

## ***Vaccini: dall'identificazione del microrganismo alla commercializzazione. Quanto tempo ci vuole?***

*Elisa Terracciano\**, *Fabiana Amadori\**, *Laura Zaratti\*\**, *Elisabetta Franco\*\**

\*Scuola di Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva, Tor Vergata Università degli Studi di Roma

\*\*Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Tor Vergata Università degli Studi di Roma

**Parole chiave:** Nuovi vaccini, Tempistiche, COVID, Pandemia.

**Riassunto:** Lo sviluppo di un vaccino parte dalla conoscenza del microrganismo responsabile della patologia che si vuole fronteggiare. Le tempistiche che seguono dipendono dalla tipologia di vaccino che si intende sviluppare e dalla necessità della sua immissione in commercio. Alcune tappe possono essere accelerate tramite schemi codificati così i tempi di realizzazione, autorizzazione ed immissione in commercio dei nuovi vaccini possono essere abbreviati in casi particolari. Non trascurare i vaccini già in uso rimane fondamentale nella prevenzione di nuove e vecchie epidemie.

**Vaccines: from the identification of the microorganism to marketing. How long does it take?**

**Key words:** New vaccines, Timing, COVID, Pandemics.

**Abstract:** The development of a vaccine, particularly one that can help against the recent pandemic, is a topic that has recently attracted public opinion. More than ninety vaccines are currently being developed against Sars-Cov2 by universities and companies around the world. They are protein-based vaccines, viral vector vaccines, DNA or RNA vaccines and inactivated or attenuated viral vaccines. The development of a vaccine starts from the identification and characterization of the microorganism that causes the disease. The second step is the preclinical phase. Then, there is the phase of clinical experimentation, which allows to study the posology, efficacy and safety of the vaccine, on an increasingly larger sample. In the European Union, vaccines are authorized through two procedures (EU and national) based on the quality, safety and efficacy requirements defined by the European and international guidelines. Timing of realization, authorization and marketing of new vaccines can be shortened in cases of particular need, through an accelerated evaluation known as "Priority Medicines". In this period, it is crucial not to neglect current vaccinations. In fact, during the pandemic period, many countries postponed vaccination campaigns against many vaccine-preventable diseases, causing a marked decrease in routine immunizations in childhood.

### **Quando avremo il vaccino contro il Sars-Cov2?**

È certamente tra le domande più frequenti che ci si pone in questo periodo in cui il mondo è in balia della pandemia di infezioni (COVID-19) causate dal nuovo coronavirus (Sars-Cov2). Le tendenze individuate da un motore di ricerca tra i più popolari (Google) mostrano come, prendendo in considerazione un intervallo di tempo che va dai giorni dei primi casi di Wuhan in Cina (metà novembre 2019) fino ad oggi (inizio giugno 2020), in Italia l'interesse nei confronti del coronavirus sia stato molto basso fino al mese di gennaio; è cresciuto poi rapidamente negli ultimi giorni di febbraio per raggiungere il picco il 23, giorno in cui Codogno veniva dichiarato zona rossa, e un secondo picco il 9 marzo, primo giorno di lockdown nazionale (1). Il terzo picco riscontrato nelle ricerche invece si è verificato nel mese di aprile, non in coincidenza di provvedimenti governativi ma il giorno in cui i media hanno diffuso la notizia dell'inizio dei test accelerati del prototipo di vaccino su volontari sani (2). A livello mondiale il picco di interesse analizzato sullo stesso periodo è arrivato tre-quattro giorni dopo l'inizio del lockdown italiano. Analizzando il trend relativo ad una query associata: "vaccino", i risultati presentano picchi sovrapponibili oltre ad un interesse generalizzato spalmato sui mesi di aprile e maggio. Il tema dello sviluppo di un vaccino, in particolare uno che potesse aiutare a fronteggiare la recente pandemia, ha attratto recentemente l'opinione pubblica. I risultati che Google restituisce con la ricerca "vaccino contro" sono 120 volte maggiori nel caso del coronavirus rispetto alla varicella, per non fare il paragone con i rotavirus che sono di ben 400 volte inferiori. Sebbene meno attraenti e meno ricercati, almeno online, questi e molti altri vaccini hanno affrontato un iter analogo a quello che nei mesi correnti sta portando alla produzione del vaccino contro il Sars-Cov2.

