



PRESIDENZA DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI
Dipartimento Politiche Antidroga

Progetto

VULCAN 4

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

Centro Collaborativo DPA

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna
Scuola di Farmacia, Biotecnologie e Scienze Motorie
Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie (FaBiT)



Durata:
12 mesi
Oneri:
€ 40.000,00
Capitolo di Spesa
786



Indice

- 1 Titolo del progetto
- 2 Riassunto – Sintesi
- 3 Referenti amministrativi
- 4 Problem analysis and setting
 - 4.1 Problema che si vuole risolvere e/o motivazione per la proposta di progetto
 - 4.2 Dimensionamento e rilevanza del problema
- 5 Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi
- 6 Sotto obiettivi specifici
- 7 Premesse tecnico scientifiche (Il Razionale) dell'intervento proposto
- 8 Target (Destinatari)
- 9 Territorio ed ambienti di intervento
- 10 Valore aggiunto atteso dell'intervento proposto
- 11 Sotto obiettivi e indicatori
- 12 Sotto obiettivi, Work Package e Metodi
- 13 Risk Assessment e Risk Management
- 14 Organigramma generale del progetto
- 15 Governance – suddivisione dei compiti di concerto tra le parti
- 16 Percorso operativo
 - 16.1 Articolazione in macro fasi e attività
 - 16.2 Gantt Preventivo
 - 16.3 Agenda Reporting
- 17 Oneri e Piano Finanziario



1

Titolo Progetto

Acronimo o sigla	VulCan 4
Titolo per esteso	Valutazione della condizione di vulnerabilità all'uso di cannabis e allo sviluppo della dipendenza: correlati neuroendocrini e aspetti quali-quantitativi
Attivato da	Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento Politiche Antidroga Capo Dipartimento: Dott. Giovanni Serpelloni
Gruppo di coordinamento tecnico-scientifico	Direzione tecnico-scientifica: Presidenza del Consiglio dei Ministri Dipartimento Politiche Antidroga
Centro Collaborativo	Laboratorio di Analisi Farmaco-Tossicologica Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie (FaBiT) Scuola di Farmacia, Biotecnologie e Scienze Motorie Alma Mater Studiorum - Università di Bologna
Responsabile per il Centro Collaborativo	Prof. Maurizio Recanatini Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie (FaBiT)
Responsabile Operativo del progetto per il Centro Collaborativo	Prof. Maria Augusta Raggi Laboratorio di Analisi Farmaco-Tossicologica
Collaborazioni previste	Servizi per le Tossicodipendenze (Ser.T.), Servizi di Salute Mentale, Medicina del Lavoro, Forze dell'Ordine
Gruppo di lavoro interdisciplinare previsto	Prof. Maria Augusta Raggi Dott.ssa Laura Mercolini Prof. Paola Sacerdote Dott. Lorenzo Somaini Dott. Maria Chiara Pieri Dott. Claudio Bartoletti Dott. Giancarlo Boncompagni Dott. Saverio Francesco Violante Dott. Daniele Giocondi

2

Riassunto – Sintesi**2.0 Titolo del Progetto**

Progetto Vulcan 4. Valutazione della condizione di vulnerabilità all'uso di cannabis e allo sviluppo della dipendenza: correlati neuroendocrini e aspetti quali-quantitativi

2.1 Premesse

Il consumo di stupefacenti e la condizione di tossicodipendenza rappresentano uno dei principali problemi non ancora risolti della società moderna, a livello sanitario, sociale, culturale e scientifico. Al pari di quanto succede in Europa, in Italia la Cannabis è sempre al primo posto nella classifica dei consumi e addirittura da un'indagine condotta sulla popolazione studentesca (35 mila soggetti, 15-19 anni), in questo ultimo anno si è registrato un incremento di circa 3 punti percentuali sul numero di consumatori di tale sostanza, portandolo circa al 21%. Il progressivo aumento dell'abuso di Cannabis è causato anche dalla recente problematica della vendita e dell'acquisto di cannabinoidi online, mediante siti internet il cui numero si stima ammonti a più di 800 mila unità. Parallelamente, va rilevata l'esistenza di un nuovo mercato sempre più in espansione, quasi esclusivamente gestito via web, costituito da nuove sostanze stupefacenti, tra cui i cannabinoidi sintetici (Tecnocannabis) sono i protagonisti principali.

È evidente dunque che ogni progresso e approfondimento delle conoscenze in merito al consumo di Cannabis e Tecnocannabis, può avere importanti ricadute, con applicazioni pratiche di rilievo nella vita della collettività e in particolare di quei soggetti coinvolti direttamente, in varia maniera, nella problematica.

