



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Dipartimento Politiche Antidroga

Progetto

VULCAN 3

**Valutazione della condizione di vulnerabilità all'uso di cannabis ed allo sviluppo della dipendenza:
correlati neuroendocrini e aspetti quali-quantitativi**

Ente affidatario (Centro Collaborativo DPA)



Alma Mater Studiorum – Università di Bologna
Facoltà di Farmacia
Dipartimento di Scienze Farmaceutiche

Il Capo Dipartimento Politiche Antidroga:

Durata finanziata:
12 mesi
Budget finanziato:
€ 40.000,00

Il Direttore del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche:



Indice

- 1 Titolo del progetto
- 2 Riassunto – Sintesi
- 3 Referenti amministrativi
- 4 Problem analysis and setting
 - 4.1 Problema che si vuole risolvere
 - 4.2 Dimensionamento e rilevanza del problema
- 5 Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi
- 6 Sotto obiettivi specifici
- 7 Valore aggiunto atteso dell'intervento proposto
- 8 Premesse tecnico scientifiche (Il Razionale) dell'intervento proposto
- 9 Target (Destinatari)
- 10 Territorio ed ambienti di intervento
- 11 Sotto obiettivi e indicatori
- 12 Sotto obiettivi, Work Package e Metodi
- 13 Risk management e Risk Assessment
- 14 Organigramma generale del progetto
- 15 Governance – Assegnazione dei compiti principali
- 16 Scheduling
 - 16.1 Articolazione in fasi temporali e attività
 - 16.2 Gantt Preventivo
- 17 Agenda Reporting
- 18 Risorse e Piano Finanziario
 - 18.1 Quote di finanziamento previsto
- 19 Accreditamenti Ente Affidatario

Allegato 1: Report di Rendicontazione Finanziaria

Allegato 2: Report di Rendicontazione Tecnico-Scientifica



1 Titolo Progetto

| | |
|---|--|
| Acronimo o sigla | Progetto VulCan |
| Titolo per esteso | Valutazione della condizione di vulnerabilità all'uso di cannabis ed allo sviluppo della dipendenza: correlati neuroendocrini e aspetti quali-quantitativi |
| Ente committente | Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento Politiche Antidroga Capo del Dipartimento: Dott. Giovanni Serpelloni |
| Gruppo di coordinamento tecnico-scientifico | Direzione tecnico-scientifica: Presidenza del Consiglio dei Ministri Dipartimento Politiche Antidroga Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, Facoltà di Farmacia, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche |
| Ente affidatario | Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, Facoltà di Farmacia, Dipartimento di Scienze Farmaceutiche |
| Responsabile per l'Ente Affidatario | Prof. Maurizio Recanatini Tel 051 2099720 Fax 051 2099734 Email maurizio.recanatini@unibo.it |
| Responsabile Operativo del progetto per l'Ente Affidatario | Prof. Maria Augusta Raggi Tel 051 2099739 Cell 348 7493739 Fax 051 2099740 Email mariaaugusta.raggi@unibo.it |
| Collaborazioni previste | Ser.T. operanti sul territorio, Servizi di Salute Mentale, Polizia Stradale |



2 Riassunto – sintesi

2.0 Titolo del Progetto

Progetto VulCan - Valutazione della condizione di vulnerabilità all'uso di cannabis ed allo sviluppo della dipendenza: correlati neuroendocrini e aspetti quali-quantitativi.

2.1 Premesse

Il consumo di stupefacenti e lo stato di dipendenza da sostanze rappresentano tuttora uno dei grandi problemi irrisolti della società italiana, sia a livello sanitario, sia a livello socio-culturale, sia in campo scientifico. Quindi, ogni progresso nelle conoscenze di base sulle tossicodipendenze, ed in particolare sul consumo di Cannabis, può essere avere importanti ricadute, con applicazioni pratiche anche nella terapia dei soggetti attualmente coinvolti nella problematica. Dal punto di vista scientifico, l'accurata analisi dei livelli di sostanze d'abuso nei tessuti biologici rappresenta tuttora una sfida irrisolta. Ciò è particolarmente importante, in quanto solamente la determinazione quali-quantitativa nei fluidi biologici può costituire un riscontro oggettivo al sospetto di consumo o addirittura di dipendenza. Anche recentemente l'ISS ha condotto uno studio, da cui risulta che i cannabinoidi sono tra le sostanze d'abuso meno facilmente analizzabili con affidabilità, riportando una percentuale di falsi negativi superiore al 10%. Come ricordato, analisi errate possono avere numerose, importanti conseguenze negative sia dal punto di vista personale, sia da quello sociale e legale.

2.2 Obiettivo

Durante questo terzo anno del progetto VulCan si intende approfondire ulteriormente le tematiche affrontate durante i primi due anni. A questo fine, si prevede di sviluppare e convalidare innovativi metodi analitici ad alta affidabilità per la determinazione di sostanze d'abuso, ed in particolare di cannabinoidi e metaboliti, in diverse matrici biologiche. In questo ambito, si studieranno soprattutto le matrici alternative a sangue (plasma) ed urine, ad esempio capelli, saliva, sudore e DBS (dried blood spots, gocce di sangue essiccato). Già durante il periodo precedente del progetto, i DBS si sono rivelati una matrice promettente, in quanto forniscono le stesse informazioni del sangue, ma con maggiore praticità nel trasporto e nella conservazione, minori costi e minore invasività. Si prevede quindi di testare i DBS su un numero sempre più ampio di soggetti. È in programma inoltre la possibile introduzione di questa metodica anche a controlli "su strada" effettuati da pattuglie della Polizia Stradale, proprio per verificare "sul campo" ed in condizioni reali l'applicabilità della metodica. Saliva e sudore, invece, richiedono ancora molto studio prima di poter affermare la loro equivalenza (e quindi sostituibilità) rispetto alla matrice ematica: per questo motivo, si prevede di effettuare studi che possano contribuire ad ampliare le conoscenze e i dati a disposizione, data anche la non invasività dei prelievi di queste matrici, che le rendono particolarmente attraenti in ambito medico legale. Infine, si prevedono studi avanzati sulla matrice cheratinica (capelli, peli, unghie) per possibili applicazioni al monitoraggio del consumo cronico di cannabinoidi e di altre sostanze d'abuso.