### **Lo sviluppo di un vaccino**

Lo sviluppo di un vaccino parte dall'identificazione del microrganismo responsabile della patologia che si vuole fronteggiare. Questo primo passaggio di conoscenza del microrganismo può richiedere tempi variabili. Nel caso del più recente coronavirus il 9 gennaio 2020 il China Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ha identificato il 2019-nCoV classificato poi dall'International Committee on Taxonomy of Viruses con il nome di SARS-CoV-2 (3). In Italia il virus è stato isolato nel mese di febbraio (4) e il 2 marzo è stato comunicato il sequenziamento degli interi genomi dei virus isolati da un paziente cinese e da uno lombardo (5). L'identificazione del microrganismo e il sequenziamento del genoma, fasi fondamentali nella conoscenza del microrganismo, sono avvenute

dunque entro pochi mesi dalla definizione del primo caso (17 novembre 2019). Ad esempio, in tempi ben più lontani, l'agente causale della tubercolosi fu identificato e descritto nel 1882 da Robert Koch, sebbene la specifica malattia fosse stata identificata già nel 1820 (6). In questo caso, complice l'evidente disparità di mezzi, sono stati quindi necessari più di sessant'anni per identificare un microrganismo.

Una volta superato lo step conoscitivo si procede al secondo passaggio nello sviluppo del vaccino, noto come fase pre-clinica, che prevede studi in vitro. L'obiettivo di questa fase è quello di determinare componenti qualitative e quantitative che consentano di definire il meccanismo d'azione e di chiarire il profilo tossicologico, l'efficacia e la sicurezza.

A questo punto il vaccino entra nella fase di sperimentazione clinica, che a sua volta si divide in quattro step: i primi tre precedono l'autorizzazione all'immissione in commercio e consentono di studiare la posologia, l'efficacia e la sicurezza, aumentando progressivamente la popolazione trattata; l'ultimo è lo step post-autorizzativo, che, condotto dopo la commercializzazione, permette di studiare ancora l'efficacia e la sicurezza del vaccino, ma nelle condizioni reali di utilizzo, ovvero sulla popolazione generale. La fase quattro permette anche di valutarne l'utilizzo in particolari sottogruppi di popolazioni e condizioni patologiche e il rapporto costo-beneficio rispetto alla malattia e/o ad altri vaccini.

### **Il quadro autorizzativo**

Nell'Unione Europea (UE) i vaccini sono autorizzati in base ai requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia definiti dalle linee guida europee e internazionali per tutti i medicinali. I dati scientifici presentati dalle aziende farmaceutiche vengono sottoposti ad una approfondita valutazione da parte delle autorità competenti: se la qualità, la sicurezza o l'efficacia non risultano adeguate o sufficienti, l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) è rifiutata, con conseguente divieto di commercializzare in tutta l'Unione Europea il vaccino interessato. L'AIC, oltre alle indicazioni terapeutiche, alle controindicazioni, alle reazioni avverse e alla posologia, deve contenere i risultati: delle prove farmaceutiche (chimico-fisiche, biologiche o microbiologiche); delle prove pre-cliniche (tossicologiche e farmacologiche); delle sperimentazioni cliniche (7). Per garantire che una volta commercializzati i prodotti vengano fabbricati solo da chi autorizzato, ci sono autorità competenti che si occupano delle autorizzazioni alla fabbricazione e delle ispezioni (8). Per l'AIC di un vaccino esistono due procedure: quella comunitaria (decentrata o centralizzata) e quella nazionale. La procedura nazionale (quando l'autorizzazione prevede il coinvolgimento di un solo Paese) e quella