Dal punto di vista scientifico, l'analisi affidabile dei livelli di sostanze d'abuso in fluidi e tessuti biologici rappresenta una sfida non ancora risolta e, considerando che solo un solido approccio analitico quali-quantitativo può costituire un riscontro oggettivo al sospetto di consumo o addirittura di dipendenza, si evince l'urgenza di acquisire metodiche e procedure in grado di fornire risultati sicuri.

Recentemente l'Istituto Superiore di Sanità ha condotto uno studio a campione tra i laboratori pubblici, da cui risulta che i cannabinoidi sono tra le sostanze d'abuso analizzate con meno affidabilità, riportando una percentuale di falsi negativi superiore al 10%. Analisi errate come quelle che vengono condotte attualmente hanno ripercussioni altamente negative sia dal punto di vista personale, sia da quello sociale e legale.

2.2 Obiettivo

Nel quarto anno del progetto VulCan si intende approfondire ulteriormente le tematiche inizialmente affrontate durante i primi tre anni in materia di cannabinoidi naturali, ampliando il campo di interesse anche ai cannabinoidi di sintesi, sempre più numerosi sul mercato clandestino e sempre più diffusi tra i giovani.

A questo fine, si prevede di sviluppare e convalidare metodiche analitiche avanzate ad alta affidabilità per l'identificazione e la quantificazione di sostanze d'abuso, in particolare cannabinoidi e metaboliti, in diversi tipi di campioni biologici. In questo ambito, si studieranno soprattutto matrici alternative come capelli, peli, unghie, saliva e sudore e verranno sviluppate modalità innovative di impiego di fluidi biologici classici, come sangue e urine, in forma di DBS (Dried Blood Spots) e di DUS (Dried Urine Spots). Già durante i tre anni precedenti del progetto VulCan, i DBS si sono rivelati una strategia analitica estremamente promettente, in quanto forniscono le stesse informazioni di sangue, plasma e siero, ma con maggiore praticità di campionamento, trasporto e conservazione, minore invasività di prelievo, minor rischio biologico, abbattimento dei tempi e dei costi dell'analisi. Si prevede quindi di impiegare anche i DUI, insieme ai DBS, per continuare a sviluppare metodi atti al controllo del consumo di Cannabis, ampliando la loro applicazione anche all'identificazione e alla determinazione quantitativa di nuovi cannabinoidi di sintesi. Sarebbe auspicabile l'impiego di questi nuovi fluidi e tessuti biologici nei controlli on street effettuati dalle Forze dell'Ordine, proprio per verificare in situ e in condizioni reali i vantaggi offerti da un campionamento "in spots" anziché "in provetta". Si prevede inoltre di implementare e testare protocolli di prelievo di DBS e DUS anche per quei soggetti che si rivolgono ai Servizi di Salute Mentale, per far fronte in maniera veloce ma efficace alle sempre più frequenti condizioni di disturbo mentale e concomitante abuso di sostanze stupefacenti.

Saliva e sudore sono due tipi di campione biologico particolarmente attraenti sia per le Forze dell'Ordine, sia in ambito medico legale, data la facilità, la rapidità e la non invasività del prelievo. Nell'ambito di questo quarto anno di progetto sarà necessario continuarne uno studio approfondito per poter valutare la loro equivalenza rispetto alle matrici ematiche, per ampliare le conoscenze e i dati a disposizione.

Infine, si prevedono studi avanzati sulla matrice cheratinica (capelli, peli, unghie) per condurre un ampio monitoraggio del consumo cronico sia di cannabinoidi naturali sia sintetici. La matrice cheratinica permette di

acquisire informazioni di abitudine all'abuso, particolarmente utili nei programmi di disassuefazione implementati dai Servizi per le Tossicodipendenze (Ser.T.) e nell'ambito dei controlli di sicurezza sul luogo di lavoro effettuati dalla Medicina del Lavoro.

2.3 Metodo

I metodi analitici impiegati per lo studio si avvarranno di tecniche strumentali all'avanguardia ad alta sensibilità e selettività, come la cromatografia liquida con rivelazione a spettrometria di massa (LC-MS/MS), con rivelazione spettrofluorimetrica (HPLC-F) e di tipo elettrochimico (amperometrico o coulombometrico). Step fondamentale nella messa a punto dei metodi è la loro convalida secondo le linee guida internazionali, allo scopo di certificarne l'affidabilità e favorirne la più ampia applicabilità nei vari ambiti. Queste metodiche potranno quindi consentire notevoli miglioramenti in termini di affidabilità del dato scientifico, portando anche a una maggiore fiducia da parte del pubblico verso le strutture preposte alla sorveglianza, alla diagnosi e alla prevenzione/cura del fenomeno delle tossicodipendenze.

