



**Istituto Superiore di Sanità**

**RELAZIONE SCIENTIFICA  
ANNO 2017**



# INDICE

<b>ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI</b> .....	1
<b>Dipartimento ambiente e salute</b> .....	3
Resoconto attività 2017 .....	5
<b>Dipartimento malattie cardiovascolari, dismetaboliche e dell'invecchiamento</b> .....	7
Resoconto attività 2017 .....	11
<b>Dipartimento malattie infettive</b> .....	18
Resoconto attività 2017 .....	18
<b>Dipartimento neuroscienze</b> .....	19
Resoconto attività 2017 .....	19
<b>Dipartimento oncologia e medicina molecolare</b> .....	22
Resoconto attività 2017 .....	23
<b>Dipartimento sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria</b> .....	25
Resoconto attività 2017 .....	25
<b>Centro nazionale controllo e valutazione farmaci</b> .....	27
Resoconto attività 2017 .....	29
<b>Centro nazionale dipendenze e doping</b> .....	30
Resoconto attività 2017 .....	30
<b>Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure</b> .....	31
Resoconto attività 2017 .....	31
<b>Centro nazionale health technology assessment</b> .....	33
Resoconto attività 2017 .....	33
<b>Centro nazionale malattie rare</b> .....	34
Resoconto attività 2017 .....	35
<b>Centro nazionale prevenzione delle malattie e promozione della salute</b> .....	52
Resoconto attività 2017 .....	52
<b>Centro nazionale protezione dalle radiazioni e fisica computazionale</b> .....	58
Resoconto attività 2017 .....	58
<b>Centro nazionale ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci</b> .....	63
Resoconto attività 2017 .....	64
<b>Centro nazionale ricerca su hiv/aids</b> .....	65
Resoconto attività 2017 .....	66
<b>Centro nazionale salute globale</b> .....	68
Resoconto attività 2017 .....	68
<b>Centro nazionale sostanze chimiche, prodotti cosmetici     e protezione consumatore</b> .....	70
Resoconto attività 2017 .....	72
<b>Centro nazionale sperimentazione e benessere animale</b> .....	85
Resoconto attività 2017 .....	85
<b>Centro nazionale tecnologie innovative in sanità pubblica</b> .....	87
Resoconto attività 2017 .....	88
<b>Centro nazionale telemedicina e nuove tecnologie assistenziali</b> .....	90
Resoconto attività 2017 .....	90

<b>Centro Nazionale Sangue</b> .....	92
Resoconto attività 2017.....	96
<b>Centro Nazionale Trapianti</b> .....	110
Resoconto attività 2017.....	111
<b>Centro di riferimento medicina di genere</b> .....	113
Resoconto attività 2017.....	114
<b>Centro di riferimento scienze comportamentali e salute mentale</b> .....	117
Resoconto attività 2017.....	118
<b>Organismo notificato</b> .....	120
Resoconto attività 2017.....	120
<b>Servizio tecnico scientifico biologico</b> .....	122
Resoconto attività 2017.....	122
<b>Servizio tecnico scientifico di coordinamento e supporto alla ricerca</b> .....	124
Resoconto attività 2017.....	124
<b>Servizio tecnico scientifico grandi strumentazioni e core facilities</b> .....	126
Resoconto attività 2017.....	126
<b>Servizio tecnico scientifico grant office e trasferimento tecnologico</b> .....	127
Resoconto attività 2017.....	127
<b>Servizio tecnico scientifico di statistica</b> .....	129
Resoconto attività 2017.....	129
<b>PROGETTI SPECIALI</b> .....	132
<b>Accordo di Collaborazione AIFA-ISS</b> .....	134
Resoconto attività 2017.....	137
<b>Archivi sostanze e preparati pericolosi</b> .....	139
Resoconto attività 2017.....	141
<b>Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all'infrastruttura europea per la ricerca clinica (European Clinical Research Infrastructures Network – ECRIN)</b> .....	143
Resoconto attività 2017.....	144
<b>Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I</b> .....	145
Resoconto attività 2017.....	146
<b>Banca di campioni biologici</b> .....	148
Resoconto attività 2017.....	149
<b>BBMRI.it e la partecipazione nazionale alla infrastruttura BBMRI-ERIC</b> .....	150
Resoconto attività 2017.....	151
<b>Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane ed animali in Italia</b> .....	153
Resoconto attività 2017.....	153
<b>Controllo Esterno di Qualità del Test del Sudore per Fibrosi Cistica</b> .....	154
Resoconto attività 2017.....	154

<b>EU JOINT ACTION: health examination survey</b> .....	155
Resoconto attività 2017 .....	156
<b>Il nodo nazionale di European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS) e la rete italiana IATRIS</b> .....	157
Resoconto attività 2017 .....	158
<b>Il sistema di sorveglianza PASSI</b> .....	160
Resoconto attività 2017 .....	161
<b>Il volo di Pegaso</b> .....	164
<b>Incidenti in ambienti di civile abitazione - Sistema SINIACA</b> .....	165
Resoconto attività 2017 .....	165
<b>Laboratori di riferimento nazionali e internazionali</b> .....	167
<b>Malattie rare</b> .....	187
Resoconto attività 2017 .....	187
<b>OKKIO alla salute</b> .....	189
Resoconto attività 2017 .....	190
<b>Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia</b> .....	191
Resoconto attività 2017 .....	192
<b>Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta</b> .....	194
Resoconto attività 2017 .....	194
<b>Progetto EUROCARE</b> .....	195
Resoconto attività 2017 .....	196
<b>Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV&amp;AIDS</b> .	198
Resoconto attività 2017 .....	199
<b>Programma di monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in selezionate popolazioni in Italia</b> .....	201
Resoconto attività 2017 .....	202
<b>Programma strategico EDCTP "cART intensification in adults, children and adolescents with the HIV-1 Tat therapeutic vaccine in South Africa: efficacy clinical trials and registration by the Medicines Control Council, and capacity building for clinical experimentation in the public sector"</b> .....	203
Resoconto attività 2017 .....	204
<b>Registro nazionale AIDS (RAIDS)</b> .....	205
<b>Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita</b> .....	206
Resoconto attività 2017 .....	207
<b>Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori</b> .....	209
Resoconto attività 2017 .....	210
<b>Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC)</b> .....	212
Resoconto attività 2017 .....	213
<b>Registro nazionale della legionellosi</b> .....	215
<b>Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate</b> .....	216
Resoconto attività 2017 .....	217
<b>Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime</b> .....	219
Resoconto attività 2017 .....	220

<b>Registro nazionale gemelli</b> .....	222
Resoconto attività 2017 .....	223
<b>Registro nazionale malattie rare</b> .....	225
Resoconto attività 2017 .....	226
<b>Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)</b> .....	227
Resoconto attività 2017 .....	227
<b>Sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS in Italia e in Sudafrica</b> .....	229
Resoconto attività 2017 .....	230
<b>Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)</b> .....	231
Resoconto attività 2017 .....	232
<b>Trials clinici per la terapia dei tumori con gli inibitori della proteasi di HIV</b> .....	234
Resoconto attività 2017 .....	235
<b>Un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione del problema delle demenze</b> .....	237
Resoconto attività 2017 .....	237
<b>Valutazione degli esiti in relazione a trapianti</b> .....	239
Resoconto attività 2017 .....	239
<b>Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita</b> .....	240
Resoconto attività 2017 .....	240
<b>Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini</b> .....	242



## **Attività di Dipartimenti, Centri e Servizi**



## Dipartimento ambiente e salute

La missione del Dipartimento Ambiente e Salute prevede attività di ricerca e di sperimentazione multidisciplinare tesa all'identificazione dei fattori di rischio ambientali e alla comprensione dei meccanismi che portano dall'esposizione all'insorgenza della malattia per raggiungere come goal primario la promozione della salute.

Nel Dipartimento sono presenti competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico ed epidemiologico che si complementano nel raggiungimento degli obiettivi primari del Dipartimento che includono sia la comprensione dei meccanismi di risposta agli agenti ambientali nocivi e dei loro effetti sulla salute che la sorveglianza della popolazione con studi di monitoraggio ambientale, biomonitoraggio e indagini epidemiologiche.

La riorganizzazione del nuovo Dipartimento Ambiente e Salute avvenuta all'inizio del 2017 ha avuto come obiettivo una migliore definizione delle aree tematiche (esposizione ambientale, effetti sugli ecosistemi, esposizione umana, meccanismi e biomarcatori, indagini epidemiologiche) e la loro integrazione funzionale. Le attività sono state riorganizzate con lo scopo di ottenere un maggiore equilibrio tra l'attività di ricerca e l'attività istituzionale all'interno delle varie aree tematiche, consapevoli che la ricerca di base e applicata è motore e prerequisito per migliorare la salute pubblica (ISS 2020).

Il Dipartimento è attualmente organizzato in 6 reparti:

- Esposizione a contaminanti in aria e suolo e da stili di vita (ECASS)
- Qualità dell'acqua e salute (QAS)
- Ecosistemi e salute (ES)
- Esposizione umana a contaminanti ambientali (EUCA)
- Meccanismi, biomarcatori e modelli (MBM)
- Epidemiologia ambientale e sociale (EAS)

L'articolazione proposta soddisfa, come criteri principali, la presenza dei temi considerati oggi strategici nell'area Ambiente e Salute e l'elevato grado di omogeneità delle attività svolte evitando frammentazioni.

Segue una breve descrizione del rationale che ha portato alla definizione dei 6 reparti.

La conoscenza di come livelli bassi di esposizioni comuni possano contribuire allo sviluppo di malattie molto diffuse ha portato ad un cambiamento nel paradigma della valutazione del rischio dando un ruolo centrale alla valutazione dell'esposizione. La ricerca in questo settore

ha quindi un ruolo cardine nel nuovo Dipartimento. Una migliore caratterizzazione dell'esposizione in varie matrici ambientali (aria, suolo, acqua), e in relazione al nostro ambiente di vita (es. da materiali) e attività antropiche (es. produzione agricola, antiparassitari) attraverso l'uso di metodi chimico-analitici consolidati e lo sviluppo di tecnologie innovative è l'obiettivo primario dei ricercatori coinvolti nella valutazione dell'esposizione "esterna" (Reparto ECASS).

Nel settore dei rischi igienico-sanitari associati alle acque il raggruppamento in un unico reparto della tematica favorisce lo sviluppo di approcci basati sull'analisi del rischio di natura olistica dove la sinergia e complementarietà tra studi e norme applicate alla qualità delle risorse idriche di diversa origine e destinazione d'uso è importante sia nell'ambito dello studio della trasmissione dei contaminanti che per una gestione integrata delle misure di prevenzione e controllo (Reparto QAS).

Nella riorganizzazione del Dipartimento è stata identificata un'area tematica, ecosistemi e salute, che studia i fenomeni che determinano e regolano le interazioni tra inquinanti, ecosistema e salute umana con un approccio integrato consapevole che la salute degli ecosistemi può fornire informazioni sui determinanti di salute. In quest'ottica, sono in uso test ecotossicologici/biologici e in via di sviluppo metodi innovativi rapidi per l'identificazione di

fonti/sorgenti di contaminanti inclusi quelli emergenti. Lo studio degli effetti sulla salute dei cambiamenti ambientali globali è un argomento cardine di questa area tematica ma vedrà anche il coinvolgimento di altri settori del dipartimento (Reparto ES).

Il ruolo del Dipartimento nel coordinamento del network italiano del progetto europeo “European Human Biomonitoring Iniziative” e la sua presenza in diversi progetti basati sull’approccio esposomico dà una dimensione internazionale e avanzata agli studi di salute ambientale condotti nel Dipartimento attraverso una ricerca integrata su tutte le esposizioni ambientali nel corso della vita e in relazione alla malattia con tecniche avanzate di biomonitoraggio e sviluppo di nuovi biomarcatori (Reparto EUCA).

Lo studio dei meccanismi fondamentali alla base dell’insorgenza di effetti avversi e patologie multifattoriali è riconosciuto come ulteriore tema strategico del Dipartimento fornendo elementi conoscitivi indispensabili per attuare strategie di prevenzione e intervento. I ricercatori confluiti in questa area di ricerca utilizzano come strumenti d’indagine modelli in vitro, in vivo e studi di popolazione. Le attività includono studi sul meccanismo d’azione di contaminanti ambientali, studi di tossicocinetica, identificazione e applicazione di biomarcatori di effetto e di suscettibilità, studi di genomica ambientale per l’identificazione di gruppi di popolazione a rischio per patologie ad eziologia ambientale e studi di tossicologia predittiva in vitro e in silico (Reparto MBM).

Le indagini epidemiologiche sono il completamento indispensabile della sorveglianza ambientale e sanitaria condotta dal Dipartimento in aree ad alta criticità ambientale. La sorveglianza epidemiologica della popolazione residente in SIN per le bonifiche, progetto SENTIERI, ha permesso al Dipartimento di fornire un contributo rilevante per la protezione della salute della popolazione residente. A livello europeo, è attivo il coordinamento della rete delle istituzioni europee COST Action “Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet)” da parte del WHO Collaborating Center for Environmental Health presente nel Dipartimento. In un’ottica di aggregazione di attività omogenee, il polo epidemiologico vedrà anche la confluenza delle attività condotte a livello europeo e nazionale sulla sorveglianza epidemiologica relativa agli incidenti stradali e domestici con particolare riferimento ai soggetti vulnerabili (donne e bambini) (Reparto EAS).

Altro piano sul quale il Dipartimento è fortemente impegnato è l’attività ispettiva e di controllo, di documentazione, di formazione nelle tematiche sopra elencate. Il Dipartimento elabora valutazioni e fornisce consulenze scientifiche in ambito nazionale (es. Ministero Salute, MATTM) e internazionale (es. UE, IARC, NATO, OECD, UNEP, WHO, EFSA) contribuendo alle attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie.

Nel Dipartimento sono presenti il Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per i residui di fitofarmaci in matrici alimentari e vegetali e il LNR per i materiali a contatto con gli alimenti, il cui personale ha professionalità e competenze chimico-analitiche fortemente integrate con gli obiettivi del Dipartimento.

Il Dipartimento interviene in situazioni di emergenze ambientali e ove si presentino problematiche di tipo tossicologico. Il carattere multidisciplinare del Dipartimento permette di affrontare il tema Ambiente-Salute nella sua eccezione ampia che va dalla valutazione dell’esposizione ambientale (inclusi gli effetti sugli ecosistemi), allo studio dell’esposizione dell’uomo (studi di biomonitoraggio), ai meccanismi degli effetti tossici e genotossici, all’analisi dell’interazione gene-ambiente e alle indagini epidemiologiche. Inoltre, queste stesse caratteristiche permettono di condurre valutazioni del rischio integrato che tengono conto delle evidenze scientifiche attinenti all’esposizione umana agli agenti in studio, l’impatto sulla salute analizzato sia con studi meccanicistici che indagini epidemiologiche e la modellizzazione del rischio.

## Resoconto attività 2017

Nel 2017 il Dipartimento di Ambiente e Salute ha partecipato a numerose emergenze sanitarie nazionali, offrendo supporto tecnico scientifico al Ministero della Salute, al MATTM e agli Enti territoriali emettendo pareri e svolgendo attività di ricerca. Tra le emergenze a livello nazionale si può citare l'emergenza "Fipronil" nelle uova che ha previsto oltre alla valutazione del rischio per la popolazione anche lo sviluppo, validazione e gestione in qualità del metodo per la determinazione del Fipronil e suo metabolita. Si è conclusa l'attività di monitoraggio e ricerca relativa alla contaminazione della filiera idro-potabile da sostanze perfluoroalchiliche (PFAS) in alcuni comuni della provincia di Vicenza conducendo sia studi di biomonitoraggio (analisi dei PFAS nel siero dei residenti) che studi tossicologici in modelli sperimentali in vivo e in vitro. Sono stati condotti studi di sorveglianza sanitaria, inclusi studi di biomonitoraggio (rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti), in siti a elevata criticità ambientale quali Taranto, Brescia, le aree intorno al termovalorizzatore di Torino, aree della Regione Basilicata interessate dalla presenza di impianti industriali. Si è concluso il primo anno dell'Azione Centrale - Progetto CCM 2015 relativo all'implementazione dello studio epidemiologico SENTIERI. È stato riscontrato un eccesso di mortalità per tutte le cause e tutti i tumori, in entrambi i generi, nella popolazione residente nell'insieme dei SIN e l'eccesso di tumori è stato confermato da un'analisi dell'incidenza di tumori condotta in collaborazione con l'Associazione Italiana dei Registri Tumori. È importante sottolineare che un'analisi della mortalità per mesotelioma pleurico ha mostrato in diversi comuni il superamento della mortalità attesa. L'eccesso era in generale presente in aree in cui hanno operato impianti industriali utilizzatori di grandi quantità di asbesto o caratterizzate dalla presenza di fluoro-edenite nei suoli. Questi esempi mostrano l'importanza del monitoraggio ambientale associato alla sorveglianza sanitaria in aree ad alta criticità ambientale per poter identificare fattori di rischio per la salute e attuare misure di prevenzione primaria e mitigazione del rischio.

Sono in fase di definizione accordi di collaborazione con la provincia di Trento per la valutazione dell'esposizione a prodotti fitosanitari, connessi alle attività agricole dell'area, e con la Regione Basilicata e la Fondazione Basilicata per la valutazione dell'impatto sulla salute delle attività di estrazione petrolifera.

È proseguita l'attività del Gruppo Controllo e Prevenzione dei traumatismi e degli avvelenamenti all'interno del 3rd Health programme europeo e in stretto coordinamento con quella del Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambiente di Civile Abitazione (SINIACA e National Database Administrator per l'Italia dell'Injury Database europeo - IDB).

Nell'ambito di questa attività opera una rete campionaria di pronto soccorso ospedalieri distribuiti sul territorio nazionale di rilevazione degli infortuni. Inoltre, sono state svolte attività di sorveglianza degli eventi di violenza domestica su persone vulnerabili, di formazione alla prevenzione degli incidenti nelle scuole dell'infanzia e primarie e di promozione della sicurezza stradale in età pediatrica (progetti CCM).

L'analisi del meccanismo d'azione ha sempre più un ruolo centrale nella valutazione del rischio. Per una migliore caratterizzazione dei fattori di rischio ambientali e genetici sono stati condotti studi sui meccanismi molecolari implicati nella stabilità del genoma, studi sulla risposta al danno al DNA nell'infiammazione cronica (modello soggetti obesi) e studi sul ruolo della funzionalità mitocondriale e effetti epigenetici. Sono proseguite le ricerche su biomarcatori innovativi applicabili per identificare esposizioni ambientali, sul ruolo della tossicocinetica nel determinare gli effetti tossici di inquinanti selezionati, sul potenziale citotossico e genotossico in silico, in vitro e in vivo di nanomateriali ingegnerizzati. Gli approcci di tossicologia predittiva computazionale hanno visto un ulteriore sviluppo nella valutazione del rischio tossicologico (es. uso di relazioni struttura-attività, QSAR, nella predizione della genotossicità dei pesticidi,

sviluppo di modelli statistici e di Systems Biology, modelli predittivi basati su Adverse Outcome pathways).

Nel settore ecosistemi e salute l'attività è stata focalizzata sullo sviluppo metodologico. In particolare, sono stati sviluppati sistemi rapidi e innovativi (es. sensori di metagenomica) per l'identificazione di fonti/sorgenti di contaminanti emergenti (biologici, microbiologici e chimici), strategie innovative di campionamento e monitoraggio (applicazione robotica) degli ecosistemi, analisi delle comunità biologiche e sviluppo di indicatori sintetici della resilienza degli ecosistemi, metodi ecotossicologici/biologici per l'identificazione di sostanze chimiche incluse quelle emergenti e miscele complesse. L'attività si è svolta all'interno di networks e progetti europei. È stato fornito supporto pre-normativo e normativo a livello nazionale e europeo (es. valutazione ecotossicologica e di rischio ambientale di pesticidi per l'approvazione delle sostanze attive nell'UE, linee guida OECD per la revisione di nuovi metodi ecotossicologici).

Nel settore dei rischi sanitari associati alle acque sono state svolte attività nazionali e internazionali per lo sviluppo di normative comunitarie e nazionali e linee-guida. In particolare, a livello internazionale le attività svolte hanno previsto la partecipazione, come rappresentanza tecnica ufficiale, alle attività dell'OMS "Regulatory Network of Drinking Water Regulators, Protocol for Water and Health" e alle attività in ambito europeo per le direttive su acque sotterranee, acque superficiali e acque destinate a consumo umano e per le linee guida sul riutilizzo delle acque. A livello nazionale è stato fornito supporto e collaborazione su problematiche igienico-sanitarie riguardanti le acque ad enti centrali e territoriali preposti alla protezione della salute umana, tutela dell'ambiente e delle risorse idriche.

Il Dipartimento è stato coinvolto in valutazioni di rischio igienico-sanitario relative alle acque da destinare al consumo umano, acque superficiali e marine e per impianti ad uso ricreativo e wellness, acque per uso irriguo, suoli, inchiostri per tatuaggi, cosmetici e prodotti merceologici, giocattoli, siti contaminati, gestione dei rifiuti, alla qualità dell'aria outdoor e indoor, alla presenza di fibre di amianto aereo disperse, ecc.

Sempre nell'ambito degli interventi nel settore della contaminazione ambientale è proseguita l'attività tesa all'individuazione di situazioni di rischio per la salute umana e per l'ambiente determinata dalla presenza, in acque di mare e interne, di tossine algali (es. cianotossine) e di virus umani in campioni ambientali.

Sono state condotte indagini su prodotti di largo consumo. Numerosi accertamenti sono stati effettuati nell'ambito del sistema EU d'allerta rapida RAPEX per tatuaggi, giocattoli, cosmetici e prodotti merceologici.

Nel 2017 è proseguita l'attività del gruppo di lavoro interdipartimentale sui nanomateriali e del Gruppo di studio nazionale sull'inquinamento indoor. È proseguita altresì l'attività di supporto al Ministero dell'Ambiente e al Ministero della Salute in tema di bonifica dei suoli e acque contaminate.

I laboratori nazionali di riferimento (LNR) hanno svolto ampia attività sia sul piano del controllo che nella messa a punto di metodi analitici, fornendo supporto tecnico-scientifico ai Laboratori territoriali del SSN. I pareri emanati hanno richiesto sia attività sperimentali sia valutazioni di esposizione e sul rischio.

Molti ricercatori del Dipartimento hanno partecipato a Commissioni Tecniche nazionali e internazionali e coordinano progetti internazionali e nazionali.

Presso il Dipartimento è collocata l'Unità di gestione Rifiuti dell'ISS, istituita nel corso del 2010 che si occupa della corretta gestione dei rifiuti, ivi compresi i rifiuti radioattivi, prodotti all'interno dell'area dell'ISS.

## Dipartimento malattie cardiovascolari, dismetaboliche e dell'invecchiamento

La promozione della salute e della longevità della popolazione attraverso il supporto al sistema sanitario in tutte le attività legate a prevenzione, diagnosi e terapia delle malattie associate all'invecchiamento, delle patologie cardiovascolari, delle patologie endocrino-metaboliche e immunomediate, che nel loro insieme, costituiscono l'area a maggior impatto in termini di morbosità, invalidità e mortalità per la popolazione mondiale (Mission del Dipartimento Malattie cardiovascolari, dismetaboliche e dell'invecchiamento, ROF G.U. 88 del 15.4.2016).

Il Dipartimento produce conoscenza attraverso ricerca, sperimentazione in vitro e in vivo, studi di epidemiologia clinica e di popolazione sulle malattie cardio-cerebrovascolari, diabete, endocrino-metaboliche e dell'invecchiamento e diffonde evidenze scientifiche ai decisori, agli operatori sanitari e ai cittadini al fine di tutelare e promuovere la salute pubblica e l'invecchiamento attivo in buona salute.

### *Attività di ricerca e obiettivi*

- Coorti di popolazione generale adulta seguite longitudinalmente e grandi banche dati  
*Importanza rispetto alla mission:* Promozione della salute e della longevità.  
*Obiettivi principali:* Stima della distribuzione dei fattori di rischio, delle condizioni a rischio, delle malattie cardio-cerebrovascolari, altre malattie non trasmissibili e delle alterazioni funzionali età-correlate misurate nella popolazione generale adulta.  
*Strategia per conseguirli:* Coorti di popolazione generale adulta seguite longitudinalmente con follow-up di mortalità e morbosità, supportate da banche dati e di campioni biologici; identificazione di modelli predittivi delle malattie cardio-cerebrovascolari e altre malattie non trasmissibili; individuazione di profili di rischio favorevole per il mantenimento dell'autosufficienza, di buone condizioni psico-fisiche e relazionali nel corso della vita.  
*Ricadute in sanità pubblica:* Prevenzione di comunità e individuale attraverso strumenti di valutazione del rischio; ruolo eziologico di classici e nuovi fattori di rischio; cooperazione nazionale e internazionale per la prevenzione delle malattie non trasmissibili e relativa comorbidità.  
*Sviluppi futuri:* sviluppo e valutazione di nuove metodologie e tecnologie di raccolta, analisi e predizione di malattie cardio-cerebrovascolari e altre malattie non trasmissibili.
- Studio dei meccanismi fisiopatologici alla base di eventi infiammatori e trombotici in soggetti a rischio cardio-cerebrovascolare  
*Importanza rispetto alla mission:* Ricerca legata alla diagnosi e alla terapia delle malattie cardio-cerebrovascolari.  
*Obiettivi principali:* Identificazione ed espressione di nuovi biomarcatori immunologici, infiammatori e di attivazione piastrinica e dei relativi meccanismi fisiopatologici nello sviluppo di complicanze cardiovascolari.  
*Strategia per conseguirli:* Sperimentazione in vitro e in vivo, utilizzo di campioni biologici e del database delle coorti longitudinali; individuazione e dosaggio di nuovi biomarcatori su modelli cellulari e animali.  
*Ricadute in sanità pubblica:* Prevenzione, diagnosi precoce e messa a punto di nuovi approcci terapeutici per il trattamento di pazienti affetti da malattie cardio-cerebrovascolari gravi.  
*Sviluppi futuri:* Nuove metodologie sperimentali e possibili trials clinici in pazienti a forte rischio cardiovascolare.

- Prevenzione ed eziopatogenesi del diabete e delle sue complicanze e di altre patologie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario  
*Importanza rispetto alla mission:* Ricerca, diagnosi e terapia del diabete e di altre malattie endocrino-metaboliche.  
*Obiettivi principali:* Valutazione integrata motoria e visiva in pazienti diabetici; identificazione di nuovi biomarcatori; fattori genetici e comportamentali di funzionalità tiroidea.  
*Strategia per conseguirli:* Sperimentazione in modelli cellulari e animali; indagini su popolazione generale.  
*Ricadute in sanità pubblica:* Prevenzione primaria della disglucemia; prevenzione primaria e secondaria del diabete; prevenzione primaria e secondaria delle patologie tiroidee.  
*Sviluppi futuri:* Nuove metodologie sperimentali, approcci terapeutici e possibilità di effettuare trial clinici in soggetti con complicanze diabetiche gravi.
- HEALTHY-ACTIVE AGEING – Aspetti epidemiologici e strumenti di valutazione per il recupero e il mantenimento funzionale dell’anziano  
*Importanza rispetto alla mission:* Diagnosi e terapia delle malattie associate all’invecchiamento.  
*Obiettivo principale:* Aspetti epidemiologici e strumenti di valutazione per la prevenzione, il recupero e il mantenimento funzionale dell’anziano.  
*Strategia per conseguirli:* Analisi di dati derivanti da coorti storiche di popolazione anziana al fine di individuare fattori protettivi per il decadimento funzionale e le condizioni patologiche che maggiormente influenzano l’invecchiamento attivo e in buona salute; sviluppo di metodi integrati per la valutazione della fragilità, della funzione motoria e visiva.  
*Ricadute in sanità pubblica:* Strumenti applicabili in sanità pubblica per il miglioramento della qualità di vita nella popolazione anziana e per l’invecchiamento attivo in buona salute.  
*Sviluppi futuri:* Applicazione di metodi integrati per la valutazione della fragilità e della funzione motoria e visiva.
- Health Information System  
*Importanza rispetto alla mission:* Informazione sanitaria per la valutazione del “burden of chronic diseases”.  
*Obiettivo principale:* Interconnessione dati standardizzati provenienti da studi epidemiologici e fonti informative routinarie per la valutazione dello stato di salute e della assistenza sanitaria della popolazione adulta sulle principali patologie cronicodegenerative.  
*Strategia per conseguirli:* Coordinamento di attività per l’utilizzo di database di ricerca e routinari, a livello nazionale e internazionale.  
*Ricadute in sanità pubblica:* Modello di governance e disponibilità di informazione agli stakeholders.  
*Sviluppi futuri:* Modello di health information system basato sull’accessibilità, interconnessione, metodi per la valutazione della qualità, completezza e disponibilità di dati di ricerca e dati correnti; sviluppo e valutazione di nuove metodologie di raccolta, analisi statistica e predizione di malattie non trasmissibili.

#### *Attività istituzionale*

- *Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti:* è stato istituito con il DPCM del 9.7.1999 (G.U. n. 170 del 22.7.1999) ed è incluso nell’elenco A2 “Registri di patologia di rilevanza nazionale e regionale” del DPCM del 3 marzo 2017 (G.U. n. 109 del

12/5/2017). È attivo dal 1987 ed effettua la sorveglianza epidemiologica dell'ipotiroidismo congenito attraverso: 1) il controllo del programma screening neonatale per la patologia (effettuato per legge), contribuendo alla riduzione delle disuguaglianze tra Nord, Centro e Sud del Paese in termini di efficienza e di efficacia del programma di screening; 2) la valutazione delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza della patologia, 3) la individuazione dei principali fattori di rischio.

- *Registro nazionale assuntori dell'ormone della crescita*: rientra nella convenzione AIFA (attivo dal 1989 per tutta la durata del PTA); dal 2004 l'attività di questo registro è normata dall'AIFA con nota 39. (Consiglio Superiore di Sanità 26 gennaio 1989 - DM 29 novembre 1993 – G.U. n. 7 del 10/01/2007 e n. 238 del 13/10/2009; determinazione AIFA – G.U. n. 270 del 18/11/2010). Ha il compito di esercitare la sorveglianza epidemiologica nazionale della terapia a base di ormone della crescita, attraverso la stima di incidenza/prevalenza del trattamento, e la valutazione di appropriatezza, efficacia e sicurezza.
- Osservatorio Nazionale Monitoraggio Iodoprofilassi (Legge n. 55/2005 “Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo e degli altri disordini da carenza iodica” G.U. n. 91 del 20 aprile 2005; Atto d'Intesa della Conferenza Stato-Regioni del 26 febbraio 2009, G.U. Serie Generale n. 75 del 31 marzo 2009): effettua il monitoraggio dell'efficienza e dell'efficacia del programma nazionale di iodoprofilassi, e la valutazione della comparsa di eventuali effetti avversi nella popolazione dovuti al consumo diffuso di sale iodato.
- *Valutazione di Sodio, Potassio e Iodio nella Popolazione Adulta Italiana*: è inserito nel CCM Azioni Centrali 2017 (attivo dal 2018 per 2 anni) del Ministero della Salute-. Prevede, a 10 anni di distanza dalla precedente indagine (2008-2012), la valutazione di alcuni indicatori di salute nella popolazione adulta in 10 regioni.
- Creazione e sviluppo del Network italiano a supporto del Progetto Europeo BRIDGE Health finalizzato a dare strutturazione e sostenibilità alle attività Europee: è inserito nel CCM Azioni Centrali 2015, per la realizzazione di un hub italiano nell'ambito dei sistemi informativi sulla salute.
- Supporto tecnico scientifico e normativo per la definizione e la valutazione delle figure professionali degli specialisti di prodotti per dispositivi medici – Ente certificatore AICQ-SICEV.
- Collaborazione GINEMA-Ita-CRIN per il sostegno a studi clinici multinazionali supportati da ECRIN.

Il Dipartimento formula pareri da parte di esperti sulle varie tematiche presenti a seguito di richieste formulate dai decisori politici e istituzioni del mondo sanitario e partecipa a commissioni e comitati nazionali e internazionali, in particolare:

- Controlli e pareri di competenza sull'immissione in commercio di specialità medicinali e fattori di crescita ricombinanti nonché autorizzazioni alla sperimentazione animale e valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31, comma 3, DLGS N. 26/2014;
- Pareri sulla sperimentazione clinica di fase I/II ai sensi del DPR 439/2001, della legge 8.11.2012 n. 189 e DM 27.4.2015;
- Valutazione dei requisiti strutturali e strumentali dei centri di trapianto d'organo, con elaborazione di criteri, procedure di verifica e svolgimento di attività formative;
- Controlli biologici su alcuni farmaci “fattori di crescita” sequestrati dai NAS per verificare l'integrità e l'efficienza del principio attivo in essi contenuto;
- Valutazione di progetti ISS e ISTAT;
- Attività di referaggio per articoli scientifici su riviste internazionali;
- Commissioni Ministeriali, Concorsi e Gare di appalto;
- Ispezioni e certificazioni di Bio-Ingegneria;

- Pareri di competenza su dispositivi elettromedicali.

#### *Terza missione*

- SPINOFF – CARDIONICA;
- Banca di campioni biologici;
- Consorzi Europei: BiomarCaRE-Biomarker for Cardiovascular Risk assessment in Europe; MORGAM-Monica Risk Genetics Archiving and Monograph; ERFC-Emerging Risk Factor Collaboration; EHES-European Health Examination Survey; DESCRIPA – Development of Screening guidelines and CRITERIA for Predementia Alzheimer's disease.
- Accordi di collaborazione del Dipartimento con:
  - Associazione Medici Cardiologi Ospedalieri-Heart Care Foundation;
  - Società Italiana di Endocrinologia;
  - Istituto Tumori di Milano IRCCS;
  - Centro Cardiologico MONZINO IRCCS;
  - Stato Maggiore della Difesa-Ispettorato Generale della Sanità Militare;
  - Imperial College di Londra per Global Burden Joining The Project Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases and Provisions of Data - NCDRisC, Non Communicable Disease Risk factor Collaboration;
  - Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), University of Washington (UW) - GBD-Global Burden of Disease.

#### *Divulgazione scientifica e portale della conoscenza*

Redazione di rapporti e articoli scientifici per la diffusione della conoscenza prodotta e la loro pubblicazione su riviste nazionali e internazionali; partecipazione e organizzazione di convegni e congressi nazionali e internazionali per la divulgazione dei risultati delle attività di ricerca; sviluppo e divulgazione attraverso i siti dedicati di attività relative a progetti di ricerca e istituzionali di prevenzione, educazione, sorveglianza, formazione ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it), [www.iss.it/mnic](http://www.iss.it/mnic); [www.iss.it/osnami](http://www.iss.it/osnami); [www.iss.it/rnaoc](http://www.iss.it/rnaoc)); reingegnerizzazione della base dati delle coorti longitudinali con ricostruzione e standardizzazione di coorti storiche valutate rispetto alla confrontabilità con dati più recenti; sviluppo di pagine web ad hoc per la consultazione in tempo reale dei dati aggregati con l'uso di variabili predefinite; deep analysis dei dati e delle pagine consultate via web dei siti tematici; produzione e diffusione di materiali informativi per i professionisti e i cittadini sulle varie attività del Dipartimento; realizzazione e diffusione di linee guida; partecipazione al Comitato Scientifico del portale della conoscenza per le malattie cardiovascolari e il diabete.

#### *Formazione*

Piano nazionale di formazione dei MMG per l'applicazione della carta del rischio cardiovascolare; Piano nazionale di formazione dei MMG per la prevenzione secondaria dell'ictus; Formazione degli operatori del SSN nell'ambito dei progetti di ricerca istituzionale (Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, Osservatorio Nazionale Monitoraggio Iodo profilassi, Valutazione del Consumo di Sodio Potassio e Iodio nella Popolazione Adulta a 10 Anni dall'Accordo con le Associazioni di Panificatori); Convenzione per l'utilizzazione del potenziale didattico nell'ambito delle scuole di specializzazione senza attività assistenziale (Università di Modena e Reggio, Università La Sapienza e Scuola di specializzazione in statistiche sanitarie e biometria, Università Roma TRE); Supporto tecnico scientifico e normativo per la definizione e la valutazione delle figure professionali degli specialisti di prodotti per dispositivi medici; Corsi FAD su piattaforma edu\_ISS; Organizzazione di convegni/corsi con accreditamento ECM; Dottorati di ricerca

### *Public Engagement*

Pubblicazioni (libretti per divulgazione azioni di prevenzione primaria e secondaria); Siti web interattivi e divulgativi; Newsletter; Protocollo di intesa con MIUR, Società Scientifiche e Associazioni di Pazienti per l'attivazione di un rapporto di collaborazione per sensibilizzare i giovani nei confronti delle tematiche legate alla prevenzione delle patologie da deficienza iodica; Openday.