2.3 Metodo

Come in precedenza, i metodi analitici allo studio si avvarranno di tecniche strumentali all'avanguardia ad alta sensibilità e selettività, come la cromatografia liquida con rivelazione a spettrometria di massa o con rivelazione spettrofluorimetrica. Step fondamentale nella messa a punto dei metodi è la loro convalida secondo le linee guida internazionali, allo scopo di certificarne l'affidabilità e da favorirne la più ampia applicabilità. Queste metodiche potranno quindi consentire notevoli miglioramenti nelle valutazioni scientifico/legali e, di conseguenza, per conseguire una maggiore fiducia da parte del pubblico nelle strutture preposte alla sorveglianza, alla diagnosi ed alla prevenzione/cura, in un periodo in cui le istituzioni pubbliche sono sempre più messe in discussione e criticate.

Il progetto VulCan si propone inoltre di studiare diversi parametri neurochimici e neuroormonali; in questo periodo si determineranno i livelli di neuropeptidi come l'ossitocina che, si ipotizza in questa fase, potrebbero influire sulle scelte di consumo e sullo stato di dipendenza, essendo in grado di diminuire la tolleranza e la sindrome d'astinenza conseguenti al consumo di sostanze d'abuso.

2.4 Risultato atteso

Questo complesso progetto di ricerca multidisciplinare ha una durata prevista di 3 anni. Già durante i primi due anni si sono ottenuti risultati di notevole rilevanza scientifica e promettenti per il futuro. Durante il terzo



anno, qui preso in considerazione, si svilupperanno nuove procedure e metodiche, riguardanti soprattutto le matrici alternative a sangue ed urine, come DBS, saliva, sudore e capelli. Si studieranno inoltre le possibili applicazioni di tali metodiche a studi più estesi di monitoraggio del consumo di sostanze e di identificazione di markers neuroendocrini per la vulnerabilità alla dipendenza. Parallelamente allo sviluppo dei metodi analitici si effettueranno anche studi sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, con particolare attenzione per l'ormone ossitocina.

Infine, si prevede un'intensa attività di informazione e formazione, specialmente presso i giovani, riguardante gli effetti deleteri dell'abuso di sostanze, sia per la salute personale, sia in particolare per le attività che richiedono vigilanza e concentrazione, come la guida.

Dati gli interessanti e significativi risultati ottenuti durante i primi due anni ed i riscontri nazionali ed internazionali ricevuti (come si può evincere dalle relazioni scientifiche inviate), si auspica il rinnovo del progetto per consentirne lo sviluppo e l'applicazione più complete. Poiché nel progetto è coinvolto a tempo pieno personale non strutturato ad alta qualifica professionale, sarebbe necessario provvedere al più presto al finanziamento di quote da destinare ai loro compensi, per poter consentire un adeguato supporto alle attività ed il necessario livello di continuità della ricerca.

3 Referenti amministrativi

| Referenti | Coordinate |
|---|---------------------------------|
| Per il DPA: | Tel: 06.67796413 |
| Dott.ssa Luciana Saccone | Fax: 06.67793659 |
| | Email: l.saccone@governo.it |
| Per il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche: | Tel: 051.2099705 |
| Dott.ssa Rossana Bartone | Fax: 051.2099741 |
| | Email: rossana.bartone@unibo.it |

4 Problem analysis and settings

4.1 Problema che si vuole risolvere e/o motivazione per la proposta di progetto

Durante questo terzo anno del progetto, si prenderanno in considerazione aspetti meno considerati durante gli anni precedenti, proseguendo nel contempo i filoni di studio già avviati.

Innanzitutto, si prevede di sviluppare metodiche analitiche riguardanti matrici biologiche alternative ai tradizionali sangue e urine, con particolare riguardo per matrici cheratiniche, saliva, sudore e DBS (dried blood spots). Quest'ultima matrice, il cui studio è già stato avviato durante il secondo anno del progetto, sarà trattata con particolare attenzione verso la sua applicazione pratica nei controlli "on street". Sarà comunque necessario sviluppare metodi specifici per ciascuna matrice: sia per le peculiari caratteristiche di ognuna di esse, sia per le differenti finalità che ogni determinazione persegue. Ad esempio, per evidenziare un consumo cronico è sicuramente utile la determinazione nei capelli, mentre la saliva ed il sudore possono risultare interessanti come matrici non invasive alternative alla matrice ematica.

Le metodiche analitiche utilizzeranno tecniche ad alta sensibilità e selettività, con una duplice finalità. Da una parte, serviranno per evidenziare l'assunzione di cannabinoidi ed approfondire le conoscenze in merito alle correlazioni tra i parametri farmacocinetici e modalità/tempi di assunzione, e tra l'assunzione acuta e cronica e le risultanze analitiche nelle differenti matrici. D'altra parte, saranno anche utilizzate per evidenziare le eventuali correlazioni neuroendocrine tra il consumo oggettivo di sostanze d'abuso, i livelli di principi attivi e metaboliti nei fluidi biologici e i livelli di neurotrasmettitori ed ormoni prescelti come possibili marker di abuso/predisposizione. Avere a disposizione metodiche analitiche affidabili per evidenziare l'uso di una determinata sostanza è il presupposto basilare per un'efficace attività di prevenzione e contrasto, sia nel campo dell'applicazione di sanzioni o provvedimenti disciplinari, sia nel campo delle misure sperimentali per rendere più efficaci terapie e strategie di riduzione del danno, sia nel campo della prevenzione primaria. L'applicazione dei metodi a matrici alternative renderà il lavoro analitico sicuramente più significativo, permettendo di avere una visione a tutto tondo delle caratteristiche farmacocinetiche e della distribuzione delle sostanze nei fluidi considerati, e migliorando quindi l'affidabilità dei risultati. Sarà così possibile identificare ed eliminare eventuali fattori confondenti e, nel campo degli studi neuroendocrini, anche portare



un contributo nella distinzione tra fattori epigenetici e fattori più propriamente ereditabili.

4.2 Dimensionamento e rilevanza del problema (frequenza, grado di gravità, misure epidemiologiche ecc.)

Lo studio proposto riveste una notevole utilità sotto tre punti di vista: la ricerca di base, l'applicazione alle attività di prevenzione e contrasto delle tossicodipendenze e l'attività di divulgazione e informazione. Infatti, date le amplissime dimensioni del problema "consumo di *Cannabis*" e le sue molteplici conseguenze sociali, legali, finanziarie, lavorative e sanitarie, è necessario predisporre strategie multidisciplinari e sfaccettate per affrontarlo.