Anche in questo quarto anno del progetto VulCan si studieranno differenti parametri neurochimici e neuroormonali in grado di influire a vario livello sulle scelte di consumo di stupefacenti e sullo stato di dipendenza, soprattutto in riferimento alle più nuove sostanze sintetiche ancora troppo poco conosciute, ma già prepotentemente entrate nelle abitudini di abuso di giovani e giovanissimi.

2.4 Risultato atteso

Durante il quarto anno del progetto VulCan, si svilupperanno nuove procedure e metodiche analitiche basate sull'impiego di matrici biologiche innovative e alternative a sangue e urine, come DBS, DUS, saliva, sudore, capelli, peli e unghie. Tali metodi verranno utilizzati per l'analisi di cannabinoidi naturali e nuovi cannabinoidi di sintesi, insieme ai loro metaboliti. 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. Infine, si prevede un'intensa attività di informazione e formazione, specialmente presso i giovani, riguardante gli effetti tossici dell'abuso di sostanze, sia per la salute personale, sia per le attività che richiedono vigilanza e concentrazione, come la guida. Grande attenzione verrà rivolta alle nuove forme di consumo, alle nuove molecole sintetiche e al mercato clandestino parallelo generato sul web e sul deep web, dei quali i giovani e giovanissimi sono i principali utenti.

Dati gli interessanti e significativi risultati ottenuti durante i primi tre anni di questo progetto e i riscontri nazionali e internazionali ricevuti, se ne auspica il rinnovo per consentire ulteriori sviluppi e permettere applicazioni più complete e aggiornate. Sarebbe necessario provvedere al più presto al finanziamento del quarto anno di progetto VulCan per poter consentire un adeguato livello di continuità alla ricerca e provvedere al pagamento del personale non strutturato ad alta qualifica professionale coinvolto a tempo pieno nelle attività sperimentali del progetto stesso.

3

Referenti amministrativi

Referenti	Coordinate
Per il DPA:	Tel: 0667796350
Ufficio Amministrativo Contabile	Fax: 0667796843
	Email: ufficiocontabiledpa@governo.it
Per il Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie (FaBiT):	Tel: 0512099754
Giulia Minarini	Fax: 0512099741
	Email: giulia.minarini@unibo.it

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

Durante questo quarto anno di progetto VulCan si approfondiranno i filoni di ricerca avviati durante i precedenti tre anni, relativamente ai cannabinoidi naturali, e si amplieranno le ricerche ai nuovi cannabinoidi di sintesi presenti già in gran numero sul mercato clandestino.

Innanzitutto, si prevede di sviluppare metodiche analitiche riguardanti matrici biologiche alternative e innovative, con particolare riguardo per matrici cheratiniche, saliva, sudore, DBS (Dried Blood Spots) e DUS (Dried Urine Spots). Sarà necessario sviluppare metodi specifici per ciascuna matrice: sia per le peculiari caratteristiche di ognuna di esse, sia per le differenti finalità dell'analisi. Ad esempio, per evidenziare un consumo cronico è sicuramente utile la determinazione nei capelli, nei peli o nelle unghie, mentre la saliva e il sudore possono risultare promettenti come campioni alternativi alle matrici ematiche.

Le metodiche analitiche utilizzeranno tecniche strumentali ad alta sensibilità e selettività, con una duplice finalità: da un lato serviranno per evidenziare l'assunzione di cannabinoidi e approfondire le conoscenze riguardo a correlazioni tra i parametri farmacocinetici e le modalità o i tempi di assunzione, e tra l'assunzione acuta o cronica e le risultanze analitiche nelle differenti matrici. Dall'altro lato saranno anche utilizzate per evidenziare le eventuali correlazioni neuroendocrine tra il consumo oggettivo di sostanze d'abuso, i loro livelli nei fluidi biologici e le concentrazioni di neuromediatori come possibili *markers* di abuso o predisposizione. L'applicazione dei metodi a tali campioni innovativi renderà il lavoro analitico estremamente più efficace, permettendo di avere una visione globale delle caratteristiche farmacocinetiche e della distribuzione delle sostanze nei fluidi considerati, migliorando quindi l'affidabilità dei risultati.

Poter disporre di metodiche analitiche sicure per attestare l'uso di un determinato stupefacente è il presupposto basilare per un'efficace attività di prevenzione e contrasto delle tossicodipendenze, sia in termini di sanzioni o provvedimenti disciplinari, sia in termini di prevenzione e trattamento.

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:

- 1) la ricerca scientifica di base;
- 2) l'impiego delle conoscenze acquisite per attività di prevenzione e contrasto delle tossicodipendenze;
- 3) l'impegno per la divulgazione di notizie autorevoli e per l'informazione.