## **Resoconto attività 2017**

### *Attività di ricerca*

#### *1) Coorti di popolazione generale adulta seguite longitudinalmente e grandi banche dati*

*Attività in collaborazione con i Consorzi Europei che utilizzano dati derivati dalle coorti longitudinali del Progetto CUORE:*

- *MORGAM* è stato valutato e pubblicato il ruolo dei determinanti sociali nell'incidenza di ictus in Europa (*Ferrario et al. J Epidemiol Community Health, 2017, 71:1210-1216*);
- *ERFC* si è conclusa l'analisi dei dati sulle coorti di popolazione europea per la stima del rischio cardiovascolare e il suo miglioramento attraverso misure ripetute nel tempo di pressione arteriosa e colesterolemia. I risultati sono stati pubblicati (*Paige et al. Am J Epidemiol, 2017, 186: 899-907*);
- *BiomarCaRE*, costituito da 31 coorti partecipanti, utilizzando i dati della biobanca di popolazione della coorte MATISS (3928 campioni di siero e 4358 campioni di plasma), sono stati determinati i seguenti biomarcatori: Apo-A, Apo-B, Peptide-C, Creatinina, Proteina-C reattiva, Cistatina-C, Glicemia, HDL, Insulinemia, LDL, LP-a, NT-PRO-BNP, SHBG, Testosterone, Trigliceridemia, Troponina-HS, VIT-D; fra questi a livello europeo è stato valutato e pubblicato il ruolo della Lp-a nella predizione del rischio cardiovascolare (*Waldeyer et al. European Heart J 2017,38: 2490-2498*);
- *EHES* sono stati pubblicati i resoconti delle attività di site visits relativi alle misurazioni condotte durante la health examination survey (*Tolonen et al Europ J Public Health, 2017, 27:886-891*);
- *NCDRisC* sono stati armonizzati i dati delle coorti longitudinali del Progetto CUORE arruolate dagli anni '80 fino agli anni 2012 per lo studio dell'andamento globale dell'obesità e del diabete, studio in collaborazione con l'Imperial College; è stato apportato il contributo italiano all'analisi dei dati per lo studio dell'andamento del sovrappeso e obesità nella popolazione adulta nel mondo (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) *Lancet. 2017 Dec 16; 390:2627-2642*).

*Nell'ambito delle attività di sviluppo e valutazione di nuove metodologie e tecnologie per la raccolta e l'analisi di dati attraverso algoritmi per l'estrazione di parametri, big data, sistemi impiantabili e indossabili:*

- Sono state svolte analisi relative a dati raccolti da dispositivi cardiaci impiantabili al fine di valutare la relazione tra attività fisica e incidenza della fibrillazione atriale (*Censi et al, Int J Cardiol. 2017 May 1;234:48-52*);
- Sono state portate avanti le attività previste dal progetto GR 2011 02348622. in particolare mediante la raccolta dati e campioni biologici e l'analisi del segnale elettrocardiografico per estrarre indici di predizione della fibrillazione atriale;
- Nell'ambito della convenzione relativa al progetto di ricerca finalizzata Giovani Ricercatori 2011 *Brain heart pathways to essential hypertension: is there a neural*

*phenotype of cardiovascular risk?* è stata completata l'attività di messa a punto di set-up sperimentali per l'acquisizione di segnali cardiovascolari e neurovegetativi in risonanza magnetica. Sono state condotte analisi su popolazioni di soggetti sani e soggetti con familiarità di ipertensione arteriosa (Celletti et al., *Biomed Res Int.* 2017;2017:9161865);

- Nell'ambito delle attività previste dal progetto GR 2011 02351492 sono state condotte campagne di misure per valutare il rischio associato a esami di risonanza magnetica in portatori di pacemaker e ICD. È stato sviluppato il portale per la raccolta dati relativi agli esami di risonanza magnetica in pazienti con dispositivi cardiaci impiantabili.

*Sulla cooperazione internazionale per la prevenzione delle malattie non trasmissibili e relative comorbidità:*

- Relativamente alla attività di governance di One Health, si è concluso il progetto ALERT (finanziato dal Ministero dello Sviluppo Economico nell'ambito del bando *Nuove Tecnologie per il Made in Italy di Industria 2015*, sotto-area tematica *Tecnologie, Sistemi di produzione e Prodotti destinati al Miglioramento della qualità della vita*), sistema Integrato di biosensori e sensori (BEST) per il monitoraggio della salubrità e della qualità, e per la tracciabilità della filiera del latte bovino; si è conclusa l'attività di networking nell'ambito della COST Action (European Cooperation in Sciences and Technology) per la valutazione della one health.
- I risultati sono stati pubblicati nel 2017 nella rivista *Frontiers in Public Health* (2017 <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00302>; [doi.org/10.3389/fpubh.2017.00266](https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00266); [doi.org/10.3389/fenvs.2017.00058](https://doi.org/10.3389/fenvs.2017.00058); [doi.org/10.3389/fpubh.2017.00197](https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00197), [doi.org/10.3389/fpubh.2017.00182](https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00182));
- È stata infine realizzata la stesura di attività progettuali per partecipazione a bandi (Unione Africana, Globale Fund), redazione congiunta di lavori scientifici con università africane (Camerun, Nigeria), supporto alle attività di networking per la costruzione di sistemi di prevenzione dei fattori e degli indicatori di rischio per le malattie non trasmissibili in Africa (Sud Africa e Africa sub-sahariana).

2) *Studio dei meccanismi fisiopatologici alla base di eventi infiammatori e trombotici in soggetti a rischio cardio-cerebrovascolare*

- Sono stati condotti studi volti ad identificare i meccanismi infiammatori coinvolti nella progressione delle patologie cardiovascolari ad eziologia aterosclerotica. Gli studi effettuati hanno permesso di identificare molecole con potenziale anti-infiammatorio su cellule dell'immunità innata, e la loro potenziale utilità nella messa a punto di nuovi approcci terapeutici volti a contrastare i processi infiammatori responsabili della progressione della placca aterosclerotica. In particolare, studi condotti utilizzando sistemi di colture cellulari umane in vitro e studi condotti ex vivo su sezioni di placche aterosclerotiche ottenute in seguito ad endoarterectomia in pazienti affetti da aterosclerosi carotidea, hanno permesso di dimostrare che il neuropeptide Y, neurotrasmettitore coinvolto nell'interazione tra sistema immunitario e sistema nervoso, è in grado di promuovere la polarizzazione di macrofagi verso il fenotipo anti-infiammatorio di tipo M2, che è stato dimostrato avere proprietà anti-aterogeneiche. (Buttari et al, *Atherosclerosis* 2017; 263:1-28. Businaro et al, *Atherosclerosis* 2017; 263:111-282);
- Nell'ambito dello studio per l'identificazione ed espressione di nuovi biomarcatori infiammatori e di attivazione piastrinica e dei relativi meccanismi fisiopatologici nello sviluppo di complicanze cardiovascolari è stato condotto e pubblicato uno studio sugli effetti dell'aspirina sull'espressione piastrinica HMGB1 e del recettore RAGE (Mardente et al, *Front. Immunol.* doi:10.3389/fimmu.2017.01946). HMGB1 è una proteina coinvolta nell'infiammazione e trombosi altamente espressa nelle piastrine; in questo studio

abbiamo dimostrando che l'asse HMGB1-RAGE è modulato dall'aspirina a livello dei megacariociti e piastrine e la diminuita espressione di entrambi, HMGB1 e RAGE, ha un notevole impatto nella riduzione delle complicazioni cardiovascolari;

- Si è concluso lo studio, oggetto di prossima pubblicazione, sull'espressione piastrinica di CD40L nei pazienti  $\beta$ -talassemici. Le piastrine costituiscono un importante link tra infiammazione e trombosi e recenti evidenze sperimentali indicano che CD40L gioca un ruolo chiave in questa dicotomia. Nelle piastrine di soggetti talassemici, caratterizzate da uno stato cronico di iper-attivazione, è stata dimostrata per la prima volta una significativa over-espressione di CD40L.

### 3) *Prevenzione ed eziopatogenesi del diabete e delle sue complicanze e di altre patologie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario*

- Sono proseguiti gli studi sui meccanismi patogenetici della retinopatia diabetica volti allo studio della disfunzione della componente neurogliale retinica in modelli sperimentali invitro, ex vivo e in vivo;
- Sono proseguiti gli studi mirati all'individuazione di nuovi marcatori di controllo metabolico e di progressione delle complicanze del diabete: misurazione degli AGEs fluorescenti in modelli sperimentali in vitro, ex vivo e in vivo (*Villa M. et al Metabolism 2017,71:64-69*);
- Si è conclusa la Joint Action CHRODIS con la disseminazione delle raccomandazioni e della policy briefed è iniziata la nuova JA CHRODIS-PLUS mediante partecipazione a riunioni e convegni per promuovere lo strumento *Criteri di qualità e raccomandazioni* per sostenere l'implementazione di buone pratiche;
- È proseguito il progetto CCM - *Supporto alla Joint Action CHRODIS-PLUS* mirato a implementare la buona pratica relativa allo screening e follow-up per la identificazione precoce della retinopatia diabetica mediante l'uso del retinografo digitale;
- È stato eseguito uno studio di fattibilità per la creazione di un registro nazionale del diabete pediatrico finalizzato a conoscere la situazione italiana relativa all'entità e alla qualità delle cure del diabete in età pediatrica;
- È proseguito lo studio sugli effetti tiroidei sulla nutrizione iodica e la contemporanea esposizione a pesticidi che, attraverso la dieta, raggiungono tutti gli strati della popolazione (*Medda E et al, Environ Res.2017, 154:152-15*);
- È proseguita lo studio su *Procedure di screening, Limiti di Riferimento e cut-off del TSH neonatale* che ha portato alla pubblicazione di dati relativi all'importanza della riduzione del cutoff del TSH, quale biomarcatore sensibile utilizzato come test di screening neonatale dell'ipotiroidismo congenito (*Lain S et al. Eur J Endocrinology 2017; 177, D1-D12*).

### 4) *HEALTHY-ACTIVE AGEING – Aspetti epidemiologici e strumenti di valutazione per il recupero e il mantenimento funzionale dell'anziano*

- È proseguito il follow-up e l'analisi dei dati delle due coorti di anziani ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging) e IPREA (Italian Project on the Epidemiology of Alzheimer's Disease), finalizzati allo studio dei principali fattori di rischio età-correlati, tra cui quelli associati al deterioramento cognitivo e alle demenze. Le principali attività di ricerca in questo ambito sono state incentrate sulla fragilità cognitiva, classificata come coesistenza di fragilità fisica e Mild Cognitive Impairment. In particolare, sono stati investigati il ruolo predittivo della fragilità cognitiva *reversibile* o *potenzialmente reversibile* sull'incidenza di demenza e mortalità (*Solfrizzi et al. J Am Med Dir Assoc, 2017,18.1-8*), e sull'insorgenza di disabilità in relazione a diversi livelli di stato infiammatorio (*Solfrizzi et al Am J Geriatric Psych 2017, 25:1236-1248*);

- In collaborazione con il consorzio europeo DESCRIPA (DEvelopment of Screening guidelines and CRIteria for Predementia Alzheimer's disease) si è proseguita l'analisi del database che unisce i principali studi europei sulla demenza (tra cui ILSA), procedendo all'analisi della capacità predittiva dell'indice LIBRA (Lifestyle for BRAin health) come strumento di valutazione del potenziale di intervento preventivo in soggetto dementi, classificati per livelli di rischio relativo a fattori modificabili (Vos et al: J Alzheimers Dis 2017,58:537-547);
- L'ISS è una delle istituzioni italiane designate dal Ministero della Salute a partecipare alla Joint Action europea sulla fragilità dell'anziano, denominata *Managing Frailty. A comprehensive approach to promote a disability-free advanced age in Europe: the ADVANTAGE initiative* - <http://www.advantageja.eu/>, nell'ambito della quale il Dipartimento svolge il ruolo di co-leader del Work Package 5-Knowing frailty at population level e di partner del WP4-Knowing frailty at individual level e WP6-Managing frailty at individual level. Le attività condotte hanno visto l'esecuzione di revisioni sistematiche della letteratura e di raccolte dati relative a buone pratiche, progetti ed interventi sulla fragilità. Le informazioni raccolte sono confluite negli State of Art Reports (<http://www.advantageja.eu/index.php/it/output-ita>) che costituiscono il punto di partenza per il raggiungimento del modello comune di gestione della fragilità a livello europeo, obiettivo finale della JA;
- Utilizzando i dati della coorte longitudinale FINE (Finland Italy the Netherlands Elderly), nei soggetti anziani non istituzionalizzati, esaminati due volte tra il 1991 e il 2000 è stata studiata e pubblicata la relazione fra sindrome metabolica identificata alla linea base attraverso i criteri NCEP ATP-III e il declino cognitivo (MMSE, Zung) e disabilità (IADL e ADL) sviluppati nei successivi 10 anni (Viscogliosi et al. Archives Gerontol Geriatrics, 2017,70:62-66);
- Nell'ambito della HES condotta tra il 2008 e il 2012 sulla popolazione anziana di età 75-79 anni è stata valutata la prevalenza delle malattie non trasmissibili (malattie cardiovascolari, diabete, tumori, bronco pneumopatia cronica ostruttiva e la malattia renale cronica), e valutata la comorbidità; inoltre è stata stimata la disabilità (ADL e IADL) e i disturbi cognitivi (MMSE di Folstein). I dati sono stati pubblicati (Giampaoli et al: Monaldi ArchChest Dis, 2017, 87: 843-845);
- È stata effettuata e pubblicata una revisione sistematica degli studi di esito della tele riabilitazione remota e realtà virtuale nei pazienti sopravvissuti ad ictus (Veras et al. Journal of Telemedicine and Telecare 2017, 23: 567-587).

##### 5) Health Information System

- Si sono concluse le attività del Progetto Europeo BRIDGE Health (1 maggio 2015 - 30 ottobre 2017). L'ISS ha contribuito con la leadership del WP8-Platform for population based registries e della Horizontal Activity-data Quality Methods; attraverso la costituzione del network di esperti sulla health information ha avuto l'obiettivo di unificare, armonizzare e diffondere le procedure, i metodi e le migliori pratiche relative ai registri di popolazione in una piattaforma comune per produrre e fornire indicatori di salute sulla occorrenza, la qualità dell'assistenza e gli esiti relativi alle patologie croniche in Europa, partendo dalle esperienze esistenti dei diversi registri di popolazione il Dipartimento ha prodotto 2 report finali *WP8 -Platform of population-based registries e HA5-Quality methods*, incentrati entrambi sulle esperienze dei registri di popolazione; i report sono pubblicati sul sito del Progetto CUORE [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it). È in pubblicazione su Archives of Public Health i risultati sulle attività relative al Progetto BRIDGE Health sui registri di popolazione i cui contenuti derivano anche dalle attività svolte e dai

principali risultati ottenuti. In settembre è stata organizzata presso l'ISS la riunione finale del WP8 con presentazioni dei risultati finali e commenti dell'EUROSTAT.

- Tra le attività, attraverso il contributo del Progetto CCM Azioni centrali-BRIDGE-Creazione e sviluppo del network italiano a supporto del progetto europeo BRIDGE Health finalizzato a dare strutturazione e sostenibilità alle attività europee nel campo della health information si è valuta la possibilità di integrare dati provenienti da studi di popolazione (coorti longitudinali, HES, registri di popolazione) e dati sull'assistenza sanitaria raccolti in modo rutinario dalle Regioni.

#### *Attività istituzionale*

- Sono stati realizzati controlli e pareri di competenza sull'immissione in commercio di specialità medicinali e fattori di crescita ricombinanti nonché autorizzazioni alla sperimentazione animale e valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31, comma 3, DLGS N. 26/2014; nell'ambito cardio-vascolare ed endocrino-metabolico sono stati valutati n. 31 progetti;
- Sono stati prodotti pareri sulla sperimentazione clinica di fase I/II ai sensi del DPR 439/2001, della legge 8.11.2012 n. 189 e DM 27.4.2015; sono stati valutati n. 8 protocolli clinici su malattie cronic-degenerative;
- Nell'ambito del Registro Nazionale per gli Ipotiroidi Congeniti (RNIC) è proseguita l'attività di sorveglianza su scala nazionale dell'ipotiroidismo congenito attraverso la raccolta e l'elaborazione dei dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti-RNIC (Di Frenna M et al. HormRes Ped 2017, 88 (Suppl. 1): P2-1702);
- Nell'ambito del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) sono proseguite le attività di gestione del RNAOC con gli aggiornamenti dell'applicativo web e degli accreditamenti. Al 2017: aderiscono al registro web 15 regioni e 2 province autonome; con 151 centri e 217 UO; gli utenti sono 221 supervisori, 117 utenti e 14 esaminatori regionali; risultano segnalati 5663 soggetti in trattamento e inserite 21950 visite; hanno iniziato il trattamento con rGH 661 soggetti. Il sito web del RNAOC (<http://www.iss.it/rnoc>) è stato aggiornato e sono state inviate 3 newsletter quadrimestrali. È stato preparato e attivato il secondo corso FAD dal titolo "Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l'ormone della crescita". È stato prodotto il rapporto annuale che raccoglie le attività del registro, pubblicato come volume dei Rapporti ISTISAN (Pricci F, et al. Rapporti ISTISAN, 17/9), inviato all'AIFA e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità e disponibile sul sito web del RNAOC;
- Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI). È proseguita l'attività di monitoraggio della iodoprofilassi nel nostro Paese con produzione di dati utili per la valutazione dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione (Bagnasco M et al. L'endocrinologo DOI 10.1007/s40619-017-0309-z; Olivieri A et al. Minerva Medica 2017,108:159-6). È proseguita la collaborazione con il WHO attraverso l'invio dei dati di monitoraggio della iodoprofilassi in Italia per la compilazione annuale della Score Card sulla nutrizione iodica a livello globale;
- È proseguita l'attività di coordinamento nazionale della rete italiana per l'infrastruttura di ricerca europea ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network) e di partecipazione al Network Committee e come rappresentanza scientifica per l'Italia;
- Sono state portate avanti le attività di supporto tecnico scientifico e normativo per la definizione e la valutazione delle figure professionali degli specialisti di prodotti per dispositivi medici, in particolare individuando le competenze minime e i percorsi di mantenimento per i dispositivi pacemaker e defibrillatori impiantabili;

- Nell'ambito della Health Examination Survey- *Valutazione di Sodio, Potassio e Iodio nella Popolazione Adulta Italiana* Progetto CCM (azioni centrali) i dati delle indagini di popolazione adulta condotte a partire dal 1998 sono state messe a disposizione nel sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it), nella sezione *indagini di popolazione*, all'interno della piattaforma *Cuore Data* che permette di effettuare interrogazioni personalizzate (per periodo, territorio, sesso, fasce di età e livello di istruzione) al fine di consultare i dati relativi a distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolare misurati (pressione arteriosa, colesterolemia totale, HDL ed LDL, trigliceridemia, glicemia, peso, altezza, indice di massa corporea, circonferenza vita, circonferenza fianchi, consumo alimentare di sale e potassio), distribuzione del rischio cardiovascolare globale assoluto stimato con la funzione di rischio del Progetto Cuore, stima della prevalenza di condizioni ad elevato rischio (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, abitudine al fumo di sigaretta, inattività fisica, obesità, diabete) e dello stato del controllo, stima della prevalenza delle malattie cardiovascolari di origine arteriosclerotica, come angina pectoris, infarto miocardico, TIA, ictus cerebrale, claudicatio intermittens, ipertrofia ventricolare sinistra e fibrillazione atriale;
- Si è concluso il Progetto CCM-BRIDGE (azioni centrali 2015) Creazione e sviluppo del network italiano a supporto del progetto Europeo BRIDGE Health finalizzato a dare strutturazione e sostenibilità alle attività europee nel campo della health information. Tra le attività del progetto si è valutata la possibilità di integrare dati provenienti da studi di popolazione (coorti longitudinali, HES, registri di popolazione) e dati sull'assistenza sanitaria raccolti in modo routinario dalle Regioni, come supporto e integrazione ai registri di popolazione. Il Report finale del progetto, tradotto anche in lingua inglese, è stato pubblicato sul sito del Progetto CUORE ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). È in via di pubblicazione il supplemento su Epidemiology Biostatistics and Public Health sui principali risultati del progetto CCM-BRIDGE;
- È stata ultimata la redazione finale della "Guida utilizzata dall'Istituto Superiore di Sanità per l'accertamento di Idoneità Tecnica dei Centri di Trapianto di Organi" a cura di A. Fadda, R. Scarabotti, documento recepito dalla Conferenza Stato Regioni con Atto Rep. 16 24/01/2018; sono stati inoltre valutati i centri trapianto con visita ispettiva e parere agli ospedali Careggi (FI) e Santobono (NA).

#### *Terza missione*

- Ingegnerizzazione del prodotto MyHeart per la rivelazione automatica di episodi di fibrillazione atriale, preparazione del fascicolo tecnico in vista della certificazione, validazione dell'algoritmo sui database previsti dalle normative;
- Banca biologica di popolazione ISS: è continuativa e quotidiana l'attività di controllo e del funzionamento della stazione criogenica. La conservazione del materiale biologico della coorte MATISS esaminata prima è nella determinazione del BiomarCAaRE è risultata di buona qualità, pertanto sono state eseguite tutte le determinazioni sui campioni biologici. Per quanto riguarda gli altri Progetti afferenti alla Biobanca di popolazione nel 2017 non ci sono state raccolte di campioni biologici, si è provveduto alle attività di controllo della conservazione dei materiali biologici di tutte le coorti afferenti;
- Progetto e costruzione di uno stimolatore luminoso a LED per esami elettroretinografici tipo flicker-flash. Lo strumento è autonomo, completo di tutte le parti elettroniche e meccaniche, interamente realizzato nel corso del 2017. Dopo il collaudo presso il Dipartimento è stato posto in opera presso l'Oftalmologia del Gemelli, dove è intensamente utilizzato;

- Applicazione software "WinCxC.exe" per l'acquisizione ed elaborazione di risposte elettroretinografiche flicker, iniziata nel 2015 e completata nel 2017. Ora in uso presso l'Oftalmologia della Cattolica ed il NEI (NIH) a Bethesda;
- Applicazione software "Adatto.exe" per studi di adattamento in risposte PERG prolungate (ERG è la risposta bioelettrica retinica ad uno stimolo visivo, costituito da un flash di luce stroboscopica o da un monitor televisivo in cui sono presenti barre o scacchi bianchi e neri che si alternano in modo cadenzato nel tempo, PERG).

#### *Divulgazione scientifica e Portale della conoscenza*

- Aggiornamento dei siti dedicati di attività relative a progetti di ricerca e istituzionali di prevenzione, educazione, sorveglianza, formazione ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it), [www.iss.it/rnic](http://www.iss.it/rnic); [www.iss.it/osnami](http://www.iss.it/osnami); [www.iss.it/rnaoc](http://www.iss.it/rnaoc));
- Partecipazione al comitato scientifico del portale della conoscenza per le malattie cardiovascolari e il diabete;
- Organizzazione in collaborazione con l'Associazione Medici Cardiologi Ospedalieri e Heart Care Foundation della V Conferenza di Prevenzione Cardiovascolare. *Aspetti socio-economici e malattia cardiovascolare: Possiamo fare qualcosa?* tenuta in ISS il 21 e 22 settembre, in cui sono stati diffusi i risultati della HES 2008-2012 sulla distribuzione e andamento dei fattori di rischio e stili di vita cardiovascolare 1998-2012 nei diversi livelli socio-economici.

#### *Formazione*

- Attività di didattica integrativa nell'ambito del corso di Strumentazione biomedica e laboratorio (Università di Roma TRE, Facoltà di Ingegneria), convenzione prot.0000514 del 12/09/2007.
- Attività di formazione per la Associazione italiana di fisica medica, nel corso "Esperto responsabile della sicurezza in RM 2.0".
- Preparazione e attivazione del secondo corso FAD dal titolo "Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l'ormone della crescita", presente sulla piattaforma edu.iss, disponibile dal 28/11/2017 al 27/11/2018 gratuitamente agli operatori sanitari accreditati al registro web e accreditato ECM per 24 crediti.
- Attività di formazione residenziale per 6 mesi di uno specializzando dell'Università di Modena e Reggio Scuola di Specializzazione di Igiene e Medicina Preventiva.
- Attività di didattica di 6 ore di lezione nell'ambito del Master in "Stress, sport, nutrizione: nuovi approcci diagnostici e terapeutici per wellness, fitness, prevenzione e riabilitazione" (21/10/2017). A.A. 2016/2017.
- Attività di formazione del personale del SSN sul tema della prevenzione dei disordini da carenza iodica, attraverso la partecipazione a numerosi convegni e corsi accreditati ECM per medici di medicina generale, pediatri, nutrizionisti, dietisti. L'attività è stata svolta in collaborazione SIE, AIT, SIEDP, SINU.
- È continuato il progetto *Iodoprofilassine nelle scuole*, destinato alla scuola primaria e secondaria di primo e secondo grado e finalizzato alla diffusione della informazione in tema di iodoprofilassi presso la popolazione. Il progetto si inserisce nell'ambito di un protocollo di intesa, per il triennio 2016-2019.

## **Dipartimento malattie infettive**

Il Dipartimento Malattie Infettive (DMI) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è da sempre impegnato nella lotta contro le principali malattie trasmissibili. Presso il DMI sono presenti centri di riferimento nazionali e internazionali, responsabili della sorveglianza epidemiologica e microbiologica di diverse patologie da infezione.

### **Resoconto attività 2017**

Nel corso del 2017, è stata condotta una pressante attività da parte dei centri di riferimento OMS, nei confronti di polio, morbillo e influenza. Per quanto riguarda la poliomielite, nell'ambito del programma di eradicazione, sono state condotte attività di sorveglianza e controllo non solo sul territorio nazionale ma anche in diversi paesi dell'area balcanica. Per il morbillo, si è trattato di un anno particolarmente gravoso, dal momento che nel corso del 2017 si è verificata una epidemia di dimensioni piuttosto importanti, con oltre 5000 casi, molti dei quali sono stati confermati nei nostri laboratori. Infine, anche la stagione influenzale è stata decisamente pesante, con circa 8 milioni e mezzo di casi e una prevalente co-circolazione di virus influenzali di tipo Be A/H1N1. Come tutti gli anni, inoltre, è proseguita l'attività della rete dei centri di riferimento nazionale, in stretta collaborazione con ECDC di Stoccolma, che ha visto il DMI impegnato soprattutto nel contrasto all'epidemia di chikungunya verificatasi nel Lazio e in Calabria, ai focolai epidemici di malattia invasiva da meningococco, febbre da virus West Nile, epatite A. Inoltre, un impegno particolare è stato dedicato alla lotta alla antibiotico-resistenza e al miglioramento dei sistemi di sorveglianza sulle infezioni nosocomiali da germi multi-resistenti. È continuato inoltre il lavoro relativo alla sorveglianza della tubercolosi, della legionella, e dell'infezione da HIV/AIDS, nonché di tutte le altre malattie infettive il cui sistema di monitoraggio è incluso del DPCM sui registri e sorveglianze coordinate dall'ISS. Accanto alle attività più propriamente di sanità pubblica, sono continuate le attività di ricerca, in particolare nel settore immunologico, sulla tubercolosi e sulla malaria. Inoltre, all'interno del DMI si è rafforzato il contributo nell'ambito della comunicazione, non solo per quanto attiene al Telefono Verde AIDS, e della ricerca in campo sociale. Infine tutto il dipartimento è stato impegnato nelle attività relative ai vaccini, sia dal punto di vista dello studio che da quello più generale della sanità pubblica.

## Dipartimento neuroscienze

Il Dipartimento di Neuroscienze promuove la ricerca nel campo delle malattie neurologiche per migliorare la conoscenza dei meccanismi di malattia, individuare nuovi bersagli terapeutici, sviluppare procedure per la diagnosi precoce e lo screening di soggetti a rischio, e dare impulso allo sviluppo di nuove terapie e strategie preventive. L'obiettivo è quello di migliorare la gestione e la qualità di vita dei pazienti neurologici e di ridurre i costi socio-economici di patologie altamente invalidanti. Il dipartimento si occupa della sorveglianza obbligatoria della malattia di Creutzfeldt-Jakob sul territorio nazionale e coordina l'attività di controllo per prevenire la trasmissione delle malattie da prioni attraverso prodotti biologici di origine umana e animale. Il dipartimento promuove la ricerca di base e la ricerca clinica all'interno dell'ISS e collabora con gli IRCCS neurologici, le cliniche neurologiche universitarie e ospedaliere e le associazioni di pazienti al fine di trasferire le conoscenze sulle cause e sui meccanismi di malattia allo sviluppo di tecnologie per una diagnosi precoce e corretta delle patologie neurologiche, all'utilizzo di farmaci più efficaci e sicuri e la promozione di interventi di sanità pubblica per la prevenzione della malattia. Relativamente alla ricerca sulle malattie neurodegenerative si svolgono studi nell'ambito delle seguenti patologie:

- Malattia di Alzheimer, la demenza fronto temporale, la malattia di Parkinson e la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)
- Malattie da prioni
- Sclerosi Multipla
- Studio della patogenesi molecolare della leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali (MLC).

Il Dipartimento si occupa di Neuroscienze sociali (valutazione della comunicazione nelle malattie neurologiche, in particolare SLA e SM) e in ambito statistico promuove studi clinici e metodologici che migliorino la qualità e la risposta dei trial clinici attraverso una accurata selezione dei farmaci sperimentali e ottimizzazione dei disegni sperimentali e del monitoraggio delle evidenze accumulate al fine di raggiungere i più elevati standard scientifici ed etici.

Il Dipartimento svolge attività istituzionale nell'ambito di:

- Sistema di sorveglianza della malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ);
- Studi sulla BSE (Bovine Spongiform Encephalopathy);
- Coordinamento del Gruppo di lavoro Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (GESTISS);
- Controllo e risposta alla violenza su persone vulnerabili: la donna e il bambino, prevenzione e modelli di intervento nelle reti ospedaliere e nei servizi sociosanitari in una prospettiva europea;
- Valutazione tecnico scientifica dei progetti di ricerca che prevedono l'utilizzo di animali da laboratorio, articoli 31 comma 3 e articolo 33 comma 2.

Il Dipartimento è impegnato nel coordinamento e nell'organizzazione delle attività di programma "Alternanza Scuola-Lavoro" e svolge attività di formazione nell'ambito di convegni nazionali e internazionali.

### Resoconto attività 2017

L'attività di ricerca del Dipartimento nel 2017 è stata incentrata sulle seguenti tematiche:

- Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane ed animali (prioni) con particolare attenzione per ceppi atipici a potenziale infettivo ed epidemico non definito;

- Sviluppo di nuove tecniche diagnostiche nel liquor e nel plasma per le malattie da Prioni umane e animali;
- Ricerca di fattori genetici diversi dal gene della proteina prionica (PRNP) coinvolti nello sviluppo e/o modulatori delle TSE umane;
- Ricerca di nuovi marker esosomali plasmatici, tra cui microRNA, associati a patologie ALS;
- Analisi di cluster geografici per la malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) con differenti metodi statistici;
- Ricerca di nuovi biomarker nelle demenze rapidamente progressive;
- Caratterizzazione neuropatologica dei sottotipi molecolari della MCJ sporadica;
- Sviluppo di un modello innovativo, “paziente-specifico”, quale le colture cellulari neuronali umane indotte chimicamente (neuroni -ciNs e precursori neuronali -ciNPCs), derivanti da fibroblasti di pazienti affetti da diverse patologie neurologiche per studi di patogenesi, test farmacologici e diagnostici e medicina personalizzata;
- Ricerca di nuovi marcatori ematici diagnostici e prognostici nelle Demenze Primarie (AD FTD):
  - Revisione sistematica della letteratura per l’individuazione di miRNA associati a soggetti MCI;
  - Analisi dei microRNA come biomarcatori plasmatici per la diagnosi precoce e differenziale nelle Demenze Primarie;
  - Analisi di proteine cellulari come biomarcatori plasmatici di diagnosi nelle demenze.
- Profili di espressione di FBXL7 associato alla malattia di Alzheimer, nei meccanismi di autofagia ed in modelli in vitro di neurodegenerazione;
- Studio degli effetti fisiologici di una superossido dismutasi di tipo II ricombinante (rMNSOD) per lo studio della neuro degenerazione in modelli in vivo ed in vitro;
- Studio dell’attivazione dei recettori muscarinici in colture cellulari staminali in risposta a stimoli neurodegenerativi;
- Collaborazione alla realizzazione di un Registro di patologia sulle Atassie pediatriche;
- Collaborazione all’elaborazione di un Registro di patologia della SLA nella Regione Lazio.
- Sono stati effettuati i seguenti studi:
  - Studio delle cause e dei meccanismi immunopatogenetici della sclerosi multipla con particolare attenzione al ruolo del virus di Epstein-Barr e della risposta immunitaria antivirale nel determinare il danno cerebrale e al ruolo di farmaci approvati per la sclerosi multipla nell’intercettare l’interazione EBV-sistema immunitario;
  - Studio della presenza e del ruolo di una sottopopolazione di cellule dell’immunità innata (cellule T della mucosa o MAIT) nel sistema nervoso di pazienti con sclerosi multipla;
  - Ricerca di biomarcatori diagnostici e prognostici per la sclerosi multipla mediante analisi proteomica delle microvescicole circolanti rilasciate dal SNC;
  - Ricerca di farmaci per le terapie rimielinizzanti. La sperimentazione si inserisce in un progetto multicentrico internazionale (Progressive Multiple Sclerosis Alliance) che ha l’obiettivo di sviluppare una terapia rigenerativa per la forma progressiva della sclerosi multipla;
  - Studio della patogenesi molecolare della leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali (MLC). Gli studi si sono incentrati sull’identificazione del ruolo fisiologico e patologico di MLC1, la proteina le cui mutazioni sono responsabili della malattia, e sulla generazione e caratterizzazione di nuovi modelli sperimentali umani

- (astrociti differenziati da cellule staminali inducibili pluripotenziali derivate da fibroblasti della cute di pazienti);
- Completamento degli studi su: i) effetti neuroprotettivi della curcumina in cellule di retina, ii) biomarcatori predittivi della malattia di Alzheimer; iii) attivazione di segnali in fosfotirosina a livello cerebrale in un modello di sclerosi laterale amiotrofica.

#### *Attività istituzionale*

Valutazione tecnico-scientifica dei progetti di ricerca che prevedono l'utilizzo di animali da laboratorio ai sensi D.Lgs. n. 26/2014, articolo 31 comma 3 e articolo 33 comma 2. Sono stati valutati 159 progetti, per molti dei quali sono state richieste una o più revisioni.

#### *Terza missione*

Il Dipartimento ha partecipato all'organizzazione in ISS delle attività del progetto di Alternanza scuola lavoro (Legge 107/2015 "la Buona Scuola") con l'obiettivo di avvicinare gli studenti al mondo della ricerca e svolgere nello stesso tempo una funzione educativa strategica nel campo della prevenzione in salute pubblica. Nel 2017 il progetto ha coinvolto 12 scuole e 250 studenti impegnati sia nello svolgimento di percorsi formativi con attività pratiche di laboratorio e comunicazione che in progetti divulgativi promossi dai ricercatori ISS e dai docenti.

Il Dipartimento è stato, inoltre, coinvolto nell'organizzazione in ISS della Notte Europea dei Ricercatori. L'evento, promosso dall'associazione Frascati Scienza, si propone di portare la scienza e i ricercatori tra i cittadini, i giovani e gli studenti.

## Dipartimento oncologia e medicina molecolare

Il Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare (OMM) è composto da circa 100 ricercatori, collaboratori e operatori, cui si aggiungono studenti universitari, dottorandi di ricerca, giovani ricercatori in formazione che fruiscono di borse di studio nell'ambito di progetti di ricerca, e personale di altri enti con cui esistono accordi di collaborazione.

Il Dipartimento svolge, per gli argomenti di propria competenza, funzioni sia di ricerca che di consulenza, controllo, supporto alle attività di regolamentazione e formazione.

L'attività di ricerca è focalizzata sullo studio dei tumori, dell'ematologia e delle basi genetiche delle malattie in continuità con la precedente organizzazione che ha permesso di realizzare oltre 200 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali nel quinquennio 2011-2015. Questa attività è sostenuta principalmente mediante la partecipazione a bandi competitivi per il finanziamento della ricerca di soggetti istituzionali italiani (ad esempio Ricerca Finalizzata del Ministero della Salute), europei (es. Horizon 2020 o Transcan dell'Unione Europea) o di enti finanziatori privati (es. Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, AIRC). In molti dei progetti di ricerca sono instaurate collaborazioni con importanti istituzioni nazionali ed internazionali.

Per quanto riguarda i tumori sono oggetto di ricerca sia quelli di maggior rilevanza sociale per la loro frequenza, come il carcinoma del polmone, del colon-retto, della prostata, dell'ovaio, sia alcuni meno frequenti come il glioblastoma, le leucemie o i sarcomi. Speciale attenzione è posta nell'individuazione di nuovi bersagli terapeutici che consentano di aumentare l'efficacia delle terapie esistenti e all'individuazione di marcatori molecolari diagnostici e predittivi della risposta alle terapie. In questo ambito viene anche studiata la possibilità di utilizzare come antineoplastici farmaci che sono stati sviluppati per altre patologie.

Oltre agli studi preclinici, il Dipartimento partecipa anche alla sperimentazione clinica, in particolare nel campo dell'immunoterapia dei tumori. Lo studio dell'epidemiologia dei tumori è condotto in ambito sia nazionale sia internazionale ed include la valutazione di coorti molto ampie di popolazione per periodi di tempo anche molto lunghi, nonché la partecipazione ai lavori dei registri tumori.

Oltre che nell'ambito dell'oncologia nel dipartimento OMM vengono effettuate ricerche in ematologia, con particolare interesse allo studio dell'ematopoiesi normale e patologica ed in genetica anche di malattie non neoplastiche come ad esempio per l'individuazione dei difetti alla base di malattie genetiche rare. Al Dipartimento è stata affidata inoltre la responsabilità della gestione del registro delle Coagulopatie Congenite istituito con il DPCM del 3 marzo 2017.

In aggiunta alle attività di ricerca, il Dipartimento fornisce esperti per le valutazioni ed estensioni di pareri di natura tecnico-scientifica richiesti da organismi nazionali o internazionali come il Ministero della Salute, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) o la European Medicine Agency (EMA). Appartengono a questo ambito le valutazioni dei dossier di farmaci emoderivati; di farmaci di nuova istituzione, in particolare nel settore oncologico ed ematologico; la valutazione delle domande di autorizzazione alla sperimentazione clinica e a quella animale. Ricercatori del Dipartimento partecipano per nomina diretta o in rappresentanza dell'Istituto ai lavori di commissioni regolatorie ed a gruppi di lavoro nazionali ed internazionali.

Il Dipartimento inoltre partecipa alle attività di reti nazionali come l'Italian Advanced Translational Research Infrastructure (IATRIS) e Alleanza contro il Cancro (ACC) o europee, European Translational Research Infrastructure. (EATRIS).