La specifica problematica riguardante l'affidabilità dei test per la rilevazione dei cannabinoidi e metaboliti in tessuti biologici può sembrare molto specifica e solo apparentemente di esclusiva pertinenza tecnica. Invece, poiché la determinazione analitica è alla base di ogni decisione riguardante l'effettivo consumo (o assenza di consumo), essa investe potenzialmente un numero altissimo di persone. Se (come rilevato da un recente studio ISS) esistono percentuali significative di falsi positivi e falsi negativi nei test attualmente effettuati, risulta subito evidente che le ricadute pratiche sono numericamente molto consistenti. Inoltre, l'affidabilità dei metodi analitici è alla base anche dell'utilità ed efficacia degli studi di correlazioni neuroendocrine, che si basano appunto su determinazioni ad alta selettività e sensibilità. Come ricordato, i metodi analitici sviluppati serviranno da supporto a numerosi studi, comportamentali, neurochimici e di biologia molecolare, volti ad evidenziare le radici della vulnerabilità all'uso di *Cannabis*. Questo tipo di studi riveste la massima importanza, in quanto permette di trarre conclusioni generali e quindi di sviluppare strategie ad ampia applicabilità ed alta efficacia.

Infine, le conoscenze acquisite saranno la base per un'intensa attività formativa ed informativa verso la popolazione anche non scientifica, ed in particolar modo verso i giovani e gli studenti.

5 Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi

Finalità principali di questo terzo anno di progetto sono lo sviluppo, la convalida e l'applicazione di innovativi metodi analitici per la determinazione di cannabinoidi e loro metaboliti, nonché di altre sostanze d'abuso, in tessuti biologici alternativi a sangue ed urine. Si utilizzerà in particolare l'innovativa tecnica dei DBS, ma si testeranno anche altre matrici promettenti, che possono fornire informazioni complementari sull'abuso, come la saliva, il sudore e le matrici cheratiniche.

L'analisi delle sostanze d'interesse in matrici differenti risponde ad una duplice esigenza. Da una parte, è necessario ottenere informazioni sull'effettivo stato di intossicazione e sull'uso acuto/cronico anche in condizioni non favorevoli, in cui una matrice può non essere disponibile per motivi pratici o per motivi legali. D'altra parte, le diverse matrici possono rispondere a "quesiti" differenti, come l'esistenza di uno stato di dipendenza in alternativa a quello di intossicazione acuta.

I metodi saranno sviluppati con moderne tecniche analitiche e convalidati secondo le linee guida attualmente ritenute adeguate da organizzazioni internazionali quali FDA (Food and Drug Administration) e ICH (International Conference on Harmonization). Particolare attenzione sarà posta alle problematiche di selettività (possibili interferenze, contaminazioni da carry-over, assunzione volontaria di fattori confondenti) e di sensibilità (rivelazione a concentrazioni molto inferiori al cut-off ufficiale, possibilità di analisi anche in presenza di quantità minime di campione), in modo da massimizzare l'affidabilità delle analisi e da estenderne l'applicabilità anche a situazioni attualmente problematiche, come i controlli "su strada" da parte delle forze di Polizia.

Ci si attende come prima ricaduta dell'attività un miglioramento generale nell'attendibilità dei dati sperimentali, con ricadute anche economiche (ad esempio, nelle spese di prelievo, conservazione e stoccaggio dei campioni); pertanto, un intervento di finanziamento in questo campo è ampiamente giustificato.

Le metodiche analitiche sviluppate, assieme a quelle rese disponibili dagli studi degli anni precedenti saranno applicate anche al supporto di ricerche nel campo della vulnerabilità all'uso dei cannabinoidi. Nel terzo anno del progetto, si prevede di studiare correlazioni neuroendocrine inserendo tra le sostanze studiate anche il neuropeptide ossitocina, che sembra avere un ruolo chiave nell'inibire l'instaurarsi della dipendenza.

Una parte fondamentale del progetto è costituita dalle attività di divulgazione, formazione ed informazione. Infatti, solo la costante e puntuale trasmissione dei dati ottenuti, e più in generale delle problematiche esistenti, possono fornire alla popolazione dei "non addetti ai lavori" un quadro preciso e coerente della pericolosità della *Cannabis* e delle altre sostanze d'abuso. Anche tra gli "addetti ai lavori" del campo tecnico-scientifico, è necessario rendere sempre più oggettiva la percezione del consumo di *Cannabis* e delle sue conseguenze e peculiarità. Il progetto quindi ha anche la finalità di inserire l'argomento nel corretto contesto scientifico e sociale e di evidenziarne gli aspetti estremamente preoccupanti, cercando di contribuire nel contempo allo sviluppo di concrete possibilità di efficace prevenzione e trattamento, anche attraverso la



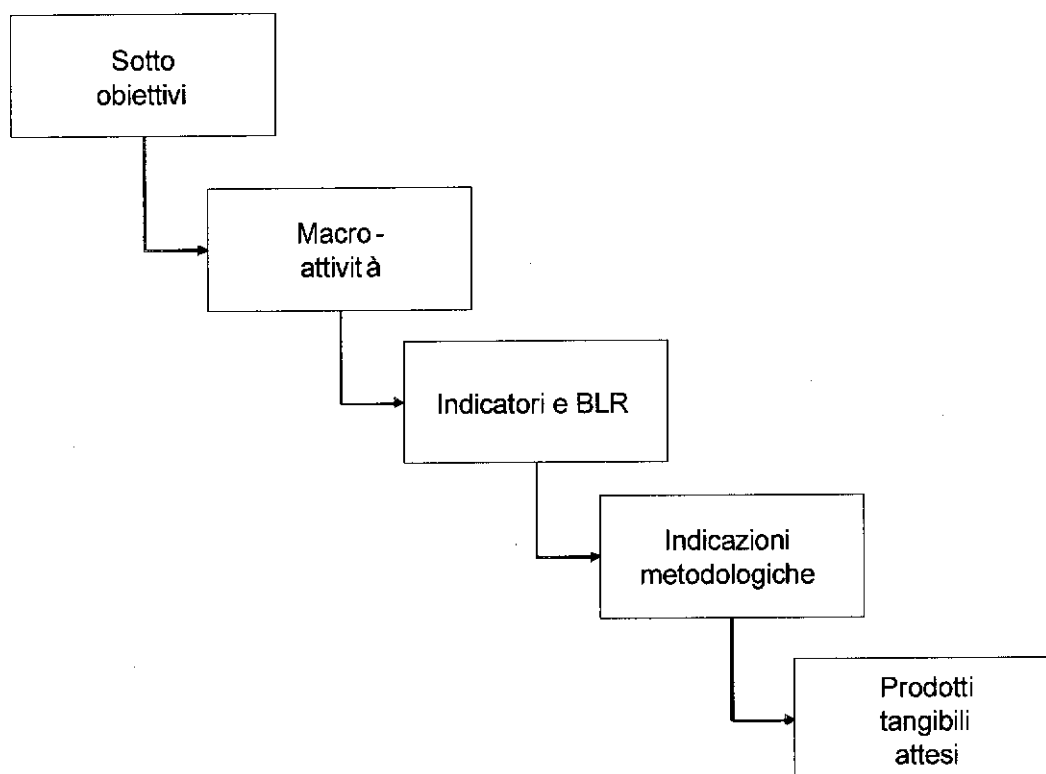
discussione delle risultanze scientifiche di questo ed altri studi.