È necessario predisporre strategie multidisciplinari e multisfaccettate per affrontare il problema del consumo di *Cannabis* e della nuova ma già consolidata problematica dell'abuso di *Tecnocannabis*, insieme alle molteplici conseguenze sociali, legali, finanziarie, lavorative e sanitarie.

La specifica problematica riguardante l'affidabilità dei test analitici per la rilevazione di cannabinoidi e metaboliti in fluidi e tessuti biologici è alla base di ogni decisione riguardante l'effettivo consumo, o assenza di consumo, e investe un numero altissimo di persone, in particolare giovani e giovanissimi. Attualmente esistono percentuali considerevoli di falsi positivi e falsi negativi, risulta quindi 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 infatti 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 a evidenziare le radici della vulnerabilità all'uso di cannabinoidi. Questo tipo di studi riveste la massima importanza, in quanto permette di trarre conclusioni generali e quindi di sviluppare strategie ad ampia applicabilità ed efficacia elevata. Le conoscenze acquisite durante questo quarto anno di progetto saranno inoltre la base per un'intensa attività formativa e informativa verso la popolazione anche non scientifica, in particolar modo verso la popolazione studentesca.

5 Obiettivo generale dell'intervento proposto e risultati attesi

Le finalità principali di questo quarto anno di progetto sono lo sviluppo, la convalida e l'applicazione di metodi analitici d'avanguardia per l'identificazione e la quantificazione di cannabinoidi naturali e di sintesi, insieme ai loro metaboliti, in fluidi e tessuti biologici innovativi. Si utilizzerà in particolare la tecnica dei DBS e dei DUS e si testeranno matrici alternative promettenti, che possono fornire informazioni complementari sull'abuso, come la saliva, il sudore e le matrici cheratiniche (capelli, peli, unghie).

L'analisi delle sostanze d'interesse in matrici differenti risponde all'esigenza di 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 interrogativi 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 (interferenze, *carry-over*, assunzione volontaria di fattori confondenti) e di sensibilità (concentrazioni molto inferiori ai *cut-off* ufficiali, 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 *on street* da parte delle forze dell'ordine.

Ci si attende come prima ricaduta dell'attività un miglioramento generale nell'affidabilità dei dati sperimentali, eliminando falsi negativi e falsi positivi, e una consistente riduzione dei tempi necessari al conseguimento dei risultati. Inoltre si prevede un significativo abbattimento dei costi di prelievo, conservazione, stoccaggio e analisi vera e propria. Pertanto, un intervento di finanziamento in questo campo è ampiamente giustificato.

Le metodiche analitiche sviluppate, insieme a quelle prodotte dagli studi degli anni precedenti di progetto, saranno applicate anche al supporto di ricerche nel campo della vulnerabilità all'uso dei cannabinoidi.

Una parte fondamentale del progetto è costituita dalle attività di divulgazione, formazione e informazione. Infatti, solo la costante e puntuale trasmissione dei dati ottenuti, insieme alla loro interpretazione, possono fornire alla popolazione dei "non addetti ai lavori" un quadro preciso e coerente della pericolosità della *Cannabis*, della *Tecnocannabis* e delle altre sostanze d'abuso in generale. Il progetto quindi ha anche la finalità di collocare l'argomento nel corretto contesto scientifico e sociale e di evidenziarne gli aspetti estremamente preoccupanti, contribuendo allo sviluppo di concrete possibilità di prevenzione e contrasto, attraverso la discussione delle risultanze scientifiche.

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 e convalida di metodi multianalitici a sensibilità e selettività elevate per l'analisi di *Cannabis* e *Tecnocannabis*.
- 2) Applicazione delle metodiche analitiche a matrici biologiche multiple: DBS, DUI, saliva, sudore, capelli, peli e unghie.
- 3) Ottimizzazione e applicazione di metodi per il dosaggio di *markers* neuroendocrini in fluidi e tessuti biologici.

7

Premesse tecnico scientifiche (“il razionale”) dell’intervento proposto

Il prelievo ematico e quello urinario rappresentano attualmente le due modalità di gran lunga più diffuse per condurre analisi *in vivo* con finalità di controllo e contrasto dell’uso di stupefacenti. Tuttavia l’utilizzo di queste due matrici presenta però numerosi svantaggi tecnici e problematiche procedurali che le rendono non adeguate a tutti gli scopi.

In questo quarto anno di progetto VulCan si prospetta l’uso di matrici innovative e alternative a quelle classiche, basate su modalità di prelievo, trasporto e conservazione più vantaggiose, per l’analisi qualitativa di cannabinoidi naturali e di sintesi, insieme ai loro metaboliti.