comunitaria decentrata (quando uno Stato Membro agisce come Stato referente per l'autorizzazione) sono regolamentate dal Decreto Legislativo 219/2006. In caso di procedura comunitaria centralizzata è previsto, invece, il coinvolgimento di tutti i Paesi Membri coordinati dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agencia Europea dei Medicinali (EMA), ai sensi del Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio dell'Unione Europea (9). La procedura centralizzata è obbligatoria, ad esempio, per i vaccini biotecnologici (come quelli a DNA ricombinante). In Italia nessun medicinale può essere immesso in commercio sul territorio nazionale senza aver ottenuto un'autorizzazione dell'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) o un'autorizzazione comunitaria centralizzata.

Cronoprogramma o sfera di cristallo? Tempi diversi per tipologie diverse

Alla luce di quanto fin qui esposto, si può tentare una stima delle tempistiche per la produzione di un vaccino. Per l'identificazione del microrganismo i tempi sono chiaramente non noti e molto variabili. Per l'AIC le tempistiche sono invece note e poco variabili: infatti sappiamo che la durata dell'analisi dei dati scientifici della pratica di richiesta di autorizzazione alla commercializzazione deve essere di almeno 80 giorni, mentre l'EMA provvede a rilasciare il parere del comitato per l'AIC entro i 210 giorni successivi al ricevimento di una domanda valida (9). Pertanto, il tempo necessario allo sviluppo di un vaccino dipende chiaramente dalla tipologia di vaccino che, oltre a modificare in parte l'iter autorizzativo, richiede tempistiche differenti di produzione. Contro Sars-Cov2 sono attualmente in fase di sviluppo oltre 100 vaccini, da parte di Università e aziende di tutto il mondo (10). Tutti mirano ad esporre il ricevente ad un antigene che possa elicitare una risposta immunitaria senza tuttavia causare la malattia.

Molti gruppi di lavoro stanno sviluppando vaccini proteici. La maggior parte si concentra su vaccini composti da subunità proteiche e in particolare sulle spike protein o sui receptor binding domains. Appartengono a questa categoria alcuni vaccini abitualmente in uso. Ne è un esempio familiare una delle tipologie di vaccino anti-influenzale che contiene antigeni di superficie Emoagglutinina e Neuroaminidasi. Anche tossine inattivate possono fungere da antigene, ne sono esempio il vaccino antitetanico e antidifterico. La storia di quest'ultimo ha bruciato le tappe per rapidità considerando gli anni in cui è iniziata. Nel 1890 veniva identificato il *Corynebacterium* responsabile della difterite, l'anno successivo veniva usato il "vaccino" sul primo volontario malato e nel 1892 Behring (tra l'altro primo Nobel per la medicina) firmava un accordo con una ditta per la produzione su larga scala (11). I vaccini proteici possono richiedere l'utilizzo di adiuvanti e l'industria si sta organizzando in questo senso (12).

Altri gruppi di lavoro si stanno concentrando, invece, sulle particelle simil-virali (VLP), gusci che, pur mimando il virus, non sono infettivi per mancanza di materiale genetico. Questi vaccini stimolano una forte risposta immunitaria, ma non sono di semplice realizzazione. Un vaccino attualmente in uso realizzato con questa modalità è il vaccino anti HPV (13).

Altri gruppi di lavoro stanno utilizzando vettori virali. Il nuovo vaccino approvato contro Ebola è un esempio di vaccino con vettore virale replicante (14). Invece non c'è al momento nessun vaccino autorizzato che usi vettori virali non replicanti.

Altri stanno cercando di produrre vaccini a base di DNA o RNA, questi non implicano la produzione del virus ma solo del materiale genetico. Non ci sono attualmente vaccini autorizzati che utilizzino questa tecnologia. E questa categoria, come già detto, necessita obbligatoriamente di una AIC comunitaria centralizzata.