6 Sotto obiettivi specifici

Vengono di seguito elencati i sotto obiettivi specifici, cioè i risultati attesi del progetto; in altre parole ciò che è necessario fare per realizzare l'obiettivo generale del progetto, scomponendo tale obiettivo in sotto obiettivi da raggiungere:

1. Sviluppo ed applicazione di metodi multianalita ad alta selettività su DBS, capelli, saliva e/o sudore.
2. Sviluppo ed applicazione di metodi per matrici multiple
3. Ottimizzazione ed applicazione di metodi ad alta sensibilità per il dosaggio di monoamine, ormoni e metaboliti in plasma umano

In seguito, questi sotto obiettivi vengono ulteriormente definiti nella componente operativa e chiariti, elencando una serie di specifiche e ulteriori informazioni necessarie per la loro realizzazione, utilizzando il framework logico sotto riportato.





7

Premesse tecnico scientifiche ("il razionale") dell'intervento proposto

Il prelievo ematico e quello urinario rappresentano le due modalità di gran lunga più diffuse per l'effettuazione di analisi *in vivo* con finalità di controllo e contrasto dell'uso di stupefacenti, ed anche per finalità scientifiche. L'utilizzo di queste due matrici presenta però numerosi svantaggi e/o problematiche che le rendono non ottimali a tutti gli scopi.

Pertanto, nel progetto VulCan 3 si prospetta l'uso di matrici alternative, capaci di fornire informazioni alternative e/o modalità di prelievo e conservazione più vantaggiose.

In dettaglio:

- I DBS sono equivalenti al sangue sotto quasi ogni aspetto, quindi documentano l'intossicazione recente; presentano però una molto minore invasività per il soggetto in esame e una minore pericolosità infettiva per gli operatori; necessitano di un pre-trattamento molto più semplice e veloce (potenzialmente automatizzabile), sono stabili, richiedono uno spazio minimo di stoccaggio, ed è praticamente impossibile adulterarli durante il prelievo.

- La saliva documenta anch'essa l'assunzione recente, ma la sua correlazione con il plasma è più indiretta (quindi l'equivalenza dei livelli riscontrati dev'essere verificata); il prelievo non è invasivo e le possibilità di infezione sono minime; anche l'adulterazione o sostituzione dei campioni è molto difficile.

- Le matrici cheratiniche documentano l'esposizione cronica, quindi non sono equivalenti al sangue, ma forniscono informazioni complementari. Anche queste matrici non richiedono un prelievo invasivo e non presentano pericolo infettivo. L'adulterazione è relativamente difficile ma non impossibile.

- Il sudore presenta in generale caratteristiche molto simili a quelle della saliva, ma con una composizione radicalmente differente e la conseguente necessità di metodiche di pre-trattamento specificamente sviluppate.

Per quanto riguarda gli effetti dei cannabinoidi sulle monoamine cerebrali e sui loro livelli plasmatici, rimane da accertare se questi composti possano essere considerati marker di polimorfismo genetico nello studio delle tossicodipendenze. D'altra parte, dopamina, noradrenalina e serotonina sono sicuramente coinvolte nei meccanismi della "reward cascade" e della dipendenza, e il loro studio non può prescindere da quello dei loro metaboliti (HVA, VMA, MHPG, DOPAC, HIAA) considerati come espressione del turnover delle monoamine. Inoltre, esse possono anche fungere da markers di predisposizione al consumo di sostanze d'abuso, in questo caso i cannabinoidi.

Gli ormoni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene sono anch'essi coinvolti nei meccanismi della dipendenza, ed in particolare, con l'ossitocina, in quelli dell'astinenza. Pertanto, si vuole studiare con maggiore dettaglio il possibile ruolo di questo neuropeptide nella vulnerabilità o nella resistenza alla condizione di dipendenza.

Le analisi di monoamine, neuropeptidi e metaboliti rivestono quindi un'importanza fondamentale nello studio dei fattori endofenotipici e della loro influenza comportamentale.

I risultati già raggiunti durante i primi due anni di progetto rappresentano una solida base per la prosecuzione degli studi secondo le linee guida qui illustrate, che ne rappresentano la naturale e logica conseguenza in un'ottica di continuità della ricerca.

8

Target (destinatari)

8.1 Target principale

1. Soggetti consumatori di *Cannabis*, oltre che di altre sostanze d'abuso, che fanno riferimento ai Ser.T.; si tratta di persone che fanno un uso cronico e frequente di *Cannabis* e che necessitano di assistenza a diversi livelli clinici.
2. Soggetti di cui si vuole (previo consenso informato) accertare l'uso di *Cannabis* e la sua frequenza, ad esempio nell'ambito degli accertamenti delle Commissioni Patenti di Guida, Commissioni medico-legali e Servizi di Medicina del Lavoro, Prevenzione e Protezione.

8.2 Target secondario

Operatori delle forze dell'ordine e forze armate; giovani, adolescenti, universitari, dottorandi e giovani ricercatori.



9 Territorio ed ambienti di intervento

9.1 Aree geografiche coinvolte

Il progetto ha carattere nazionale, ma vede coinvolte soprattutto l'Emilia-Romagna ed il Piemonte.