In dettaglio:

- I DBS (Dried Blood Spots) sono equivalenti a sangue, plasma e siero sotto ogni aspetto, quindi documentano stati di intossicazione recente. Presentano però una minima invasività per il soggetto in esame e una minore pericolosità infettiva per gli operatori; necessitano di un pretrattamento molto più semplice e veloce (potenzialmente automatizzabile), garantiscono stabilità nel tempo, richiedono uno spazio minimo di stoccaggio, ed è praticamente impossibile adulterarli in fase di prelievo.

- I DUS (Dried Urine Spots) offrono gli stessi vantaggi tecnico/operativi dei DBS e permettono di analizzare la matrice urinaria “in spots” e non “in provetta”, velocizzando e semplificando notevolmente tutte le procedure di processazione del campione.

- Saliva e sudore hanno correlazioni con la matrice ematica ancora tutte da definire scientificamente, quindi l’equivalenza dei livelli riscontrati deve essere indagata e verificata. Il prelievo non è invasivo e l’adulterazione o sostituzione dei campioni è molto difficile.

- Le matrici cheratiniche (capelli, peli, unghie) documentano esposizioni croniche, quindi non sono equivalenti al sangue, ma forniscono informazioni complementari. Anche queste matrici non richiedono un prelievo invasivo e la loro adulterazione è virtualmente molto difficile, anche se non impossibile.

Per quanto riguarda gli effetti dei cannabinoidi sui neuromediatrici endocrini in sede centrale e a livello delle loro concentrazioni nei fluidi biologici, è necessario approfondire le conoscenze finora acquisite per accertare l’identità di quei composti che possano essere considerati *markers* di polimorfismo genetico nelle tossicodipendenze, per poi correlarli alla vulnerabilità all’uso di *Cannabis* e *Tecnocannabis* o nella resistenza alla condizione di dipendenza. Ad esempio, le monoammine come dopamina, noradrenalina, serotonina e i rispettivi metaboliti sembrano essere coinvolte nei meccanismi della *reward cascade* e della dipendenza e possono anche fungere da *markers* di predisposizione al consumo di sostanze d’abuso. Anche alcuni ormoni dell’asse ipotalamo-ipofisi-surrene sono coinvolti nei meccanismi della dipendenza o in quelli dell’astinenza.

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

8

Target (destinatari)**8.1 Target principale**

1. Soggetti consumatori di *Cannabis*, *Tecnocannabis* e altre sostanze d’abuso, che fanno riferimento ai Ser.T. o ai Centri di Salute Mentale e che necessitano di assistenza a diversi livelli clinici.

2. Soggetti di cui si vuole accertare l’uso di cannabinoidi naturali o sintetici e la loro frequenza di assunzione, ad esempio nell’ambito degli accertamenti delle commissioni patenti di guida, dei lavori delle commissioni medico-legali, o dei servizi di medicina del lavoro.

8.2 Target secondario

Operatori delle forze dell’ordine e delle forze armate; operatori dei centri di salute mentale, giovani, adolescenti, studenti delle scuole medie inferiori e superiori, studenti universitari, dottorandi e giovani ricercatori.

9

Territorio ed ambienti di intervento**9.1 Aree geografiche coinvolte**

Il progetto ha carattere nazionale, con particolare coinvolgimento della regione Emilia-Romagna.



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, per raggiungere una situazione di coordinamento generale sul territorio nazionale. L'applicazione delle metodiche a matrici innovative e alternative potrà ampliare di molto il campo di utilizzo di questi test analitici.
- 2) Lo studio permetterà di acquisire ulteriori nozioni sulla vulnerabilità al consumo di cannabinoidi naturali e nuove molecole di sintesi, 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 alla base dei vari fenomeni di tossicodipendenza.
- 4) I soggetti coinvolti nel progetto saranno costantemente monitorati e riceveranno quindi un'assistenza altamente personalizzata, quindi ottimizzata *ad hoc*.
- 5) I risultati del progetto saranno divulgati al pubblico, specialmente quello giovanile, per consentire una maggiore informazione e una più concreta consapevolezza, al fine di controllare e contrastare il fenomeno tossicodipendenza.