Per quanto riguarda le attività nell'ambito della cosiddetta terza missione, ricercatori della struttura partecipano ad eventi formativi nelle scuole e al programma "Alternanza scuola-

lavoro” di Istituti di istruzione secondaria dell'area di Roma e sono regolarmente coinvolti nelle iniziative aperte all'intera cittadinanza, come la “Notte europea dei ricercatori”, organizzate dall'Istituto. Inoltre, per la parte di propria competenza, collaborano all'aggiornamento del Portale ISSalute.

Viene anche erogata attività formativa per studenti di diverse facoltà scientifiche, per la preparazione della tesi di laurea specialistica o magistrale, e nei corsi di dottorato di ricerca.

Il Dipartimento è articolato in quattro unità operative che collaborano tra loro e con le altre strutture dell'Istituto Superiore di Sanità.

## **Resoconto attività 2017**

Nel corso del 2017 il dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare ha svolto attività di ricerca, istituzionali e di formazione/divulgazione.

In particolare la ricerca scientifica si è focalizzata sulle seguenti aree principali:

- meccanismi che regolano la crescita e l'invasività dei tumori, sia a livello intracellulare che del microambiente tumorale, e nuove strategie terapeutiche in diversi modelli basati principalmente su cellule staminali tumorali delle seguenti neoplasie maligne:
  - glioblastoma;
  - carcinoma del colon-retto;
  - melanoma cutaneo.
- meccanismi che regolano il ciclo ed il differenziamento cellulare in un'ottica sia di medicina rigenerativa sia di terapia anti-tumorale;
- studio delle cellule stromali/staminali mesenchimali come supporto alla ricostituzione della funzione e come potenziali vettori di interventi terapeutici;
- ruolo della regolazione del pH nella biologia delle cellule tumorali e degli inibitori di pompa protonica nella terapia dei tumori;
- studio di inibitori di regolatori del ciclo cellulare come agenti attivi sulle cellule staminali tumorali di carcinoma del colon-retto;
- identificazione di biomarcatori diagnostici, prognostici e predittivi nei carcinomi del polmone, della prostata e del colon veicolati da vescicole circolanti;
- sviluppo di colture di cellule staminali polmonari normali;
- studio degli effetti dello stress ossidativo nelle cellule di leucemia mieloide acuta indotti da alte dosi di acido ascorbico e triossido di arsenico e della capacità dell'acido ascorbico di indurre modificazioni epigenetiche;
- caratterizzazione di sottopopolazioni cellulari nel carcinoma sieroso ad alto grado dell'ovaio;
- epidemiologia descrittiva dei tumori in particolare studio della prevalenza e sopravvivenza dei tumori nella popolazione europea (studio EURO CARE);
- studio epidemiologico dei tumori rari;
- coordinamento della Joint Action della Commissione Europea “Innovative Partnership for Action Against Cancer” (iPAAC);
- studio degli effetti di esposizioni ambientali come fattori di rischio per neoplasie pediatriche o dell'adulto;
- studio delle interazioni tra cellule del sistema immunitario e tumori in modelli *in vitro* ed *in vivo*;
- identificazione di nuovi approcci immunoterapeutici per la cura dei tumori mediante l'utilizzo di modelli animali ricostituiti con cellule umane;
- identificazione di biomarcatori immunologici predittivi della risposta agli immunoterapici;

- conduzione di studi clinici con l'impiego di prodotti medicinali per terapie avanzate in collaborazione con centri clinici;
- studio delle basi genetiche di malattie rare su base ereditaria e di tumori infantili;
- valutazione dei geni sospettati di causare malattie genetiche mediante approcci di genomica funzionale in vitro (con metodi biochimici o su modelli cellulari) ed in vivo (*Caenorhabditis elegans*).

Per quanto riguarda l'attività istituzionale il dipartimento ha prodotto negli ambiti di propria competenza:

- pareri tecnico scientifici sull'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I di farmaci ematologici ed oncologici per gli aspetti di qualità, preclinici e clinici;
- pareri sulle richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale ai sensi dell'art.31 del D.Lgvo n. 26/14;
- valutazioni tecniche per la predisposizione di risposte ad interrogazioni parlamentari su richiesta del ministero vigilante.

Il dipartimento ha visto inoltre suoi ricercatori partecipare alla Commissione per la Sperimentazione Clinica di Fase I ed alla Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica di AIFA nonché a numerosi gruppi di lavoro inter istituzionali.

Per quanto riguarda la cosiddetta terza missione, il dipartimento ha collaborato con i progetti scuola-lavoro di istituti di istruzione secondaria superiore dell'area di Roma, ha partecipato all'organizzazione della Notte europea dei ricercatori, ha collaborato con l'iniziativa dell'Istituto di diffusione della cultura medico-scientifica producendo voci per il Portale ISSalute e contribuendo al suo aggiornamento.

Il dipartimento ha ospitato numerosi studenti dei corsi di laurea di diverso livello nonché laureati iscritti ai corsi di dottorato di ricerca curando con i propri ricercatori il tirocinio formativo e supportandoli nella realizzazione delle tesi di laurea od di dottorato.

Sono stati inoltre organizzati convegni e corsi di aggiornamento in particolare nell'ambito degli sviluppi dell'immunoterapia dei tumori, rivolti sia al personale dell'Istituto sia a fruitori esterni.

## **Dipartimento sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria**

Il Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria (SANV) ha come missione la tutela e la promozione della salute della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati all'analisi del rischio applicata alla sicurezza e qualità nutrizionale delle produzioni agroalimentari “dai campi alla tavola”, alla prevenzione e controllo delle zoonosi e ai rapporti tra nutrienti, dieta e insorgenza di patologie. In base al Regolamento (CE) 882/2004. Il DSANV è sede di laboratori e centri di riferimento nazionali e internazionali.

Il DSANV svolge attività di ricerca in numerosi ambiti: zoonosi emergenti, malattie a trasmissione alimentare, rischi microbiologici e chimici negli alimenti, tossicologia alimentare, patologie su base nutrizionale e intolleranze alimentari.

L'attività istituzionale del DSANV è rivolta alla valutazione e contenimento dei rischi legati alle filiere agroalimentari “dai campi alla tavola” e al miglioramento dello stato di salute della popolazione attraverso una corretta alimentazione.

Il DSANV fornisce valutazioni, pareri e assistenza tecnico-scientifica, anche nella elaborazione delle normative nazionali ed europee, l'attuazione di programmi finalizzati all'identificazione dei rischi emergenti, la gestione delle emergenze e degli eventi epidemici sulle malattie a trasmissione alimentare, in collaborazione con EFSA ed ECDC, partecipando all'attività di Panel e Network, nonché con altri Enti Europei (EMA, ECHA) ed Internazionali (WHO, FAO, Codex Alimentarius, OCSE), la Commissione Europea (DG SANTE), il Ministero della Salute, le altre strutture del Servizio Sanitario Nazionale, i NAS e l'Autorità Giudiziaria.

Svolge attività di sorveglianza delle malattie trasmissione alimentare e partecipa, a supporto dell'Autorità competente, alle attività di indagine nei focolai nazionali e internazionali di malattia.

Il DSANV esegue revisioni di analisi, ripetizioni di analisi, analisi di consulenza per il SSN, su richiesta della magistratura e di altri Enti pubblici.

Svolge attività di formazione negli ambiti di propria competenza.

### **Resoconto attività 2017**

Nel corso dell'anno 2017, il Dipartimento SANV ha svolto attività di ricerca, controllo, sorveglianza, consulenza, intervento, coordinamento e formazione nei seguenti settori:

Sanità pubblica veterinaria - Sono state condotte ricerche sulla patogenesi, la risposta immunitaria, i meccanismi di trasmissione, i determinanti di patogenicità e l'epidemiologia di infezioni batteriche (infezioni da *E.coli*, brucellosi, tubercolosi, salmonellosi, clostridiosi, listeriosi), virali (Epatite E, epatite A, norovirus) e da prioni (BSE, scrapie) a carattere zoonosico. Sono proseguiti gli studi di caratterizzazione di patogeni batterici trasmessi da alimenti quali *E.coli* STEC e salmonella. Nell'ambito delle zoonosi virali, sono proseguite le attività di tipizzazione di Norovirus, rotavirus, epatite E ai fini della sorveglianza molecolare e della definizione del loro potenziale zoonotico. È stata svolta attività di sviluppo di strumenti per la profilassi di agenti zoonotici virali, quali West Nile Virus, Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus. Sono inoltre proseguite le attività dei laboratori Europeo (EURL) e Nazionale (LNR) di Riferenza per *E.coli*. e del Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali.

Le attività di controllo e consulenza hanno riguardato la diagnosi, la caratterizzazione e la valutazione del rischio per l'uomo di agenti infettivi degli animali, nonché i farmaci veterinari. Sicurezza degli alimenti.

Sono state condotte ricerche mirate alla sicurezza chimica e microbiologica degli alimenti. In particolare, sono stati condotti studi volti a valutare l'esposizione alle micotossine e sviluppati metodi di analisi per i residui di farmaci, additivi e contaminanti, nonché per OGM e micotossine negli alimenti. Nell'ambito della contaminazione microbiologica e dell'igiene degli alimenti, sono stati sviluppati strumenti diagnostici e realizzati studi di caratterizzazione di agenti batterici e virali (*Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Listeria monocytogenes*, vibrioni, clostridi neurotossigeni, virus enterici). Inoltre sono state elaborate metodiche analitiche molecolare per la ricerca di specie animali non dichiarate, nell'ambito delle frodi alimentari. Nel campo della tossicologia alimentare e veterinaria sono stati condotti studi mirati allo sviluppo e applicazione di metodi bioanalitici e molecolari, la caratterizzazione di potenziali biomarcatori di esposizione, risposta e suscettibilità, la tossicologia dei nanomateriali e la valutazione rischio-beneficio in campo alimentare.

L'attività di consulenza e controllo ha incluso la partecipazione ad attività regolatorie a livello nazionale ed internazionale. Nel campo della informazione e formazione, è stata svolta intensa attività formativa sugli strumenti previsti dai regolamenti del "Pacchetto Igiene". Sono proseguite le attività del EURL per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale, dei LNR per il latte e prodotti a base di latte, per le Contaminazioni virali dei molluschi bivalvi, per le Micotossine, per i Metalli, per i Residui, per gli Idrocarburi policiclici aromatici e del Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo.

È stata condotta una intensa attività di studio e di supporto al SSN in diversi focolai di malattie a trasmissione alimentare quali salmonella, *E.coli* VTEC, virus enterici, clostridi neurotossigeni e *Listeria monocytogenes* ed epatite A.

Sono state realizzate ricerche mirate all'identificazione dei meccanismi tossici della gliadina nella malattia celiaca, all'identificazione di peptidi protettivi presenti nei cereali e all'analisi dei fattori ambientali di rischio.

## Centro nazionale controllo e valutazione farmaci

### *Il CNCF: l'OMCL Italiano*

I laboratori di controllo dei farmaci sono presenti in quasi tutti i paesi membri dell'Unione Europea e operano nell'ambito di una rete internazionale, definita *OMCL Network* coordinata dallo *European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care* (EDQM), organo tecnico scientifico del Consiglio d'Europa con sede a Strasburgo.

Il CNCF svolge su richiesta della Aziende farmaceutiche e in base ad una legge nazionale, la cosiddetta procedura di *Batch Release*, che prevede controlli analitici su ogni lotto di prodotti immunobiologici, vaccino o emoderivato destinato alla commercializzazione, al fine di accertare che i parametri più critici indicativi della qualità e sicurezza del prodotto, corrispondano ai requisiti di Farmacopea e/o alle specifiche approvate nel dossier di registrazione. Tale attività, che prevede l'esecuzione di saggi biochimici, immunochimici e biomolecolari, viene svolta in conformità con le linee-guida EDQM nell'ambito del Network Europeo dell'Official Control Authority for Batch Release (OCABR) e si conclude con l'emissione di un Certificato di Rilascio (o di Non Compliance) valido in tutti gli Stati membri dell'UE. In tale ambito il CNCF è autonomo e solo al termine della procedura, il lotto di medicinale in questione può essere commercializzato e utilizzato. Da sottolineare che in Italia tutti i lotti di vaccini o emoderivati che sono utilizzati dalla popolazione sono rilasciati o dal CNCF dell'Istituto Superiore di Sanità o da altro OMCL Europeo, secondo linee guida i cui contenuti sono concordati a livello europeo. L'attività di *Batch Release* prevede anche che il CNCF agisca come terzista per conto di altre *National Control Authorities* (NCA) mediante Accordi di Collaborazione specifici con durata definita.

Inoltre, sempre in qualità di Laboratorio Ufficiale per il Controllo dei Medicinali Italiano, il Centro svolge attività di *Post Marketing Surveillance* su mandato dell'AIFA o di altre istituzioni internazionali. A livello nazionale i campioni dei farmaci vengono prelevati sul territorio dai Carabinieri NAS su richiesta dell'AIFA nell'ambito del Programma di Controllo Annuale (PCA). La scelta dei medicinali da sottoporre ogni anno a prelievo dal mercato, è sancita dall'AIFA dopo parere consultivo del CNCF. A livello europeo, *Centrally Authorized Procedure* (CAP), l'attività è coordinata dall'EDQM, dall'*European Medicines Agency* (EMA) o dagli OMCL di altri Stati Membri. Tale attività riguarda farmaci chimici e biologici ed è di fondamentale importanza, al fine di garantire la qualità e la sicurezza del medicinale assunto dal paziente/soggetto. La *Post Marketing Surveillance* riguarda anche i medicinali che abbiano mostrato difetti di qualità o presenza di corpi estranei ovvero che, dopo somministrazione ai pazienti, abbiano causato reazioni avverse o mostrato mancanza di efficacia.

### *Attività anti-contraffazione*

Sempre su mandato di Enti Esterni al CNCF e all'Istituto (AIFA, Magistratura, Ministero della Salute, NAS, ecc.), grande parte dell'attività del CNCF si focalizza sulla individuazione di medicinali falsificati, nell'ambito di programmi di sorveglianza Europei e Nazionali. L'attività in questo ambito, al momento concentrata soprattutto sul farmaco chimico, è di fondamentale importanza perché consente una ulteriore e approfondita sorveglianza di quanto viene utilizzato in particolare da quella fascia di pazienti/soggetti che si affidano incautamente ad internet e a siti web dedicati per acquistare farmaci a prezzi migliori o sfruttando l'anonimato che spesso internet garantisce, in particolare per farmaci dimagranti, anabolizzanti e per il potenziamento della attività sessuale. L'attività antifalsificazione è stata recentemente estesa agli integratori

alimentari che contengono fraudolentemente sostanze con attività farmacologica e ai dispositivi medici che presentano formulazioni e indicazioni d'uso simili ai medicinali (*borderline*).

#### *Attività di valutazione*

Gli esperti del CNCF valutano, dietro richiesta di AIFA, la documentazione relativa ai processi di produzione e alla qualità dei farmaci chimici e biologici, per quanto concerne le richieste di immissione in commercio dei medicinali. Inoltre, su richiesta di altri enti pubblici nazionali ed internazionali, gli esperti del CNCF svolgono attività di parere riguardo ad aspetti specifici di qualità e sicurezza di farmaci biologici e chimici. Infine, in collaborazione con AIFA, gli esperti del CNCF svolgono ispezioni GMP ad officine farmaceutiche in ambito Nazionale ed Europeo.

Insieme all'attività di controllo, l'attività di valutazione rappresenta un contributo fondamentale a garantire la qualità e la sicurezza di un farmaco, nel rispetto delle norme e delle linee guida nazionali ed internazionali.

#### *Sistema di Gestione della Qualità*

Vista la delicatezza dell'attività descritta e dell'evidente impatto dei risultati analitici generati, indispensabile è che essa venga svolta nel rispetto pieno delle norme ISO 17025 per i laboratori di prova e di taratura. Il CNCF viene regolarmente sottoposto ad Audit da parte dell'EDQM.

#### *Segretariato della farmacopea ufficiale*

Presso il CNCF opera il Segretariato della Farmacopea Italiana. È la struttura tecnico-scientifica che permette lo svolgimento e l'attuazione dell'insieme delle attività connesse con l'elaborazione e la pubblicazione della Farmacopea Italiana, l'attività tecnica di supporto per la Commissione Permanente per la Revisione e la Pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana e tutte le attività derivanti dalla partecipazione dell'Italia ai lavori per l'elaborazione della Farmacopea Europea nell'ambito della Convenzione (legge n. 757 del 22.10.1973).

A seguito dell'adesione alla Convenzione per l'elaborazione di una Farmacopea Europea (Strasburgo, 22 luglio 1964 /Serie dei Trattati Europei n. 50) l'Italia è impegnata, insieme agli altri Stati firmatari, a partecipare ai lavori per la elaborazione della *Farmacopea Europea* ed a metterla in vigore nel proprio territorio.

Il Segretariato costituisce il punto nazionale di riferimento per i rapporti con il Segretariato della Farmacopea Europea, *European Pharmacopoeia Department* (EPD) presso l'*European Directorate for Quality of Medicines & Healthcare* (EDQM). In questo ambito il Segretariato è anche di supporto e coordinamento all'attività della Delegazione Italiana in seno alla Commissione della Farmacopea Europea e agli Esperti Nazionali che partecipano ai Gruppi di esperti incaricati dell'elaborazione di monografie e capitoli della Farmacopea Europea.

Nello svolgimento delle sue attività, il Segretariato ha contatti con le Autorità regolatorie quali l'AIFA, il Ministero della Salute, la Direzione Generale dei dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico, in particolare per quanto attiene gli aspetti legislativi della Farmacopea, e con i rappresentanti delle categorie quali FOFI, FEDERFARMA, SIFO, SIFAP, ASCHINFARMA. AFI, Assogenerici AIMN, CPA.

#### *Qualità dei farmaci per la sicurezza dei pazienti*

Le due parole chiave che riassumono la quasi totalità delle attività del Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci sono "*Controllo*" e "*Farmaci*". Contali parole chiave si intende riassumere il concetto che i medicinali, dopo essere stati autorizzati alla commercializzazione, vengono controllati, in varie fasi del loro periodo di validità, in accordo con procedure a valenza nazionale ed internazionale. Lo scopo di tale controllo è garantire che il

cittadino/paziente riceva sempre medicinali di prima qualità, conformi a quanto autorizzato e in linea con gli obblighi di legge.

## **Resoconto attività 2017**

Nell'ambito dei Farmaci Chimici sono state svolte attività analitiche e valutazione focalizzate alla analisi di farmaci, integratori alimentari e dispositivi medici potenzialmente falsificati e applicazione dei metodi analitici alla valutazione di campioni sospetti.

Le attività espletate nel 2017 sono di seguito elencate:

- Sorveglianza Post Marketing nazionale ed internazionale (CAP) e analisi pertinenti segnalazioni di farmacovigilanza;
- Sviluppo di metodi analitici per la verifica della qualità dei Farmaci chimici;
- Studi sulla falsificazione di farmaci, integratori alimentari e dispositivi medici;
- Valutazioni di Dossier (Procedure Nazionali, Centralizzate, Decentrate e di Mutuo Riconoscimento);
- Autorizzazione alla sperimentazione clinica di Fase 1 (Comma C), Fase 2 e Fase 3 per la parte di qualità;
- Autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci chimici per uso veterinario (Procedure Nazionali e Decentrate).

Nell'ambito dei Farmaci Biologici e Biotecnologici sono state svolte attività di controllo dei farmaci emoderivati e vaccini batterici e virali prima della loro commercializzazione (Batch Release), già in commercio (Post Marketing Surveillance). Sono stati effettuati anche analisi dei materiali di partenza e intermedi di processo (plasma pools, bulk di vaccini, eparine crude, ecc.).

In particolare le attività espletate nel 2017 sono di seguito elencate:

- Controllo di lotti di Emoderivati e Vaccini Virali/Batterici e dei pool di plasma destinati al frazionamento industriale con il rilascio di Certificati Europei;
- Sorveglianza Post Marketing nazionale ed internazionale (CAP) e analisi pertinenti segnalazioni di farmacovigilanza;
- Sviluppo di metodi analitici per la verifica della qualità dei Farmaci Biologici, Biotecnologici e per le Terapia Avanzate;
- Valutazioni di Dossier (Procedure Nazionali, Centralizzate, Decentrate e di Mutuo Riconoscimento);
- Autorizzazione alla sperimentazione clinica di Fase 1 (Comma C), Fase 2 e Fase 3 per la parte di qualità e sicurezza virale.

Nel 2017 sono state portate avanti anche le attività di:

- Produzione di Preparazioni di Riferimento e organizzazione studi VEQ per i Servizi Trasfusionali;
- Diagnostica patologie globulo rosso;
- Attività di ricerca nell'ambito del progetto IMI2 "Vaccine batch to vaccine batch comparison by consistency testing" (Vac2Vac) - IMI2 Grant Agreement 2014-02136;
- Attività di ricerca nell'ambito del progetto di Ricerca Finalizzata 2013 (RF-2013-02354874) dal titolo "Studio della prevalenza del virus dell'epatite E nei donatori italiani".

## Centro nazionale dipendenze e doping

Il Centro Nazionale Dipendenze e Doping si propone come punto di riferimento nazionale per le tematiche relative alle dipendenze e al doping da sempre di grande rilevanza e impatto per la salute pubblica. Il doping, le dipendenze da sostanze quali il tabacco, l'alcol o il consumo di droghe, comprese le NPS (Nuove Sostanze Psicoattive) e le dipendenze comportamentali quali il disturbo da gioco d'azzardo, la food addiction o le Technology addiction, sono tra i maggiori fattori di rischio per la salute pubblica.

In una visione strategica e integrata, il Centro opera con un approccio multidisciplinare e traslazionale negli specifici settori di ricerca, controllo, intervento e consulenza.

Il CNDD opera come nodo strategico nel complesso mondo delle dipendenze promuovendo anche la creazione di network che risponda all'articolazione, non sempre uniforme e fluida, della domanda e dell'offerta socio-sanitaria nel panorama nazionale.

La nostra missione è promuovere attività di ricerca nell'ambito delle dipendenze per migliorare la salute individuale e pubblica, attraverso azioni mirate a:

- Sostenere e condurre strategicamente attività di ricerca e istituzionali sulle dipendenze da sostanze e comportamentali.
- Garantire la traslazione, l'attuazione e la diffusione dei risultati della ricerca scientifica per migliorare la prevenzione e il trattamento delle problematiche sanitarie connesse a comportamenti di dipendenza e aumentare la consapevolezza dei cittadini sui rischi per la salute.

### Resoconto attività 2017

Le attività in svolgimento per l'anno 2017 hanno riguardato lo svolgimento di Indagini quantitative e qualitative sulle tematiche delle dipendenze. Le azioni intraprese riguardano lo sviluppo di network di organizzazioni deputate alla difesa ed alla promozione della salute. In particolare, nel 2017 sono state avviate azioni per aggiornare la rete dei servizi per il trattamento delle dipendenze, quali la mappatura e il monitoraggio dei Centri Antifumo, dei Servizi per il trattamento del gioco d'azzardo e dei Club Alcologici Territoriali (AICAT). Nel 2017-2019, nell'ambito delle politiche alcolologiche, partecipa alla creazione di network, all'identificazione di strategie di diagnosi precoce e di intervento breve (IPIB), alla raccolta di buone pratiche e produzione di linee guida. Nel triennio 2017-2019 saranno implementati programmi e attività dell'OMS: raccolta e confronto di dati formali e flussi informativi; sistemi di monitoraggio e di sorveglianza epidemiologica; standardizzazione di terminologie e nomenclatura, confronti scientifici su *internet addiction*, *gaming*, *gambling* and *electronic devices adictions*. Nell'anno 2017 sono stati implementati eventi formativi a distanza per operatori socio-sanitari e per operatori di gioco sul fenomeno del gioco d'azzardo, sono stati realizzati programmi di formazione residenziale per ispettori NAS sul fenomeno del doping e sono in svolgimento programmi formativi per l'identificazione precoce e intervento breve sul consumo di alcol e sul disturbo da gioco.

## **Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure**

Il Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC) è costituito da un gruppo multiprofessionale e multidisciplinare con competenze in gestione dei servizi sanitari, metodologia della ricerca e della formazione in materia di salute pubblica, sviluppo di linee guida e trasferimento delle conoscenze alla pratica clinica.

Scopo del Centro è supportare il SSN nel processo di miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria e della salute dei cittadini attraverso:

- la *governance* nazionale del processo di produzione di linee guida (LG) di elevata qualità e di buone pratiche clinico-assistenziali informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute della popolazione;
- il miglioramento del sistema di indicatori per la valutazione e il monitoraggio della qualità delle cure;
- la ricerca sui percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali come strumento di implementazione delle LG;
- la promozione della partecipazione consapevole e attiva dei pazienti e dei cittadini alle scelte di salute pubblica;

Le attività sono svolte valorizzando il patrimonio tecnico-scientifico dell'ISS e le eccellenze clinico-metodologiche del Paese, in conformità all'indirizzo strategico della Presidenza ISS.

### **Resoconto attività 2017**

*Sviluppo del nuovo Sistema Nazionale Linee Guida ai sensi della Legge 8 marzo 2017, n. 24*

- Definizione dei requisiti e delle modalità di invio, della procedura e degli strumenti di valutazione delle Linee Guida (LG) per la pubblicazione nell'SNLG, nonché degli adempimenti per i proponenti di LG pubblicate nell'SNLG. Tali attività sono state svolte in collaborazione con la Fondazione GIMBE.
- Elaborazione del Manuale metodologico ISS 2018 per la produzione di linee guida di pratica clinica con il supporto del GRADE Working Group international. Il manuale incorpora la metodologia GRADE e tiene conto dell'esperienza maturata nella produzione di LG da parte delle maggiori organizzazioni internazionali dedicate allo scopo, adattata al contesto italiano.
- Progettazione e realizzazione del sito web [snlg.iss.it](http://snlg.iss.it) e inserimento dei contenuti nelle diverse sezioni. In particolare:
  - per alimentare la sezione LG è stata fatta una selezione delle LG SNLG presenti nel "vecchio" sito in base alla data di pubblicazione/aggiornamento. Le LG con data di pubblicazione inferiore ai 3 anni sono state sottoposte a valutazione con le griglie AGREE reporting checklist ed AGREE II da parte di referee individuati tra i centri metodologici specializzati nella produzione e valutazione di LG;
  - nella sezione Buone pratiche sono state riportate le buone pratiche identificate dal CNEC attraverso un processo di ricognizione della letteratura biomedica, la sorveglianza attiva delle principali banche dati di LG e Revisioni Sistematiche, dei documenti pubblicati dalle agenzie nazionali e internazionali che producono LG, e delle le best practices riconosciute con meccanismi di consenso fra esperti, a livello nazionale e internazionale.

*Supporto alla segreteria tecnico-scientifica della Commissione nazionale per l'aggiornamento dei LEA nell'ambito della convenzione tra la Direzione generale della Programmazione Sanitaria e l'Istituto Superiore di Sanità.*

In risposta alla richiesta di aggiornamento dei pacchetti prestazionali relativi all'artrite reumatoide inoltrate all'ISS il 20 novembre 2017, è stato elaborato un modello di valutazione delle prestazioni da includere nella griglia LEA basato su standard di riferimento internazionali quali il progetto DECIDE (Developing and Evaluating Communication strategies to support Informed Decisions and practice based on Evidence), estensione dell'attività del Grade Working Group. Le dimensioni che il CNEC ha incluso nel modello di valutazione delle prestazioni sono: coerenza con i principi ispiratori SSN, rilevanza epidemiologica, efficacia clinica, profilo rischio/beneficio, appropriatezza clinico-organizzativa, risorse necessarie, fattibilità, equità, aspetti etici e medico-legali, valutazione dei costi diretti, accettabilità.

L'esito della valutazione ha consentito di elaborare un report analitico per ogni prestazione con un giudizio finale espresso come prestazione appropriata, appropriata con modifiche, da rivedere, inappropriata.

## Centro nazionale health technology assessment

Il Centro Nazionale per l'Health Technology Assessment (HTA), istituito il 2 marzo 2016 con un Decreto del Ministero della Salute, nell'ambito della approvazione del regolamento di organizzazione e funzionamento dell'Istituto Superiore di Sanità, ha iniziato la sua attività nel gennaio 2017.

La *mission* del Centro è quella di migliorare la qualità, gli standard e il value for money integrando i principi e le metodologie dell'HTA nella programmazione dei servizi sanitari e nella pratica clinica a tutti i livelli. (Decreto 02/03 /2016 - Approvazione dell'organizzazione e del regolamento dell'Istituto Superiore di Sanità – Pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 88 del 15/04/2016).

Lo sviluppo delle attività del Centro Nazionale per l'HTA prevede una integrazione nel nascente sistema HTA italiano. In linea con la missione istituzionale dell'Istituto Superiore di Sanità il Centro HTA sta strutturando la sua attività focalizzando l'attenzione sulle attività di ricerca, di controllo, consulenza, regolamentazione e formazione.

Il programma di attività del Centro prevede che l'attività di valutazione delle tecnologie si realizzi in tutte le fasi del ciclo di vita della tecnologia oltre che in connessione con il Sistema Nazionale delle Linee Guida, previsto dalla Legge 24/2017 e gestito dall'ISS attraverso l'attività del Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità Sanitaria e la Sicurezza.

### Resoconto attività 2017

A partire dal mese di Gennaio 2017 è stata strutturata in termini operativi e logistici l'organizzazione, le risorse e il piano di attività del Centro.

#### *Studio TROCAR*

Obiettivo dello studio è la valutazione clinica, organizzativa ed economica delle metodiche di dosaggio della troponina cardiaca, attualmente disponibili, in pazienti con sospetto infarto del miocardio acuto (IMA) e negatività elettrocardiografica (NSTEMI) ricoverati in 12 Dipartimenti di Emergenza e Accettazione italiani. Inoltre, intende fornire informazioni utili per la produzione di un Report HTA sulla troponina cardiaca ad alta sensibilità.

## Centro nazionale malattie rare

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) è stato istituito mediante Gazzetta Ufficiale n. 157 del 7 aprile 2008. Nella propria *mission*, il CNMR prevede l'integrazione della ricerca scientifica, le funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico, le attività di sanità pubblica, di sorveglianza e monitoraggio della Rete Nazionale Malattie Rare, mediante il Registro nazionale. Il Centro opera in tutte le fasi della ricerca traslazionale formagli operatori del SSN, promuove la qualità delle diagnosi e delle cure, fornisce informazione sui servizi e le normative di interesse, promuove l'inclusione sociale dei pazienti e del loro *empowerment* partecipando allo sviluppo dei programmi comunitari e internazionali sulle malattie rare.

La struttura non è articolata in Reparti.

Di seguito le principali linee di attività:

### *Ricerca scientifica*

- Sperimentale
- Socio-sanitaria

### *Ricerca istituzionale*

- Prevenzione primaria
- Prevenzione secondaria
- Sorveglianza e registri
- Promozione della qualità e della diagnosi delle cure

### *Terza missione*

- Informazione al cittadino:
  - Collaborazioni con Associazioni di pazienti
  - Formazione

Il CNMR intende consolidare le linee di attività già intraprese, potenziandone in particolare alcune, che rispondono alle emergenti necessità dei cittadini e del SSN.

- Consolidare le attività di monitoraggio e sorveglianza per ottenere informazioni epidemiologiche sempre più dettagliate, utili anche a stimare il ritardo diagnostico, la migrazione sanitaria e a supportare la ricerca clinica.
- Ampliare le attività di prevenzione, in particolare primaria e secondaria. Riguardo alla prevenzione primaria, il CNMR nel 2017 ha ottenuto un finanziamento CCM per "Prevenzione e sorveglianza delle malformazioni congenite: interventi sugli ambienti di vitae di lavoro per ridurre i rischi da fattore emergenti biologici (incluso virus zika) e non". In merito alla secondaria, il CNMR fa parte del Centro di coordinamento sugli screening neonatali, istituito con la Legge n. 167 del 19 agosto 2016, e ha anche l'onere di avviare e gestire un Registro Nazionale Screening Neonatale Esteso (RNSNE), che raccolga e renda disponibili i dati sugli esiti degli screening neonatali per una verifica dell'efficacia dei percorsi intrapresi e dei costi sostenuti (art 3 comma 4, punto g), che sarà funzionalmente collegato con il Registro Nazionale Malattie Rare.
- Portare avanti le iniziative di ricerca sulle malattie "senza diagnosi", intraprese negli ultimi anni con il coordinamento il progetto bilaterale Italia-USA "Undiagnosed rare diseases". Vista l'esperienza maturata, il CNMR si propone disviluppare una Struttura di Missione Temporanea (SMT) sulle "Malattie Rare e non diagnosticate" con l'obiettivo di i) identificare geni responsabili di patologia, ii) correlare genotipo/fenotipo, iii) migliorare la presa in carico e follow-up del paziente da parte dei clinici, iv) migliorare della qualità, degli standard e il value for money nella gestione di pazienti.

- Incrementare le attività di informazione al cittadino sulle varie tematiche inerenti le malattie rare, soprattutto attraverso il Telefono Verde Malattie Rare, lo sviluppo di un portale dedicato e ad una serie di eventi e corsi.

## **Resoconto attività 2017**

### *1. Ricerca Scientifica - Sperimentale*

*Progetto 1. Studio dei meccanismi molecolari di neuro tossicità amiloide rivolto all'individuazione di indicatori per la diagnosi precoce di malattie neurodegenerative rare.*

La grande famiglia delle malattie amiloidi da “errato piegamento” oltre a malattie ad alta prevalenza, include numerose malattie neurodegenerative rare come ad esempio la malattia di Niemann–Pick, la Polineuropatia Amiloidosica Familiare, l’Encefalopatia Spongiforme Bovina.

Al fine di sviluppare nuovi test diagnostici che permettano una migliore e più precisa diagnosi clinica, il CNMR sta sviluppando un programma di ricerca finalizzato ad individuare nuovi indicatori precoci di malattia.

Il lavoro svolto è stato mirato a studiare i meccanismi molecolari che sono alla base della neurotossicità amiloide ed individuare con esattezza le strutture responsabili utilizzando modelli biofisici e linee cellulari coltivate *in vitro*.

S'intende inoltre puntare al trasferimento tecnologico verso l'ambito clinico dei risultati ottenuti. In particolare, si valuterà su modelli murini la fattibilità dell'analisi spettroscopica non invasiva *in vivo* del fondo oculare, volta a rilevare la presenza di aggregati amiloidei sulla retina.

*Progetto 2. Studi sulla genomica funzionale delle malattie rare*

L'attività, condotta nell'ambito della genomica funzionale, è rivolta alla comprensione dei meccanismi molecolari che sono alla base di alcune malattie genetiche rare.

L'identificazione di nuovi geni malattia e la successiva caratterizzazione funzionale delle mutazioni patogenetiche rilevate, permettono di finalizzare la ricerca scientifica verso la comprensione dei meccanismi patogenetici, che sono cruciali per la messa a punto di nuovi test genetici e per l'implementazione della diagnosi delle malattie rare; inoltre, favoriscono un miglioramento della consulenza genetica, della presa in carico e follow-up del paziente, aprendo la strada a possibili terapie personalizzate.

*Descrizione dell'attività 2017*

L'attività corrente è rivolta allo studio di nuove mutazioni del gene CDC42 causanti malattie rare distinte. In pazienti affetti da malattie rare dello sviluppo denominate RASopatie, ma ancora privi di diagnosi molecolare, attraverso l'utilizzo di approcci genomici, sono state identificate per la prima volta mutazioni di CDC42. Si è poi proceduto alla caratterizzazione funzionale attraverso l'utilizzo di approcci *in vitro* (studi biochimici e cellulari), che ha dimostrato che tali mutazioni sono la causa della malattia dello sviluppo nei pazienti affetti. Infine, si è studiato come tali mutazioni alterano la struttura e l'attività della proteina CDC42 e il signalling intracellulare. I risultati ottenuti hanno permesso di attribuire una diagnosi molecolare alle persone affette e vanno ad ampliare il pannello diagnostico delle RASopatie offrendo nuovi test genetici per i pazienti tutt'ora senza diagnosi molecolare. La caratterizzazione funzionale ha permesso, inoltre, di identificare nuovi meccanismi molecolari implicati nella patogenesi delle RASopatie; ciò favorirà i clinici nella presa in carico di nuovi pazienti affetti da Rasopatie e implementerà il follow-up dei pazienti con CDC42 mutato.

Sono inoltre attivi altri due progetti relativi alla caratterizzazione funzionale di:

1. mutazioni nel gene LZTR1 associate alla sindrome di Noonan
2. mutazioni nel gene KCNH1 associate alla sindrome di Zimmermann-Laband

### *Progetto 3. Malattie Rare senza Diagnosi*

Le MR non diagnosticate (MRND) sono quelle che non hanno avuto una diagnosi dal medico referente; alcuni pazienti aspettano anni per una diagnosi definitiva. Le MRND includono gruppi di patologie senza un nome, patologie con un fenotipo ben descritto, patologie con una base molecolare sconosciuta o dovute a fattori sconosciuti non genetici.

Le collaborazioni internazionali sono pertanto cruciali per la condivisione di risorse frammentate in singoli paesi al fine di una migliore diagnosi e trattamento. Il problema dei pazienti non diagnosticati è globale. Il CNMR è Board Member del Network Internazionale "Undiagnosed Diseases Network International-UDNI". Il network mira a diagnosticare pazienti senza diagnosi nel mondo e include, oltre Italia e USA, altri paesi europei (Austria, Francia, Germania, Ungheria, Spagna, Svezia, Olanda), Canada, Giappone, Australia, India, Israele, Korea del Sud, Sri Lanka e Thailandia.

Il ruolo del CNMR è di coordinare, assieme agli Stati Uniti, le attività del network e renderle disponibili a tutti i partner anche attraverso la gestione del sito web dedicato al Network: [www.udninternational.org](http://www.udninternational.org).