10 Valore aggiunto atteso nell'intervento proposto

Il valore aggiunto atteso del progetto può essere sintetizzato nei seguenti punti:

1. Il progetto produrrà metodiche analitiche all'avanguardia ad alta affidabilità, che dovrebbero permettere un maggior coordinamento nazionale con l'adozione di standard su tutto il territorio del paese. L'applicazione delle metodiche alle matrici alternative potrà ampliare di molto il loro campo di utilizzo e l'efficacia dei controlli.
2. Il progetto permetterà di acquisire nozioni sulla vulnerabilità al consumo di *Cannabis*, sia a livello fisiopatologico, sia a livello di rapporti tra esperienze pregresse/trasmesse e conseguenze psicofisiche.
3. Si potranno conseguire maggiori conoscenze riguardo i meccanismi molecolari e le correlazioni neuroendocrine delle dipendenze.
4. I soggetti coinvolti nel progetto saranno costantemente monitorati e riceveranno quindi un'assistenza estremamente personalizzata ed efficace.
5. I risultati del progetto saranno divulgati al pubblico, specialmente quello giovanile, consentendo una maggiore informazione e consapevolezza.

11 Sotto obiettivi e indicatori

| N° Sotto obiettivi | Indicatori | Base line result | Prodotto tangibile atteso | Note |
|--------------------|--|--|--|------|
| 1 | Sviluppo ed applicazione di metodi multianalita ad alta selettività su DBS, capelli, saliva e/o sudore | Output: 50 analisi (3 per ogni soggetto+ 5 spare) Output: 1 articolo scientifico Outcome: 50 prestazioni con alta affidabilità | Monitoraggio di 15 pazienti afferenti a Ser.T. Pubblicazione su rivista scientifica internazionale. | |
| 2 | Sviluppo ed applicazione di metodi per matrici multiple | Output: 50 analisi (3 per ogni soggetto+ 5 spare) Output: 1 articolo scientifico Outcome: 50 prestazioni con alta affidabilità | Monitoraggio di 15 pazienti afferenti a Ser.T. Pubblicazione su rivista scientifica internazionale. | |
| 3 | Ottimizzazione ed applicazione di metodi ad alta sensibilità per il dosaggio di monoamine, ormoni e metaboliti in plasma umano | Output: 50 analisi (3 per ogni soggetto+ 5 spare) Output: 1 articolo scientifico Outcome: 50 prestazioni con alta affidabilità | Monitoraggio di 15 pazienti afferenti a Ser.T. Pubblicazione su rivista scientifica internazionale. | |



12 Work package e metodi per singoli sotto obiettivi

| N° | Sotto obiettivi | Work Package (pacchetti di attività) | Metodi |
|----|--|--|---|
| | | WP 1.1 Studio della problematica analitica | 1.1 Studio del problema, sviluppo del metodo separativo su soluzioni standard. |
| | | WP 1.2 Sviluppo del metodo multianalita su soluzioni standard | 1.2 Studio delle problematiche estrattive, sviluppo di una procedura di pre-trattamento. |
| | | WP 1.3 Analisi dei risultati ottenuti | 1.3 Applicazione a campioni "bianchi" da volontari sani. |
| 1 | Sviluppo ed applicazione di metodi multianalita ad alta selettività su DBS, capelli, saliva e/o sudore | WP 1.4 Sviluppo della procedura di pre-trattamento multianalita | 1.4 Convalida del metodo secondo requisiti FDA, ICH, USP. |
| | | WP 1.5 Analisi dei risultati ottenuti | 1.5 Applicazione a campioni di pazienti Ser. T. |
| | | WP 1.6 Applicazione del metodo multianalita a matrice "bianca" | |
| | | WP 1.7 Convalida del metodo multianalita | |
| | | WP 1.8 Applicazione del metodo multianalita a pazienti Ser. T. | |
| | | WP 2.1 Studio della problematica analitica | 2.1 Studio del problema. |
| | | WP 2.2 Sviluppo del metodo multimatrice su soluzioni standard | 2.2 Studio delle problematiche estrattive, sviluppo di procedure di pre-trattamento per le matrici plasma, urina, saliva e capelli. |
| | | WP 2.3 Analisi dei risultati ottenuti | 2.3 Applicazione a campioni "bianchi" da volontari sani. |
| 2 | Sviluppo ed applicazione di metodi per matrici multiple | WP 2.4 Sviluppo della procedura di pre-trattamento multimatrice | 2.4 Convalida del metodo secondo requisiti FDA, ICH, USP. |
| | | WP 2.5 Analisi dei risultati ottenuti | 2.5 Applicazione a campioni di pazienti Ser. T. |
| | | WP 2.6 Applicazione del metodo multimatrice a matrici "bianche" | |
| | | WP 2.7 Convalida del metodo multimatrice | |
| | | WP 2.8 Applicazione del metodo multimatrice a pazienti Ser. T. | |
| | | WP 3.1 Studio della problematica analitica | 3.1 Studio dei punti critici del processo e sua ottimizzazione. |
| 3 | Ottimizzazione ed applicazione di metodi ad alta sensibilità per il dosaggio di monoamine, ormoni e metaboliti in plasma umano | WP 3.2 Ottimizzazione delle metodiche per monoamine, ormoni e metaboliti | 3.2 Applicazione a campioni "bianchi" da volontari sani. |
| | | WP 3.3 Convalida dei metodi | 3.3 Applicazione a campioni di pazienti Ser. T. |
| | | WP 3.4 Applicazione dei metodi a pazienti Ser. T. | |



13 Risk Assessment e Risk Management

Elenco sintetico delle principali "Attività o condizioni critiche" alle quali prestare particolare attenzione per garantire il corretto svolgimento del progetto.

| N° | Attività / Condizione critica | Descrizione del rischio / evento negativo possibile | Probabilità di evenienza del rischio (accadimento) | Gravità conseguenze in caso di accadimento (impatto sul progetto) | Azione preventiva prevista | Azione correttiva prevista |
|----|---|---|---|---|--|--|
| 1 | Sviluppo delle metodiche analitiche | Il metodo analitico non risulta sufficientemente sensibile / selettivo / affidabile | <input type="checkbox"/> Molto bassa <input checked="" type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta | Questa fase è essenziale, ma esistono alternative e possibilità di rielaborare le fasi dello studio | Accurata progettazione e controllo preventivo dei risultati | Scelta di metodiche alternative |
| 2 | Applicazione delle metodiche analitiche a pazienti Ser.T. | Reclutamento insufficiente, drop-out dei soggetti | <input type="checkbox"/> Molto bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input checked="" type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta | Il progetto può dare risultati interessanti anche senza l'effettuazione di questa fase | Inizio precoce del reclutamento, accordi preventivi con i soggetti | Reclutamento di nuovi soggetti, coinvolgimento di altre unità Ser.T. |

