroni  
*“Deletion of PTEN Promotes Tumorigenic Signaling, Resistance to Anoikis, and altered response to chemotherapeutic agents in human mammary epithelial cells”*
8. Venerdì 14 Gennaio ore 10.30 - Matteo Melensi  
*“The role of K-ras gene in trail induced apoptosis in pancreatic and lung cancer cells”*
9. Venerdì 28 Gennaio ore 10.30 - Rossella Crescitelli  
*“The Kruppel like zinc finger proteins ZNF224 and ZNF255: two new interactors of WT1”*
10. Venerdì 04 Febbraio ore 10.30 - dott. Abiy Demeke Woldetsadik  
*“Knock down of HIF-1 alpha in glioma cells reduces migration invitro and invasion in vivo and impairs their ability to form tumor spheres”*