A livello Nazionale, il CNMR è responsabile inoltre del progetto bilaterale Italia-USA "Malattie rare senza diagnosi: un progetto bilaterale Italia-USA"; a questo progetto, finanziato dal Ministero degli Affari Esteri della Cooperazione Internazionale (MAE), partecipano sei centri di riferimento per la ricerca e la clinica sulle malattie rare in Italia ed il National Human Research Institute dell'NIH che vanta una pluriennale esperienza in questo settore.

#### *Obiettivi generali*

Obiettivi generali dei progetti sulle MRND a livello internazionale (UDNI) e nazionale sono:

- Raccogliere dati da pazienti italiani con MRND, usando standard e terminologie comuni per la classificazione attraverso l'impiego di specifici software interoperabili a livello internazionale (uso di nomenclatura Human Phenotype Ontology – HPO);
- Effettuare la caratterizzazione genetico-molecolare di casi selezionati;
- Fornire strumenti migliori e più veloci di alta qualità e utilità clinica, per una corretta diagnosi di patologie rare non diagnosticate;
- consolidare e incrementare collaborazioni tra ricercatori, clinici, studiosi e tutti gli attori impegnati in questo settore a livello globale.

#### *Descrizione dell'attività*

Centri partecipanti:

IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"; Università Ferrara; Centro Multidisciplinare di immunopatologia e documentazione su malattie rare, Torino; Centro Regionale di Coordinamento per le Malattie Rare A.O.U. "Santa Maria della Misericordia" di Udine; Policlinico Tor Vergata; Università dell'Aquila.

#### *Risultati*

- Raccolti dati pazienti con malattia rara senza diagnosi;
- sono state incluse famiglie e casi sporadici per i quali si dispone di albero genealogico;
- sono stati collezionati da ciascun centro partecipante all'iniziativa i materiali biologici (per lo più DNA);
- i casi selezionati sono stati raggruppati nelle seguenti classi fenotipiche a) disordini del tessuto connettivo vascolare; b) sindromi da disabilità intellettiva; c) disordini metabolici; d) sindromi dei motoneuroni; e) sindromi da anormalità multiple; f) miopatie; g) sindromi auto infiammatorie sistemiche; le classi con il maggior numero di pazienti finora collezionati sono quelle delle sindromi con disabilità intellettiva e anormalità multiple;
- sono stati inseriti nel suddetto database un totale di 53 casi di pazienti senza certa diagnosi da parte dei 6 centri Italiani coinvolti progetto e 14 casi provenienti dal partner USA;

- dei 53 casi inseriti nel database da parte dei centri italiani, 3 famiglie (in totale 13 casi) sono state inviate all'analisi di approfondimento genomico (next generation sequencing).

#### *Progetto 4. Modelli cellulari di malattie rare: genome editing attraverso CRISPR/Cas9 di cellule iPSC da pazienti affetti da MLC*

La generazione di linee cellulari iPSC (induced pluripotent stemcells) derivate da pazienti, associato a genome editing attraverso la tecnologia CRISPR/Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeat/CRISPR associated protein 9), apre la possibilità di creare modelli in coltura di un ampio repertorio di malattie rare. Varianti genetiche di interesse possono essere introdotte o corrette per generare coppie isogeniche di linee cellulari che possono essere comparate per rivelare differenze cellulari fenotipiche attribuibili alla variante genetica.

Nel processo di creazione di modelli di malattia, piccole differenze fenotipiche tra cellule differenziate da iPSC di paziente o da iPSC di controllo da soggetti sani potrebbero riflettere variazioni insite nelle linee individuali di iPSC. Il genome editing di iPSC da paziente per correggere la mutazione e ripristinare il wild-type consente di ottenere una coppia isogenica di iPSC, una specifica della malattia e l'altra di controllo, che differiscono esclusivamente per la mutazione che causa la malattia, eliminando la variabilità interna al sistema e evidenziando le differenze specifiche tra le due linee. Rispetto all'utilizzo di iPSC derivate da soggetti sani, che mostrano una imprevedibile variabilità fenotipica dovuta ai numerosi SNPs (single nucleotide polymorphisms) presenti in ciascun genoma, stabilire attraverso editing genomico controlli isogenici che differiscono solo in un unico (o pochi) SNPs può ridurre le differenze dovute alla variabilità genomica.

Questo progetto si propone di utilizzare la tecnologia CRISPR/Cas9 per correggere in cellule IPSC derivate da pazienti mutazioni responsabili della malattia e, ripristinando il corretto fenotipo wild type, generare coppie isogeniche di linee cellulari da utilizzare come modelli di patologia per studi funzionali. Nello specifico si lavorerà per ottenere linee cellulari che consentano studi funzionali sulla leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali (MLC), una rara forma di leucodistrofia spongiforme causata da mutazioni a carico del gene MLC1. L'osservazione dei tratti distintivi di questa patologia, l'edema cerebrale, le cisti fluide subcorticali, i vacuoli a carico della mielina e degli astrociti, fa ipotizzare che il danno cerebrale nei pazienti MLC possa essere determinato da anomalie nella funzionalità astrocitaria.

il progetto ha previsto per il primo anno, l'acquisizione e la messa a punto della tecnologia CRISPR/Cas9 su linee cellulari in coltura, facilmente coltivabili e trasfettabili, quali per esempio le cellule HEK 293.

#### *1. Ricerca scientifica – Socio-sanitaria*

##### *Realizzazione di studi Patient-reported outcomes (PROs)*

Patient-reported outcomes (PROs) sono importanti perché forniscono il punto di vista del paziente su una malattia/un trattamento che non può essere rilevato con una misurazione clinica, ma che può essere importante per i pazienti (e la loro aderenza al trattamento) tanto quanto una misurazione clinica. Per PROs si intende un insieme di concetti direttamente correlati allo stato di salute dell'individuo (es. stato di salute generale o Health Related Quality of Life-HRQoL) ed aspetti non direttamente correlati (es. attività quotidiane, aspetti economici, lavoro, percezione del sistema sanitario ecc).

##### *Obiettivo generale*

Misurare la Qualità della Vita correlata allo stato di salute (HRQoL) dei pazienti affetti da malattie rare e delle persone che li assistono, quantificando anche il carico sociale ed economico che la malattia comporta per le famiglie e per la società.

##### *Obiettivo specifico*

Valutare la qualità di vita e i costi sociali correlati alle malattie rare. Per ogni patologia o gruppo di malattie rare oggetto dello studio verranno valutati:

- Costi Diretti;
- Costi Indiretti;
- Qualità di vita.

#### *Descrizione delle attività 2017*

Disegno e realizzazione dello studio (Patient-reported outcomes (PROs) per la sindrome del Cri di Chat attraverso:

- sviluppo protocollo dello studio e ricerca bibliografica;
- validazione questionari;
- realizzazione e implementazione della piattaforma web-based della survey;
- compilazione questionari online;
- analisi dati.

#### *Risultati 2017*

- Compilazione di 50 questionari;
- Draft report di analisi dati sui costi diretti, indiretti e QoL per la sindrome del Cri di Chat;
- Programmazione attività anni 2018-2019;
- Pubblicazione di almeno un report e un articolo scientifico relativo ai risultati dello studio sulla sindrome di Cri du Chat;
- Organizzazione di un workshop per la presentazione e divulgazione dei risultati;
- Stesura e avvio studi Patient-reported outcomes (PROs) focalizzati su altre patologie rare.

#### *Laboratorio Medicina Narrativa*

Il Laboratorio di Medicina Narrativa nasce e si sviluppa in un'ottica bio-psico-sociale di umanizzazione delle cure, promuovendo lo studio e l'utilizzo della medicina narrativa e delle narrazioni in generale nel contesto delle *medical humanities*, con un focus sul tema delle malattie rare. Tali patologie, per le loro caratteristiche intrinseche sono un esempio paradigmatico di complessità in sanità, "cartina tornasole" per l'utilizzo di metodologie privilegiate come la medicina narrativa (narrative based medicine).

Il Laboratorio si articola in tre macro sezioni: *a)* ricerca scientifica in ambito biomedico e socio-assistenziale, *b)* formazione e *c)* comunicazione. In un'ottica di public engagement, le attività del Laboratorio sono realizzate in collaborazione con enti, associazioni ed imprese.

#### *Finalità*

Favorire l'empowerment dei cittadini, inclusi pazienti con malattie rare e loro familiari, professionisti sanitari e socio-sanitari, al fine di tutelare e promuovere la salute pubblica.

#### *Obiettivi*

Promuovere e diffondere:

- la conoscenza e l'uso della medicina narrativa nell'ambito delle malattie rare;
- la comprensione della "rappresentazione sociale" delle malattie rare (ovvero la percezione delle malattie rare condivisa all'interno della collettività) e dei maggiori aspetti critici ad esse connessi;
- la sensibilizzazione sul tema malattie rare.

#### *Rendicontazione attività 2017*

Nell'ambito del Laboratorio di Medicina Narrativa sono state realizzate le seguenti attività nel corso del 2017:

- studio delle narrazioni dei volontari della Fondazione "W Ale", realizzate nel Laboratorio sulle emozioni nell'ambito del percorso formativo loro dedicato nel 2016;
- incontro formativo su medicina narrativa e malattie rare, per docenti di scuola secondaria superiore e di formatori degli adulti, selezionati da AKETH "Developmental Center of Thessaly", progetto Erasmus+ KA1, Centro Studi Città di Foligno;

- progettazione e realizzazione percorso formativo CS2 “Arte e Scienza nelle Malattie Rare” nell’ambito del progetto “Alternanza Scuola-Lavoro”, coordinato dal Servizio Conoscenza e Comunicazione Scientifica dell’ISS (marzo 2017);
- progettazione ed organizzazione del Workshop "Le narrazioni vestite di tecnologie. Come cambiano le storie e il loro uso nell’era della salute digitale" (febbraio 2018);
- attività relative al Concorso letterario, artistico e musicale “Il Volo di Pegaso” (cfr. sezione specifica “Progetto Il Volo di Pegaso”).

### *Progetti Europei*

*RD-CONNECT: an integrated platform connecting registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research* (1/11/2012-31/10/2018 - 7<sup>th</sup> Framework Programme).

Obiettivo di RD-Connect è creare una infrastruttura globale permettere in relazione dati di malattie rare provenienti da diversi progetti di ricerca in una unica risorsa centrale a cui possano accedere ricercatori attivi in diverse parti del mondo.

Il CNMR coordina il Work package 2, dedicato ai database e registri di pazienti, che ha come obiettivo principale quello di contribuire ad armonizzare e standardizzare l'attività di raccolta dati dei database e dei registri di pazienti con malattie rare per definire coorti di pazienti ben caratterizzate e stratificate per genotipi specifici che permettano la conduzione di ricerche di Omics, ricerche traslazionali e trial clinici.

#### *Descrizione dell'attività*

Nell’ambito dell’attività del WP2 è stato creato, e periodicamente aggiornato, un database di tutti i registri/database esistenti di malattie rare a partire da diverse fonti di informazione.

Insieme al WP3 sulle biobanche, sono stati identificati i principali criteri di valutazione dei registri che ne definiscono l'utilità per la ricerca (Trial readiness), in particolare le caratteristiche generali dell'Organizzazione ospite, le fonti di finanziamento, i tipi di dati raccolti e l'uso di ontologie per la descrizione fenotipica, la copertura geografica, la raccolta di biomateriale e altro materiale clinico e di Imaging; i tipi di malattie di interesse del registro con le relative codifiche; gli standard adottati per la raccolta, archiviazione e analisi dei dati; le politiche e procedure per accedere ai dati stessi, la documentazione prodotta dal registro.

Questi criteri sono stati adottati per creare il profilo di descrizione dei registri, detto "ID-Card" che costituisce la base del catalogo online dei registri e biobanche sviluppato insieme al WP3.

Il catalogo online di RD-Connect, disponibile a partire da Novembre 2014, è attualmente popolato da diversi registri (240) che hanno reso visibile numero di casi inseriti.

Rendendo disponibile questa informazione il catalogo di RD-Connect intende facilitare la condivisione di informazioni più dettagliate che i responsabili dei registri potranno caricare direttamente sulla piattaforma o condividere con i ricercatori che ne faranno richiesta.

Inoltre sono state condotte diverse iniziative e strumenti per favorire l'avvio di nuovi registri e garantire l'interoperabilità di quelli esistenti.

*E-RARE3: "ERA-NET rare disease research implementing IRDIRC objectives"* (2015-2020 - Horizon 2020)

La frammentazione delle risorse e delle conoscenze e la mancanza di trattamenti specifici per la maggior parte delle malattie rare evidenziano la necessità di un approccio coordinato.

Inoltre il basso numero di pazienti affetti richiede la collaborazione transnazionale ed approcci multidisciplinari per definire la prevalenza, costruire registri dei pazienti, identificare biomarcatori, sviluppare nuovi strumenti diagnostici e, infine, eseguire studi clinici per lo sviluppo di trattamenti.

#### *Obiettivi del progetto*

Il consorzio E-Rare è stato istituito nel 2006 per mettere in collegamento le organizzazioni responsabili dei finanziamenti e ministeri che, combinando le scarse risorse dedicate alla ricerca sulle malattie rare a livello nazionale, hanno permesso la partecipazione di molti ricercatori a progetti transnazionali attraverso il lancio annuale di Joint Transnational Calls (JTCs).

Il consorzio attuale comprende 25 istituzioni provenienti da 17 paesi europei e non.

#### *Descrizione dell'attività*

Il CNMR è partner del progetto fin dalla sua prima edizione nel 2006.

Nell'ambito dell'attuale progetto il CNMR è leader del WP9 (Strengthening research collaboration and enhancing knowledge translation) il cui obiettivo è il rafforzamento della comunicazione e delle interazioni tra i diversi soggetti interessati al fine di aumentare la consapevolezza riguardo all'importanza della ricerca delle malattie rare e il suo finanziamento.

Il WP9, opera in collaborazione con altri WPs al fine di raccogliere i risultati, valorizzare le informazioni e assicurare un'ampia e mirata comunicazione e diffusione dei risultati generati da E-Rare-3.

Inoltre si occupa di implementare nuovi strumenti al fine di garantire un maggiore networking.

L'attività è anche rivolta al WP8 dedicato ad attuare gli obiettivi di IRDiRC nella politica di ricerca strategica di E-Rare-3.

Il CNMR si occupa infine della raccolta delle esigenze di ricerca che emergono da attività specifiche delle agenzie nazionali e reti internazionali, in collaborazione con il progetto RARE BestPractices.

*RD-Action (Rare Diseases-Joint Action). Promoting Implementation of Recommendations on Policy, Information and Data for Rare Diseases. (2015-2018 - European Union's Health Programme)*

RD-Action rappresenta il rinnovato sostegno della Commissione Europea (EC) alle malattie rare attraverso la sua Direzione Generale della Salute. Questa azione comune si pone tre obiettivi principali: (i) contribuire all'implementazione, attraverso gli Stati Membri, delle raccomandazioni della Commissione Europea sulle politiche a favore delle malattie rare; (ii) supportare lo sviluppo di Orphanet e garantire la sostenibilità, e (iii) adoperarsi affinché gli Stati membri introducano il codice Orpha nei propri sistemi sanitari per dare maggiore visibilità alle malattie rare. Nell'ambito della RD-Action, il CNMR è co-leader del WP2 "Dissemination" e coordina il Task 2.5 "Promote sustainable health systems for rare diseases".

#### *Obiettivi del progetto*

Il Task 2.5 sulla sostenibilità dei sistemi sanitari è mirato a identificare e comprendere i meccanismi che influenzano la sostenibilità, l'equità e la resilienza dei sistemi sanitari per le malattie rare. Intende supportare le autorità nazionali a quantificare i costi e delle malattie rare e le risorse disponibili per sistemi sanitari sostenibili e resilienti, tenendo in considerazione i principi di equità, qualità ed efficienza, coinvolgendo stakeholders, policy makers e cittadini coinvolti in Piani e Strategie Nazionali per le malattie rare.

#### *Descrizione dell'attività 2017*

Nel 2017, è stata raggiunta la seconda milestone (la definizione di gruppi di lavoro su aree specifiche per la sostenibilità), la pubblicazione di un articolo relativo alla review della letteratura condotta nel 2016, l'organizzazione del primo workshop di progetto per condividere i risultati della review della letteratura e identificare specifici gruppi di lavoro, la redazione del primo deliverable "Progress dissemination report on health Systems equity".

## *2. Ricerca istituzionale*

### *Prevenzione primaria*

Le malformazioni congenite (MC) pur rappresentando eventi individualmente rari, nel loro complesso sono un rilevante problema di sanità pubblica sia per ciò che riguarda le dimensioni del problema (si stima coinvolgano circa il 3% dei nati) sia per gli esiti che spesso sono cronici ed invalidanti.

La rilevanza in sanità pubblica si esprime attraverso molteplici atti di indirizzo e di diritto emanati a livello nazionale come ad esempio: il "Documento di indirizzo per l'attuazione delle linee di supporto centrali al Piano nazionale della prevenzione 2014-2016", il DPCM 9 luglio 1999 "Atto di indirizzo e coordinamento alle regioni ed alle province autonome di Trento e Bolzano in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e di obbligatorietà del controllo per l'individuazione ed il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica" e il DPCM 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità di tumori e di altre patologie".

Tra le malattie rare le MC presentano la possibilità di un efficace intervento di prevenzione primaria in quanto sono noti i fattori di rischio.

#### *Descrizione attività 2017*

L'attività di documentazione, studio e coordinamento del CNMR dell'Istituto Superiore di Sanità ha convertito i singoli interventi di sanità pubblica in questo ambito in una strategia di prevenzione primaria globale delle MC, incentrata su azioni evidence-based e di cui si possa valutare impatto ed efficacia rispetto agli obiettivi, tra cui la misura dell'empowerment degli operatori socio-sanitari, delle donne in età fertile e delle coppie.

#### *Risultati 2017*

È stato sviluppato un approccio operativo di tipo integrato formativo e divulgativo, per la prevenzione primaria delle MC e di altri esiti avversi della riproduzione (EAR) basato su buone pratiche del SSN e comportamenti consapevoli dei cittadini. Questo approccio ha fornito un contributo di conoscenze ed esperienze nell'ambito del "Tavolo tecnico ministeriale 1000 giorni" istituito presso il Ministero della Salute e rappresenta una linea di attività nell'ambito delle azioni centrali del CCM 2017.

#### *Prevenzione secondaria attraverso Programmi di Screening neonatale e Registro Nazionale Screening Neonatale Esteso (RNSNE)*

La Prevenzione secondaria rappresenta un intervento di secondo livello che, mediante la diagnosi precoce di malattie in fase asintomatica (programmi di screening), mira ad ottenere la guarigione o comunque limitarne la progressione. Consente l'identificazione di una malattia o di una condizione di particolare rischio seguita da un immediato intervento terapeutico efficace, atto a interromperne o rallentarne il decorso.

Per alcune patologie rare, come le malattie metaboliche congenite (MMC), è possibile attuare interventi di prevenzione secondaria attraverso programmi di screening neonatale.

In Italia lo SNE è diventato obbligatorio con la Legge n. 167 del 19 agosto 2016 e successivamente ne sono state delineate le disposizioni pratiche e operative con il D.M. 13 ottobre 2016. Al fine di favorire la massima uniformità nell'applicazione sul territorio nazionale la Legge n. 167 (art. 3, comma 1, della legge 19 agosto 2016, n. 167) ha anche istituito presso l'ISS, il Centro di coordinamento sugli screening neonatali. Fra i compiti del Centro, c'è l'Istituzione di un Archivio centralizzato o Registro Nazionale Screening Neonatale Esteso (RNSNE), che raccolga e renda disponibili i dati sugli esiti degli screening neonatali per una verifica dell'efficacia dei percorsi intrapresi e dei costi sostenuti. Il registro nazionale SNE verrà istituito nel Centro Nazionale Malattie Rare, in quanto funzionalmente collegato con il Registro Nazionale Malattie Rare, istituito con D.M. 279/2001 e deputato alla sorveglianza delle malattie rare (malattie metaboliche ereditarie rare incluse).

#### *Obiettivo generale*

Assicurare supporto tecnico-scientifico per l'implementazione uniforme su tutto il territorio nazionale della Legge del 19 agosto 2016, n. 167 legge e del D.M. 13 ottobre 2016 sugli screening neonatali.

#### *Obiettivi specifici*

- Espletare i compiti del Centro di coordinamento sugli screening neonatali (art. 3, comma 1, della legge 19 agosto 2016, n. 167);
- Rendere disponibili dati per una verifica dell'efficacia, anche in termini di costo dei percorsi intrapresi dello screening attraverso l'istituzione del Registro Nazionale Screening Neonatale Esteso (RNSNE).

#### *Descrizione delle attività 2017*

- Partecipazione alle riunioni del Centro di coordinamento;
- Realizzazione di una survey con l'obiettivo di raccogliere informazioni, a livello regionale, sullo stato di attuazione della Legge 19 agosto 2016 n. 167 e del D.M. del 13 ottobre 2016 sul sistema dello SNE;
- Organizzazione Convegno nazionale SNE;
- Progettazione del RNSNE;
- Progettazione del corso FAD (Formazione a distanza) sullo SNE, sviluppo dei relativi materiali didattici e alla costruzione del corso sulla piattaforma di erogazione.

#### *Risultati 2017*

- Analisi preliminare dei risultati dei questionari e stesura primo draft report sullo stato di attuazione a livello regionale della Legge 167/2016 e del D.M. 13 ottobre 2016 sullo screening neonatale esteso (SNE) al 30 giugno 2017;
- Elaborazione del primo draft del flusso informativo e definizione delle informazioni da raccogliere (dataset) del RNSNE;
- Sviluppo del materiale didattico per un Corso FAD sulla piattaforma [www.eduiss.it](http://www.eduiss.it).

#### *Sorveglianza e Registri*

##### *Registro Nazionale Malattie Rare*

##### *Rilevanza e obiettivi:*

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l'art. 3 del DM 279/2001, è il principale strumento scientifico-istituzionale di sorveglianza delle Malattie Rare (MR) su scala nazionale in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria e al miglioramento della governance della Rete, sia a livello nazionale sia a livello regionale. La sua gestione ottimale, pertanto, può avere forti ricadute anche sulle capacità assistenziali dell'intero sistema.

Il Registro ha come obiettivi generali la sorveglianza delle malattie rare e il supporto alla programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti affetti da malattie rare (art. 3). Il Registro mira infatti a ottenere informazioni epidemiologiche, utili a definire le dimensioni del problema; si tratta, inoltre, di uno strumento utile per stimare il ritardo diagnostico, la migrazione sanitaria dei pazienti e la presa in carico dei centri della rete, per supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

Le Regioni raccolgono i dati relativi al proprio territorio inserendoli all'interno dei registri regionali delle MR che a loro volta li inviano al RNMR.

Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato, attraverso l'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007, un elenco di variabili obbligatorie relative alla parte anagrafica di arruolamento del paziente e alla patologia (data set minimo) da inviare al RNMR.

Il CNMR mette a disposizione un software alle Regioni che non hanno attivato un proprio sistema per la raccolta dati.

Il software inoltre permette al RNMR di ricevere i dati da ciascun Responsabile del Centro di Coordinamento per la raccolta dei dati epidemiologici.

#### *Descrizione attività 2017*

- Estrazione e raccolta dati di malattia rara da parte delle regioni coinvolte nel flusso dei dati RNMR.
- Controllo di qualità dei dati regionali tramite specifico strumento/software Excel. Invio dei database regionali ai referenti con le relative correzioni da apportare. Restituzione dei db “corretti” secondo i criteri forniti e successivo merge dei dati al fine di:
  - descrivere la realtà nazionale delle malattie rare;
  - elaborare analisi epidemiologiche su scala nazionale per le malattie rare.
- Implementazione ed ottimizzazione del nuovo sistema di validazione e controllo dati al fine di migliorare la qualità del RNMR e dei registri regionali/interregionali.
- Implementazione e standardizzazione della codifica nel sistema RNMR in linea con le codifiche internazionali di malattie rare.
- Miglioramento della governance del sistema di sorveglianza delle MR attraverso il confronto costante con i referenti regionali delle malattie rare.
- Partecipazione alle attività del Programma Statistico Nazionale (PSN) come studio progettuale (STU). Queste attività prevedono l’integrazione dei dati del RNMR con due flussi informativi: SDO e schede di mortalità. In particolare, è stata messa a punto un’apposita metodologia di integrazione dati SDO e RNMR, applicata ad alcune specifiche patologie rare.

#### *Risultati*

- I dati del RNMR, opportunamente elaborati, sono stati utilizzati dal Ministero della Salute per fornire l’endorsement ai centri nell’ambito del processo di identificazione dei centri di eccellenza a livello europeo secondo la direttiva Delegated Decision (2014/286/EU) per l’identificazione degli European Reference Networks (ERN).
- Stesura di articoli specifici inerenti i dati del RNMR.
- Elaborazione statistica ed epidemiologica dei dati raccolti fino al 31 dicembre 2014 e pubblicazione del Rapporto annuale (ISTISAN).

I sistemi di sorveglianza basati su Registri di popolazione, come il Registro Nazionale malattie Rare (RNMR), per migliorare la completezza e l’accuratezza delle stime epidemiologiche, necessitano di essere integrati con altre fonti di dati. Per assicurare quest’obiettivo, le attività del RNMR sono state inserite nel PSN dal 2014 come studio progettuale (Stu) e prevedono l’integrazione dei dati del RNMR con due flussi informativi: Indagine su Decessi e Cause di morte (Titolare: ISTAT) e Dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati (Titolare: Ministero della Salute). Ciò rappresenta un passaggio organizzativo chiave verso la produzione di un’informazione epidemiologica di qualità sulle malattie rare e verso la sua integrazione nella statistica ufficiale.

#### *Obiettivo generale*

Migliorare la completezza e l’accuratezza delle stime epidemiologiche del RNMR.

#### *Obiettivo specifico*

Espletare le attività del PSN attraverso l’integrazione dei dati RNMR, Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e Cause di morte fornite dal Ufficio di Statistica dell’ISS.

#### *Descrizione delle attività 2017*

- Integrazione dei dati delle SDO con quelli del RNMR delle tre seguenti MR: Corea di Huntington(HC), Telangectasia Emorragica Ereditaria (EHT) e Sindrome di Prader-Willi (PWS) attraverso:
  - analisi della letteratura per ogni patologia rara oggetto dello studio (HC, EHT, PWS);

- realizzazione del linkage probabilistico del RNMR e SDO per ogni patologia rara oggetto dello studio (HC, EHT, PWS);
- elaborazione di report, abstract e articoli scientifici.
- Integrazione Cause di morte e RNMR per Primary Sclerosing Cholangitis (CSP) attraverso:
  - analisi della letteratura per CSP;
  - realizzazione del linkage deterministico del RNMR e Cause di morte per CSP.

#### *Risultati 2017*

- Sottomissione dell'articolo "The Italian National Rare Diseases Registry: a model of comparison and integration with Hospital Discharge Data" al Journal of Public Health;
- elaborazione del draft dei dati di linkage deterministico del RNMR e Cause di morte per CSP;
- monitoraggio ed espletamento delle attività del PSN, attraverso l'aggiornamento delle schede fornite dal Ufficio di Statistica dell'ISS.

#### *Registri Patologia*

I registri e le basi di dati dei pazienti sono strumenti importanti al servizio della ricerca nel campo delle malattie rare, in grado di migliorare l'assistenza ai pazienti e la programmazione dell'assistenza sanitaria. Essi contribuiscono a mettere i dati in comune al fine di ottenere un campione di dimensioni sufficienti per la ricerca epidemiologica e/o clinica; sono inoltre fondamentali per valutare la fattibilità delle sperimentazioni cliniche, facilitare la programmazione di sperimentazioni idonee e sostenere l'arruolamento dei pazienti. Possono anche essere utilizzati per misurare la qualità, la sicurezza, l'efficacia e l'efficienza di una terapia.

Il CNMR ha svolto e svolge un ruolo centrale a livello nazionale ed europeo in questo settore.

#### *Obiettivi generali*

- Creare nuovi registri di patologia specifica e sostenere quelli esistenti affinché diventino interoperabili e internazionali in accordo con le richieste della comunità scientifica internazionale.
- Approfondire le conoscenze epidemiologiche e cliniche su malattie rare, considerato il limitatissimo numero di casi.
- Miglioramento delle cure e della qualità di vita dei pazienti.

#### *Obiettivi specifici*

- Correlazione genotipo-fenotipo che saranno alla base di un notevole approfondimento delle conoscenze cliniche, scientifiche e terapeutiche.
- Approfondire i fattori che condizionano la storia naturale delle varie malattie.
- Confrontare ed analizzare l'impatto delle diverse opzioni terapeutiche, o trattamenti disponibili.

#### *Descrizione dell'attività 2017*

Sviluppo di una piattaforma (RegistRARE), per i registri di malattie rare che verranno realizzati dal CNMR insieme alle associazioni di pazienti e ai clinici di riferimento per queste malattie.

##### Processo di sviluppo di un registro

- Richiesta da parte di una associazione di pazienti.
- Analisi della realtà nazionale ed europea relativamente alla singola patologia.
- Contatto e adesione al progetto da parte dei clinici di riferimento per la patologia.
- Accordo di collaborazione tra ISS e Associazione/i per la creazione del registro.
- Creazione del Comitato Scientifico e Comitato Tecnico che si occuperanno della progettazione, sviluppo e governance del singolo Registro.

- Definizione dei contenuti del database.
- Sviluppo web.
- Stipula dell'accordo di collaborazione con le direzioni sanitarie dei clinici aderenti al progetto.
- Inserimento dati.
- Analisi dati.
- Pubblicazione dei risultati.

È stato sviluppato il Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla malattia di Lesch-Nyhan (LND) in fase di test ed è stato stilato l'accordo per la creazione del Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla sindrome di Prader-Willi (PWS).

#### *Valutazione della Qualità dei Registri di patologia*

##### *Descrizione attività 2017*

- creazione di un gruppo di lavoro internazionale composto da esperti nel disegno ed implementazione di registri di patologia, includendo anche una rappresentanza dell'Associazione dei pazienti;
- stesura documenti, manuali, raccomandazione e procedure per la valutazione della qualità dei registri di patologia.

#### *Registro Italiano Fibrosi Cistica*

Il Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) si concretizza grazie a un accordo di collaborazione scientifica rinnovato il 4 ottobre 2016 (DRE 20/10/2016 – 0000454; Fascicolo K8D) tra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), i Centri di Riferimento Regionali (CRR) e i Servizi di Supporto (SS) per la Fibrosi Cistica in Italia (istituzionalmente riconosciuti dall'articolo 3 della legge 548/93), la U.O.C. Fibrosi Cistica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), la Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica (SIFC) e la Lega Italiana Fibrosi Cistica ONLUS (LIFC).

##### *Obiettivi generali*

L'obiettivo principale del RIFC è contribuire al miglioramento della gestione del paziente affetto da FC contribuendo alla definizione del numero dei pazienti con FC in Italia, descrivendone le loro caratteristiche, stabilendo l'incidenza della FC nel nostro Paese e le sue variazioni nelle diverse regioni e stimando l'andamento delle diagnosi e della sopravvivenza.

##### *Descrizione dell'attività*

I dati che afferiscono al RIFC sono inviati dai centri CRR, SS e OPBG attraverso l'impiego di un software dedicato. I dati sono sottoposti a controlli di qualità effettuati per verificare completezza, correttezza e congruenza dei dati inseriti negli anni precedenti in maniera longitudinale (verifica della congruenza con core data già presenti nel database italiano ed europeo) e trasversale (coerenza dei dati inseriti).

I compiti del CNMR sono:

- coordinare le operazioni di inclusione dei dati da parte dei centri entro specifiche deadline (concertate a livello europeo);
- informatizzare i dati stessi, in particolare, mettendo a disposizione la struttura informatica;
- fornire il supporto necessario alla corretta inclusione del dato (criteri di inclusione: paziente in "follow-up", in "visita per consulenza" e in "cogestione" fra più centri FC);
- garantire il servizio di Help-Desk, per lo scambio di informazioni tra l'ISS e tutte le parti coinvolte;
- effettuare i controlli di qualità sui dati;
- realizzare le analisi statistiche necessarie alla pubblicazione di un Report annuale, all'elaborazione di pubblicazioni scientifiche e a studi/progetti ad hoc;

- formazione del personale dei Centri FC per rendere possibile la trasmissione per via informatica dei dati;
- gestire il sito web del RIFC ([www.rifc.it](http://www.rifc.it));
- trasmettere al Ministero della Salute i dati richiesti per la distribuzione dei fondi dedicati (articolo 3 della legge 548/93).

Il RIFC colleziona anche informazioni relative a pazienti affetti da forme con CFTR-related disease, così diagnosticati dai centri in base ai criteri di definizione della fibrosi cistica (forme cliniche CFTR correlate che non rispettano i criteri di diagnosi); tali forme rappresentano circa il 3% del totale dei pazienti.

#### *Promozione della qualità delle diagnosi e delle cure*

##### *Attività 1. Controlli Esterni di Qualità (CEQ) dei test genetici e del test del sudore Specifici:*

- schemi di Genetica Molecolare;
- schemi di Citogenetica Convenzionale;
- schemi di Genetica Molecolare Oncologica (GMO);
- CEQ del test del sudore.

Le procedure di laboratorio sono un sistema complesso che riguarda tutte le fasi di lavoro del test dall'accettazione del campione all'interpretazione del dato, alla consegna del referto. Qualunque errore in ogni parte del lavoro può produrre un risultato non affidabile. Per assicurare che ogni parte del sistema sia svolta accuratamente deve essere applicato un sistema di qualità a tutte le fasi del laboratorio. Il controllo esterno di qualità deve essere parte integrante di questo sistema di qualità. La norma ISO 15189 (2014) indica l'obbligatorietà per il laboratorio "accreditato" di partecipare a Programmi di CEQ; a livello Nazionale la conferenza Stato Regione (seduta del 15 luglio 2004) indica tale necessità per i laboratori di genetica indicando l'Istituto Superiore di Sanità come coordinatore Nazionale dei programmi di CEQ. Il CNMR, presso l'ISS, svolge attività di CEQ dei test genetici dal 2001 e del test del sudore dal 2014 come attività istituzionale resa conto terzi (G.U. serie generale n. 199 del 28/08/2009 con successiva modifica G.U. serie Generale n. 82 del 09/04/2015 –paragrafi 42.1-42.4). Il CEQ dei test genetici offre attualmente 9 schemi, divisi nelle tre macro aree, ad un numero medio di 140 laboratori per anno distribuiti sul territorio nazionale. Il CEQ del test del sudore, caratterizzato da un unico schema, è offerto ad un numero di laboratori, principalmente centri di riferimento, pari a circa 15 l'anno distribuiti sul territorio nazionale.

##### *Obiettivi generali*

- Migliorare la qualità dei risultati dei test utilizzati nella pratica clinica;
- Garantire il raggiungimento di un valore di accuratezza e riproducibilità del test elevate;
- Uniformare la refertazione del risultato sulla base delle linee guida Italiane ed Europee;
- Promuovere elevati standard qualitativi per garantire la salute del cittadino;
- Divulgare la buona pratica di laboratorio attraverso eventi formativi;
- Contribuire al miglioramento della performance dei laboratori che ottengono giudizi negativi nell'espletamento del CEQ.

##### *Descrizione attività corrente*

L'attività di CEQ viene svolta con arruolamento volontario dei laboratori Nazionali; prevede due modalità: prospettica e retrospettiva. Il CEQ del test del sudore e la macroarea della genetica molecolare del CEQ test genetici sono di tipo prospettico. Vengono preparati dei campioni biologici (3 campioni "sudore like" per il CEQ test sudore e 4 campioni di DNA genomico per il CEQ test Genetici) e inviati ai laboratori che hanno chiesto di partecipare con un'indicazione clinica, dati anagrafici fittizi e indicazioni tecniche. Ai laboratori, individuati attraverso un codice identificativo, è chiesto di eseguire le analisi in un tempo stabilito come da routine di laboratorio e di emettere un referto anonimo, inserendo i dati richiesti in un'area riservata della piattaforma dedicata. Le macro aree di Citogenetica e GMO sono di tipo

retrospettivo (con aggiunta di esercizi per la GMO); ai laboratori è chiesto di inviare, attraverso la piattaforma informatica, referti (resi anonimi) e immagini relativi a specifici casi analizzati durante un arco di tempo prestabilito.

Una volta inviati tutti i dati, questi sono valutati da gruppi di esperti per ciascuno schema secondo criteri di valutazione ben definiti e resi noti all'apertura degli schemi. Con la valutazione viene assegnato un giudizio di performance sufficiente e insufficiente. I laboratori ai quali viene assegnato un giudizio di performance insufficiente è inviata una comunicazione a parte con le motivazioni e consigli e, per gli schemi GMO e test del sudore, con la disponibilità degli esperti di aiutarli in un percorso di miglioramento.

Dopo l'invio dei risultati con report di punteggi e lettera generale ai laboratori, viene organizzato un convegno per la discussione collegiale dei risultati.

#### *Time table*

I CEQ hanno un ciclo annuale diviso in quattro fasi sfalsate durante l'anno per ogni macro area: 1) registrazione dei laboratori e preparazione dei campioni o delle istruzioni per richiedere i dati – 4 mesi; 2) avvio del CEQ con analisi campioni e inserimento dati – 2 -3 mesi; 3) Valutazione dei dati e invio dei risultati ai laboratori 4 mesi; 4) convegno finale per la discussione dei dati.

### *3. Terza missione*

#### *Servizi ai cittadini – Strumenti di informazione*

##### *Telefono Verde Malattie Rare e attività di informazione al cittadino*

Il Telefono Verde Malattie Rare (TVMR), quale strumento al servizio del cittadino, ha colto la necessità di porre attenzione agli aspetti e alle modalità comunicative nei molteplici e complessi aspetti delle MR, dedicando a tali tematiche ampio spazio nell'ambito delle proprie attività.