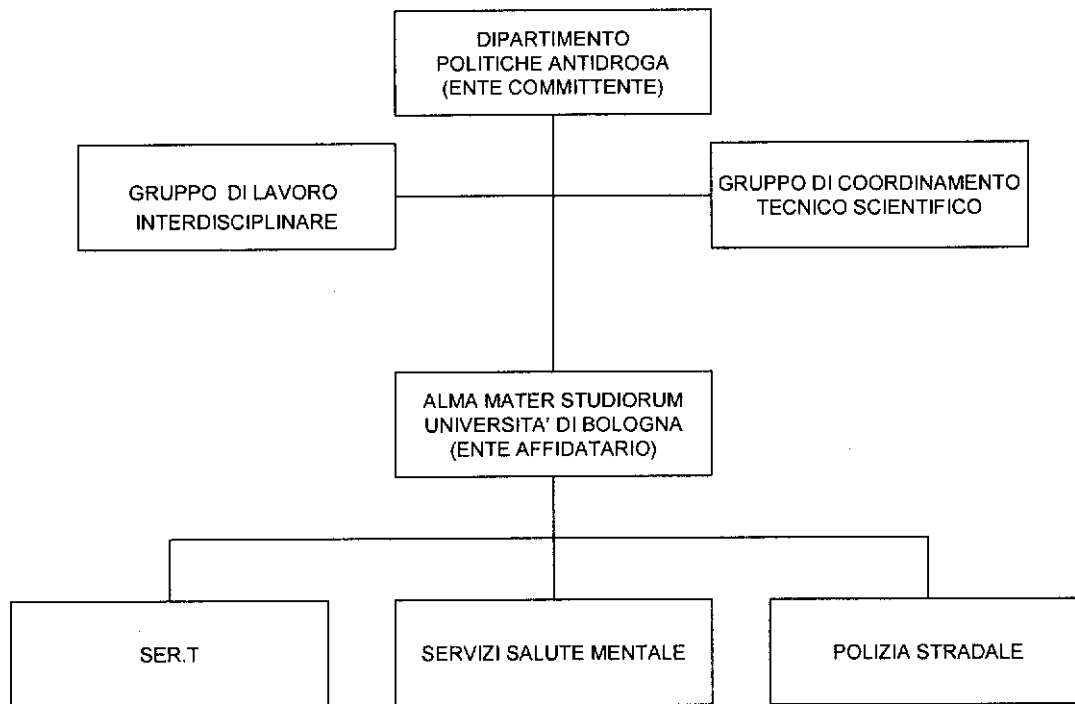


14 Organigramma generale del progetto

Viene di seguito rappresentato l'organigramma generale del progetto VulCan 3. Esso prevede due livelli: direzione e coordinamento.

Il *primo livello* di direzione è rappresentato dal Dipartimento Politiche Antidroga, della Presidenza del Consiglio dei Ministri, che si potrà avvalere di un gruppo di lavoro interdisciplinare e di un gruppo di coordinamento tecnico-scientifico per il coordinamento delle strategie di azione.

Il *secondo livello* di coordinamento operativo è rappresentato dal Dipartimento di Scienze Farmaceutiche che ha il compito di armonizzare l'implementazione della attività previste nel progetto VulCan 3.



15 Governance – assegnazione dei compiti principali

Soggetto

Compiti principali

DPA

- Ente Committente
- Coordinamento generale
- Controllo e verifica del progetto generale sia per la rendicontazione di risultato che della rendicontazione finanziaria

Gruppo di coordinamento tecnico
scientifico

- Indirizzamento delle attività di valutazione in progress ed ex post
- Fornitura di supporto tecnico al DPA
- Indicazioni sulle collaborazioni scientifiche ed operative da attivare
- Definizione del gruppo di lavoro multidisciplinare per l'espressione di proposte per l'integrazione/modificazione degli atti normativi

Ente Affidatario

- Ente Affidatario (opera sulla base delle indicazioni del G.G.C.)
- Coordinamento generale
- Realizzazione delle attività progettuali
- Rendicontazione di risultato e Rendicontazione finanziaria all'Ente Committente





16 Percorso Operativo

16.1 Articolazione in macro fasi e attività

Data di inizio prevista: 01/09/2012 (tale data potrà essere ridefinita in base al ricevimento da parte del DPA della lettera ufficiale di avvio delle attività)

Durata totale prevista: 1 anno 2 anni 3 anni

Durata totale finanziata: I annualità I e II annualità I, II e III annualità

Fine prevista delle attività finanziate (salvo proroghe): 31/08/2013 (e comunque dopo 12 mesi dall'avvio delle attività)

| | Macro Fasi | Descrizione |
|------------------------|--|--|
| Studio | WP1 Studio della problematica analitica | Questa macro fase preliminare prevede un approccio integrato alle problematiche analitiche, per affrontarle in modo organico e scientificamente corretto. In parallelo, saranno sviluppate le prime fasi, applicabili alle sostanze pure, dei metodi analitici, sia a scopo esplorativo, sia per la scelta delle tecniche e delle condizioni sperimentali più promettenti. |
| | WP2 Sviluppo del metodo multianalita su soluzioni standard | |
| | WP3 Sviluppo del metodo multimatrice su soluzioni standard | |
| Identificazione | WP1 Analisi dei risultati ottenuti | Questa macro fase è quella centrale, in cui, in base alle scelte fatte nella prima fase, si svilupperanno pienamente le metodiche e se ne verificherà l'effettiva applicabilità e idoneità in base all'applicazione prevista. |
| | WP2 Sviluppo della procedura di pre-trattamento multianalita | |
| | WP3 Sviluppo della procedura di pre-trattamento multimatrice | |
| Implementazione | WP1 Analisi dei risultati ottenuti | Dopo aver valutato criticamente i risultati ottenuti nella macro fase precedente, si provvederà ad applicare effettivamente le metodiche a campioni preliminari, eliminando le problematiche emerse nel frattempo ed eventualmente modificando l'approccio nel caso il precedente non risultasse emendabile in tempi adeguati. |
| | WP2 Applicazione del metodo multianalita a matrice "bianca" | |
| | WP3 Applicazione del metodo multimatrice a matrici "bianche" | |
| Verifica | WP1 Convalida del metodo multianalita | In questa macro fase si verificherà la rispondenza dei metodi, non solo alle necessità della ricerca in atto, ma anche alle norme e linee guida internazionali per garantire la ripetibilità ed affidabilità dei dati. |
| | WP2 Convalida del metodo multimatrice | |
| Messa a regime | WP1 Applicazione del metodo multianalita a pazienti Ser.T. | Questa macro fase prevede l'applicazione dei metodi ai campioni in esame, in modo sistematico e con la collaborazione delle strutture della sanità pubblica. In questa parte dello studio si potranno perfezionare ed applicare anche metodiche adatte al dosaggio di neurotrasmettitori ed ormoni, per ampliare il raggio d'azione della ricerca ed aumentarne il grado d'interdisciplinarietà. |
| | WP2 Applicazione del metodo multimatrice a pazienti Ser.T. | |
| | WP3 Analisi di neurotrasmettitori, ormoni e loro metaboliti su pazienti Ser.T. | |