Infine, altri tipi di vaccini in fase di sviluppo sono quelli con virus inattivato o attenuato, che vengono ottenuti attraverso passaggi in colture cellulari e sono attualmente in uso contro altre malattie: ne sono un esempio l'anti morbillo parotite rosolia, e l'anti polio. Un prototipo dei vaccini con microrganismi attenuati è il vaccino antitubercolare che fu ottenuto attenuando il *Mycobacterium bovis* (da cui deriva il Bacillo di Calmette e Guerin) attraverso duecentotrenta passaggi su terreni glicerinati di patata biliata nel corso di undici anni (1908-1919). Tali tipi di vaccini richiedono estesi test di sicurezza (15).

### **Accelerare è possibile...**

I tempi di realizzazione, autorizzazione ed immissione in commercio dei nuovi vaccini sono dunque parzialmente codificati e, sebbene non possano garantire una risposta istantanea, possono essere abbreviati in casi di particolare necessità, come durante una pandemia. Infatti, per far fronte ad esigenze mediche non soddisfatte nel caso di medicinali promettenti (sulla base di dati clinici precoci) l'EMA permette di accedere volontariamente ad un dialogo precoce per ottimizzare la valutazione ed accelerare i piani di sviluppo, in modo che i pazienti possano avere accesso il prima possibile a questi medicinali. Questa valutazione accelerata si chiama PRIME "priority medicines" e mira a migliorare i progetti di studi clinici in modo che i dati generati siano adatti a valutare una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (16). La valutazione accelerata permette di ridurre i tempi del CHMP nel caso in cui il prodotto sia un'innovazione terapeutica di grande interesse per la Salute Pubblica. Dai 210 giorni classici si possono ridurre le tempistiche a 150 giorni.

I prodotti possono essere dichiarati idonei a PRIME già durante la fase di sviluppo clinico. Oltre al CHMP possono essere coinvolti anche il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) e il Comitato per le Terapie Avanzate (CAT). Esempi di vaccini recentemente supportati dallo schema PRIME sono stati: quello contro Ebola Zaire Virus che ha ricevuto l'AIC condizionale in tutta l'UE a novembre 2019, un candidato vaccino VLP contro chikungunya nel settembre 2019, nello stesso anno un vaccino contro il virus Zika ed un vaccino contro *Mycobacterium tuberculosis* in neonati, adolescenti e adulti nel giugno 2018 (17).

Un'altra possibilità di accelerare i tempi si offre nel caso di pandemia influenzale. La finalità è quella di consentire lo sviluppo e l'autorizzazione di vaccini per la preparazione alla pandemia che possono essere autorizzati ma non commercializzati prima che questa si verifichi. In questa particolare circostanza l'EMA offre un tipo specifico di AIC. Avendo i comitati scientifici dell'EMA già valutato la sicurezza e l'efficacia del vaccino con altri potenziali ceppi pandemici, l'autorizzazione può essere molto rapida. In Europa sono disponibili quattro vaccini di questo tipo. Normalmente contengono un ceppo di virus dell'influenza aviaria. In caso di pandemia, una volta identificato il ceppo che ne è responsabile, il produttore lo può includere nel vaccino autorizzato per la preparazione alla pandemia e richiedere l'autorizzazione come vaccino finale.

Sempre in caso di pandemia influenzale può essere attivata anche una "procedura di emergenza" che consente l'approvazione accelerata di un nuovo vaccino. L'EMA in questo caso restringe i tempi di valutazione dai canonici 210 a 70 giorni. Tuttavia, rimane una procedura più lenta di quella prevista per i vaccini per la preparazione alla pandemia.

Esiste anche una procedura che consente di sostituire i ceppi virali stagionali con il ceppo pandemico e modificare così i vaccini autorizzati per l'uso contro l'influenza stagionale (18).