Il TVMR rappresenta una fonte istituzionale di informazioni centralizzate in ambito nazionale e internazionale. Negli anni il servizio, che ha trovato piena espressione e sostegno nel Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, è divenuto membro dell'European Network of Rare Diseases Helplines (ENRDHL), promosso da EURORDIS per supportare e condividere esperienze e informazioni tra le helpline dei Paesi europei partecipanti (Francia, Croazia, Spagna, Bulgaria, Portogallo, Romania, Svizzera). A livello nazionale, ha promosso e coordina la Rete Italiana di Centri di Ascolto&informazione per le Malattie Rare (R.I.C.A.Ma.Re).

#### *Obiettivi generali*

##### *Descrizione dell'attività 2017*

I ricercatori impegnati al servizio del TVMR operano secondo principi e tecniche del counselling telefonico, mirando a sviluppare e attivare le risorse della persona attraverso la creazione di uno "spazio di ascolto" durante il colloquio telefonico, con l'obiettivo di far emergere le reali risorse individuali, sulle quali la persona può contare per affrontare in modo efficace la problematica che l'ha spinto a contattare il servizio.

Per raggiungere gli obiettivi preposti, le linee di attività sviluppate dell'équipe del TVMR sono molteplici.

Informazione al cittadino. Strumento principale per l'informazione al cittadino sono le linee telefoniche del numero verde 800.89.69.49; accanto a questo servizio, si aggiungono anche le seguenti attività: a) aggiornamento del sito internet del CNMR, b) elaborazione e pubblicazione dei contenuti nella pagine dedicate su social network (facebook e twitter), c) organizzazione di eventi, convegni e incontri/open day, d) partecipazione dell'équipe a convegni e workshop nazionali e internazionali con relazioni orali/poster, e a manifestazioni di Public Engagement, e) progettazione, sviluppo e gestione dei contenuti del portale denominato provvisoriamente

“mondorare” (v. paragrafo dedicato) e f) elaborazione dei contenuti inerenti le malattie rare sul “Portale della Conoscenza” dell’ISS, g) elaborazione di articoli, report e materiale informativo. Networking di servizi informativi. Per ottimizzare il flusso informativo e condividere conoscenze e competenze al fine di migliorare il supporto ai cittadini e ai professionisti, il TVMR opera su diversi livelli. A livello nazionale ha promosso e coordina la Rete Italiana Centri di Ascolto e informazione sulle MALattieraRE (R.I.C.A.Ma.Re). L’iniziativa prevede una adesione volontaria di servizi istituzionali. Hanno già aderito: il Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare - Friuli Venezia Giulia, il Centro Interregionale delle Malattie Rare del Piemonte e della Valle d’Aosta, il Centro di Coordinamento Rete Regionale per le Malattie rare – Lombardia, il Centro Ascolto Malattie Rare –Toscana, il Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare – Campania, il Coordinamento Regionale Malattie Rare – Sardegna, il Coordinamento Regionale Malattie Rare – Puglia e lo Sportello Informativo e di Accoglienza per le Malattie Rare - Sicilia. Per perseguire i propri obiettivi, sono pianificati momenti di programmazione e discussione a scadenza mensile attraverso videoconferenze o riunioni residenziali.

A livello internazionale è parte integrante dell’European Network of Rare Diseases Helplines (ENRDH), promosso da EURORDIS per supportare e condividere esperienze e informazioni tra le helpline dei Paesi europei partecipanti.

Attività istituzionali. I ricercatori dell’*équipe*: a) contribuiscono alla elaborazione di schede informative riguardanti le malattie rare sul “Portale della Conoscenza” promosso dall’ISS, b) elaborano di pareri, interrogazioni parlamentari e question time; c) forniscono supporto tecnico scientifico alle attività del Ministero della Salute.

Attività di formazione ed empowerment. Le attività di formazione si rivolgono a pazienti e loro rappresentanti, professionisti sanitari e sociosanitari, operatori di sportelli informativi e giornalisti e si strutturano nell’organizzazione di corsi residenziali o nella partecipazione dei ricercatori del TVMR in qualità di docenti.

Attività di ricerca. Sono portate avanti attività di studio finalizzate a) alla definizione dei bisogni delle persone con malattia rara, dei loro caregiver familiari, delle associazioni di pazienti su vari aspetti legati alle malattie rare (es. studio sulla qualità della vita - v. paragrafo dedicato) b) alla definizione dei bisogni informativi dei professionisti della salute e dell’ambito sociale.

Risultati dell’attività corrente

- Report relativo ai primi 8 anni di attività di counselling telefonico del TVMR (in corso di pubblicazione);
- avvio e coordinamento della Rete Italiana Centri di Ascolto e informazione sulle MALattieraRE;
- partecipazione all’European Network of Rare Diseases Helplines;
- largo consenso per: a) le annuali iniziative di sensibilizzazione alla cittadinanza, proposte in occasione della Giornata mondiale delle malattie rare; b) gli open day mensili dedicati a pazienti e loro rappresentanti (v. paragrafo associazioni), i cui risultati più rilevanti sono l’avvio di nuovi registri di patologia e la proposta di uno studio sui bisogni dei caregiver familiari;
- docenze e relazioni in eventi, workshop, corsi e convegni di altri enti, società scientifiche e associazioni di pazienti;
- avvio di uno studio pilota sui bisogni informativi della cittadinanza e dei professionisti che si rivolgono ai centri di ascolto e informazione, in collaborazione con i partner di R.I.C.A.Ma.Re.

*Sito tematico per le malattie rare*

Il Ministero della Salute (Direzione generale della comunicazione e dei rapporti europei ed internazionali) e l'Istituto Superiore di Sanità - ISS (Centro Nazionale Malattie Rare – CNMR e Ufficio stampa), con il sostegno del Ministero dell'Economia e delle Finanze e il supporto tecnico dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato -IPZS, hanno elaborato il progetto di un portale tematico dedicato alle malattie rare ([www.malattierare.gov.it](http://www.malattierare.gov.it)).

#### *Obiettivo generale*

Promuovere l'informazione online sul tema delle malattie rare in modo integrato con le attività del Telefono Verde Malattie Rare e in accordo con gli obiettivi del Piano Nazionale per le malattie rare e con le novità del DPCM sui Livelli essenziali di assistenza (DPCM 12 gennaio 2017).

#### *Obiettivi specifici*

- Favorire la corretta e omogenea circolazione dell'informazione e sostenerne il buon uso;
- orientare la cittadinanza e i professionisti sanitari e socio-sanitari sui percorsi nazionali e internazionali relativi alle malattie rare;
- valorizzare il patrimonio informativo dell'ISS, le attività dei Centri di diagnosi e cura e delle associazioni di pazienti, mettendo al centro le esigenze informative delle persone con malattie rare e delle loro famiglie;
- favorire processi di semplificazione delle procedure in ambito sociale e dei diritti esigibili;
- promuovere campagne di sensibilizzazione ed iniziative di informazione, per migliorare la visibilità e la conoscenza delle malattie rare e rafforzarne il pubblico riconoscimento e valore sociale;
- promuovere interventi di prevenzione primaria e secondaria rivolti alla popolazione generale;
- favorire il dialogo fra le istituzioni, i presidi della Rete nazionale, le organizzazioni di pazienti e cittadini.

#### *Descrizione dell'attività 2017*

Obiettivo operativo è la realizzazione di un sito di semplice consultazione, di una banca dati integrata e di attività di informazione collegate. Dopo un complesso lavoro di progettazione dell'infrastruttura informatica, della banca dati, del sito web e della newsletter, si sta procedendo allo sviluppo tecnico del portale (a cura dell'IPZS) e alla elaborazione e inserimento dei contenuti nella banca dati unica (a cura del CNMR - nello specifico èquipe TVMR, che si occuperà anche della successiva gestione e aggiornamento) e alla scelta della veste grafica, del logo&claim (a cura di ISS e Ministero). Il sito tematico sarà centrato sulle esigenze dei cittadini (pazienti, familiari, operatori) e registrato come dominio governativo ([www.malattierare.gov.it](http://www.malattierare.gov.it)), responsive e conforme ai requisiti di usabilità e ai requisiti di legge per l'accessibilità dei siti web della PA. È prevista inoltre una newsletter e il collegamento con i social network. Per il lancio del progetto sono previste, inoltre, attività di informazione e comunicazione.

#### *Percorsi formativo-informativi*

Attività di divulgazione delle conoscenze sulle ricerche biomediche rivolte alle associazioni di pazienti e agli operatori del SSN.

Favorire la divulgazione scientifica, in particolare sulla medicina post-genomica, attraverso la produzione di materiali e percorsi informativi/formativi elaborando dispense e promuovendo corsi formativi per Associazioni di pazienti ed professionisti del SSN.

#### *Descrizione attività 2017*

In base, all'esperienza maturata sono stati individuati e selezionati alcuni elaborati della letteratura scientifica e divulgativa relativi alle ricerche biomediche sulle Malattie Genetiche e le Malattie Rare. In base alla letteratura selezionata sono stati prodotti tre manoscritti.

*Collaborazioni con Istituzioni, Enti, Associazioni e Imprese, nazionali ed internazionali*

### *Attività in collaborazione con/rivolte alle associazioni di pazienti con malattia rara*

Attraverso tali azioni, si intende:

- accrescere le conoscenze e sostenere il percorso di empowerment del paziente, dei suoi familiari e dei suoi rappresentanti;
- promuove la realizzazione di reti tra le Associazioni e tra Associazioni e strutture del SSN, rafforzando così l'interazione fra tutti gli stakeholder;
- fornire alle organizzazioni supporto tecnico-scientifico;
- superare la frammentazione delle rappresentanze che non giova all'interesse della collettività, ma che è ancora una realtà sul territorio nazionale;
- promuovere e favorire la corretta circolazione di informazioni;
- promuovere campagne di sensibilizzazione, per migliorarne la visibilità e la conoscenza e rafforzarne il pubblico riconoscimento e valore sociale.

### *Descrizione dell'attività*

- Attività di formazione ed empowerment. In questo ambito rientrano una serie di iniziative che puntano a fornire non solo spunti teorici ma anche supporto pratico alle necessità espresse dalle organizzazioni. Fra le varie iniziative svolte al fianco e per le Associazioni di Pazienti, si segnalano in particolare gli Open day sulle Malattie Rare. Novità del 2017, questi incontri a cadenza mensile/bimestrale, hanno lo scopo di offrire uno spazio di dialogo e confronto su tematiche emergenti relative alle malattie rare. Ogni Open day promuove argomenti, iniziative e/o approfondimenti sempre diversi e suggeriti dalle stesse associazioni e discussi con esperti di settore. Fra quelli già affrontati ci sono i registri di patologia (vedi paragrafo dedicato), l'inclusione scolastica e lavorativa, i bisogni del caregiver familiari ecc.

Sono inoltre, progettati e realizzati percorsi formativi organizzati con e per le associazioni di pazienti su varie tematiche e dirette non solo a pazienti, ma anche a molteplici stakeholder a livello nazionale e internazionale. Si collega a quest'ultimo ambito la partecipazione di ricercatori del CNMR nei Board di progetti italiani ed europei nati specificatamente per potenziare le capacità e le competenze dei pazienti per prepararli a diventare collaboratori e consulenti, nell'ambito dei trials clinici, delle autorità regolatorie e nei comitati etici ecc (progetto EUPATI- <https://www.eupati.eu/it/>).

- Attività di informazione e sensibilizzazione. Rientrano in questo ambito: a) eventi organizzati in collaborazione con organizzazioni di pazienti (es. talk show, concerti e convegni); b) docenze, relazioni orali e poster a convegni e workshop organizzati dalle associazioni di pazienti; c) produzione di materiale divulgativo cartaceo e digitale; d) aggiornamento della banca dati delle associazioni sul sito del CNMR; e) iniziative di medicina narrativa (vedi paragrafo dedicato); f) campagne di prevenzione primaria e secondaria; g) servizio "Cerca contatti", rivolto a persone con malattia rara e/o loro familiari che non hanno un'associazione specifica di riferimento sul territorio nazionale.

Nell'autunno 2017, è stato organizzando un convegno di grande impatto mediatico all'interno del SANIT- Forum della salute, che coinvolgerà tutte le associazioni di pazienti e che approfondirà due tematiche: i diritti dei caregiver e la prevenzione e qualità di vita di pazienti con MR e loro familiari.

### *Formazione*

Formare in sanità significa accrescere le competenze di cittadini, pazienti e professionisti, ovvero promuoverne l'empowerment, affinché tutti - singoli, organizzazioni e comunità - siano attivamente coinvolti e in grado di prendere decisioni che riguardano la salute, la prevenzione, la gestione, la valutazione, la pianificazione, l'equità e la sostenibilità dei servizi e dei sistemi sanitari.

Il CNMR da anni è impegnato nello sviluppo e nella sperimentazione di modelli formativi destinati a molteplici soggetti (professionisti sanitari, socio-sanitari, pazienti e loro familiari, ecc.), su tematiche specifiche (prevenzione primaria e secondaria di malattie rare, controllo di qualità di test genetici, linee guida, medicina narrativa et al.).

Il team coinvolto nelle attività di formazione si occupa sia della progettazione, realizzazione e valutazione di percorsi formativi sia del coordinamento degli aspetti metodologici delle attività formative (corsi) e degli aspetti organizzativi di corsi e convegni, realizzati dal personale del CNMR.

In aggiunta alle attività formative realizzate nel corso del 2017 e rendicontate nell'ambito delle sezioni specifiche (es. Test Genetici, Laboratorio di medicina narrativa, ecc.), sono state realizzate:

- 5<sup>th</sup> Summer School “Rare Disease and Orphan Drug Registries” e Bring your own Data (BYOD) “Link Rare Disease Registries”, in collaborazione con REI-ISS, RD-Connect, ELIXIR, RD-Action, EURORDIS. EpiRare, European Reference Networks(ERNs), ICORD;
- pubblicazione di due edizioni (2017.01 e 2017.02) della Guida ‘I diritti dei cittadini con disabilità - Dai diritti costituzionali ai diritti "esigibili"’ in collaborazione con Associazione Crescere-Bologna e Associazione Prader Willi-Calabria;
- collaborazione per la pubblicazione Gruppo CARE SLA (Comunicazione, Accoglienza, Rispetto, Empatia - Sclerosi Laterale Amiotrofica). Manuale di valutazione della comunicazione in ambito di assistenza alle persone con sclerosi laterale amiotrofica. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/31) (presentato a dicembre 2017).

## Centro nazionale prevenzione delle malattie e promozione della salute

Da anni il CNaPPS svolge attività di formazione rivolta al personale del SSN, sia con corsi di tipo frontale in ISS o nelle regioni, che con corsi a distanza.

Il CNaPPS è conosciuto a livello internazionale e interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali, primo fra tutti l'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Molte attività vengono condotte con il supporto di finanziamenti a progetti o su convenzioni i cui committenti principali sono istituzioni Europee, altre istituzioni internazionali, Regioni e Ministero Salute e che richiedono il supporto di personale aggiuntivo a progetto. Le convenzioni e gli accordi di collaborazione così stipulati comportano attività amministrativo-gestionale che viene in parte espletata nel Centro.

L'attività scientifica del Centro viene condotta in 3 Reparti (1. Sorveglianza dei fattori di rischio e strategie per la promozione della salute; 2. Salute della donna e dell'età evolutiva; 3. Promozione e valutazione delle politiche di prevenzione delle malattie croniche) ed il Centro operativo adempimenti legge 40-2004/ Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA).

L'attività amministrativa e gestionale viene condotta da una segreteria collocata presso la Direzione in collaborazione con le segreterie dei singoli Reparti e gruppi di attività.

A fine 2017 il Centro includeva 67 persone, di cui 55 a tempo indeterminato e 2 a tempo determinato e 2 CoCoCo a carico di progetti di ricerca. Infine erano presenti 7 persone tra tirocinanti, tesisti e borsisti.

La quasi totalità delle risorse economiche gestite nel Centro proviene da accordi di collaborazione con istituzioni esterne. A fine 2017 ne risultavano attive 45 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca).

Nel 2017 il personale del CNaPPS ha pubblicato 55 articoli su riviste indicizzate, 3 articoli su riviste non indicizzate, 23 capitoli di libri e 36 abstract a convegni.

### Resoconto attività 2017

Le attività sono sintetizzate per tipologia (ricerca, sorveglianza/registri, altre attività istituzionali, formazione e comunicazione) al fine di fornire un quadro di come il CNaPPS abbia contribuito in modo istituzionale al ruolo dell'ISS nel SSN.

#### *Attività di ricerca*

- *Salute donna e bambino*: coordinamento del Progetto CCM "Studio Nazionale Fertilità", con indagini svolte in tutte le regioni italiane; coordinamento del Progetto CCM "Progetto pilota di sorveglianza della mortalità perinatale" (bando 2016) in collaborazione con 3 regioni italiane; partecipazione al progetto di ricerca "Near miss ostetrici in Italia: la sepsi, l'eclampsia, l'embolia di liquido amniotico e l'emoperitoneo spontaneo in gravidanza" condotto in 9 regioni Italiane (Ministero della Salute - CCM 2016); partecipazione al progetto di ricerca "Intervento per il riconoscimento del disagio psichico perinatale e sostegno alla maternità e paternità fragile da parte della rete dei servizi del percorso nascita e delle cure primarie" (Ministero della Salute - CCM 2015); partecipazione al gruppo di ricerca internazionale coordinato dall'INSERM di Parigi per la identificazione dei casi di grave morbosità materna da flussi correnti sanitari nell'ambito del Progetto PERISTAT; partecipazione allo studio multicentrico dell'OMS

*WHO GLOSS Global Maternal Sepsis Study* nell'ambito della "Global Maternal and Neonatal Sepsis Initiative".

- *Procreazione medicalmente assistita*: realizzazione del progetto "Implementazione della raccolta dati sui cicli singoli di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) al fine di migliorare l'efficacia del Sistema di Sorveglianza Nazionale/Registro Nazionale PMA"; organizzazione di corsi di formazione rivolti ai *care giver* per diffondere la conoscenza delle strategie per la preservazione della fertilità nei pazienti oncologici nell'ambito della collaborazione al "Progetto istituzione biobanca del tessuto ovarico e cellule germinali per giovani donne affette da neoplasia o malattie croniche degenerative a rischio di insufficienza ovarica iatrogena" e al progetto "Realizzazione di una rete regionale interdisciplinare per l'attuazione di percorsi diagnostico-terapeutici finalizzati alla preservazione della fertilità in giovani affetti da patologia neoplastica e al successivo supporto alla procreazione dei soggetti guariti"; aggiornamento del censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche; implementazione del software di raccolta dati sui cicli di PMA eseguiti dai centri italiani.
- *Prevenzione delle Malattie Croniche*: Ricerca Finalizzata sull'appropriatezza nell'assistenza dei pazienti con idrocefalo normoteso che presentano un quadro di parkinsonismo e demenza con l'obiettivo di caratterizzare il fenotipo in relazione alla storia naturale di malattia; elaborazione della LG "Determinazione e valutazione dei parametri di interesse del passaporto biologico dell'atleta" finanziata dal Ministero della Salute. L'obiettivo del progetto è di elaborare una LG a partire dalle linee guida operative prodotte dalla World Anti-Doping Agency (WADA) utilizzando la metodologia del Sistema Nazionale per le Linee Guida (SNLG) dell'ISS; progetto di rete sull'atassia pediatrica: ha l'obiettivo di redigere una LG sulla diagnosi e trattamento, costruire ed implementare un registro di patologia ed un portale sul sito dell'ISS per la comunicazione; proseguita l'attività di epidemiologia clinica nella costruzione delle evidenze scientifiche nel settore della neuro riabilitazione (collaborazione con la Casa di Cura Privata del Policlinico) e la partecipazione ad un network di clinici e riabilitatori nella gestione dei pazienti con paraparesi spastica, distrofia miotonica, cefalea cronica, demenze, malattia di Parkinson, SLA, sclerosi multipla ed epilessia; studio strategico dell'AIFA sull'uso dei biomarcatori nell'identificazione dei soggetti con deficit cognitivo isolato (MCI) che progrediranno a demenza (Studio Interceptor); studio sui possibili effetti neurologici associati all'esposizione a pesticidi nella popolazione residente nella provincia di Trento; proseguita l'attività dell'Osservatorio demenze con aggiornamento della mappa online dei servizi e relative survey associate (CCM demenze); coordinamento del progetto CCM "L'impatto economico dei tumori sui sistemi sanitari regionali: stime e proiezioni in relazione a diversi scenari di intervento (EPICOST)"; coordinamento del progetto CCM: "Supporto ai Piani Regionali di Prevenzione attraverso l'elaborazione e l'implementazione di un framework di monitoraggio"; collaborazione con National Cancer Institute di Bethesda (USA) e con l'Istituto di Ricerche sulla Popolazione e le Politiche Sociali (IRPPS) del CNR italiano per lo sviluppo del software COMPREV: Providing Complete Prevalence by Phases of Care.
- *Salute generale della popolazione adulta e anziana*: utilizzazione dei dati del Sistema di Sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento per attività di ricerca su diverse tematiche con diversi gruppi e enti di ricerca (Osservatorio Nazionale Screening, IGEA, Università di Torino, CPO Piemonte, ISPO Toscana, SIPREC, Epi Piemonte, ISTAT, AIRTUM) e con diverse strutture ISS in particolare con il Centro di Salute Globale su "Joint Action on Health In equalities and Migration", per il percorso Healty equity audit, per progetti sulle

disuguaglianze sociali nella salute; coordinamento del progetto “Supporto e Valorizzazione della Joint Action "Frailty Prevention" attraverso la Promozione dell'attività fisica degli ultra 64enni”; partecipazione agli studi osservazionali Enfasi auto e Enfasi ospedali; coordinamento dell'indagine Global Youth Tobacco Survey (GYTS).

#### *Progetti e Joint Action Europei ed internazionali*

- Coordinamento del WP2 e partecipazione ai pacchetti tecnici (WP4, WP6 e WP7) della “Joint Action on Nutrition and Physical Activity - JANPA” con l'obiettivo di contribuire alla riduzione di sovrappeso e obesità nei bambini e negli adolescenti entro il 2020 in Europa. I principali risultati e prodotti sono stati presentati nella conferenza finale svoltasi a novembre 2017 a Parigi;
- Proseguita la partecipazione alla Joint Action DEM 2 (ACTonDementia) conducendo come co-leader del WP5 sul “care coordination” e collaborating partner del WP4 sul “post diagnostic support” le attività necessarie alla elaborazione di una revisione sistematica sull'organizzazione dei servizi socio-sanitari dedicati alla demenza e di una survey sui Piani Nazionali delle Demenze dei paesi europei; si è contribuito a definire un diagramma di flusso che indica il percorso dal momento del sospetto diagnostico di deterioramento cognitivo a quello della definizione della diagnosi clinica, infine si sono definite le best practice da implementare;
- Proseguimento dell'attività del progetto europeo Horizon 2020 “*Big data and models for personalized head and neck cancer decision support*”, BD2Decide, in cui ISS è subcontractor dell'unità di coordinamento del progetto;
- Conduzione di un RCT europeo sulla SLA per la valutazione dell'efficacia e sicurezza acido tauroursodesossicolico (TUDCA) (Progetto H2020);
- Coordinamento scientifico del Consorzio - *Action plan on Science in Society related issues in Epidemics and Total pandemics*- ASSET; leadership di 2 WP e di 7 Task e partecipazione in 20 Task (il progetto si è concluso il 31 dicembre 2017);
- Partecipazione al progetto “Role of LSD1 in aging-dependent Epigenetic drift leading to frailty-associated mood disorders (RADAR)”.

#### *Attività di Sorveglianza e Registri*

Il CNaPPS coordina Sistemi di sorveglianza e Registri su diverse patologie e eventi inseriti nel DPCM “Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie” del 3 marzo 2017 (G.U. 109 del 12/5/2017).

- Sistema di sorveglianza su sovrappeso e obesità nei bambini “OKkio alla SALUTE”: coordinamento nazionale; analisi dei dati della raccolta 2016; organizzazione di un convegno di presentazione dei risultati; rilascio database e output alle regioni e Asl partecipanti e assistenza in continuo alle regioni per la produzione di report tecnici regionali da pubblicare sul sito dedicato alla sorveglianza; partecipazione all'iniziativa del WHO “Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI”;
- Sistema di sorveglianza sui rischi comportamentali in età 11-17 anni: coordinamento nazionale; predisposizione del materiale di rilevazione (aggiornamento dei questionari, guide, attestati, manuali, ecc.); calcolo della dimensione campionaria ed estrazione del campione delle scuole per la rilevazione 2017/18; assistenza alle regioni durante la fase propedeutica alla raccolta dati; partecipazione al network europeo *Health Behaviour in school-aged Children* - HBSC;
- Sistema di sorveglianza sui determinanti di salute nella prima infanzia: coordinamento; costituzione del Comitato Tecnico; coinvolgimento delle Regioni; definizione del piano formativo per i professionisti coinvolti; aggiornamento dei materiali informativi e progettazione dell'architettura della pagina web dedicata;

- Sistema di sorveglianza della mortalità materna: coordinamento e gestione delle attività nelle 8 Regioni italiane già partecipanti; estensione della sorveglianza alle Regioni Friuli Venezia Giulia e Sardegna; organizzazione del convegno annuale di presentazione dei risultati; partecipazione in qualità di *Italian Obstetric Surveillance System* (ItOSS) all'*International Obstetric Survey System* (INOSS) coordinato dal Regno Unito;
- Sistema di sorveglianza IVG: coordinamento e gestione delle attività relative alla raccolta e analisi dei dati del 2016 per la relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento;
- Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime: aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa; analisi e valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche; predisposizione della relazione al Ministro della Salute per la presentazione dei dati al Parlamento e implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2015; ideazione e realizzazione del portale [webhttps://www.registronazionalepma.it/CentroNazionaleTrapianti/IEGE](https://www.registronazionalepma.it/CentroNazionaleTrapianti/IEGE), in collaborazione con il CNT per l'invio da parte dei centri di PMA della scheda per la raccolta dati relativa all'importazione ed all'esportazione di gameti ed embrioni;
- PASSI: coordinamento centrale e attività di supporto alle 21 regioni e P.A. per sorveglianza, in continuo, sui fattori di rischio comportamentali connessi alla salute nella popolazione adulta italiana (18-69 anni) e sul grado di conoscenza e adesione dei cittadini ai programmi di prevenzione delle malattie croniche; supporto tecnico-scientifico e metodologico per: formazione, messa a punto e adeguamento degli strumenti per garantire l'avvio della raccolta nel 2018, monitoraggio dati e performance 2017; analisi e diffusione e comunicazione dei risultati 2017;
- PASSI D'Argento: coordinamento centrale a supporto delle regioni per la raccolta dei dati in continuo biennale (2016-2017) della sorveglianza sui fattori di rischio comportamentali, qualità della vita, salute e bisogni della popolazione anziana (65 anni ed oltre) e molteplici aspetti connessi all'invecchiamento attivo; messa a punto e adeguamento degli strumenti per garantire l'avvio della raccolta nel 2018;
- Registro SLA Regione Lazio: eseguita la raccolta dei casi di SLA prevalenti al 2016 nella regione Lazio per la realizzazione del registro, coordinando una rete di 25 centri (centri di riferimento SLA individuati dalla Regione, centri ospedalieri e territoriali);
- Registro sull'atassia pediatrica.

#### *Altre attività istituzionali*

Il CNaPPS ha fornito in varie occasioni consulenza, contributi e risposte a richiesta di pareri e interrogazioni parlamentari per il Ministero della Salute, le Regioni, le Autorità sanitarie Locali e il Parlamento e ha partecipato a Tavoli tecnici in rappresentanza dell'ISS. In particolare:

- Sono state fornite al Ministero della Salute le stime regionali dell'indicatore composito stili di vita LEA di fonte PASSI (declinato per regione) relativamente agli anni 2016 e 2017 secondo il nuovo protocollo operativo;
- A supporto delle Regioni per il monitoraggio dei Piani Regionali di Prevenzione, e del Ministero della Salute per la valutazione degli stessi, sono stati prodotti e comunicati a Regioni e Ministero della Salute gli indicatori di fonte PASSI e PASSI d'Argento (adulti e anziani);
- Partecipazione al Tavolo Tecnico "Piena applicazione legge 194/78 (IVG)" istituito a luglio 2013 dal Ministero della Salute;

- Partecipazione al Tavolo Tecnico in materia di tutela e promozione della salute nei primi 1000 giorni di vita: dal concepimento ai 2 anni di età istituito dal Ministero della Salute;
- Partecipazione al Comitato Percorso Nascita Nazionale istituito con decreto del Ministro della Salute del 12 aprile 2011 al fine di garantire la sicurezza e l'implementazione di qualità del percorso nascita mediante l'attuazione completa dei contenuti dell'accordo sancito dalla Conferenza Unificata il 16 dicembre 2010;
- Partecipazione al Gruppo di Lavoro istituito presso l'AGENAS per la produzione di linee guida sulla prevenzione delle complicanze in gravidanza, redazione della sezione sulla emorragia del post partum;
- Partecipazione al Gruppo di Lavoro per la revisione del Decreto Ministeriale 10 Settembre 1998 "Aggiornamento del decreto ministeriale 6 marzo 1995 concernente l'aggiornamento del decreto ministeriale 4 Aprile 1984 recante i protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza ed a tutela della maternità" e collaborazione con il Ministero della Salute per la messa a punto di due opuscoli informativi sui cambiamenti introdotti rivolti rispettivamente ai professionisti e alle donne in gravidanza;
- Attività di focal point per le stime di mortalità materna su designazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità;
- Partecipazione per l'Italia al gruppo di ricerca internazionale coordinato dall'INSERM di Parigi per la identificazione dei casi di grave morbosità materna da flussi correnti sanitari nell'ambito del Progetto PERISTAT;
- Partecipazione per l'Italia al network di ricerca internazionale sulla grave morbosità materna International Network Obstetric Survey System (INOSS);
- Partecipazione al tavolo per il Piano Nazionale Demenze contribuendo alla redazione di due documenti programmatici approvati dalla Conferenza unificata sul tema dei PDTA e dei sistemi informativi;
- Continua la collaborazione con l'Osservatorio Nazionale Screening sui dati inerenti lo screening spontaneo che corredano ogni anno i dati di copertura rilasciati dal ONS.
- Collaborazione con Regioni per rispondere al progetto Sistema di valutazione delle performance dei sistemi sanitari regionali coordinato dal MES Sant'Anna Pisa;
- Partecipazione alla Piattaforma del Programma Guadagnare Salute in rappresentanza dell'ISS su nomina della Presidenza;
- Il CNaPPS contribuisce al Portale della conoscenza ISSalute partecipando ai lavori del Comitato Scientifico e del Comitato Redazionale.

#### *Attività di formazione*

In totale sono stati organizzati 13 corsi in presenza con una partecipazione complessiva di circa 450 persone e 2 corsi a distanza (avviati a settembre e novembre 2017 e attivi per tutto il 2018) con 3.474 partecipanti. Sono stati organizzati 7 convegni con una partecipazione complessiva di circa 1.020 partecipanti. Sono stati organizzati 3 eventi di Formazione sul Campo con una partecipazione complessiva di circa 107 partecipanti.

Si sono svolte e concluse, inoltre, le attività formative (1 corso e 4 Workshop in presenza) del Master biennale di II livello in "Promozione della Salute della Popolazione ed Epidemiologia applicata alla Prevenzione - PROSPECT" in collaborazione con Università degli Studi di Palermo, Regione Siciliana e CEFPAS per il rafforzamento della rete di supporto delle attività di monitoraggio e valutazione del Piano Regionale della Prevenzione (2014-2018), che ha visto la partecipazione e il conseguimento del titolo di 22 iscritti.

Collabora con il Servizio di Prevenzione dell'ISS per la formazione dei RLS e del personale ISS sui temi del rischio stress lavoro correlato e partecipa al percorso "Alleanza Scuola – Lavoro" per i temi riguardanti lo stress lavoro-correlato.

Il Centro è sede di tirocinio per borsisti, specializzandi e persone in addestramento a livello nazionale.

#### *Attività di divulgazione e comunicazione*

Per quanto riguarda le pubblicazioni, il personale del CNaPPS nel 2017 ha pubblicato 55 articoli su riviste indicizzate, 3 articoli su riviste non indicizzate, 23 capitoli di libri e 36 abstract a convegni.

Il CNaPPS coordina la pubblicazione del Bollettino Epidemiologico Nazionale (BEN), inserto del Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità. Si è costituito un nuovo Comitato Scientifico composto attualmente da 21 persone. Nel 2017 sono stati prodotti e pubblicati 23 articoli scientifici. Archivio online presente dal 2001 con 410 articoli consultabili e 180 visitatori giornalieri (per un totale di 6624 pagine consultate in un mese).

Nel 2017 è continuato il coordinamento delle attività del sito Epicentro ([www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it)), portale per gli operatori di sanità pubblica, prodotto per migliorare l'accesso all'informazione epidemiologica, nell'ambito del servizio sanitario, tramite l'uso della rete internet. Dal 1 ottobre 2001 a oggi si contano circa 34.600.000 di visite. Attualmente Epicentro ha circa 14.000 contenuti indicizzati.

Il CNaPPS gestisce o partecipa ad alcuni siti web tematici:

- Su [www.guadagnaresalute.it](http://www.guadagnaresalute.it) sono continuate le attività avviate nell'ambito del Progetto "Programma d'Informazione e Comunicazione a supporto degli obiettivi di Guadagnare Salute" (PinC) e la pubblicazione della newsletter mensile dedicata alla promozione di stili di vita salutari;
- Il sito web dedicato a PASSI di Epicentro <http://www.epicentro.iss.it/passi/> è stato implementato con tutti i risultati aggiornati alla rilevazione dati 2015; in particolare il nuovo sistema di divulgazione "Passionline" ha reso molto più fruibili i risultati della sorveglianza PASSI a livello nazionale e locale;
- È stato implementato con nuovi materiali il sito dedicato a PASSI d'Argento sul portale di epicentro <http://www.epicentro.iss.it/passi-argento/> che, organizzato similmente al sito PASSI, ospita 17 sezioni;
- Aggiornamento continuo e implementazione dei contenuti scientifici e divulgativi del sito web [www.iss.it/rpma](http://www.iss.it/rpma); implementazione e diffusione delle schede dati e dei profili di caratterizzazione dei centri attraverso il sito web del Registro [www.iss.it/rpma](http://www.iss.it/rpma);
- Aggiornamento della sezione sul sito web [www.genitoripiu.it](http://www.genitoripiu.it) relativa al progetto "Sistema di Sorveglianza sugli otto determinanti di salute del bambino, dal concepimento ai 2 anni di vita, inclusi nel Programma GenitoriPiù" (<https://www.genitoripiu.it/pagine/progetto-sorveglianza-zero-due/progetto>);
- <http://www.iss.it/demenze/> dedicato al tema delle demenze con la diffusione dei dati relativi alla mappa online dei servizi;
- Aggiornamento del sito tematico dedicato alla sorveglianza OKkio alla SALUTE sul portale Epicentro, disponibile all'indirizzo <http://www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/>;
- Messa a punto di un sito tematico dedicato alla sorveglianza ostetrica sul portale Epicentro, disponibile all'indirizzo <http://www.epicentro.iss.it/itoss/>;
- Messa a punto di un videoclip sulla sorveglianza ostetrica rivolto ai professionisti sanitari in collaborazione con Il Pensiero Scientifico Editore, disponibile all'indirizzo <https://www.youtube.com/watch?v=EEjiiAPK5aE>;
- <https://www.epicost.it/> dedicato al tema della valutazione dei costi sanitari diretti in oncologia ed in particolare alla diffusione di informazioni relative al progetto CCM Epicost.

## Centro nazionale protezione dalle radiazioni e fisica computazionale

La missione del Centro Nazionale per la Protezione dalle Radiazioni e Fisica Computazionale è stabilita dal Regolamento di Organizzazione e Funzionamento dell'ISS, approvato con D.M. del 2 marzo 2016 (G.U., serie generale, n. 88 del 15-4-2016): “*Tutela e promozione della salute pubblica tramite la protezione dai rischi derivanti dalle esposizioni a radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, l’ottimizzazione degli usi medici delle radiazioni e lo sviluppo di metodi fisico-computazionali*”. Questa missione include le parole chiave che caratterizzano l’attività e il ruolo del Centro: la *radioprotezione*, declinata nei suoi diversi settori d’intervento, e la *fisica computazionale* applicata alla protezione e promozione della salute, attraverso l’implementazione di tecniche di simulazione numerica e di modelli fisico-teorici.

La rilevanza sanitaria delle attività di protezione e prevenzione dagli effetti delle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti è evidente, basti pensare all’impatto delle radiazioni in ambito medico (che rappresenta circa il 50% della dose alla popolazione da esposizioni a radiazioni ionizzanti), nel settore ambientale indoor e outdoor (radon negli edifici, radioattività artificiale anche in relazione a incidenti nucleari, uso industriale dei NORM-Naturally Occurring Radioactive Materials, esposizione a campi elettromagnetici e radiazione solare, ...), ma anche nel settore dei trattamenti estetici (lampade abbronzanti, depilazione laser, ...) e nei prodotti per i consumatori (telefoni cellulari, giocattoli, ...).

L’attività del Centro viene svolta con l’obiettivo generale di costituire un supporto efficace al Servizio Sanitario Nazionale, con particolare riguardo al Ministero della Salute e alle Regioni, nonché alle pertinenti strutture e organizzazioni internazionali (Commissione Europea, WHO, UNSCEAR, IAEA, ICRP, ...), in materia di:

- protezione dalle esposizioni alle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti e dai conseguenti effetti sanitari;
- sviluppo e ottimizzazione degli usi medici delle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti;
- uso e sviluppo di metodi fisico-computazionali, teorico-modellistici e sperimentali applicati ai sistemi biologici e alla protezione e promozione della salute umana.