11 Sotto obiettivi e indicatori

N°	Sotto obiettivi	Indicatori	Base line result	Prodotto tangibile atteso
1	Sviluppo e convalida di metodi multianalisi a sensibilità e selettività elevate per l'analisi di <i>Cannabis</i> e <i>Tecnocannabis</i> .	Output: 50 analisi (3 per ogni soggetto+ 5 <i>spare</i>) Output: 1 articolo scientifico Outcome: 50 prestazioni con alta affidabilità	Sviluppo e convalida di un metodo. 20 analisi effettuate.	Monitoraggio di 15 soggetti, tra pazienti afferenti a Ser.T.e a centri di salute mentale e consumatori differenti. Pubblicazione su rivista scientifica internazionale ad alto <i>impact factor</i> .
2	Applicazione delle metodiche analitiche a matrici biologiche multiple: DBS, DUS, saliva, sudore, capelli, peli e unghie.	Output: 50 analisi (3 per ogni soggetto+ 5 <i>spare</i>) Output: 1 articolo scientifico Outcome: 50 prestazioni con alta affidabilità	Sviluppo e convalida di un metodo. 20 analisi effettuate.	Monitoraggio di 15 soggetti, tra pazienti afferenti a Ser.T.e a centri di salute mentale e consumatori differenti. Pubblicazione su rivista scientifica internazionale ad alto <i>impact factor</i> .
3	Ottimizzazione e applicazione di metodi per il dosaggio di <i>markers</i> neuroendocrini in fluidi e tessuti biologici.	Output: 50 analisi (3 per ogni soggetto+ 5 <i>spare</i>) Output: 1 articolo scientifico Outcome: 50 prestazioni con alta affidabilità	Sviluppo e convalida di un metodo. 20 analisi effettuate.	Monitoraggio di 15 soggetti, tra pazienti afferenti a Ser.T.e a centri di salute mentale e consumatori differenti. Pubblicazione su rivista scientifica internazionale ad alto <i>impact factor</i> .

12 Sotto obiettivi, Work package e metodi

N°	Sotto obiettivi	Work Package (pacchetti di attività)	Metodi
1	Sviluppo e convalida di metodi multianalita a sensibilità e selettività elevate per l'analisi di <i>Cannabis</i> e <i>Tecnocannabis</i>	WP 1.1 Studio della problematica analitica	1.1 Analisi del problema
		WP 1.2 Sviluppo del metodo multianalita su soluzioni standard	1.2 Strategie di separazione su soluzioni standard
		WP 1.3 Analisi dei risultati ottenuti su soluzioni standard	1.3 Valutazione quali-quantitativa dei dati raccolti
		WP 1.4 Messa a punto di procedure di pretrattamento multianalita	1.4 Studio delle problematiche estrattive, sviluppo di procedure di pretrattamento
		WP 1.5 Applicazione del metodo multianalita a matrice "bianca"	1.5 Applicazione a campioni "bianchi", ottenuti da volontari sani, non consumatori
		WP 1.6 Convalida del metodo multianalita	1.6 Analisi dei risultati ottenuti dalla convalida del metodo secondo requisiti FDA e ICH.
		WP 1.7 Analisi dei risultati ottenuti da campioni bianchi"	1.7 Valutazione quali-quantitativa dei dati raccolti
		WP 1.8 Applicazione del metodo multianalita a pazienti dei Ser.T., dei centri di salute mentale e a consumatori differenti	1.8 Valutazione e interpretazione dei dati ottenuti e delle correlazioni tra i vari parametri
2	Messa a punto di approcci multimatrice: applicazione delle metodiche a DBS, DUS, saliva, sudore, capelli, peli e unghie	WP 2.1 Studio della problematica analitica	2.1 Analisi del problema
		WP 2.2 Sviluppo del metodo multimatrice su soluzioni standard	2.2 Strategie di separazione su soluzioni standard
		WP 2.3 Analisi dei risultati ottenuti su soluzioni standard	2.3 Valutazione quali-quantitativa dei dati raccolti
		WP 2.4 Messa a punto di procedure di pretrattamento multimatrice	2.4 Studio delle problematiche estrattive, sviluppo di procedure di pretrattamento
		WP 2.5 Applicazione del metodo multimatrice a matrice "bianca"	2.5 Applicazione a campioni "bianchi", ottenuti da volontari sani, non consumatori
		WP 2.6 Convalida del metodo multimatrice	2.6 Analisi dei risultati ottenuti dalla convalida del metodo secondo requisiti FDA e ICH
		WP 2.7 Analisi dei risultati ottenuti da campioni bianchi"	2.7 Valutazione quali-quantitativa dei dati raccolti
		WP 2.8 Applicazione del metodo multimatrice a pazienti dei Ser.T., dei centri di salute mentale e a consumatori differenti	2.8 Valutazione e interpretazione dei dati ottenuti e delle correlazioni tra i vari parametri