### **... ma a volte non basta**

Le tecnologie attuali non erano disponibili quando oramai circa venti anni fa si scoprì la Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Originata dalla provincia cinese del Guangdong si diffuse in trenta paesi causando circa 8500 contagi (19). Tuttavia, dopo cinque mesi, la riduzione dei casi era drastica. Il primo vaccino sperimentale in quella occasione richiese più di un anno per essere approntato e quando, a dicembre del 2004 a Pechino, i test iniziarono, la malattia non era più una minaccia. Un'altra malattia causata da un coronavirus a circa dieci anni di distanza è stata la Middle East Respiratory Syndrome (MERS), con circa 2500

casi ed un altissimo tasso di letalità. Sebbene i tempi per il sequenziamento fossero stati più rapidi rispetto alla SARS, il vaccino richiese comunque molto tempo.

### **Aspettando i nuovi non possiamo permetterci di trascurare i vecchi**

In uno studio del 2007 il CDC, basandosi sulle evidenze generate dall'analisi della letteratura relativa a 135 casi pediatrici, riportava come nei bambini con meno di 12 anni la SARS avesse decorso clinico ed outcome più favorevoli (20). Una review del 2019 condotta su 31 casi pediatrici sottolineava come anche nel caso della MERS la sintomatologia nei bambini risultasse più frequentemente sfumata (21). Analogamente, in una lettera all'editore scritta prevalentemente da autori del Children's Hospital di Wuhan e pubblicata recentemente si afferma che dei 171 casi di infezione pediatrica la maggior parte sembra avere un decorso clinico più lieve e le infezioni asintomatiche non sono rare (22). I meccanismi alla base della buona capacità di reazione dei bambini alle patologie causate dai coronavirus non sono ancora chiari. Tuttavia, le vaccinazioni secondo i calendari vaccinali in uso nelle diverse realtà nazionali rimangono di fondamentale importanza per proteggere i bambini e per stimolare il loro sistema immunitario in modo più o meno specifico.

Purtroppo per diverse ragioni nel periodo della pandemia molti paesi hanno rinviato campagne di vaccinazione contro poliomielite, meningite, febbre gialla, tifo, colera, tetano e morbillo, parotite e rosolia. I dati raccolti da Unicef, World Health Organization (WHO) e Gavi, la Vaccine Alliance, stimano che almeno 80 milioni di bambini di età inferiore a 1 anno potrebbero non ricevere le vaccinazioni di routine a causa della recente pandemia (23). Augurandosi che la pandemia da Sars-Cov2 cessi prima dell'arrivo in commercio di un vaccino sicuro ed efficace, speriamo anche che l'attuale calo delle coperture vaccinali non porti a fronteggiare nuove vecchie epidemie.

### **Bibliografia**

1. Google Trends <https://trends.google.it/trends/explore?q=covid%2019%20vaccino&date=2019-11-17%202020-05-25&geo=IT>
2. Ministero della Salute. Vaccino anti Covid-19, partirà a fine aprile la sperimentazione sull'uomo. [http://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4464](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4464) ultimo accesso 14/04/2020