Questo obiettivo generale viene perseguito tramite un insieme coordinato di attività che vanno da quelle finalizzate allo sviluppo delle conoscenze, quali la ricerca di base e la ricerca applicata, fino a quelle finalizzate alla piena e responsabile applicazione e utilizzazione di tali conoscenze, quali il contributo all’elaborazione di normative e al monitoraggio della loro corretta implementazione, la predisposizione e il coordinamento di piani nazionali di prevenzione e intervento, la collaborazione proattiva con le strutture e organizzazioni nazionali e internazionali dedicate alla ricerca e alla tutela e promozione della salute nei settori di attività del Centro, e, non ultima, la diffusione di corrette informazioni alla popolazione e ai stakeholders.

### Resoconto attività 2017

*Attività di ricerca scientifica:*

- *Esposizione al radon:* 1) sperimentazione di alcune azioni di risanamento in un grande edificio, sede del MEF, e valutazione della loro efficacia tramite predisposizione e installazione di un network di monitori; partecipazione ai meeting del progetto europeo BigBuildings sull’esposizione al radon nei grandi edifici; 2) avvio dell’analisi critica di metodi e protocolli di misura e riduzione della concentrazione di radon nei luoghi di

lavoro, in relazione alla direttiva 2013/59/Euratom; 3) formalizzazione della collaborazione col CERN per la validazione sperimentale di strumentazione innovativa per la misura della concentrazione di radon e di altre grandezze utili a valutare le dosi associate.

- *Radioattività nei materiali da costruzione e NORM (Naturally Occurring Radioactive Materials)*: 1) misure di esalazione di radon da campioni di materiali da costruzione; 2) aggiornamento del database europeo delle concentrazioni di radionuclidi nei materiali da costruzione.
- *Emergenze nucleari e radiologiche*: 1) è continuata la partecipazione ai progetti europei SHAMISEN (Improvement of Medical and Health Surveillance in Nuclear Emergency Situations); 2) partecipazione all'elaborazione della Strategic Research Agenda sulla "Radiation Protection Culture" (parte del progetto CONCERT).
- *Dosimetria computazionale*: 1) elaborazione dei risultati di un interconfronto tra simulazioni dosimetriche Monte Carlo di un acceleratore utilizzato in radioterapia (nell'ambito del network Eurados).
- *Protezione dei lavoratori dai campi elettromagnetici*: 1) avviato un progetto di ricerca finanziato dall'INAIL, di cui il Centro è capofila, relativo alla protezione dei lavoratori dai campi elettromagnetici (CEM), nel cui ambito è stata effettuata un'analisi della letteratura scientifica sugli effetti non termici dei CEM e della letteratura tecnico-scientifica ai fini dell'identificazione di sorgenti di CEM che possano comportare esposizioni dei lavoratori a livelli superiori ai limiti di esposizione (sovra-esposizioni), nonché ai fini di un'analisi critica delle normative di protezione.
- *Protezione dei pazienti*: 1) preparazione e presentazione di un progetto sull'uso sinergico di ipertermia prodotta da ultrasuoni focalizzati e di radioterapia per trattamenti oncologici; 2) partecipazione alla preparazione di un progetto strategico della Regione Lazio su diagnostica e terapie innovative delle patologie del sistema nervoso centrale, per quanto riguarda l'uso di ultrasuoni focalizzati e il riconoscimento di pattern di attività nervosa; 3) preparazione e presentazione di un progetto sull'analisi di immagini NMR tramite tecniche di fisica computazionale.
- *Fisica teorica e computazionale dei sistemi complessi*: 1) è continuato il contributo al progetto bandiera Human Brain Project, tramite la partecipazione al consorzio WaveScaleSper lo sviluppo teorico e la simulazione numerica su larga scala di modelli dell'attività corticale in uno spettro di condizioni che vanno dal sonno profondo ad onde lente alla transizione sonno-veglia, per comprendere l'organizzazione delle reti nervose sia in condizioni fisiologiche che patologiche; 2) partecipazione all'Educational Panel dello Human Brain Project; 3) studio di un nuovo modello di inferenza che riproduce la dinamica spontanea non stazionaria di reti di neuroni in coltura; 4) sviluppo di un metodo per estrarre informazione da serie temporali a molte dimensioni, e fornirne misure di complessità temporale; 5) studio dell'apprendimento in ambienti con statistica temporale complessa.

#### *Attività istituzionale in ambito internazionale:*

- *In ambito OMS*: Elaborazione, congiuntamente con l'OMS, del piano di attività del Centro di collaborazione OMS "Radiation and Health" – che sarà diretto dal Direttore del *Centro Nazionale per la Protezione dalle Radiazioni e Fisica Computazionale* e che opererà in sostegno all'OMS nelle sue attività di valutazione, comunicazione e controllo dei rischi da radiazioni. Il piano prevede attività nei seguenti 5 settori: 1) esposizione al radon; 2) radioattività nelle acque potabili e negli alimenti; 3) esposizioni mediche; 4) esposizioni a radiazioni non ionizzanti; 5) preparazione e risposta alle emergenze nucleari e radiologiche.

- *In ambito UNSCEAR (United Nation Scientific Committee on the Effects on Atomic Radiation):* 1) Avvio della raccolta – come punto di contatto nazionale per l’UNSCEAR – di dati relativi alle esposizioni a radiazioni ionizzanti in ambito occupazionale e medico in Italia.
- *In ambito europeo:* 1) rappresentanza dell’Italia nel gruppo di esperti (previsto dall’art.31 del Trattato Euratom) a supporto della Commissione Europea per l’elaborazione di direttive in tema di radioprotezione, e partecipazione al Working Party on Research Implications on Health and Safety Standards (WP RIHSS) e al Working Party on exposure to natural sources of ionising radiations (WP NAT): le attività svolte sono state focalizzate sull’implementazione delle direttive 2013/59/EURATOM e 2013/51/EURATOM e su altri temi emergenti; 2) partecipazione alla rappresentanza italiana per l’Euratom Programme Committee (corrispondente di Horizon 2020 per la ricerca in ambito Euratom) come deputy per la sezione Fission, relativa a ricerche sulla sicurezza nucleare e sulla radioprotezione.
- *Ulteriori attività svolte:* 1) supporto alla IAEA per varie iniziative (Programma MODARIA-Modelling and Data for Radiological Impact Assessments; ENVIRONET-Network of Environmental Management and Remediation; ENVIRONET-NORM project; partecipazione a missioni IAEA su tematiche di radioprotezione in Romania e Perù); 2) partecipazione al Radiological and Nuclear Working Group nell’ambito della Global Health Security Initiative; 3) attività di punto di contatto nazionale per l’European ALARA Network (EAN) e l’ENA-European Norm Association (ex EAN-NORM).

*Attività istituzionale in ambito nazionale:*

Il Centro ha svolto molte attività in ambito regolatorio (generalmente a supporto del Ministero della Salute), consultivo (per il Ministero della Salute, altri Ministeri e le Regioni) e di coordinamento nazionale di attività su temi di protezione dalle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti; esperti del Centro hanno partecipato a diverse commissioni nazionali o locali su tali temi. Di seguito sono riportate le principali attività:

- *Recepimento della direttiva 2013/59/Euratom sulla radioprotezione.* Cinque esperti del Centro hanno svolto molte attività per il recepimento della direttiva 2013/59/Euratom sulle norme di base per la radioprotezione dalle radiazioni ionizzanti, in particolare: 1) partecipazione a 8 gruppi di lavoro tecnici, e coordinamento di 2 di essi, per i diversi ambiti della direttiva; per ogni GdL – composto da esperti di vari ministeri ed enti e Regioni – gli esperti del Centro hanno partecipato o coordinato riunioni dei GdL e contribuito alla scrittura di proposte di articolato del D.Lgs. di recepimento e di altri documenti connessi; 2) supporto all’Ufficio Legislativo del Min. Salute per la preparazione di bozze del D.Lgs. di recepimento e partecipazione a riunioni interministeriali presso il Ministero della Salute e la Presidenza del Consiglio.
- *Recepimento della direttiva 2014/87/Euratom sulla sicurezza nucleare degli impianti nucleari.* Il direttore del Centro ha partecipato alle riunioni interministeriali presso il Dip. Politiche Europee della Presidenza del Consiglio e alla riunione tecnica della conferenza Stato-Regioni, e preparato commenti e proposte sull’articolato del D.Lgs. di recepimento.
- *Implementazione del D.Lgs. 28/2016 sul controllo della radioattività nelle acque destinate al consumo umano.* Il D.Lgs. assegna diversi compiti all’ISS, svolti per l’ISS dal Centro Nazionale per la Protezione dalle Radiazioni e Fisica Computazionale. I principali compiti svolti nel 2017 sono stati: 1) l’elaborazione, col Min. Salute, di indicazioni alle Regioni per la corretta e uniforme applicazione del D.Lgs. 28/2016, pubblicate come D.M. il 2 agosto 2017, e la presentazione e discussione del D.M. in Conferenza Stato-Regioni; 2) incontri con le Regioni, le ARPA e le ASL coinvolte finalizzati alla illustrazione del D.M. e alla preparazione dei programmi regionali di controllo.

- *Coordinamento del Piano Nazionale Radon (PNR) e gestione dell'Archivio Nazionale Radon (ANR).* Principali attività svolte: 1) coordinamento di due gruppi di lavoro sulle azioni di risanamento e sulla gestione dell'ANR; 2) raccolta dati di concentrazione di radon indoor e azioni di risanamento e aggiornamento dell'ANR; 3) aggiornamento del rapporto sulle attività svolte in Italia dalle istituzioni nazionali e regionali preposte; 4) aggiornamento del sito web del PNR.
- *Commissioni relative alla protezione da radiazioni ionizzanti.* Esperti del Centro hanno partecipato a: 1) esercitazioni del CEVaD (Centro Elaborazione e Valutazione delle Dosi), di supporto alla Protezione Civile per la gestione di emergenze nucleari e radiologiche; 2) tavolo tecnico sull'informazione della popolazione contro i rischi da radiazioni ionizzanti, presso il Ministero della Salute; 3) commissione prefettizia ai sensi dell'art.126bis del D.Lgs. 230/95 sulle problematiche di radioprotezione connesse al decommissioning dell'impianto di acido fosforico di Gela.
- *Protezione dalle radiazioni non ionizzanti.* Sono state svolte le seguenti attività istituzionali: 1) individuazione delle attività di ricerca da avviare su base regionale da parte del Sistema Nazionale per la Protezione dell'Ambiente (gruppo di lavoro presso il MATTM); 2) audizione presso il Comitato Interministeriale per la Prevenzione e la Riduzione dell'Inquinamento Elettromagnetico (CIPRIE) sull'attualità dei valori limite di esposizione ai campi elettromagnetici ad alta frequenza stabiliti dalla normativa vigente; 3) partecipazione al Gruppo tematico Agenti Fisici, in seno al Gruppo Tecnico Interregionale Salute e Sicurezza nei luoghi di lavoro, per l'aggiornamento delle indicazioni operative relative ai campi elettromagnetici a seguito dell'approvazione del D.Lgs. 159/2016 "Attuazione della direttiva 2013/35/UE sulle disposizioni minime di sicurezza e di salute relative all'esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici (campi elettromagnetici)"; 4) relazione tecnica, per il Ministero dell'Interno, sulle conseguenze sanitarie dell'utilizzo delle pistole Taser ad impulsi elettrici in vista di una loro sperimentazione; 5) accertamenti tecnici relativi alla pericolosità di puntatori laser sequestrati dai NAS ed altre forze dell'ordine, o fermati in Dogana, finalizzate alla verifica del rispetto dell'Ordinanza del Ministero della Sanità del 16 luglio del 1998.

#### *Terza missione*

- *Divulgazione scientifica e portale della conoscenza.* Attività svolte: 1) partecipazione al Comitato Scientifico del Portale della Conoscenza dell'ISS e preparazione e revisione di testi su temi di radiazioni/radioprotezione in ambito medico e ambientale; 2) partecipazione al comitato redazionale del Notiziario dell'ISS.
- *Formazione: verso la comunità scientifica.* Attività svolte: 1) partecipazione all'elaborazione di un progetto formativo sull'uso di tecnologie nucleari nel settore della salute (radioterapia e diagnostica con radiazioni), nell'ambito dell'iniziativa NEST della NEA (Nuclear Energy Agency dell'OCSE); 2) docenza per il corso "Reti neurali" per la laurea magistrale in fisica (Univ. di Roma La Sapienza); 3) formazione di due dottorandi sui temi di attività del Centro; 4) docenze in corsi di formazione organizzati da Enti pubblici ed associazioni scientifiche.
- *Formazione: public engagement.* Attività svolte: 1) Aggiornamento dei seguenti siti tematici a carattere prevalentemente divulgativo: Il radon e il Piano Nazionale Radon ([www.iss.it/radon](http://www.iss.it/radon)), Salute e campi elettromagnetici, Metodi di calcolo per la salute; 2) interviste e partecipazioni a trasmissioni televisive relativamente alla problematica dei possibili rischi per la salute connessi all'utilizzo di telefoni cellulari ed altre sorgenti di campi elettromagnetici; 3) partecipazione al progetto "Alternanza Scuola-Lavoro", tramite il percorso Radiazioni e salute umana; 4) partecipazione all'organizzazione del

progetto “Notte dei ricercatori” con una mostra e una visita guidata sulle tematiche del Centro.

## Centro nazionale ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci

La missione del Centro è quella di favorire la scoperta, lo sviluppo e la sperimentazione dei farmaci al fine di proteggere e migliorare la salute pubblica.

A tal fine, il Centro svolge attività di ricerca preclinica e clinica, di valutazione tecnico-scientifica e regolatoria della sperimentazione preclinica e clinica dei nuovi farmaci, di ricerca e valutazione in materia di profilo beneficio-rischio e di *place in therapy* dei farmaci nella fase post-autorizzativa. L'attività del Centro è caratterizzata da una forte interazione tra ricerca scientifica e ricerca istituzionale. Tale interazione fa sì che le attività di ricerca scientifica del Centro siano strettamente interconnesse alle attività istituzionali sia del Centro che dell'ente e che i due ambiti di attività possano fertilizzarsi reciprocamente. La ricerca sui modelli sperimentali, ad esempio, ha delle ricadute evidenti sull'attività di valutazione degli effetti preclinici dei farmaci da sottoporre alla sperimentazione clinica di fase I (DPR 439 /2001, Legge 08.11.2012 n. 189, DM 27.04.2015), nonché sulla valutazione della sperimentazione animale (D.Lvo 26/2014).

Il Centro è organizzato in 3 unità operative:

- *Ricerca farmacologica e terapia sperimentale*. L'unità si avvale del contributo di gruppi di ricerca accomunati dall'obiettivo di identificare e validare nuovi approcci terapeutici per le malattie. Questo obiettivo viene perseguito attraverso la generazione di nuove conoscenze grazie alla ricerca in farmacologia sperimentale, lo studio dei meccanismi patogenetici responsabili delle malattie, la messa a punto e/o l'affinamento di modelli sperimentali, la verifica dell'efficacia e della sicurezza dei nuovi farmaci (o di farmaci riposizionati) in opportuni modelli cellulari e animali di patologia. Lo sviluppo e la valutazione biologica di piattaforme nanotecnologiche per il *delivery* di agenti terapeutici rappresentano un ulteriore approccio allo sviluppo di farmaci efficaci e sicuri. L'Unità è organizzata in sei aree tematiche (Sistema Nervoso Centrale, Malattie infiammatorie croniche, Oncoematologia, Terapia del Dolore, Farmacologia molecolare, Nanomedicina per terapie integrate).
- *Valutazione preclinica e clinica dei farmaci*, il cui obiettivo è la valutazione degli aspetti di non-clinica e clinica dei farmaci ai fini della sperimentazione clinica e dell'immissione in commercio. Relativamente alla sperimentazione preclinica, l'unità svolge attività di valutazione scientifica dei progetti presentati per l'ammissibilità della sperimentazione animale (D.Lvo 26/2014). Le attività relative al passaggio dagli studi preclinici alla sperimentazione clinica comprendono la valutazione tecnico-scientifica dei dossier, il coordinamento e l'attività di segreteria scientifica della Commissione di Fase I, la gestione della Banca Dati per il monitoraggio della terapia genica e la terapia cellulare somatica. Le attività relative alla sperimentazione di Fase I sono svolte, ai sensi della vigente normativa, a supporto dell'autorità regolatoria, rappresentata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

L'unità ha inoltre come obiettivo l'attività di valutazione preclinica e clinica ai fini dell'autorizzazione della sperimentazione clinica di Fase II e III e nell'ambito di procedure (nazionali e centralizzate) di registrazione dei farmaci. Tali attività sono svolte in convenzione con l'AIFA. Infine, rientra fra gli obiettivi dell'unità operativa l'attività ispettiva condotta su nomina ministeriale da personale del centro per la verifica della conformità alle Buone Pratiche di Laboratorio (BPL) dei Centri di Saggio Nazionali. Presso il centro è altresì situato il coordinamento per l'ISS del corpo ispettivo per le BPL.

- *Farmacoepidemiologia e farmacovigilanza.* L'obiettivo fondamentale dell'attività di ricerca dell'unità di farmacoepidemiologia è quello di verificare l'appropriatezza prescrittiva, l'efficacia e la sicurezza dei farmaci nella fase post-registrativa attraverso lo sviluppo e il coordinamento di studi descrittivi ed eziologici su temi di rilevanza nazionale e internazionale, lo sviluppo di modelli di analisi, l'attivazione di sistemi informativi, la creazione di banche dati. L'unità svolge inoltre attività di monitoraggio e sorveglianza sui vaccini antinfluenzali e su una serie di sostanze non comprese nel programma di farmacovigilanza dell'AIFA, tra cui integratori alimentari, sostanze di origine naturale e medicinali omeopatici. L'unità si occupa inoltre del monitoraggio delle preparazioni magistrali a scopo dimagrante e delle preparazioni magistrali di cannabis a uso medico. Rientra tra le attività di sorveglianza il controllo di qualità di sostanze di origine vegetale utilizzate nei prodotti medicinali e non.

## **Resoconto attività 2017**

Il centro è stato selezionato come struttura pilota per la sperimentazione di indicatori ed obiettivi da parte dell'Organismo Indipendente di Valutazione (OIV). Nell'ambito di tale compito il Centro ha sviluppato un proprio set di indicatori e lo ha discusso e condiviso, nel corso di una serie di incontri, con lo stesso OIV.

L'attività di ricerca del centro si è svolta regolarmente secondo le linee stabilite in fase di programmazione. Tale attività ha dato luogo a diverse pubblicazioni scientifiche e comunicazioni a congresso.

Nell'ambito del progetto di realizzazione del Registro Nazionale delle Malattie Infiammatorie croniche dell'intestino, sono state censite le informazioni funzionali al registro esistenti a livello dei vari Enti partecipanti, definita, in accordo con la Direzione Generale della programmazione Sanitaria del Ministero della Salute e con le Società scientifiche dell'adulto e del bambino, la raccolta di informazioni di base utili per la programmazione sanitaria nell'ambito di queste malattie e definito il "formato" da applicare ai flussi informativi nel rispetto della protezione e della riservatezza dei dati.

Per l'attività relativa alla sperimentazione clinica di Fase I si rimanda al relativo progetto speciale.

Personale del Centro ha svolto attività di valutazione, su richiesta di Aifa, di protocolli di sperimentazione clinica di fasi II e III e di dossier sottomessi ai fini della registrazione dei farmaci.

Nel corso del 2017 sono stati condotti diversi studi epidemiologici per produrre nuove conoscenze sul profilo beneficio-rischio dei farmaci dopo l'immissione in commercio. Il centro ha inoltre svolto la propria attività di analisi delle sospette reazioni avverse a vaccini e a prodotti di origine naturale ed ha partecipato a Joint Action europee per l'implementazione di modelli innovativi per il miglioramento della qualità delle cure per le persone con patologie croniche.

Personale del Centro ha contribuito attivamente a diverse attività istituzionali attraverso la partecipazione attiva a commissioni nazionali e internazionali, gruppi di lavoro e tavoli tecnici.

Nel corso del 2017 sono stati inoltre organizzati diversi convegni, workshop e corsi di formazione sui temi dell'attività di ricerca e istituzionale.

Il Centro ha partecipato attivamente alle attività di divulgazione dell'Istituto (Portale della conoscenza, notte dei ricercatori, alternanza scuola-lavoro).

## Centro nazionale ricerca su hiv/aids

### *Mission*

Il CNAIDS nasce nel 2005 con la missione di migliorare gli interventi di diagnosi, prevenzione e terapia per l'HIV/AIDS mediante il trasferimento al SSN delle conoscenze emergenti dalla ricerca scientifica. Il Centro è impegnato nello sviluppo di vaccini preventivi e terapeutici e di terapie innovative basate sui meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV e delle sindromi associate. I prodotti più avanzati e pronti per la sperimentazione clinica di fase III sono il vaccino terapeutico *Tat* contro l'HIV/AIDS e una nuova terapia con gli inibitori delle proteasi di HIV per il sarcoma di Kaposi. Il CNAIDS studia inoltre la diffusione di nuove varianti di HIV e dei virus co-infettanti HBV e HCV nella popolazione autoctona italiana ed in popolazioni vulnerabili e in popolazioni di paesi europei ed extraeuropei. L'innovazione sviluppata dal CNAIDS è valorizzata mediante pubblicazioni scientifiche, divulgazione al pubblico, attività di formazione, brevetti per la creazione di *spin off*, partenariati industriali, collaborazioni nazionali ed internazionali.

### *Vision*

Il CNAIDS condivide con WHO e UNAIDS l'obiettivo di arrestare l'epidemia e assicurare alle persone HIV+ la stessa qualità di vita delle persone HIV-. A questo scopo, il CNAIDS è fortemente impegnato nello sviluppo di un vaccino (*preventivo e/o terapeutico*), di terapie innovative per i tumori e le co-morbilità associate ad HIV, e in una più efficace prevenzione e sorveglianza dell'infezione. I risultati che il CNAIDS si prefigge sono: 1) miglioramento della salute pubblica nel campo dell'HIV/AIDS e malattie sessualmente trasmesse (*MST*) nella popolazione italiana, con particolare attenzione alle popolazioni vulnerabili e a quella HIV+; 2) produzione di nuove conoscenze e innovazione (*ricerca e sviluppo*) in grado di produrre tangibili benefici per la popolazione a breve e lungo termine; 3) riduzione delle disuguaglianze nell'accesso alle cure; 4) riduzione di costi per il SSN.

### *Organizzazione*

*Direzione del Centro*: La Direzione coordina le strategie e le attività di ricerca del Centro, è responsabile del coordinamento e gestione della segreteria tecnico-scientifica, amministrativa (*punto istruttore area 7: CNAIDS, HTA, CURE e PRORA*), e del servizio di supporto alle attività di laboratorio e del personale e di attività afferenti al Centro quali: sicurezza, anticorruzione, funzionamento dei laboratori e dell'informatica, presentazione/coordinamento di progetti e brevetti, networking, comunicazione/disseminazione dei risultati.

*Unità Operativa (UO) "Ricerca e Sviluppo"*. Obiettivo dell'UO è lo studio della patogenesi dell'infezione da HIV e dei tumori, co-infezioni e patologie correlate per lo sviluppo pre-clinico di nuovi prodotti (*vaccini, terapie innovative, prodotti biomedicali, nuovi saggi e biomarcatori*) ad alto impatto per la salute pubblica. L'Unità è impegnata a chiarire il ruolo della proteina Tat di HIV nei processi di entrata del virus, nei serbatoi di latenza di HIV e nella risposta immune al virus allo scopo di sviluppare nuove terapie "funzionali" contro HIV/AIDS. La ricerca prevede, inoltre, l'impiego delle proprietà immunomodulanti di Tat per lo sviluppo preclinico di vaccini contro le co-infezioni relate all'HIV/AIDS (herpes simplex, tubercolosi) e lo studio delle attività anti-tumorali degli inibitori della proteasi di HIV.

*Gruppo di Lavoro "Sviluppo clinico e registrazione per l'uso nell'uomo"*. Obiettivo del gruppo di lavoro è l'organizzazione e la conduzione di sperimentazioni cliniche volte alla valutazione di nuovi candidati vaccinali e terapie contro l'HIV/AIDS e tumori associati fino alla loro registrazione per uso clinico. La ricerca è volta al completamento della sperimentazione clinica del vaccino terapeutico Tat contro HIV/AIDS (trial di efficacia di fase III), al prosieguo della sperimentazione del vaccino preventivo Tat/Env (trial di fase IIB), alla conduzione di studi

osservazionali per il monitoraggio clinico, immunologico e virologico dell'infezione da HIV-1, per la valutazione degli effetti del vaccino terapeutico Tat sui biomarcatori di rischio cardiovascolare (CVD). Il gruppo di lavoro è inoltre impegnato alla sperimentazione di nove terapie dei tumori associati ad HIV/AIDS basate sugli inibitori della proteasi di HIV (*drug repositioning*).

*Gruppo di lavoro "Sorveglianza e patogenesi delle varianti di HIV e delle co-infezioni associate"*. Obiettivo del gruppo di lavoro è la conduzione di studi per il controllo e la prevenzione della diffusione delle varianti di HIV e dei virus delle epatiti associati all'infezione da HIV, nelle popolazioni "vulnerabili" e nella popolazione autoctona in Italia e in altri paesi europei ed extraeuropei, avvalendosi della collaborazione di un Network di centri clinici italiani e non. Il virus HIV e i virus HBV e HCV, ad esso spesso associati, sono caratterizzati da numerose forme genetiche, la cui distribuzione è diversa a seconda dell'area geografica e continua a cambiare a causa dei flussi migratori e dei comportamenti a rischio. Poiché queste forme presentano una diversa patogenicità e sensibilità ai farmaci e ai test diagnostici e possono selezionare varianti con mutazioni di resistenza alle specifiche terapie, la loro distribuzione nella popolazione generale e nelle popolazioni vulnerabili deve essere tenuta sotto controllo tramite una continua sorveglianza. Il Gruppo di lavoro si propone, pertanto, di sviluppare un sistema di sorveglianza delle dinamiche evolutive delle forme genetiche di HIV, HBV e HCV nelle popolazioni vulnerabili e nella popolazione generale in Italia, avvalendosi della collaborazione del Network di centri clinici italiani già presente.

## **Resoconto attività 2017**

Nel quadro di attività finanziate dal Ministero della Salute sugli effetti della proteina Tat nei processi di entrata virale e nei serbatoi di latenza di HIV (in collaborazione con l'Università di Firenze) sono continuati gli studi sul ruolo del complesso di entrata Tat/Env e del sistema reticolo-endoteliale nell'infezione produttiva e latente di HIV (manoscritto in preparazione).

Nel quadro di un progetto presentato per il finanziamento al Ministero della Salute (in collaborazione con l'Università di Torino) sono continuati gli studi preclinici sugli effetti anti-angiogenici e anti-tumorali di farmaci antiretrovirali nella prevenzione e terapia del cancro della cervice uterina (manoscritto in preparazione).

Nel quadro degli studi di follow-up delle sperimentazioni cliniche finanziate dal Ministero della Salute e dal Ministero degli Affari Esteri è continuata la valutazione dei meccanismi di riduzione dei serbatoi di latenza virale nei pazienti immunizzati con il vaccino Tat.

Sono stati proposti per un finanziamento EDCTP i seguenti progetti: "cART intensification in adults, children and adolescents with the HIV-1 Tat therapeutic vaccine in South Africa: efficacy clinical trials and registration by the Medicines Control Council, and capacity building for clinical experimentation in the public sector" e "TVP-004: A phase IIB/III adaptive trial with the therapeutic Tat vaccine to intensify response to treatment in people living with HIV (PLWH) initiated on cART in South Africa: increasing the effectiveness of Test & Treat global intervention. Promoted by the Tat Vaccine Partnership" (in collaborazione con Istituti e Università in Francia, Germania, Italia, UK e Sudafrica).

Nell'ambito di un progetto finanziato dal GILEAD Fellowship program (in collaborazione con la Società Italiana di Medicina e Sanità Penitenziaria) è iniziato uno studio multicentrico per la valutazione delle caratteristiche epidemiologico/molecolari e resistenza ai farmaci dei virus HBV e HCV nella popolazione carceraria HIV-positiva. Nel 2017 sono state ottenute le approvazioni dal comitato etico dell'ISS e dai comitati etici locali ed è iniziato l'arruolamento nei Centri clinici.

Sono iniziati studi preliminari in preparazione ad uno studio osservazionale sulle infezioni e co-infezioni da HIV, HBV e HCV nella popolazione carceraria proposto per il finanziamento al Ministero della Salute.

Nel quadro di un finanziamento GILEAD è stato completato uno studio volto a esaminare la diversità genetica e l'evoluzione di quasi specie provirali in macaca fascicularis tipizzate per MHC ed infettate con SHIVSF162P4cy a lungo termine (manoscritto in preparazione).

## Centro nazionale salute globale

Il Centro Nazionale per la Salute Globale opera in modo intersettoriale per *il miglioramento delle condizioni di salute di tutta la popolazione che vive sia sul nostro territorio che nel mondo con particolare attenzione al contrasto delle disuguaglianze di salute*. Il Progetto orienta la sua azione sui principali aspetti che direttamente o indirettamente influenzano la salute delle persone, sia nei Paesi economicamente sviluppati che nei Paesi a risorse limitate.

Tema dominante di ricerca, intervento e advocacy è l'eguaglianza di accesso alla salute. Esso si occupa di prevenzione e cura sia a livello di popolazione che dei singoli individui, con un approccio intrinsecamente interdisciplinare e multisetoriale, includendo sia aspetti bio-medici che aspetti sociali ed economici e utilizzando come “agenda di ricerca” i nuovi Obiettivi per lo Sviluppo Sostenibile (*Sustainable Development Goals*, SDGs), in particolare l'obiettivo n. 3 che riguarda specificamente la salute: ridurre la mortalità materna e la mortalità infantile; abbattere le epidemie di AIDS, tubercolosi e malaria; combattere le epatiti, le malattie neglette, le malattie croniche; lavorare per l'accesso universale alla salute; migliorare i sistemi sanitari in termini di equità e sostenibilità; promuovere la ricerca per nuovi farmaci e vaccini. Il Progetto utilizza come strumenti la ricerca fondamentale, clinica e operativa alla terapia e prevenzione delle malattie globali, trasmissibili e non trasmissibili; di ricerca sui sistemi sanitari, con un'attenzione particolare all'accesso alla salute per le categorie più vulnerabili; di progetti di cooperazione internazionale; di collaborazione con le organizzazioni internazionali che si occupano di salute; di attività di formazione; di advocacy; di costruire reti con gli attori nazionali e internazionali, proponendosi come riferimento indipendente e terzo delle attività di Salute Globale nel nostro Paese. Il Progetto collabora con le Organizzazioni multilaterali delle Nazioni Unite che si occupano di salute (OMS, UNDP, WORLD BANK, UNAIDS, UNICEF, UNICHR), con le grandi Istituzioni nazionali e internazionali, come il Global Fund e l'OMS, con le organizzazioni non governative, con le comunità e le associazioni di pazienti, con l'Agenzia Italiana per la Cooperazione allo sviluppo e il Ministero Affari Esteri, con le strutture che fanno ricerca sulla Salute Globale a livello Nazionale, Europeo e Internazionale, e con tutte le competenze presenti all'interno dell'Istituto Superiore di Sanità.

Parole chiave: obiettivi per lo sviluppo sostenibile (SDG), malattie infettive, HIV, tubercolosi, epatiti, salute materno-infantile, vaccini, malattie croniche non trasmissibili, tumori, farmaci innovativi, terapie integrative, medicina delle migrazioni, cooperazione internazionale, sistemi sanitari, sanità pubblica, epidemiologia clinica, ricerca clinica, ricerca operativa, esiti clinici, linee-guida, advocacy, terza missione.

### Resoconto attività 2017

Nel corso del 2017, il Centro Nazionale per la Salute Globale ha costruito innovazione nella prevenzione, la diagnosi e la terapia delle malattie dell'uomo, con un filo conduttore rappresentato dall'accesso universale alla salute.

Le attività del Centro si sono sviluppate all'interno di diverse aree metodologiche: a) la ricerca fondamentale, clinica e traslazionale su terapia e prevenzione delle malattie; b) la ricerca operativa, che studia il “come” applicare le scoperte della biologia e della medicina a tutti coloro che ne hanno bisogno, in un'ottica che favorisce l'accesso universale; c) le attività di cooperazione internazionale allo sviluppo; d) la ricerca sui sistemi sanitari; e) la collaborazione con le organizzazioni internazionali; f) le attività di formazione, advocacy e networking.

I 19 Gruppi di Lavoro del Centro, che comprende anche una unità organizzativa (composta da una segreteria amministrativa e una segreteria tecnico-scientifica) hanno portato avanti 45 Progetti di Ricerca e Intervento, così suddivisi:

<i>Area Metodologica</i>	<i>N. Progetti</i>
<i>Advocacy</i>	<i>1</i>
<i>Cooperazione internazionale</i>	<i>4</i>
<i>Policy</i>	<i>2</i>
<i>Ricerca clinica</i>	<i>5</i>
<i>Ricerca in Sanità Pubblica</i>	<i>16</i>
<i>Ricerca traslazionale e preclinica</i>	<i>17</i>
<i>Totale Progetti</i>	<i>45</i>

I Progetti in corso sono elencati nel paragrafo relativo all'attività programmata per il 2018. Il 90% di questi progetti e attività dispongono di un finanziamento autonome ed esterno, nazionale e/o internazionale per un importo complessivo superiore ai 10 milioni di euro.

## **Centro nazionale sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione consumatore**

Il Centro nazionale delle sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione del consumatore (di seguito CNSC), è il punto di riferimento del sistema nazionale per la valutazione dei pericoli e rischi connessi ai prodotti chimici, quali le “sostanze chimiche”, le miscele che le contengono, gli articoli e i materiali. Con le sue competenze rappresenta l’interfaccia italiana dell’Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche (ECHA) per tutti gli aspetti connessi alla salute umana. In base alle disposizioni vigenti ha un preciso ruolo quale struttura di supporto tecnico-scientifico del Ministero della Salute, "Autorità competente REACH e CLP" e “Autorità competente per i Biocidi e i prodotti correlati”; sulla base di Accordi Stato Regioni-PA, rappresenta il riferimento tecnico - scientifico delle Regioni e Province Autonome anche al fine di implementare e coordinare la rete dei laboratori di controllo per quanto riguarda il controllo dei prodotti chimici (D.M. 22.11.2007 compiti e funzioni e risorse finanziarie e Accordo CSR Stato–Regioni n. 181/2009 e Accordo CSR n. 88/2015). Dal 2015 è stato inoltre individuato quale Laboratorio nazionale di riferimento e struttura di coordinamento della rete dei laboratori predisponendo il Piano di controllo analitico annuale e i criteri per i campionamenti, le attività di prova e l’implementazione dei Sistemi di gestione per la qualità dei laboratori di controllo. Dal 2017 è il riferimento nazionale per i piani di prevenzione e sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni da prodotti chimici, svolgendo anche un ruolo chiave a livello nazionale per la classificazione di sostanze e miscele e per il supporto ai Centri Antiveneni per la gestione delle emergenze attraverso l’Archivio preparati pericolosi.

Il CNSC è stato appositamente istituito nel 2007 con il nome di Centro Nazionale Sostanze Chimiche nell’ambito delle strutture dell’Istituto Superiore di Sanità sulla base dall’art. 5 bis della Legge del 6.4.2007, n. 46. Con Decreto 2 marzo 2016 “Approvazione del regolamento di organizzazione e funzionamento dell’Istituto Superiore di Sanità, ai sensi dell’articolo 3 del decreto legislativo 28 giugno 2012, n. 106” è stato istituito il “Centro nazionale delle sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione del consumatore” (G.U. n. 88 del 15-4-2016).

Le attività sono finalizzate al raggiungimento degli obiettivi previsti dal quadro normativo europeo e nazionale che riguarda: 1) la registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze; 2) la classificazione di pericolo, etichettatura e imballaggio delle sostanze e miscele; 3) la valutazione delle sostanze e dei prodotti biocidi, dei presidi medico chirurgici e della classificazione dei fitosanitari; 4) il controllo dei rischi connessi ad incidenti rilevanti da sostanze pericolose; 5) l’esposizione agli agenti chimici; 6) la sicurezza generale dei prodotti per la tutela della salute del consumatore (decreto Lg.s. 206/2005 s.m.i. o Codice del Consumo) che ha introdotto un sistema di scambio rapido di informazioni per garantire un elevato livello di protezione della salute e sicurezza dei consumatori (RAPEX); 7) la sicurezza dei preparati e degli articoli, compresi quelli destinati a fasce di popolazione vulnerabili, il tessile, i prodotti cosmetici, i detersivi, i materiali per le costruzioni e trasporto, i prodotti per autodifesa ed altri prodotti; 8) l’accreditamento e la vigilanza del mercato per l’attuazione dei Piani di controllo.

Il CNSC partecipa allo sviluppo di programmi di ricerca in collaborazione con l’ECHA ed altri centri di eccellenza nazionali ed europei e collabora con le Regioni e PA per la predisposizione del Piano Nazionale di Controllo nell’ambito del sistema di vigilanza. L’attività del CNSC è finalizzata a garantire che i rischi derivanti dalla produzione e dall’uso di sostanze, di miscele pericolose e di articoli siano adeguatamente controllati e che le sostanze estremamente preoccupanti (Substance of very high concern, SVHC) siano gradualmente sostituite da alternative idonee, che i test su animali siano ridotti al minimo e sostituiti con l’utilizzo di metodi alternativi, assicurando il buon funzionamento del mercato interno dell’Unione Europea. Le ricadute delle

valutazioni e delle proposte di misure di gestione dei rischi, dalle autorizzazioni alle restrizioni d'uso interessano le imprese, i consumatori e le autorità nazionali ed europee.