3	Ottimizzazione e applicazione di metodi per il dosaggio di <i>markers</i> neuroendocrini in fluidi e tessuti biologici	WP 3.1	Studio della problematica analitica	3.1	Individuazione dei punti critici del processo
		WP 3.2	Ottimizzazione delle metodiche per l'analisi di monoammine, e ormoni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, insieme ai principali metaboliti	3.2	<i>Focus</i> sugli analiti e relativi metaboliti di maggior interesse
		WP 3.3	Convalida dei metodi su soluzioni standard e su campioni "bianchi"	3.3	Valutazione dei dati ottenuti dalla convalida dei metodi su soluzioni standard e a campioni "bianchi" di matrice simulata o ottenuti da volontari sani
		WP 3.4	Applicazione dei metodi a pazienti dei Ser.T., dei centri di salute mentale e a consumatori differenti	3.4	Valutazione e interpretazione dei dati ottenuti e delle correlazioni tra i vari parametri

13 Risk Assessment e Risk Management

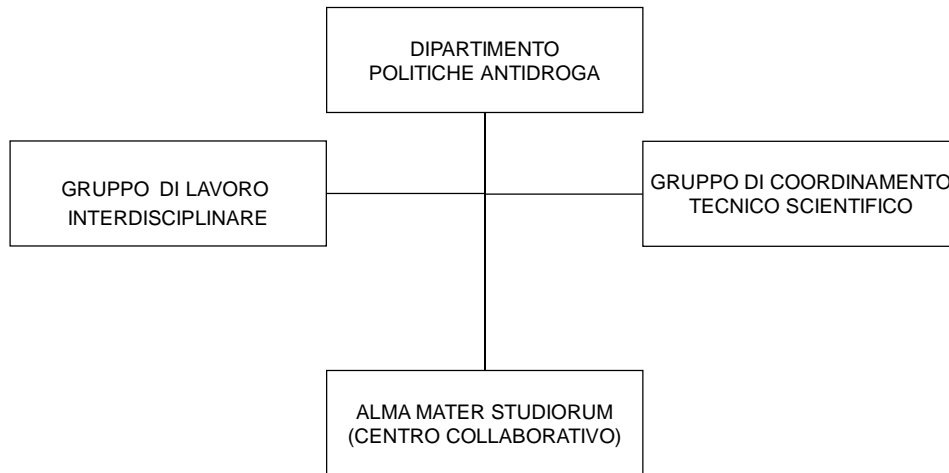
Elenco sintetico delle principali "Attività o condizioni critiche" alle quali prestare particolare attenzione per garantire il corretto svolgimento del progetto.

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	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input type="checkbox"/> Media <input checked="" type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	Accurata progettazione e controllo costante dei risultati	Scelta di metodiche alternative
2	Applicazione delle metodiche analitiche a pazienti dei Ser.T., dei centri di salute mentale o a consumatori differenti	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	<input type="checkbox"/> Molto bassa <input type="checkbox"/> Bassa <input checked="" type="checkbox"/> Media <input type="checkbox"/> Alta <input type="checkbox"/> Molto alta	Inizio precoce del reclutamento, accordi preventivi con i soggetti	Reclutamento di nuovi soggetti, coinvolgimento di diverse strutture sanitarie e non



14 Organigramma generale del progetto

Viene di seguito rappresentato l'organigramma generale del progetto VulCan 4.



**15 Governance – suddivisione dei compiti di concerto tra le parti**

Dipartimento Politiche Antidroga	Centro Collaborativo
Attività generali <ul style="list-style-type: none">▪ Coordinamento tecnico-scientifico generale del Progetto▪ Partecipazione al Gruppo di Coordinamento tecnico-scientifico per indirizzamento generale del Progetto▪ Mantenimento dei rapporti istituzionali con enti esterni ed internazionali▪ Analisi valutativa dei risultati raggiunti e della reportistica finanziaria▪ Supervisione e tutoring scientifico sulle attività di progetto (compresa l'analisi statistica dei dati)▪ Gestione operativa della comunicazione e dei media	Attività generali <ul style="list-style-type: none">▪ Coordinamento operativo del Progetto▪ Partecipazione al Gruppo di Coordinamento tecnico-scientifico per indirizzamento generale del Progetto▪ Mantenimento dei rapporti con le unità operative▪ Organizzazione degli incontri di coordinamento▪ Gestione delle collaborazioni tecnico-scientifiche finalizzate▪ Gestione amministrativa del Progetto
Attività specifiche di Progetto <ul style="list-style-type: none">▪ Progettazione e realizzazione delle pubblicazioni▪ Divulgazione dei risultati alle unità operative (ritorno informativo)	Attività specifiche di Progetto <ul style="list-style-type: none">▪ Esplicazione delle attività di ricerca del Progetto per il raggiungimento degli obiettivi secondo i WP definiti▪ Stesura della reportistica tecnico-scientifica e finanziaria