3. International Committee on Taxonomy of Viruses ICTV. <https://talk.ictvonline.org/>
4. Ministero della Salute. Isolata la sequenza del coronavirus nei laboratori dello Spallanzani, soddisfazione del ministro Speranza. [http://www.salute.gov.it/portale/news/p3\\_2\\_1\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4040](http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=4040)
5. Istituto Superiore di Sanità. CS n°14/2020 [https://www.iss.it/primo-piano/-/asset\\_publisher/o4oGR9qmvUz9/content/id/5280402](https://www.iss.it/primo-piano/-/asset_publisher/o4oGR9qmvUz9/content/id/5280402)
6. Müller. Zur Pathogenie der Impetigines. Estratto da una lettera all'editore. Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin. 1839, page 82.
7. Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219 "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE". Titolo III Immissione In Commercio, Capo I Art. 6. Estensione ed effetti dell'autorizzazione <https://www.camera.it/parlam/leggi/deleghe/06219dl.htm>
8. Gazzetta Ufficiale. [https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie\\_generale/caricaArticolo?art.progressivo=0&art.idArticolo=1&art.versione=1&art.codiceRedazionale=094A4190&art.dataPubblicazioneGazzetta=1994-06-28&art.idGruppo=3&art.idSottoArticolo1=10&art.idSottoArticolo=1&art.flagTipoArticolo=1](https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaArticolo?art.progressivo=0&art.idArticolo=1&art.versione=1&art.codiceRedazionale=094A4190&art.dataPubblicazioneGazzetta=1994-06-28&art.idGruppo=3&art.idSottoArticolo1=10&art.idSottoArticolo=1&art.flagTipoArticolo=1) ultimo accesso 15/05/20
9. Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio. Gazzetta ufficiale n. L 136 del 30/04/2004 pag. 0001 – 0033
10. Callaway Ewen. Nature. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Eight ways in which scientists hope to provide immunity to SARS-CoV-2 . <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y>
11. Oswald Gerhardt, Emilio Behring, tappe di un'idea, Milano, Garzanti, 1943
12. Fierce Biotech. GSK makes adjuvant available to coronavirus vaccine project. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/gsk-makes-adjuvant-available-to-coronavirus-vaccine-project>
13. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N et al. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Prot Nat Acad Sci USA* 1992; 89:12180-84.
14. Monath TP, Fast PE, Modjarrad K, et al. rVSVΔG-ZEBOV-GP (also designated V920) recombinant vesicular stomatitis virus pseudotyped with Ebola Zaire Glycoprotein: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment. *Vaccine X*. 2019;1:100009. Published 2019 Jan 29. doi:10.1016/j.jvax.2019.100009
15. Oettinger T, Jørgensen M, Ladefoged A, Hasløv K, Andersen P. Development of the Mycobacterium bovis BCG vaccine: review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree. *Tuber Lung Dis*. 1999;79(4):243-250. doi:10.1054/tuld.1999.0206
16. European Medicines Agency. Human regulatory. Accelerated assessment. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/accelerated-assessment>
17. European Medicines Agency. PRIME. Recommendations on eligibility to prime scheme. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/recommendations-eligibility-prime-scheme-adopted-chmp-meeting-16-19-september-2019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/recommendations-eligibility-prime-scheme-adopted-chmp-meeting-16-19-september-2019_en.pdf)
18. European Medicines Agency. Human regulatory. Vaccines for pandemic influenza. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/pandemic-influ->



- [enza/vaccines-pandemic-influenza](#)
19. Epicentro. L'epidemia di Sars è contenuta in tutto il mondo. <https://www.epicentro.iss.it/focus/sars/sars-fine>
  20. Stockman LJ, Massoudi MS, Helfand R, et al. Severe acute respiratory syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(1):68-74. doi:10.1097/01.inf.0000247136.28950.41
  21. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Altuwaijri TA, Memish ZA. Middle East respiratory syndrome coronavirus in pediatrics: a report of seven cases from Saudi Arabia. *Front Med.* 2019;13(1):126-130. doi:10.1007/s11684-017-0603-y
  22. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663-1665. doi:10.1056/NEJMc2005073
  23. WHO. News release. At least 80 million children under one at risk of diseases such as diphtheria, measles and polio as COVID-19 disrupts routine vaccination efforts, warn Gavi, WHO and UNICEF. 22/05/20 <https://www.who.int/news-room/detail/22-05-2020-at-least-80-million-children-under-one-at-risk-of-diseases-such-as-diphtheria-measles-and-polio-as-covid-19-disrupts-routine-vaccination-efforts-warn-gavi-who-and-unicef>

Referefente:

Prof.ssa Elisabetta Franco

Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione

Università degli studi di Roma Tor Vergata

Via Montpellier, 1- 00133 Roma

Tel. 06.72596122-Fax 062025285

franco@med.uniroma2.it