Altre attività di particolare rilievo sono rappresentate dalla partecipazione dei suoi esperti ai diversi Comitati dell'ECHA, quali il *Risk Assessment Committee*, il *Member States Committee*, il FORUM per l'armonizzazione delle procedure di vigilanza e il Comitato CE delle Autorità competenti degli Stati Membri (CARACAL), il *Biocides Product Committee* (BPC), i comitati OCSE, in particolare il *Cooperative Chemicals Assessment Meeting* (COCAM), la *Task Force on Exposure Assessment* (TFEA) e a livello nazionale al Comitato tecnico di coordinamento REACH – CLP istituito in attuazione alla Legge n. 46/2007 e suoi gruppi di lavoro, alla Commissione consultiva permanente per la salute e sicurezza sul lavoro e Commissione per l'aggiornamento delle tabelle e degli elenchi delle malattie professionali.

Nel ruolo di *interfaccia dell'ECHA*, interviene in diversi processi quali, la formulazione di proposte di inserimento di sostanze prioritarie da candidare per il “Piano di azione a rotazione Comunitario (CoRAP)” coordinato dall'ECHA al fine di valutare le sostanze e individuare le misure di gestione di rischi, il coordinamento delle attività per la selezione delle sostanze estremamente preoccupanti (SVHC: cancerogene, mutagene, tossiche per la riproduzione, interferenti endocrini, PBT e vPvB) da valutare a livello europeo e, su incarico dell'Autorità competente REACH, gestisce le attività di valutazione delle sostanze assegnate all'Italia nell'ambito del CoRAP; le valutazioni riguardano l'identificazione dei pericoli per la salute umana e per i vari comparti ambientali, la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente e, in collaborazione con ISPRA, la valutazione dell'esposizione ambientale mediante l'uso di modelli predittivi. Inoltre elabora pareri su sostanze prodotte o importate per scopi di ricerca e sviluppo e definisce le informazioni supplementari da richiedere alle imprese per le sostanze in fase di valutazione. Ha il compito di valutare i pericoli e i rischi relativamente ai prodotti/articoli pericolosi in commercio su richiesta degli Organi di vigilanza e dell'Autorità Competente ed è coinvolto nel coordinamento dell'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici in commercio e su problematiche legate alle sostanze, preparati pericolosi ed articoli anche nell'ambito del sistema RAPEX e del controllo ufficiale.

Gestisce, in accordo con l'Autorità competente e con le Regioni e Province autonome, il sistema informativo integrato per la gestione dei dati (sistema REACH-IT e la piattaforma PD-NEA) e garantisce lo scambio di informazioni con l'ECHA sulle sostanze prodotte o importate nel territorio nazionale anche per l'attività di vigilanza. Altri compiti prevedono la formulazione di proposte al Comitato Tecnico di Coordinamento REACH-CLP, in merito a iniziative per l'informazione del consumatore sui rischi chimici, alle sostanze da candidare per le autorizzazioni (allegato XIV REACH) o per le procedure di restrizione (allegato XVII REACH) e alle proposte di classificazione armonizzata predisponendo i relativi fascicoli.

Partecipa con propri esperti alle attività di informazione e formazione, anche per il corpo ispettivo centrale, in materia REACH e CLP, Biocidi-PMC-Fitosanitari, cosmetici, fornisce supporto tecnico – scientifico alle attività dell'Helpdesk nazionale REACH (Ministero dello Sviluppo Economico) e gestisce le attività relative alla classificazione di pericolo delle sostanze secondo il sistema introdotto dal regolamento CLP, assicurando il funzionamento dell'Helpdesk nazionale CLP anche per supportare le imprese.

Altri interventi del Centro riguardano le attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione, le attività OECD e ONU sulla valutazione del pericolo e sulla classificazione armonizzata e l'etichettatura per le sostanze e le attività correlate alla Convenzioni internazionali sulle sostanze chimiche.

Come “*progetti speciali*”, il CNSC gestisce ed aggiorna diversi archivi/sistemi informatici: 1) Inventario Nazionale Sostanze Chimiche; 2) Archivio Preparati Pericolosi; 3) Banche Dati delle

Sostanze Chimiche; 4) Banca dati dei Cancerogeni; 5) Banca dati dei Sensibilizzanti; 6) Sistema informatico "Conversione GHS".

In attuazione ad altre disposizioni nazionali ed europee e a Convenzioni stipulate con il Ministero della Salute, il Centro svolge attività di valutazione delle sostanze attive biocide, dei prodotti biocidi, dei Presidi Medico Chirurgici (PMC) ed è inoltre coinvolto nella gestione tecnico-scientifica della fase di transizione dai PMC ai biocidi e nella valutazione dei fitosanitari per gli aspetti di classificazione di pericolo. Nell'ambito delle attività sopradescritte partecipa alle attività comunitarie e all'OECD sui biocidi e sui fitosanitari.

Altre attività coinvolgono il CNSC nelle verifiche ispettive BPL e negli audit in materia di sistemi di gestione per la qualità UNI CEI EN ISO/IEC 17025 su incarico dell'Organismo nazionale di accreditamento (ACCREDIA). Per le attività previste dal Regolamento REACH, al CNSC sono assegnate annualmente le risorse di cui all'art. 5-bis della Legge 6 aprile 2007 n. 46, stabilite specificatamente dal D.M. del 22 novembre 2007.

Inoltre il CNSC è coinvolto in attività di supporto al Ministero della Salute e all'Organismo notificato ISS 0373 che ha comportato la valutazione di n. 55 fascicoli tecnici ai fini della certificazione/rinnovo/aggiornamento di prodotti come dispositivi medici ai sensi della direttiva 93/42/CEE e ss.mm.ii e n. 29 verifiche ispettive per la certificazione/sorveglianza/rinnovo di dispositivi medici ai sensi della direttiva 93/42/CE e ss.mm.ii.

## **Resoconto attività 2017**

*Attività di valutazione del rischio e supporto all'Autorità competente nazionale e all'ECHA in materia di Reach- CLP.*

Nel 2017 il Centro nazionale delle sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione del consumatore (CNSC) ha continuato la sua attività di coordinamento nazionale per la valutazione delle sostanze e dei dossier di registrazione nell'ambito del Regolamento (CE) n. 1907/2006 concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle Sostanze Chimiche (REACH). In particolare ha coordinato la valutazione tecnico-scientifica delle *Draft Decision* dell'Agenzia Europea per le sostanze chimiche (ECHA), la selezione e la predisposizione di dossier tecnico-scientifici per l'identificazione di sostanze estremamente preoccupanti (SVHC) e la gestione delle attività di valutazione nell'ambito del Piano d'azione a rotazione a livello comunitario (CoRAP). Per quanto riguarda le *Draft Decision* dell'ECHA sono stati valutati n. 28 progetti di decisione relativi ai controlli di conformità ECHA (*Compliance Check*) e n. 21 progetti di decisione relativi alle proposte di sperimentazione presentate dalle industrie (*Testing Proposal*). In ambito CoRAP, sono stati pubblicati sul sito dell'ECHA i *Conclusion Document* di 4 sostanze assegnate all'Italia (Decanolo, Clorometano, Idrochino e Alcohols, C7-9-iso-, C8-rich) con le valutazioni finali.

Per quanto riguarda le tre sostanze assegnate all'Italia nel 2015 (*Hexafluoropropene, di-tert-pentyl peroxide, Quaternary ammonium compounds, di-C16-18-alkyldimethyl, chlorides*), è stato trovato un accordo tra le parti interessate per Quaternary ammonium compounds, di-C16-18-alkyldimethyl, chlorides, seguendo una procedura scritta ed è stata inviata la decisione finale ai registranti con le nostre richieste. Le richieste di ulteriori informazioni relative all'*hexafluoropropene* e al *di-tert-pentylperoxide*, invece sono state prima discusse nell'ambito del *Member state committee meeting* e successivamente inviate ai registranti.

Infine per quanto riguarda le sostanze assegnate all'Italia nel 2016 (*Oxydiethylenedinitrate, Ethylene dinitrate, Dichloromethane, Alcohols, C7-9-iso-, C8-rich*), sono state preparate le *Draft Decision* per l'*Oxydiethylene dinitrate*, l'*Ethylenedinitrate* e il *Dichloromethane* con le richieste degli esperti del CNSC e sono state inviate all'ECHA. Per l'*Alcohols, C7-9-iso-, C8-rich* non è stata preparata una *Draft Decision* e la valutazione si è conclusa senza la richiesta di

ulteriori informazioni ed è stato pubblicato sul sito dell'ECHA il *Conclusion Document* con la valutazione finale. Il CNSC ha collaborato anche all'attività di *Manual Screening*, utilizzato per l'identificazione di sostanze di potenziale "preoccupazione" rilevanti nei vari processi in ambito REACH e CLP (CoRAP, controllo di conformità dei dossier di registrazione, identificazione delle sostanze come SVHC, ecc). Tale attività, che l'ECHA coordina e svolge in collaborazione con alcuni Stati membri, come l'Italia, ha portato alla selezione delle potenziali sostanze pericolose da includere nel CoRAP per il periodo 2018-2020. Nell'ambito delle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA sulla valutazione del pericolo per la salute umana è stata assicurata la partecipazione alle riunioni del *Committee for Risk Assessment* (RAC) contribuendo ai lavori mediante la valutazione di proposte di classificazione armonizzata per le sostanze da inserire in allegato VI del Regolamento CLP (*Classification, Labelling and Packaging*) e delle proposte di restrizioni e autorizzazioni previste dal REACH; la presentazione del dossier di Restrizione per la sostanza DMF (*Dimethylformamide*) in progress. È stata valutata, in *Rapportnership*, la proposta di classificazione presentata ad ECHA per la sostanza *thifensulfuronmethyl*. È stato presentato il dossier di riclassificazione per le sostanze *Acid Black* ed *Halosulfuronmethyl*.

*Attività a supporto dell'ECHA per la proposta di restrizione delle sostanze contenute nei tatuaggi e nel trucco permanente (PMU).*

Nel corso del 2017 il Centro Nazionale Sostanze Chimiche ha aderito all'attività per la presentazione del Dossier di restrizione delle sostanze contenute nei tatuaggi e nel PMU all'ECHA. Gli esperti coinvolti hanno partecipato alle riunioni sia formali che informali volte alla definizione dei criteri di selezione delle sostanze, delle attività di coordinamento e supporto ai laboratori regionali e provinciali mediante definizione di criteri (e alle procedure relative al campionamento e all'analisi ai fini dei controlli per le sostanze di interesse) nonché delle possibili azioni da intraprendere a carico delle sostanze individuate di interesse e alla definizione delle collaborazioni come Autorità Competente durante il 2018.

#### *Nanomateriali*

L'attività è focalizzata su duplice binario, internazionale e nazionale, sia a livello regolatorio/valutativo che di partecipazione attiva ai progetti di ricerca. In ambito regolatorio/valutativo a livello europeo, per quanto attiene a REACH e CLP, l'attività comporta la partecipazione:

- al "Competent Authorities for REACH and CLP" (CARACAL), nel sottogruppo "SubGroup on nanomaterials" (CASG Nano) coordinato dalla Commissione Europea;
- al *Working Group on Nanomaterials* dell'Agenzia Chimica Europea (ECHA\_NMWG) in qualità di supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute, designato come Autorità Competente Italiana nel quadro dell'applicazione ed implementazione dei Regolamenti REACH e CLP. In ambito ECHA, il CNSC partecipa all'attività del Partner Expert Group (PEG) finalizzato all'implementazione e all'aggiornamento delle appendici delle linee guida REACH-ECHA relative ai nanomateriali per quanto attiene agli endpoints della salute umana;
- allo *Steering Groups (SGs) 5/6 "Risk Assessment and Regulatory Programmes"* del *Working Party on Manufactured Nanomaterials* (WPMN) dell'OECD, allo scopo di definire l'applicabilità degli attuali e proposti regimi regolatori e di affrontare l'analisi del rischio dei nanomateriali;
- all'"ONU Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (ONU-GHS) Sub-Committee" dove è stato creato un gruppo di lavoro denominato "ICG nano" (Informal Correspondence Group on nanomaterials) per la valutazione dell'applicabilità del sistema di classificazione ed etichettature globalmente armonizzate ai nanoamateriali.

Nell'ambito delle iniziative progettuali europee, l'attività ha comportato la partecipazione:

- all'FP7 NANoREG "A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials";
- all'H2020 ProSAFE "Promoting the Implementation of Safe by Design";
- all'H2020 NANoREG II "Promoting the Implementation of Safe by Design".

Nell'ambito del progetto "*NANoREG, A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials*" finanziato nell'ambito del 7° Programma Quadro per la ricerca della Commissione Europea FP7, il CNSC ha collaborato, con altre unità dell'ISS e con il Ministero della Salute, per contribuire ad esplicitare gli interrogativi sugli aspetti regolatori e alle eventuali carenze relative ai nanomateriali ed ha partecipato alle attività di disseminazione e comunicazione. L'attività ha previsto la partecipazione attiva alle iniziative a livello di Autorità Competenti REACH e CLP degli Stati Membri Europei in merito al confronto sulle azioni regolatori e per la gestione dei nanomateriali e l'istituzione di banche dati nazionali per la garantire la tracciabilità dei nanomateriali immessi sul mercato. Il CNSC ha inoltre condotto attività progettuale nei due progetti europei finanziati nell'ambito del programma *Horizon2020-Work Programme 2014-2015* concernente la cooperazione per la valutazione del rischio dei nanomateriali, rispettivamente "*H2020 ProSafe\_Promoting the Implementation of Safe by Design*" e "*H2020 NANoREGII\_Development and implementation of Grouping and Safe-by-Design approaches within regulatory frameworks*".

Nell'ambito delle iniziative progettuali nazionali, l'attività ha comportato la partecipazione:

- al Progetto della Regione Lazio "Ricerca ed innovazione responsabile delle nanotecnologie: valutazione della sicurezza ed adeguamento normativo, a supporto dello sviluppo industriale, e realizzazione di una piattaforma informativa sulle nanotecnologie finalizzata all'accesso ed alla diffusione delle conoscenze".

#### *REACH-IT - R4BP – PD- NEA (ex RIPE)*

Nel corso del 2017 sono stati discussi ed approfonditi i cambiamenti previsti per le attività degli utenti della piattaforma REACH IT. È stato presentato il nuovo portale per lo scambio della documentazione "*Secure CIRCABC*", ed è stata ampliata la funzionalità sia del portale per la gestione dell'import-export (ePIC), sia del software per i dossier delle sostanze (*International Uniform Chemical Information Database -IUCLID6-*). Inoltre sono stati garantiti il supporto e la gestione dei cambiamenti tra gli utenti nazionali delle diverse amministrazioni ed è stato effettuato un "*Security Audit*" al *Security Officer* per la sede del Ministero della Salute e trasmesso all'Agenzia ECHA. Il gruppo di utenti delle amministrazioni che utilizzano la piattaforma R4BP riguardante i biocidi, è stato supportato nella formazione e gestione per i cambiamenti intervenuti sul software da parte dell'Agenzia ECHA per migliorarne le funzionalità e il notevole aumento delle richieste delle aziende. In ambito RIPE gli esperti hanno partecipato all'incontro formativo presso l'Agenzia ECHA e sono stati organizzati due eventi nazionali per l'aggiornamento degli ispettori alla luce dell'allargamento delle informazioni e delle funzioni disponibili nel portale riservato all'attività ispettiva. In questa occasione sono stati qualificati nuovi ispettori individuati dalle Regioni. Durante tutto l'anno è stata svolta l'attività di supporto ai n. 166 utenti per garantire il costante accesso alla piattaforma PD-NEA (ex RIPE). È stato predisposto in fase iniziale il database per i PMC.

#### *Helpdesk nazionale CLP*

L'Helpdesk Nazionale CLP ha garantito per tutto l'anno 2017 il servizio di assistenza tecnico-scientifica con lo scopo di comunicare ai fabbricanti, agli importatori, ai distributori, agli utilizzatori a valle e a qualsiasi altro soggetto interessato, le informazioni sulle responsabilità e gli obblighi imposti dal Regolamento CLP (Articolo 44) rispondendo in totale a n. 187 quesiti durante l'anno 2017. Dal 1 giugno 2017 il regolamento CLP è andato in piena

applicazione anche alle miscele che godevano della deroga dall'etichettatura e dall'imballaggio ai sensi dell'Articolo 61 (Disposizioni transitorie), a seguito c'è stato quindi un maggiore interesse verso l'etichettatura e imballaggio delle miscele poiché questa scadenza ha comportato l'obbligo di adeguamento alla classificazione ed etichettatura per molti prodotti immessi in commercio. L'Helpdesk ha anche fornito assistenza ad un numero consistente di consulenti, produttori, fornitori e importatori di aziende di paesi sia dell'Unione Europea che internazionali, rispondendo a questi ultimi in lingua inglese.

La collaborazione precedentemente instaurata con il personale dell'Helpdesk REACH, afferente al Ministero dello Sviluppo Economico, è proseguita con successo con l'obiettivo di armonizzare le risposte fornite agli utenti laddove si configuri una parziale sovrapposizione delle competenze e migliorare la conoscenza reciproca dei due regolamenti.

Gli argomenti di principale interesse per tutti gli utenti sono stati: la classificazione (armonizzata in Allegato VI del CLP e in auto classificazione, casi particolari in discussione a livello europeo), l'etichettatura di sostanze (pittogrammi, indicazioni di pericolo etc.) e miscele, le disposizioni transitorie, l'applicazione dei criteri di classificazione di miscele per specifici end point, l'etichettatura e le esenzioni per i piccoli imballaggi, le Schede Dati di Sicurezza (SDS), la notifica all'Archivio Preparati Pericolosi.

Il rappresentante italiano dell'HelpNet Steering Group per l'Helpdesk CLP ha partecipato all'incontro annuale programmato dei membri dell'HelpNet e agli eventi formativi associati agli argomenti del regolamento organizzati dall'Agenzia Europea per le Sostanze Chimiche (ECHA). All'interno della rete HelpNet, il personale dell'Helpdesk CLP ha posto all'attenzione degli Helpdesk degli Stati Membri e dell'ECHA cinque quesiti riguardanti le tematiche emergenti di particolare interesse per le aziende operanti sul territorio nazionale.

A novembre 2017 è stato pubblicato il nuovo sito web dell'Helpdesk nazionale CLP che è stato completamente rinnovato per quanto riguarda la grafica e l'utilizzo con nuove sezioni e funzionalità.

*Partecipazione a Comitati a livello nazionale, europeo ed internazionale*  
Al fine di supportare l'Autorità Nazionale Competente REACH e l'ECHA, il Centro ha partecipato ai lavori dei diversi comitati nazionali, europei ed internazionali, quali:

- Comitato RAC (Risk Assessment Committee) ECHA;
- Comitato degli Stati Membri dell'ECHA;
- Gruppo di lavoro anticoagulanti presso ECHA;
- Intergovernmental Negotiation Committee (INC7) per la Convenzione di Minamata;
- Enforceability of Restrictions del FORUM dell'ECHA;
- Sottogruppo CARACAL: Sub-Group on CLP Labelling and Packaging (CASG-LP);
- Sottogruppo CARACAL: Sub-Group on nanomaterials (CASG\_NANO);
- Comitato Autorità Competenti del REACH e del CLP (CARACAL);
- Nanomaterial Working Group (NMWG) -ECHA;
- PBT Expert Group ECHA;
- Risk Management Expert Meeting (RIME) ECHA, COM;
- Task Force on Hazard assessment - OCSE;
- Working group on Biocides - OCSE;
- OECD working group on illegal pesticides (ONIP);
- OECD Expert Group on Efficacy of Microbicides on hard Surfaces (1 web meeting + e-mail consultations);
- TC216 – WG1 (Human health - Biocides);
- Autorità Competenti in materia di Biocidi;
- Working group “Sustainable use directive” presso COM;
- Working group “Coformulants” presso COM;

- Working group “Endocrine disruptors” presso ECHA e presso COM;
- Exchange Network on Exposure Scenarios – ECHA;
- Draft guidance on ED (3 riunioni ed un workshop);
- Working party on Manufactured Nanomaterials (WPMN) Steering Groups (SGs) 5/6 “Risk Assessment and Regulatory Programmes”-OCSE;
- Partner Expert Group (PEG) per la consultazione ed aggiornamento della linea guida sulle richieste per le sostanze negli articoli;
- Partner Expert Group (PEG) per l’aggiornamento della linea guida su etichettatura ed imballaggi delle sostanze e miscele pericolose (validazione finale del documento);
- Partner Expert Group (PEG) per l’aggiornamento dei criteri per la classificazione di sostanze e miscele pericolose (validazione finale del documento);
- Partner Expert Group (PEG) riguardanti le “recommendations for nanomaterials” relative agli endpoints sulla salute umana;
- Gruppo di lavoro per la ratifica della Convenzione di Minamata sul mercurio presso il Ministero dell’Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare;
- PBT Expert Group presso l’ECHA nell’ambito dei lavori relativi alla “Roadmap to 2020” per l’identificazione di SVHC”;
- ED EXPERT Group ECHA;
- Comitato tecnico di Coordinamento REACH (CTC);
- Gruppo di Lavoro Piano di azione nazionale per l’implementazione della direttiva uso sostenibile (4 riunioni);
- Gruppo di Lavoro “Sostegno alle imprese” del CTC;
- Gruppo di Lavoro supporto alle imprese per BPR;
- Gruppo di Lavoro “Attività di valutazione e Supporto ai Comitati dell’ECHA” del CTC coordinato dal CNSC;
- Gruppo di lavoro presso Minsan Anticoagulanti – Biocidi;
- Gruppo di lavoro “Linea guida sull’etichettatura dei fitosanitari”, presso Minsan;
- Commissione nazionale per la sicurezza Alimentare;
- Consiglio tecnico scientifico per la Direttiva uso sostenibile presso Ministero Agricoltura;
- Commissione istituita presso il ministero dell’Agricoltura per la sicurezza sul lavoro in agricoltura;
- Sub-Committee of Experts on the Globally Harmonized System (GHS) of classification and labelling of chemicals –ONU;
- Attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione all’interno della task force per la valutazione del pericolo delle sostanze chimiche e al Comitato ONU per la definizione e l’aggiornamento del sistema globale armonizzato GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals);
- Biocidal Products Committee (Biocidal Products Regulation (EU) 528/2012, presso ECHA;
- Working Groups of the Biocidal Products Committee (WG-BPC); riunioni presso ECHA: APCP- WGI2017, durante il quale sono stati discussi i sali d’ammonio quaternario diversi da DDAC e da C12-16-ADBAC in una ‘early WG discussion’; APCP-WGII2017; APCP-WGIII2017; APCP-WGIV2017; WGV2017 [EFF-WG; APCP-WG; TOX-WG; ENV-WG, durante i quali sono stati discussi i Combined dCARs di DDAC (PT3 e 4) e ADBAC/BKC (PT3 e 4)]; APCP-WGVI (virtuale);
- Working Party on the implementation of the Biocidal product family concept (WP-BPF) presso ECHA;
- Pre-submission meeting su famiglie di biocidi a base di sodio ipoclorito presso il Ministero della Salute;

- Biocides Coordination Group (CG);
- Gruppo di lavoro “Poison centres” presso COM;
- Gruppo di lavoro “Alignment of DAR and CAR for C&L” presso ECHA;
- Gruppo di lavoro incaricato di svolgere l’istruttoria per l’aggiornamento dell’Allegato I parte II alla parte quinta del D.Lgs 3 aprile 2006, n. 152, relativo ai valori limite di emissione in atmosfera di inquinanti generati da impianti- Ministero dell’Ambiente (Direzione Generale per i Rifiuti e L’Inquinamento, Divisione IV-Inquinamento atmosferico, acustico ed elettromagnetico);
- Partecipazione ad attività nazionali ed europee per l’aggiornamento delle normative sulla tutela della salute dei lavoratori nei luoghi di lavoro:
  - Commissioni istituite dal Ministero del Lavoro per l’individuazione di valori limite di esposizione professionale ad agenti chimici e stesura di linee-guida e documenti per l’applicazione della valutazione del rischio negli ambienti di lavoro e ai lavori dell’Agenzia Europea su sicurezza e salute negli ambienti di lavoro;
  - supporto al Ministero del Lavoro per l’aggiornamento delle direttive europee in tema di sostanze chimiche, cancerogene e mutagene nei luoghi di lavoro;
  - Commissione Consultiva Permanente per la Salute e la Sicurezza sul Lavoro Lavoro (Art. 6 D.lgs 81/08) e *Online Interactive Risk Assessment (OIRA)* nell’ambito di tali attività è stato completato un supporto informatico (OIRA Tool) per la Valutazione del rischio prevista dal D.Lgs. 81/08 e per esso si è iniziata una sperimentazione con le piccole e medie imprese Commissione Ministeriale per l’aggiornamento delle Tabelle e degli elenchi delle Malattie Professionali in tale attività si è proceduto nel corso del 2017 alla verifica delle malattie correlate al lavoro per le esposizioni ad agenti chimici e cancerogeni.
- Partner Expert Group (PEG) for Biocides Guidance on Estimating Dietary Risk from Transfer of Biocidal Active Substances into Foods – Non-professional Uses (ARTFood Project 2) (E-mail consultation);
- MEGB Meeting (Mid European Group on Biocides);
- Working Party on SPC of Anticoagulant Rodenticides (AVKs);
- Punto di contatto PPORD;
- ENES Coordination Group ECHA;
- Gruppo tecnico su normativa ed etichettatura nell’ambito del Network Italiano Silice (NIS);
- Coordinamento del Gruppo di lavoro dei laboratori di controllo, in attuazione all’Accordo CSR n. 88/2015 per la predisposizione del Piano di controllo analitico 2015 – 2016;
- Gruppo di esperti per la sicurezza sui giocattoli “Sub-group on Chemicals - Expert Group on the Safety of Toys”;
- Gruppo di Lavoro Formazione ed Informazione del Comitato Tecnico di Coordinamento REACH;
- Gruppo di Lavoro Supporto ai Comitati ECHA;
- Gruppo di Lavoro Comitato ex art.133 del Regolamento (CE) n. 1907/2006;
- Gruppo di Lavoro Supporto alle attività di enforcement armonizzate.

#### *Attività di consulenza*

*Pareri, controlli, valutazioni del rischio e valutazioni ai fini autorizzativi per il Ministero della Salute ed altre organizzazioni nazionali (REACH-CLP-RAPEX-BIOCIDI-FITOSANITARI)*

*Sostanze, prodotti ed articoli*

- Su specifica richiesta del Ministero della Salute, dell'autorità giudiziaria e delle autorità competenti regionali, in relazione ad emergenze sul territorio nazionale, sono stati elaborati pareri relativi alla valutazione dei rischi associati all'esposizione a sostanze chimiche e all'uso di articoli destinati al consumatore, biodisponibilità delle ammine aromatiche cancerogene, prodotti pericolosi per la salute dei consumatori: candeline piriche utilizzate per torte, sostanza acido fluoro borico per la possibile classificazione come "gas tossico", classificazione del petrolio greggio ai fini dell'applicazione della normativa Seveso, sigarette elettroniche e miscele per ricarica, detergenti, prodotti pericolosi, filiera del tessile e del pellame, presenza di creosoto in articoli per recinzione, Polverino da pneumatici fuori uso come end of waste per campi in erba sintetica, Interferenti endocrini, sostanze pericolose sia vietate che con limitazioni nei cosmetici (metalli, zincopiritione, etc) e pareri su Opinion del Comitato Scientifico per la sicurezza dei consumatori, dispositivi di autodifesa a base di Capsicum, articoli per l'infanzia, preparati per tatuaggi, interferenti endocrini e pareri sulla conformità alle disposizioni dei Regolamenti REACH e CLP; le attività di alta consulenza hanno riguardato anche pareri per interrogazioni parlamentari (Tot. Evasi n. 53).
- Altre valutazioni e controlli analitici hanno riguardato la conformità della classificazione di pericolo delle sostanze chimiche e delle miscele in base alla Direttiva Sostanze Pericolose (DSD), Regolamento CLP ed anche nell'ambito del sistema di allerta rapido, European Rapid Alert System for non-food consumer products (RAPEX) relativo ai prodotti chimici e agli articoli in commercio che rientrano nel campo di applicazione del Codice del consumo (D.Lgs 6 settembre 2005, n. 206) e a segnalazioni da parte dei NAS o dell'Autorità giudiziaria. L'intervento del Centro ha riguardato anche sulla pericolosità nell'impiego di Preparati pericolosi a seguito di segnalazioni da parte del Ministero della Salute, NAS, Sistema di allerta RAPEX e Centri Anti Veleno (CAV) e la valutazione della pericolosità di contenitori di alcool etilico denaturato utilizzato per la detergenza e relativo uso improprio.
- È stata condotta la valutazione di Schede di dati di sicurezza in adempimento dell'art. 31 del REACH, anche in relazione ad emergenze sul territorio nazionale.

#### *Biocidi, PMCe Fitosanitari*

- La valutazione delle domande di autorizzazione delle sostanze e dei prodotti biocidi e della documentazione ad esse relativa, è finalizzata all'autorizzazione e all'immissione sul mercato ed al riconoscimento reciproco delle autorizzazioni all'interno dell'Unione Europea. Nell'ambito di tale attività per i prodotti sono state valutate 5 domande di autorizzazione nazionale, 21 domande di mutuo riconoscimento in parallelo, 14 domande di mutuo riconoscimento in sequenza e di 11 domande di modifica tecnica maggiore.
- Nell'ambito del *programma di revisione dei principi attivi biocidi*, sono state presentate all'ECHA le seguenti sostanze di cui l'Italia è *Evaluating Competent Authority* (eCA): ADBAS (PT4), DDAC (PT3 e 4) e C<sub>12-16</sub>-ADBAC/BKC (PT3 e 4). A supporto di tale attività, sono stati presentati all'ECHA il *draft Competent Authority Report* di ADBAS (PT4) e i *draft Competent Authority Report* di DDAC (PT3 e 4) e C<sub>12-16</sub>-ADBAC/BKC (PT3 e 4) combinati (trattandosi di sostanze supportate da più notificanti). Dopo una fase iniziale di commenti, l'eCA ha predisposto i documenti di sintesi necessari ad affrontare la discussione su DDAC (PT3 e 4) e C<sub>12-16</sub>-ADBAC/BKC (PT3 e 4) presso i *Working Groups of Biocidal Products Committee* (WGs BPC: *Working Group – Efficacy*; *Working Group - Analytical Methods and Physico-chemical Properties*; *Working Group - Human Health*; *Working Group – Environment*). Inoltre, ai fini della "*early APCP-Working Group discussion*" di gennaio 2017 sui sali d'ammonio quaternario diversi da DDAC e da C<sub>12-16</sub>-ADBAC (supportati, rispettivamente, per PT1-2-3-4-6 e PT1-2-3-4), è stato

presentato ad ECHA un documento per illustrare la posizione dell'Italia in merito all'identità, al set di dati chimico-fisici e ai metodi d'analisi per la sostanza attiva, le impurezze e i residui nelle matrici rilevanti. Infine, sono stati presentati ad ECHA diversi documenti (n. 11) come contributo alle *e-consultation* lanciate su temi trattati dall'APCP-WG.

- Nel settore dei PMC, attività soggetta a tariffa ai sensi del Decreto del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità del 14 maggio 2010 e ss.mm.ii e della Disposizione Commissariale n. 44 del 30/03/2015, sono stati elaborati n. 202 pareri elaborati a fini autorizzativi.
- Nel settore dei prodotti fitosanitari è stata redatta la classificazione ed etichettatura di n. 55 prodotti fitosanitari ai fini dello svolgimento delle attività di cui ai Regolamenti (CE) n. 396/2005, (CE) n. 1107/2009 e alla Direttiva 2009/128/CE; inoltre sono stati valutati, ai fini della classificazione di pericolo e dell'etichettatura, di 158 prodotti fitosanitari soggetti a riclassificazione secondo il Regolamento (CE) n. 1272/2008 e suoi ATP, per l'assolvimento dei compiti di natura tecnico-scientifica di cui al Decreto Legislativo 17 marzo 1995, n. 194, ed al D.P.R. 290/2001, gravanti sullo Stato italiano in ottemperanza ai Regolamenti (CE) n. 396/2005, 1107/2009. Ai fini autorizzativi di coadiuvanti di prodotti fitosanitari sono stati redatti n. 22 pareri inerenti la classificazione di pericolo ai sensi del Regolamento CLP.
- Sono state proposte nel *registro delle intenzioni di ECHA* due "CLH intentions" per due sostanze attive fitosanitarie per le quali l'Italia è Stato membro relatore: Isoxaflutole (CAS 141112-29-0) e Benzyl 4-amino-3-chloro-6-(4-chloro-2-fluoro-3-methoxyphenyl)-5-fluoropyridine-2-carboxylate (CAS 1390661-72-9), per la presentazione nel 2018 di due report di classificazione armonizzata (CLH), e si è concluso il processo valutativo ai fini della classificazione della sostanza attiva Halosulfuron methyl (Italia rapporteur). È stato inoltre fornito n. 1 parere in seguito a richiesta di valutazione tecnico scientifica ai sensi dell'articolo 31 comma 3 e 33 comma 2 (D.Lgs n. 26/2014)

#### *Coordinamento della rete dei laboratori di controllo e supporto alle Autorità centrale e regionali*

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) - Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC), ora Centro nazionale delle sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione del consumatore (CSC3), è stato individuato Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) REACH - CLP per il coordinamento della Rete dei laboratori di controllo, in base all'Accordo Stato- Regioni, Rep. Atti n. 88 del 7 maggio 2015. Le attività svolte dal LNR nel corso del 2017 hanno riguardato il coordinamento tecnico-scientifico dei laboratori della rete, attraverso la collaborazione con le Autorità nazionale e regionali per l'elaborazione dei Piani annuali di campionamento, la definizione dei criteri per stabilire l'affidabilità dei metodi, la loro validazione e la qualità dei risultati analitici. Il LNR è stato coinvolto nella fase identificativa delle sostanze in quanto tali o presenti in miscele o articoli, soprattutto quelle ritenute estremamente preoccupanti, che possono essere di interesse per l'identificazione dei settori e della tipologia di prodotti su cui orientare i controlli e per la programmazione dei controlli stessi a livello nazionale, con specifico riguardo alla verifica delle restrizioni previste dall'Allegato XVII del Regolamento REACH. Nel corso del 2017, le attività tecnico-scientifiche a supporto della rete dei laboratori hanno previsto:

- identificazione delle sostanze di interesse per la programmazione dei controlli a livello nazionale definiti nel "Piano nazionale delle attività di controllo per l'attuazione dei Regolamenti REACH e CLP";

- raccolta dei metodi di prova, potenzialmente applicabili al controllo delle sostanze selezionate nei prodotti/materiali/matrici che ricadono nel campo di applicazione dei regolamenti REACH e CLP, in collaborazione con i referenti dei Laboratori della rete;
- selezione e raccomandazione dei metodi di prova, in funzione della loro disponibilità (metodi di riferimento di cui all'allegato XVII del Regolamento REACH, metodi normati, metodi pubblicati da organizzazioni tecniche, metodi sviluppati o adottati sulla base delle conoscenze scientifiche purché validati in conformità a protocolli scientifici riconosciuti a livello internazionale), per i controlli sui prodotti contenenti le sostanze considerate prioritarie;
- elaborazione della Proposta nell'ambito del "Piano Nazionale delle attività di controllo sull'applicazione dei Regolamenti REACH e CLP - Anno 2018", predisposta con il Gruppo Tecnico Interregionale (GTI) REACH, d'intesa con l'Autorità Competente Nazionale REACH - CLP.

La Proposta indicava:

- le priorità ai fini del controllo delle restrizioni dell'Allegato XVII del REACH e della conformità ai criteri del Regolamento n. 1272/2008 (CLP), sulla base delle richieste delle Autorità nazionale e regionale, per l'attuazione del Piano Nazionale di Controllo;
- le miscele/prodotti/articoli da sottoporre a campionamento e le sostanze da ricercare;
- le modalità tecnico-operative per l'esecuzione delle ricerche con particolare riferimento ai metodi di prova, alle tecniche analitiche e ad alcune caratteristiche di prestazione dei metodi ai fini della verifica della conformità alle restrizioni REACH;
- i laboratori ufficiali di controllo disponibili per l'anno 2018 e i Referenti della Rete dei laboratori.

A supporto delle attività dei Laboratori della Rete, il LNR ha predisposto una raccolta di metodi di prova "Raccolta metodi di prova per il Piano di controllo analitico REACH-CLP", comprensiva di:

- metodi di riferimento di cui all'Allegato XVII del REACH;
- metodi di prova (normati e non normati) potenzialmente applicabili per l'attuazione dei controlli previsti dal "Piano Nazionale delle attività di controllo sull'applicazione dei Regolamenti REACH e CLP - Anno 2018".

In considerazione della limitata disponibilità di metodi analitici per il controllo delle restrizioni REACH, presso il LNR sono state svolte e sono tuttora in corso attività sperimentali finalizzate allo sviluppo e alla validazione di metodi di prova in GC/MS, HPLC/Fluo/DAD e LC-MS/MS per lo studio di specifiche sostanze nelle matrici che ricadono negli scopi del regolamento REACH, con particolare riferimento alle sostanze organiche e alle sostanze di interesse prioritario per le possibili ricadute sulla salute umana e l'ambiente come gli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA) nei pannolini per bambini e gli ftalati nelle plastiche. In particolare, sono stati sviluppati e validati i metodi di prova in HSGC/MS per la determinazione di n. 8 IPA nei pannolini per bambini e in LC/MS-MS di n. 10 ftalati nelle materie plastiche. Le procedure di prova relative ai nuovi metodi di prova saranno trasferite ai Laboratori della rete al fine di garantire l'armonizzazione delle prestazioni analitiche.