16 Percorso Operativo

16.1 Articolazione in macro fasi e attività

Data di inizio prevista: 01/01/2014

Durata totale prevista: 1 anno

Fine prevista delle attività 31/12/2014 (e comunque dopo 12 mesi dall'avvio delle attività)

Macro Fasi		Descrizione
Studio	WP1 Studio della problematica analitica	<p>Questa macro fase preliminare prevede un approccio integrato alle problematiche analitiche, per affrontarle in modo organico e scientificamente corretto.</p> <p>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.</p>
	WP2 Sviluppo del metodo multianalita su soluzioni standard	
	WP3 Sviluppo del metodo multimatrice su soluzioni standard	
Realizzazione	WP1 Analisi dei risultati ottenuti	<p>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.</p>
	WP2 Sviluppo della procedura di pretrattamento multianalita	
	WP3 Sviluppo della procedura di pretrattamento multimatrice	
Implementazione	WP1 Analisi dei risultati ottenuti	<p>Dopo aver valutato criticamente i risultati ottenuti nella macro fase precedente, si provvederà ad applicare effettivamente le metodiche a campioni "bianchi", eliminando le problematiche emerse nel frattempo ed eventualmente modificando l'approccio.</p>
	WP2 Applicazione del metodo multianalita a matrice "bianca"	
	WP3 Applicazione del metodo multimatrice a matrice "bianca"	
Verifica	WP1 Convalida del metodo multianalita	<p>In questa macro fase si verificherà la rispondenza dei metodi analitici, non solo alle necessità della ricerca in atto, ma anche alle norme e linee guida internazionali per garantire l'affidabilità dei dati forniti.</p>
	WP2 Convalida del metodo multimatrice	
Messa a regime	WP1 Applicazione del metodo multianalita a pazienti e consumatori	<p>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 e applicare anche metodiche adatte al dosaggio di neurotrasmettitori e ormoni, per ampliare il raggio d'azione della ricerca e aumentarne il grado d'interdisciplinarietà.</p>
	WP2 Applicazione del metodo multimatrice a pazienti e consumatori	
	WP3 Analisi di neurotrasmettitori, ormoni e loro metaboliti in pazienti e consumatori	



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														
Realizzazione	WP1	Analisi dei risultati ottenuti														
	WP2	Sviluppo della procedura di pretrattamento multianalita														
	WP3	Sviluppo della procedura di pretrattamento multimatrice														
Implementazione	WP1	Analisi dei risultati ottenuti														
	WP2	Applicazione del metodo multianalita a matrice "bianca"														
	WP3	Applicazione metodo multimatrice a matrice "bianca"														
ATTIVITÀ DI VALUTAZIONE (MILESTONES)		R= Report														
REPORT DI RISULTATO									RR1				RR2			RR3
RENDICONTAZIONE FINANZIARIA									RF1				RF2			RF3



Verifica	WP1	Convalida del metodo multianalita												
	WP2	Convalida del metodo multimatrice												

Messa a regime	WP1	Applicazione del metodo multianalita a pazienti e consumatori												
	WP2	Applicazione del metodo multimatrice a pazienti e consumatori												
	WP3	Analisi neurotrasmettitori, ormoni e loro metaboliti in pazienti e consumatori												

	ATTIVITÀ DI VALUTAZIONE (MILESTONES)	R= Report													
	REPORT DI RISULTATO						RR1					RR2			RR3
	RENDICONTAZIONE FINANZIARIA						RF1					RF2			RF3

16.3 Agenda Reporting

Sigla Report	Data prevista	Tipo di rapporto
RR1	Al completo utilizzo del 50% dell'importo	Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF1	Al completo utilizzo del 50% dell'importo	Rendicontazione finanziaria in progress
RR2	Al completo utilizzo del 40% dell'importo	Report in progress, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati, riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF2	Al completo utilizzo del 40% dell'importo	Rendicontazione finanziaria in progress
RR3	A fine progetto	Report finale, dettagliato, sulla base degli obiettivi e degli indicatori pre-dichiarati, riguardante i risultati tecnici ottenuti
RF3	A fine progetto	Rendicontazione finanziaria finale

17 Oneri e piano finanziario

Gli oneri finanziari previsti a carico della Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento Politiche Antidroga per sostenere le spese di realizzazione delle attività progettuali sono pari ad € 40.000,00 e vengono così ripartiti:

BENI E SERVIZI (Inventariabili e di consumo)	€ 13.000.00
FORMAZIONE	€ 1.000.00
PERSONALE A CONTRATTO	€ 23.000.00
PUBBLICAZIONI E MATERIALI INFORMATIVI	€ 1.000.00
MISSIONI	€ 2.000.00
TOTALE	€ 40.000.00

I riparti tra le singole voci sono indicativi