Possibilità di Proroga: SI NO

Possibilità di Rifinanziamento: SI NO

La possibilità di proroga della durata del progetto è regolamentata dall'Accordo di Collaborazione
La possibilità di rifinanziamento è condizionata all'ottenimento di parere positivo da parte del DPA sulle attività svolte e alla disponibilità finanziaria.

16.2 GANTT preventivo

| N | Attività | Mesi | | | | | | | | | | | | |
|---|--|------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|--|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | |
| Studio | | | | | | | | | | | | | | |
| WP1 | Studio della problematica analitica | | | | | | | | | | | | | |
| WP2 | Sviluppo metodo multianalita su soluzioni standard | | | | | | | | | | | | | |
| WP3 | Sviluppo metodo multimatrice su soluzioni standard | | | | | | | | | | | | | |
| WP4 | | | | | | | | | | | | | | |
| WP5 | | | | | | | | | | | | | | |
| Realizzazione | | | | | | | | | | | | | | |
| WP1 | Analisi dei risultati ottenuti | | | | | | | | | | | | | |
| WP2 | Sviluppo della procedura di pre-trattamento multianalita | | | | | | | | | | | | | |
| WP3 | Sviluppo della procedura di pre-trattamento multimatrice | | | | | | | | | | | | | |
| WP4 | | | | | | | | | | | | | | |
| WP5 | | | | | | | | | | | | | | |
| ATTIVITÀ DI VALUTAZIONE (MILESTONES) | | | | | | | | | | | | | | |
| | R= Report | | | | | | | | | | | | | |
| REPORT DI RISULTATO | | | | | | | | | | | | | | |
| RENDICONTAZIONE FINANZIARIA | | | | | | | | | | | | | | |



16.3 Agenda Reporting

| Sigla Report | Data prevista | Tipo di rapporto |
|--------------|---------------|--|
| RR1 | Dopo 6 mesi | Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati riguardante i risultati tecnici ottenuti |
| RF1 | Dopo 6 mesi | Rendicontazione finanziaria primo semestre |
| RR2 | Dopo 12 mesi | Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati riguardante i risultati tecnici ottenuti |
| RF2 | Dopo 12 mesi | Rendicontazione finanziaria finale |

17 Risorse e piano finanziario

Il budget totale previsto per le attività di progetto è stabilito a favore dell'Ente affidatario un finanziamento omnicomprensivo di € 40.000,00 (quarantamila/00 euro) per sostenere le spese di realizzazione così come previste e riportate nel piano finanziario del progetto, ripartito secondo le seguenti quote:

| | |
|--|-------------|
| BENI E SERVIZI (Inventariabili e di consumo) | € 16.000,00 |
| FORMAZIONE | € |
| PERSONALE A CONTRATTO | € 23.000,00 |
| PUBBLICAZIONI E MATERIALI INFORMATIVI | € |
| MISSIONI | € 1.000,00 |
| RIMBORSI | € |
| CONVEGNI | € |
| SPESE DI SEGRETERIA | € |
| TOTALE | € 40.000,00 |

I riparti tra le singole voci sono indicativi
Sono esclusi finanziamenti a favore di personale dirigente di ruolo.

17.1 Quote di finanziamento previste

Il finanziamento sarà erogato con le seguenti modalità:

- I QUOTA: 50% dopo la registrazione da parte degli organi di controllo del decreto di approvazione della presente Convenzione e del relativo impegno di spesa e il ricevimento della lettera di "avvio attività"
- II QUOTA: 40% a fronte della valutazione positiva da parte del Dipartimento dei risultati raggiunti e della rendicontazione finanziaria relativa alla prima tranche del finanziamento che dovrà dimostrare l'effettiva spesa sostenuta e il completo utilizzo della stessa;
- III QUOTA: 10% dopo la presentazione della rendicontazione finale di risultato e della rendicontazione finanziaria finale e a fronte della valutazione positiva da parte del Dipartimento.



18 Accreditazioni ente affidatario

18.1 Precedenti studi e interventi dell'ente affidatario

Progetti VulCan, VulCan 2

18.2 Pubblicazioni

1. Gilberto Gerra, Amir Zaimovic, Maria Augusta Raggi, Gabriele Moi, Barbara Branchi, Mirko Moroni, Francesca Brambilla
Experimentally induced aggressiveness in heroin-dependent patients treated with buprenorphine: comparison of patients receiving methadone and healthy subjects
Psychiatry Research, 149(1-3), 201-213 (2007)
DOI: 10.1016/j.psychres.2006.02.013
2. Laura Mercolini, Roberto Mandrioli, Matteo Conti, Claudio Leonardi, Gilberto Gerra, Maria Augusta Raggi
Simultaneous determination of methadone, buprenorphine and norbuprenorphine in biological fluids for therapeutic drug monitoring purposes
Journal of Chromatography B, 847(2), 95-102 (2007)
DOI: 10.1016/j.jchromb.2006.09.035
3. Gilberto Gerra, Claudio Leonardi, Elena Cortese, Amir Zaimovic, G. Dell'Agnello, Matteo Manfredini, Lorenzo Somaini, F. Petracca, Vincenzo Caretti, Maria Addolorata Saracino, Maria Augusta Raggi, Claudia Donnini
Homovanillic acid (HVA) plasma levels inversely correlate with attention deficit-hyperactivity and childhood neglect measures in addicted patients
Journal of Neural Transmission, 114(12), 1637-1647 (2007)
DOI: 10.1007/s00702-007-0793-6
4. Laura Mercolini, Alessandro Musenga, Irene Comin, Cesare Baccini, Matteo Conti, Maria Augusta Raggi
Determination of plasma and urine levels of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and its main metabolite by liquid chromatography after solid-phase extraction
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 47(1), 156-163 (2008)
DOI: 10.1016/j.jpba.2007.12.023
5. Laura Mercolini, Roberto Mandrioli, Bruno Saladini, Matteo Conti, Cesare Baccini, Maria Augusta Raggi
Quantitative analysis of cocaine in human hair by HPLC with fluorescence detection
Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 48(2), 456-461 (2008)
DOI: 10.1016/j.jpba.2008.02.007
6. Laura Mercolini, Gilberto Gerra, Marco Consorti, Lorenzo Somaini, Maria Augusta Raggi
Fast analysis of catecholamine metabolites MHPG and VMA in human plasma by HPLC with fluorescence detection and a novel SPE procedure
Talanta, 78, 150-155 (2009)
DOI: 10.1016/j.talanta.2008.10.049
7. Gilberto Gerra, Claudio Leonardi, Elisabetta Cortese, Amir Zaimovic, G. Dell'Agnello, M. Manfredini, Lorenzo Somaini, F. Petracca, V. Caretti, Maria Augusta Raggi, Claudia Donnini
Childhood neglect and parental care perception in cocaine addicts: Relation with psychiatric symptoms and biological correlates
Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 33, 601-610 (2009)
DOI: 10.1016/j.neubiorev.2007.08.002
8. Maria Addolorata Saracino, Gilberto Gerra, Lorenzo Somaini, Marco Colombati, Maria Augusta Raggi
Chromatographic analysis of serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid and homovanillic acid in dried blood spots and platelet poor and rich plasma samples
Journal of Chromatography A, 1217, 4808-4814 (2010)
DOI: 10.1016/j.chroma.2010.05.031
9. Lorenzo Somaini, Maria Augusta Raggi, Claudia Donnini, Maria Addolorata Saracino, Matteo Manfredini, Maria Lidia Gerra, Mario Amore, Giovanni Serpelloni, Gilberto Gerra
Vulnerabilità all'abuso di sostanze psicotrope: Esperienze Infantili Avverse (EIA), polimorfismi genetici e correlati neuroendocrini
In Elementi di Neuroscienze e Dipendenze. Manuale per gli operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze, 2a Ed., a cura di Giovanni Serpelloni, Francesco Bricolo, Maurizio Gomma
Tipolitografia La Grafica - Vago di Lavagno (Verona), Giugno 2010, pp. 241-248
10. Laura Mercolini, Roberto Mandrioli, Gilberto Gerra, Maria Augusta Raggi
Analysis of cocaine and two metabolites in dried blood spots by liquid chromatography with fluorescence detection: a novel test for cocaine and alcohol intake



Journal of Chromatography A, 217, 7242-7248 (2010)
DOI: 10.1016/j.chroma.2010.09.037

11. Lorenzo Somaini, Claudia Donnini, Maria Augusta Raggi, Mario Amore, Roberto Ciccocioppo, Maria Addolorata Saracino, Marsida Kalluppi, Marco Malagoli, Maria Lidia Gerra, Gilberto Gerra
Promising medications for cocaine dependence treatment
Recent Patents on CNS Drug Discovery, 6, 146-160 (2011)
12. Lorenzo Somaini, Claudia Donnini, Matteo Manfredini, Maria Augusta Raggi, Maria Addolorata Saracino, Maria Lidia Gerra, Mario Amore, Claudio Leonardi, Giovanni Serpelloni, Gilberto Gerra
Adverse childhood experiences (ACEs), genetic polymorphisms and neurochemical correlates in experimentation with psychotropic drugs among adolescents
Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 35(8), 1771-1778 (2011)
DOI:10.1016/j.neubiorev.2010.11.008
13. Lorenzo Somaini, Maria Addolorata Saracino, Chiara Marcheselli, Silvia Zanchini, Gilberto Gerra, Maria Augusta Raggi
Combined liquid chromatography-coulometric detection and microextraction by packed sorbent for the plasma analysis of long acting opioids in heroin addicted patients
Analytica Chimica Acta, 702, 280-287 (2011)
DOI: 10.1016/j.aca.2011.06.032
14. Roberto Mandrioli, Laura Mercolini, Maria Augusta Raggi
Chiral analysis of amphetamines, methadone and metabolites in biological samples by electrodriven methods: a review
Electrophoresis, 32(19), 2629-2639 (2011)
DOI: 10.1002/elps.201000687
15. Maria Augusta Raggi, Maria Addolorata Saracino, Chiara Marcheselli, Laura Mercolini, Emanuele Morganti, Lorenzo Somaini, Gilberto Gerra, Maria Chiara Pieri
Buprenorfina nella terapia di disintossicazione da oppiacei: aspetti farmaco-tossicologici ed analitici / Buprenorphine in treating opioid dependence: pharmacological, toxicological and analytical aspects
Italian Journal on Addiction, 1 (3-4), 29-37 (2011)
16. Lorenzo Somaini, Matteo Manfredini, Mario Amore, Amir Zaimovic, Maria Augusta Raggi, Claudio Leonardi, Maria Lidia Gerra, Claudia Donnini, Gilberto Gerra
Psychobiological responses to unpleasant emotions in cannabis users
European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 262(1), 47-57 (2011)
DOI: 10.1007/s00406-011-0223-5

18.3 Partecipazione a ricerche, gruppi di lavoro ecc. (Titolo, istituzione, anno)

"Alterazioni metaboliche e neuroendocrine associate all'assunzione di sostanze psicoattive", Convenzione con la Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento Nazionale per le Politiche Antidroga (2005)

"Alterazioni metaboliche associate a disturbi comportamentali ed all'assunzione di sostanze psicoattive", Convenzione con la Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento Nazionale per le Politiche Antidroga (2006-07)

Progetto "VulCan" - Valutazione della condizione di vulnerabilità all'uso di cannabis ed allo sviluppo della dipendenza: correlati neuroendocrini e aspetti quali-quantitativi, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento Nazionale per le Politiche Antidroga (2009-10)

Progetto "VulCan 2" - Valutazione della condizione di vulnerabilità all'uso di cannabis ed allo sviluppo della dipendenza: correlati neuroendocrini e aspetti quali-quantitativi, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento Nazionale per le Politiche Antidroga (2010-11)