Presso il LNR è stato inoltre elaborato in bozza un documento facente riferimento alle responsabilità e alle modalità da adottare per la presentazione e l'interpretazione dei risultati delle attività di prova svolte nell'ambito dei Piani Nazionali di Controllo in materia di prodotti chimici. Il documento è stato elaborato su richiesta del Gruppo di Lavoro "Coordinamento della rete dei laboratori" istituito in base all'Accordo Conferenza Stato - Regioni/PA n. 88/2015, p.2.9 (Rep. Atti 88/CSR del 7 maggio 2015). Il documento presenta una panoramica sullo stato dell'arte circa linee guida, pareri, norme e riferimenti legislativi in materia di Rapporto di Prova (RdP) e Certificato di Analisi (CdA) e si pone quale obiettivo quello di fornire indicazioni e

interpretazioni in merito alla loro corretta applicazione, illustrando gli aspetti rilevanti dei documenti disponibili.

Il LNR ha inoltre supportato le Regioni, le Province autonome, il GTI REACH e l'Autorità Competente nazionale nella individuazione dei laboratori dell'ISS per lo svolgimento delle analisi di revisione e i centri analitici di eccellenza.

#### *Attività di ricerca*

Nell'ambito dell'Accordo di collaborazione siglato tra il Ministero della Salute e l'ISS, si sono concluse le attività di ricerca inerenti il progetto: "Sviluppo di metodi di screening e di conferma per la ricerca di sostanze e loro trasferimento alla rete dei laboratori per l'attuazione dei regolamenti REACH e CLP" (scadenza 03/09/2017).

L'obiettivo generale dell'Accordo ha riguardato l'armonizzazione delle diverse attività finalizzate all'attuazione dei regolamenti REACH/CLP con particolare riferimento all'aggiornamento costante dei piani nazionali di controllo in materia di prodotti chimici e alla definizione dei criteri tecnico-scientifici e delle modalità operative per l'esecuzione dei controlli da parte dei Laboratori della rete.

Le attività che sono state svolte hanno riguardato lo sviluppo e la validazione di metodi di prova affidabili e idonei al controllo, per la determinazione degli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA) in articoli.

Le attività specifiche nell'ambito di questo obiettivo hanno riguardato:

- l'identificazione delle sostanze di interesse prioritario sulla base della loro pericolosità correlata a possibili effetti sul sistema endocrino per fasce vulnerabili di popolazione e programmazione dei controlli a livello nazionale;
- lo sviluppo e la validazione di nuovi metodi di prova basati sulle tecniche GC/MS e/o LC-DAD/Fluo, laddove non fossero stati disponibili metodi idonei al controllo degli IPA nelle componenti in plastica e/o gomme di articoli tessili;
- l'elaborazione del Protocollo e Report di validazione.

Per la ricerca degli IPA in componenti in plastica di articoli tessili, non essendo disponibili metodi ufficiali o normati, il Laboratorio del CNSC ha sviluppato un metodo di conferma in GC/MS per la determinazione di 8 IPA, selezionati per la pericolosità correlata a possibili effetti sul sistema endocrino.

Il metodo è stato validato in accordo ai requisiti tecnici e ai criteri della norma internazionale relativa al funzionamento dei laboratori di prova per garantire la qualità dei risultati analitici prodotti (UNI CEI EN ISO/IEC 17025), alle prescrizioni del SGQ del laboratorio sulla validazione dei metodi e sulla base di linee guida internazionali sulla validazione dei metodi di prova.

Il materiale nel quale è stata verificata l'assenza delle sostanze di interesse, è stato utilizzato, dopo opportuna fortificazione alle concentrazioni di interesse, per la valutazione di parametri del metodo quali, ad esempio, precisione (in termini di ripetibilità) e accuratezza (in termini di recupero).

Il Laboratorio ha predisposto per ciascun parametro stimato un "Protocollo di validazione" in cui sono state definite le modalità operative adottate per la conduzione delle prove sperimentali (curva di taratura, materiali di riferimento, numero di repliche effettuate).

In particolare sono state stimate le caratteristiche di prestazione (parametri) del metodo. È stata stimata inoltre l'incertezza di misura. Quest'ultima è necessaria ai fini della valutazione della conformità/non conformità del campione rispetto ai limiti di concentrazione cogenti (Restrizioni REACH) e deve essere riportata, nei casi previsti dalla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025, sul Rapporto di Prova in associazione al risultato delle analisi.

Il metodo sviluppato è applicabile anche alla determinazione degli IPA della restrizione voce 50 dell'Allegato XVII in articoli per l'infanzia. Il campo di applicazione è stato esteso a tali

articoli, attraverso prove sperimentali finalizzate alla conferma dei parametri di precisione ed esattezza/recupero per queste nuove matrici.

Nell'ambito dell'Accordo di collaborazione siglato tra il Ministero della Salute e l'ISS, si sono concluse le attività inerenti il progetto CCM 2015: "Interventi rischi sostanze chimiche" (scadenza 30.09.2017), con obiettivo generale l'attuazione e l'ottimizzazione dei Piani Nazionali di Controllo in materia di prodotti chimici, conformemente a quanto disposto dai Regolamenti REACH e CLP, attraverso l'implementazione della rete dei laboratori, in accordo con quanto proposto nell'Accordo Stato-Regioni n. 88/CSR del 7 maggio 2015. Inoltre il CNSCha partecipato all'Accordo tra il Ministero della Salute e l'ISS che si avvia alla conclusione (febbraio 2018) su "Valutazione dei rischi per la salute umana delle sostanze presenti negli inchiostri per tatuaggi e trucco permanente (PMU) ed esame dei metodi analitici disponibili per la determinazione di talune sostanze pericolose contenute negli stessi inchiostri" per quanto riguarda l'obiettivo "Valutazione della performance (prioritariamente applicabilità) dei metodi analitici esistenti per la determinazione quantitativa di ammine aromatiche e metalli pesanti negli inchiostri, con particolare riferimento alla lista di metodi contenuta nel rapporto conclusivo dello studio condotto dal JRC", per il quale è stata presentata la proposta di restrizione (Allegato XVII del regolamento REACH) all'uso di sostanze negli inchiostri per tatuaggi/PMU e alla valutazione dell'applicabilità dei metodi di prova disponibili per la determinazione di ammine aromatiche e metalli pesanti.

In linea con l'obiettivo generale del progetto il CNSC, nel 2017, ha proseguito le attività di supporto tecnico-scientifico alla rete dei laboratori e alle Autorità Nazionali e Centrali attraverso la predisposizione della proposta del piano delle attività analitiche per l'anno 2017 e per il nuovo piano 2018. Il Piano riporta la programmazione delle attività analitiche per la verifica della conformità con gli obblighi di restrizione, la notifica di sostanze SVHC contenute in articoli e la classificazione di pericolo di sostanze e miscele e verifica della correttezza delle SDS. Per ciascuna ricerca sostanza/matrice, nel piano viene riportato il riferimento normativo e, ove rilevanti, i metodi di prova, le tecniche analitiche, le relative caratteristiche di prestazione e i referenti dei laboratori. Nel piano delle attività analitiche per l'anno 2017, sono stati previsti esclusivamente i controlli per i quali è possibile garantire sia l'analisi di prima istanza che l'analisi di revisione.

Nel PNC 2017 l'ISS è stato individuato quale laboratorio per le analisi di revisione per n. 12 prove per quanto riguarda le restrizioni e n. 1 prova per la notifica delle sostanze SVHC contenute in articoli. Il laboratorio del CNSC ha già sviluppato, validato e trasmesso ai laboratori della rete le procedure di prova relative ai metodi per le seguenti ricerche: a) Benzene nelle colle (voce 5 Allegato XVII REACH), b) Toluene nelle vernici spray (voce 48 Allegato XVII REACH), c) Toluene nelle colle/adesivi (voce 48 Allegato XVII REACH) e d) Cloroformio nelle colle/adesivi (voce 32 Allegato XVII REACH).

*Formazione e informazione in ambito REACH e CLP e normativa su salute e sicurezza nei luoghi di lavoro.*

Gli esperti del CNSC sono stati coinvolti in attività di informazione/formazione in MASTER e Corsi di formazione organizzati da Università ed Enti Nazionali ed ASL:

- docenze nell'ambito della Scuola di specializzazione Scuola di Specializzazione in Valutazione e Gestione del Rischio Chimico dell'Università degli Studi di Roma "Sapienza";
- elaborazione di materiale didattico per la seconda edizione del corso e-learning rivolto ai "Tutor REACH/CLP" per la Pubblica Amministrazione ed indirizzato principalmente a NAS, GdF, Dogane, NOE, USMAF, ASL, ARPA e Regioni;

- docenze nell'ambito del corso di formazione del Gruppo ispettivo centrale per l'attività di controllo sui prodotti chimici organizzato dal Ministero della Salute e sulla Buona Pratica di Laboratorio per la certificazione dei centri di saggio;
- docenze nell'ambito del corso di formazione degli Ispettori centrali sulla regolamentazione europea in tema di sostanze pericolose;
- Progetto Europeo EHS per supportare l'industria e le piccole e medie imprese europee (PMI) nell'applicazione del Regolamento CLP. Nel corso del 2017 il CNSC ha partecipato ad attività di formazione per gli ispettori REACH e CLP e per gli RSPP previsti dalla normativa di salute e sicurezza nei luoghi di lavoro. Tali attività sono state organizzate all'interno del Gruppo Tecnico Interregionale REACH. Il CNSC ha svolto azioni di formazione in relazione alla gestione del rischio chimico nei luoghi di lavoro in generale e per alcuni comparti specifici (comparto ceramica);
- docenze per l'Evento Formativo dal titolo: Il portale PD – NEA;
- Il CNSC ha continuato a collaborare nell'ambito del Comitato di redazione del sito web istituzionale per il REACH ([www.reach.gov.it](http://www.reach.gov.it)). Presso il laboratorio del Centro sono state progettate e completate due tesi di laurea sperimentale in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche in collaborazione con l'Università degli Studi di Roma "Sapienza" e l'affiancamento di un tirocinante nell'ambito della "Convenzione per Tirocinio di formazione e orientamento" tra Istituto Superiore di Sanità e Università degli studi di Bari.

#### *Attività di Sorveglianza ed esposizione a prodotti pericolosi*

È iniziata l'attività in relazione ai nuovi compiti che al Centro sono stati attribuiti con il nuovo ROF. Tale attività prevede la collaborazione con il Ministero della Salute ed i Centri antiveleni accreditati secondo l'accordo Stato Regioni del 2009, per il monitoraggio ed il controllo delle esposizioni a prodotti pericolosi. Si è proceduto alla stesura di un progetto pilota che ha visto la partecipazione di CAV della Regione Lazio (CAV ospedale Gemelli, CAV Ospedale Policlinico Umberto I, CAV Ospedale Pediatrico Bambino Gesù) il CAV dell'Ospedale di Foggia e il CAV della Fondazione Maugeri di Pavia. Il progetto prevede la messa in comune dei dati di esposizione provenienti dai CAV con i dati presenti in Archivio Preparati Pericolosi (APP) di cui il CNSC è il responsabile nazionale per gli obblighi previsti all'art. 45 del Regolamento CLP. L'implementazione di una banca dati di esposizioni a prodotti pericolosi permette di fare fronte ad emergenze anche di carattere nazionale. Quest'attività risponde a quanto previsto dal DPCM 3 marzo 2017 che ha individuato i sistemi di sorveglianza e controllo di rilevanza nazionale e regionale (Sistema di sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni).

#### *Banche dati*

Allo scopo di supportare le imprese responsabili dell'immissione sul mercato di sostanze e miscele pericolose, il CNSC ha approntato e mantiene aggiornata la Banca Dati di Modelli di Schede di Sicurezza di Sostanze Chimiche (BD\_SDS) relative a sostanze presenti in commercio. La BD\_SDS rappresenta anche un valido strumento di lavoro per gli Organi di vigilanza.

#### *Attività di comunicazione ed informazione in relazione ai compiti istituzionali svolti dal CNSC*

È iniziata nel 2017 a seguito della nuova organizzazione al fine di dare sostanza e contenuti agli obblighi di informazione verso il consumatore sui pericoli e i rischi derivanti dall'uso di sostanze e miscele pericolose immesse in commercio. Nel corso del 2017 si è provveduto ad organizzare e di individuare le priorità in tema di informazione per il consumatore e a implementare il sito web rivolto agli interlocutori istituzionali e ai consumatori.

*Normative e Linee guida*

*Sicurezza e CLP* - Il CNSC ha continuato a svolgere consulenza per gli aggiornamenti al progresso tecnico del regolamento CLP.

*Buona Pratica di laboratorio e verifiche ispettive REACH – CLP*

Gli esperti del Centro hanno dato supporto all'unità di monitoraggio per la Buona Pratica di Laboratorio (BPL) istituita presso il Ministero della Salute (D.Lvo n. 50 del 02.03.2007). Sono state svolte n. 13 verifiche ispettive di BPL presso i Centri di saggio certificati dal Ministero della Salute.

## **Centro nazionale sperimentazione e benessere animale**

### *Mission*

L'obiettivo principale del Centro Nazionale per la Sperimentazione e il Benessere Animale è quello di coordinare, a livello nazionale, il settore della sperimentazione animale e della tutela del benessere degli animali, utilizzati sia a fini scientifici, che in altre attività non zootecniche (educative, sportive, ludiche, terapeutiche).

A livello di Ente, di fornire supporto tecnico-scientifico ai Dipartimenti/Centri dell'ISS, nonché quello fondamentale di raggruppare operativamente tutte le strutture, e le specifiche professionalità tecniche e di supporto dell'ISS, destinate alla sperimentazione animale, sotto lo stesso ombrello gestionale.

Il centro esplica in particolare attività di gestione, formazione e coordinamento della sperimentazione animale nel rispetto della normativa vigente (DLgs 4 marzo 2014, n. 26. Attuazione della direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici).

### *Vision*

Rendere compatibili i sistemi della ricerca sperimentale, della protezione degli animali utilizzati a fini scientifici e della tutela degli animali impiegati in altre attività non zootecniche (educative, sportive, ludiche e terapeutiche), evitando che il concetto etico di benessere animale inneschi nella opinione pubblica un conflitto sociale tra interessi degli animali, necessità della scienza e diritti dei cittadini e dei pazienti.

## **Resoconto attività 2017**

Nel 2017 il Direttore del Centro, designato dal Presidente a rappresentare l'Istituto nell'ambito del Comitato Nazionale per la Protezione degli Animali utilizzati per scopi scientifici (CNPA), ne è divenuto Presidente in seguito ad elezione all'unanimità da parte di tutti i componenti.

Anche da questa posizione istituzionale si è dato un grosso impulso alle attività finalizzate all'applicazione del D.L.vo 26/2014. Si sono svolte e coordinate ben 10 riunioni del CNPA a fronte delle 2 previste dal Regolamento istitutivo, dedicando notevoli energie a due argomenti fondamentali per la evoluzione culturale del settore. Il decreto sulla formazione di tutti gli operatori di sperimentazione animale (responsabili di progetto, responsabili delle procedure, tecnici, operatori, nonché le figure del responsabile del benessere, del medico veterinario e del membro scientifico dell'OPBA) ed il coordinamento nazionale degli Organismi Preposti al Benessere Animale (OPBA).

Nel 2017 è anche giunta la notizia che, nell'ambito del progetto Hermes/Erasmus, che il lavoro proposto dalla Unità operativa per la Formazione, la Comunicazione ed il Coordinamento culturale in materia di Benessere Animale del Centro BENA, finalizzato alla identificazione degli standard di qualità in materia di Education & Training in Laboratory Animal Science era stato finanziato. Nella prima riunione di Kick off del progetto il Direttore del Centro BENA è stato individuato come Direttore Scientifico di tutto il progetto che prevede la collaborazione di 5 Paesi europei.

Questi riconoscimenti testimoniano la validità dell'impostazione culturale del lavoro che viene svolto dal Centro.

L'Unità per la Formazione, la Comunicazione ed il Coordinamento culturale in materia di Benessere Animale ha iniziato a gettare le basi dell'attività di ricerca per individuare e monitorare i diversi aspetti della percezione sociale del "fenomeno benessere animale" inteso ormai come concetto etico più che medico o clinico. In particolare per svolgere ricerche di

campo sulla pubblica opinione e nelle scuole per individuare i fenomeni che sono alla base del conflitto sociale che deriva dal concetto esteso della relazione uomo-animale.

Per i dettagli sulla relazione di attività dei due Reparti del Centro si rimanda alle specifiche relazioni.

#### *Attività Istituzionali e Terza Missione*

L'Unità per la Formazione, la Comunicazione ed il Coordinamento culturale in materia di Benessere Animale è direttamente coordinata dal Direttore del Centro.

- Organizza e partecipa ad eventi ed attività formative in sede e fuori sede in accordo con il relativo tariffario dell'ISS; In questo ambito negli ultimi anni è stato messo a punto un modello formativo modulabile per le figure apicali coinvolte nelle attività sperimentali, che è stato riprodotto varie volte sia in Corsi residenziali dell'Istituto che nelle diverse realtà esterne che lo hanno richiesto. Tali attività, che hanno visto il coinvolgimento di esperti dell'ISS hanno inoltre determinato la produzione di risorse per circa 50/mila euro.
- Elabora documenti per una diffusa "etica della sperimentazione animale".
- Fornisce consulenza in tema di sperimentazione e benessere animale agli organismi istituzionali ed agli enti richiedenti.
- Partecipa a varie iniziative di public engagement ed a trasmissioni radio televisive, ad incontri/giornate informative/eventi pubblici aperti al pubblico.
- Si occupa anche della attività finalizzata ad un coordinamento culturale e legislativo con gli altri portatori di interesse del nostro Paese ed europei.

## Centro nazionale tecnologie innovative in sanità pubblica

Il programma del CN TISP prevede attività di ricerca e studi in 6 aree strategiche quali le *Scienze Radiologiche* (radiobiologia, la fisica medica) e la *Medicina Nucleare*, la *Ingegneria Biomedica*, i *Dispositivi Medici* (grandi apparecchiature e dispositivi impiantabili), le *Nanotecnologie* e le *Terapie Innovative* (con la medicina rigenerativa e la microscopia elettronica), con l'obiettivo finale di rendere fruibili i risultati della ricerca e di favorire l'accessibilità a tecnologie e terapie sempre più efficaci. Sono incluse collaborazioni con diversi enti istituzionali e universitari al fine di sviluppare e valutare tecnologie biomediche da utilizzare nell'implementazione di soluzioni m-Health/e-Health, tecnologie assistive, applicazioni di realtà virtuale nella riabilitazione fisico/cognitiva, tecnologie innovative nella medicina rigenerativa e ingegneria dei tessuti, nella diagnostica e terapia con radiazioni ionizzanti, valutazione dell'efficacia biologica delle radiazioni al target tumorale e degli effetti indesiderati al tessuto sano, Assicurazione di Qualità nelle scienze radiologiche e di medicina nucleare, tecnologie nella radiologia medica, individuazione di biomarcatori metabolici attraverso l'analisi spettrale NMR e l'imaging molecolare con radionuclidi, per la personalizzazione dei trattamenti. Sono attivi studi per lo sviluppo di terapie antimicrobiche innovative e di combinazioni di farmaci convenzionali con sostanze di origine naturale o sintetiche per contrastare la farmacoresistenza e potenziare l'efficacia dei trattamenti.

Le attività negli ambiti di frontiera partono dalla caratterizzazione fisico-chimica mediante tecniche ultrastrutturali-microanalitiche, per l'identificazione del rischio legato alle nanotecnologie, compreso il potenziale incremento della suscettibilità alle infezioni, allo sviluppo di tecnologie avanzate e ottimizzazione di procedure di trattamento in radioterapia (confotoni e particelle cariche) e medicina nucleare (terapia radiometabolica di nuova generazione), fino all'interazione tra cellule e nanomateriali o dispositivi medici nanostrutturati. Vengono condotti studi microtomografici e morfometrici 3D sull'architettura dell'osso umano sano e patologico a fini diagnostici e per la valutazione dell'efficacia terapeutica su uomo e su animale (osteoporosi, osteopenia, oncologia) con progettazione e realizzazione di scaffold simulanti l'architettura ossea umana.

Infine è attiva la ricerca traslazionale (sviluppo di protocolli standardizzati) per la sicurezza dei tatuaggi e piercing (intesi come dispositivi medici, quali tatuaggio del complesso areola-capezzolo o piercing per gravi disabilità motorie).

Il Centro ha a disposizione diverse infrastrutture (facilities) di laboratorio quali:

- Laboratorio per prove da normativa su Dispositivi Medici (Vad e cuore artificiale, valvole cardiache, vasi protesici, stent, anelli per annuloplastica, protesi mammarie, lenti a contatto, occhiali premontati, aerosol, cateteri ed elettrocateteri);
- Laboratorio di ottica confocale, ottica di fourier, optoelettronica;
- Laboratorio di Biomeccanica e Robotica;
- Laboratorio di Fluidodinamica sperimentale (LDA, PIV, Ultrasonografia, Hot Film);
- Laboratorio di radiobiologia cellulare (anche idoneo all'impiego di radioisotopi);
- Laboratorio di radiobiologia molecolare;
- Laboratorio di Fisica Nucleare;
- Laboratorio di elettronica;
- Officina Meccanica;
- Servizio di irraggiamento (Gammacell 40 Exactor);
- Laboratorio per irradiazioni protratte di linee cellulari con sorgenti alfa;

- Laboratorio per analisi semiautomatizzata di lesioni molecolari radiondotte e danno genotossico;
- Microscopia elettronica, in accordo con il Servizio Grandi Strumentazioni (FAST) – SEM/TEM biologico/chimico/biomedico;
- Laboratori infettivologico e batteriologico.

## **Resoconto attività 2017**

### *Scienze Radiologiche e Medicina Nucleare*

Progetto protonterapia TOP-IMPLART (Progetto Regione Lazio). Prime misure sistematiche di inter confronto dosimetrico per caratterizzazione del fascio e dei dispositivi di monitor (incluso prototipo del sistema di monitor del dose delivery).

Sviluppo della linea verticale a bassa energia dell'acceleratore TOP-IMPLART per esperimenti radiobiologici con protoni di bassa energia ed individuazione dei requisiti per la caratterizzazione radiobiologica della linea orizzontale.

Nuove misure in clinica (ToV), su fantocci dedicati delle prestazioni sistema scintimammografico con brevetto ISS, per diagnosi precoce di tumori alla mammella.

Consolidamento tecnica di imaging beta- per studi in vivo su modelli animali, ottimizzazione di terapia diabetica con sistema di imaging indossabile.

Studio sperimentale dei componenti dei nuclei atomici.

Misure con fasci di ione carbonio (presso il CNAO e i laboratori Nazionali INFN) per la valutazione della risposta biologica di cellule umane derivanti da tessuto tumorale e da tessuto sano.

Studio pilota per la valutazione di effetti genotossici in linfociti di pazienti sottoposti a terapia con Radio-223.

Studio dei meccanismi indotti da basse dosi/bassi ratei di dose sulla risposta ad irradiazione acuta in *Drosophila melanogaster*.

Studio tramite spettroscopi di Risonanza Magnetica Nucleare (MRS) della risposta a trattamenti con farmaci per la comprensione dei cammini metabolici e della loro alterazione in 44 linee di cellule staminali tumorali di glioblastoma (GSCs) con clustering delle linee sulla base dei profili metabolici e in linee di staminali di breast cancer.

Implementazione di programmi per il miglioramento continuo della qualità nelle scienze radiologiche attraverso il coordinamento di Gruppi di Studio multidisciplinari in Radioterapia (inclusa Protonterapia), Radiodiagnostica, Radiologia Interventistica. Individuazione dei livelli diagnostici di riferimento nazionali per la radiologia diagnostica e interventistica.

Nell'ambito dell'EJP CONCERT sviluppo di un questionario in 15 lingue rivolto ad un pubblico di non specialisti, per valutare la loro percezione del rischio radiologico e il loro parere su questioni correlate come la comunicazione e le informazioni ricevute. Collezionate 2000 risposte di cui 600 in Italia.

### *Ingegneria Biomedica e Dispositivi Medici.*

È stata svolta l'attività di ricerca prevista dagli Accordi tra ISS ed Università. Sono stati condotti studi sull'integrazione dei Biomateriali e dei Dispositivi Medici Impiantabili e valutazioni di materiali e metodi innovativi utilizzati in Medicina Rigenerativa, insieme con relativi aspetti Etici. Sono stati svolti controlli di corpi estranei nei farmaci, sicurezza di giocattoli e di prodotti di consumo potenzialmente pericolosi. È stata svolta l'attività prevista nell'ambito dei progetti di Ric. Finalizzata (interferenze elettromagnetiche con DM impiantabili e Realtà Virtuale e Aumentata per i pazienti fragili) e BRIC INAIL sulla robotica riabilitativa. È stato realizzato un modello razionale per la valutazione della accettabilità delle tecnologie

innovative (TAM) comprensivo di questionari per l'assessment oggettivo delle tecnologie riabilitative per la realtà virtuale. Sono state eseguite valutazioni a supporto della autorizzazione ministeriale delle sperimentazioni cliniche di DM.

Si è concluso lo “Studio sulle applicazioni del piercing come dispositivo medico” nei sistemi di controllo linguale per le tecnologie assistive. È stato completato lo “Studio sulla sicurezza delle pratiche relative ai tatuaggi come dispositivi medici, alla luce degli sviluppi in ambito europeo”.

È proseguita l'attività inerente la dermopigmentazione con finalità medica e sottoscritti accordi di collaborazione con Aziende sanitarie interessate all'utilizzo del tatuaggio nella ricostruzione del complesso areola-capezzolo nelle Breast Unit. È stata elaborata una proposta di protocollo operativo, e sua validazione all'interno della Breast Unit, con l'obiettivo di estenderlo ad altre strutture sanitarie.

#### *Nanotecnologie e Terapie Innovative.*

Studi tramite microscopia elettronica a scansione (SEM) e a trasmissione (TEM) dei danni cellulari e subcellulari indotti da nanomateriali (NM). Sviluppo e implementazione di SOP, metodi per la caratterizzazione fisico-chimica.

È stata svolta l'attività prevista dal progetto FILAS- RinnovareNano.

Progetto BRIC INAIL “Interazione tra nano particelle d'oro e cellule respiratorie: indagini ultrastrutturali e virologiche sui processi d'internalizzazione e sulla modulazione della suscettibilità a infezioni respiratorie virali in relazione alle caratteristiche fisico/chimiche delle nano particelle”.

Sviluppo di farmaci innovativi e di combinazioni di terapie antimicrobiche convenzionali con sostanze di origine naturale (proteine, peptidi antimicrobici “tal quali” o modificati per ottenere peptidomimetici, oli essenziali) o sintetiche (piccole molecole) per contrastare la farmacoresistenza (molecole con migliore indice terapeutico per la protezione dalle infezioni).

European Patent: “Lactoferrin derived peptides for use as broad- spectrum inhibitors of influenza virus infection” publication number EP 2780365.

Progetto “Salute della donna: studio *in vitro* dell'azione di probiotici e prebiotici sulle vaginiti aerobiche”.

#### *Altre attività*

Controlli di competenza su dispositivi medici.

Pareri su progetti di ricerca proposti per l'autorizzazione per l'uso di animali nei protocolli sperimentali che prevedono l'utilizzo di sostanze naturali antimicrobiche, nanotecnologie, DM.

Pareri sulla sicurezza di tatuaggi e piercing per il Ministero della Salute e altri enti del SSN.

Supporto all'ON per rinnovo certificazione CNAO.

#### *Terza Missione*

Progetti di Alternanza Scuola Lavoro e Notte Europea dei Ricercatori.

Convegni e Congressi nazionali ed europei sulla sicurezza di tatuaggi, dermopigmentazione con finalità medica e piercing.

Convegno FORM 2017 e Corso BIOMAT2017.

## **Centro nazionale telemedicina e nuove tecnologie assistenziali**

*Mission:* “condurre, promuovere e coordinare la ricerca e la governance di sistema per le applicazioni sociali e sanitarie nell’ambito delle nuove tecnologie informatiche e della telemedicina.” (DM 2 marzo 2016). Il Centro ha iniziato la propria attività il 15 giugno 2017, individuando le priorità strategiche per il primo triennio assoluto di attività. Tali priorità sono state scelte anche per indirizzare la progressiva strutturazione del Centro, nonché le modalità operative nelle interazioni istituzionali e con tutti gli stakeholder di settore.

Il Centro contribuisce alla governance per lo sviluppo della sanità digitale, su base scientifica, utilizzando in particolare le evidenze ottenute con adeguate esperienze di ricerca-sviluppo su tutto il territorio nazionale.

Il Centro, per promuovere, condurre e coordinare le suddette esperienze, collabora e affianca le strutture sanitarie nel disegno e nella progettazione di servizi in Telemedicina e di nuove tecnologie assistenziali, per mezzo di accordi specifici di collaborazione, utilizzando propri metodi di analisi, di valutazione e di controllo.

Gruppi di lavoro tematici vengono supportati e coordinati per affrontare specifiche problematiche al fine di estendere, armonizzare e stabilizzare nel tempo l’uso dei servizi di sanità digitale.

Per sostenere la ricerca applicativa dell’innovazione tecnologica in sanità, il Centro utilizza metodi di lavoro interdisciplinari, promuovendo partnership professionali dedicate a progetti di ricerca nazionali e internazionali, strutturati per evolvere in programmi di ricerca traslazionale e applicativa, su larga scala.

Inoltre, il Centro sviluppa metodi per valutare e migliorare la sicurezza dei pazienti nell’introduzione di innovazioni tecnologiche nei servizi sanitari e la cybersecurity per le informazioni sanitarie.

Il Centro diffonde e rende accessibile la conoscenza del settore specifico, elabora e propone sistemi specifici, preferenzialmente web-based, per l’informazione e la formazione, rivolti sia alle professioni sanitarie che ai cittadini.

### **Resoconto attività 2017**

Dopo la definizione delle priorità strategiche è iniziata l’attività di strutturazione del Centro con il reperimento di personale di supporto e amministrativo, collaborazioni con specialisti esterni, individuazione e allestimento della sede gestionale della direzione e segreteria del Centro, definizione delle infrastrutture di servizio e della dotazione hardware e software.

Gli obiettivi generali del Centro nel 2017 sono stati i seguenti:

- avviare la costituzione dei Gruppi Nazionali di Studio (Cybersecurity, Telemedicina nei Penitenziari);
- diventare centro di riferimento per la diffusione di conoscenza tecnico-scientifica specifica, sia con servizi di condivisione di data-sharing tra sanitari e professionisti di settore, sia con servizi di divulgazione dedicati ai Cittadini;
- promuovere programmi di sviluppo di servizi sanitari in Telemedicina, favorendone la replicabilità e l’interoperabilità sul territorio nazionale, previa validazione tecnico-scientifica;
- strutturare e avviare le attività di consulenza nel disegno, progettazione e valutazione di sistemi di sanità digitale in favore delle Aziende sanitarie e ospedaliere sul territorio nazionale;

- coordinare a livello nazionale l'armonizzazione delle metodologie e delle procedure nella realizzazione di servizi sanitari di Telemedicina e nell'impiego di innovazioni tecnologiche nell'assistenza socio-sanitaria;

Linee di attività seguite durante il 2017:

- Sviluppo dei sistemi web-based di controllo e gestione organizzativa del Centro;
- Analisi di project management per progetti R&D sul territorio nazionale per la realizzazione di servizi e sistemi di Telemedicina.
- Collaborazione con Istituzioni nazionali e regionali su norme e procedure.
- Ricerche e studi organizzativi e clinici, con sviluppo di partnership specifiche nazionali e internazionali:
  - Avvio della collaborazione ISS-Associazione Medici Diabetologi per sistema di Telemedicina nazionale, Assinter, CINECA, GIMBE.

## Centro Nazionale Sangue

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) è stato istituito presso l'ISS con DM del 26 aprile 2007, ai sensi dell'art. 12 della Legge 21 ottobre 2005 n. 219 recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati". Il Comitato Direttivo, presieduto dal Direttore del Centro medesimo, è composto dal Presidente dell'ISS, da tre responsabili delle strutture di coordinamento intra-regionale e interregionale indicati dalla Conferenza Stato-Regioni e da tre rappresentanti delle associazioni e federazioni di donatori volontari di sangue. D'intesa con il Comitato Direttivo e con la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale, il CNS svolge funzioni di coordinamento e di controllo tecnico scientifico in materia di attività trasfusionali come disciplinato dalla Legge 219/05 allo scopo di conseguire: a) l'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati, b) i più alti livelli di sicurezza sostenibilmente raggiungibili nell'ambito del processo finalizzato alla donazione e alla trasfusione del sangue per una più efficace tutela della salute dei cittadini, c) condizioni uniformi del servizio trasfusionale su tutto il territorio nazionale, d) lo sviluppo della medicina trasfusionale, del buon uso del sangue e di specifici programmi di diagnosi e cura.

Il CNS svolge funzioni d'indirizzo, coordinamento e controllo tecnico-scientifico delle attività trasfusionali. In particolare, al CNS sono assegnati i seguenti compiti:

- promuovere la donazione di sangue volontaria, consapevole, non remunerata e periodica e la ricerca scientifica e sociologica ad essa connessa;
- promuovere la ricerca scientifica nei settori della sicurezza, autosufficienza e sviluppo tecnologico;
- fornire supporto alla programmazione delle attività trasfusionali a livello nazionale e svolgere attività di monitoraggio e verifica degli obiettivi posti dalla programmazione stessa e dalle vigenti disposizioni di legge;
- rilevare i fabbisogni regionali annuali di sangue e dei suoi prodotti ai fini del raggiungimento dell'autosufficienza;
- fornire indicazioni al Ministero della Salute (MS) e alle regioni in merito al programma annuale di autosufficienza nazionale, individuando i consumi storici, il fabbisogno reale, i livelli di produzione necessari, le risorse, i criteri di finanziamento del sistema, le modalità di compensazione tra le regioni e i livelli di importazione e di esportazione eventualmente necessari;
- fornire supporto tecnico per il coordinamento interregionale, con particolare riferimento all'attuazione del programma di autosufficienza nazionale e delle compensazioni intra e interregionali;
- fornire consulenza e supporto nella programmazione e organizzazione delle attività trasfusionali a livello regionale;
- fornire indicazioni al MS e alle regioni in merito al prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione;
- emanare linee guida relative alla qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti, anche in attuazione delle direttive comunitarie, al modello organizzativo e all'accreditamento delle strutture trasfusionali e per il finanziamento delle attività trasfusionali;
- provvedere al coordinamento del sistema informativo dei servizi trasfusionali;
- definire e attuare la proposta al MS del programma nazionale di emovigilanza;
- effettuare studi e ricerche sulla qualità e appropriatezza delle prestazioni trasfusionali, sui relativi costi, nonché sull'acquisizione di beni e servizi in campo trasfusionale, al fine di elaborare valutazioni sulla efficacia ed efficienza dei servizi erogati;

- promuovere programmi di formazione in materia trasfusionale e per l'esercizio dell'attività di vigilanza, controllo e accreditamento delle strutture trasfusionali, di competenza delle regioni;
- eseguire controlli sulle metodiche diagnostiche riguardanti il sangue relativamente a qualità, sicurezza, efficacia e applicabilità delle procedure esistenti in materia, e formulare proposte di periodico aggiornamento della regolamentazione in relazione allo sviluppo delle nuove tecnologie;
- promuovere e organizzare controlli di qualità esterna sulle procedure e metodiche diagnostiche in campo trasfusionale;
- esercitare il controllo sulle specialità farmaceutiche derivate dal sangue secondo i criteri e le modalità definiti in base alle normative nazionali e dell'Unione Europea;
- provvedere alle ispezioni e ai controlli sulle aziende produttrici di emoderivati, anche su richiesta delle regioni;
- esercitare funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico della rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale.

#### *Descrizione delle Aree*

##### *Area Sanitaria*

Partecipa alle scelte strategiche della Direzione, con riferimento agli aspetti di carattere sanitario, tecnico-scientifico, organizzativo e gestionale. Provvede alla stesura di linee guida per la qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti anche in attuazione delle Direttive della Comunità Europea. Propone modelli organizzativi, linee guida operative e raccomandazioni per le strutture trasfusionali (Servizi Trasfusionali (ST) e Unità di Raccolta (UdR) gestite dalle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue); controlla, in sinergia con le Regioni e Province Autonome (PA), lo stato di adeguamento delle stesse per garantire i livelli essenziali di assistenza sanitaria in materia di attività trasfusionali. Di concerto con Regioni e PA, può effettuare attività di verifica ai ST e alle UdR ad essi collegate. Effettua, di concerto con il Centro Nazionale Trapianti (CNT), attività di verifica della conformità alle Direttive europee e alle norme nazionali di settore delle strutture che effettuano raccolta, manipolazione, conservazione e rilascio delle cellule staminali emopoietiche da sangue periferico e da sangue cordonale, nell'ambito dei programmi clinici di trapianto ematopoietico. Propone l'aggiornamento dei protocolli per l'accertamento dell'idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti e della donatrice di cellule staminali cordonali e sulle caratteristiche e modalità della donazione. Promuove le pratiche del buon uso del sangue e degli emocomponenti.

Provvede al coordinamento delle attività della rete delle banche di sangue da cordone ombelicale.

L'area si articola nei seguenti settori:

- *Settore qualità e sistemi ispettivi* - Afferiscono a questa area le attività di vigilanza espletate dal CNS in qualità di autorità competente per nome e per conto del MS e a supporto delle Regioni e PA. Il CNS è responsabile del monitoraggio dello stato di applicazione dei processi di autorizzazione e accreditamento dei ST e delle UdR in conformità ai requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi sanciti dall'Accordo Stato-Regioni (ACSR) del 16 dicembre 2010, sulla base delle norme di matrice europea, e supporta il sistema attraverso interventi di formazione specifica degli operatori e dei professionisti, individuati dalle Regioni e PA, per espletare i processi di verifica e di accreditamento dei ST e delle UdR.
- *Settore coordinamento Italian Cord Blood Network (ITCBN)* – Il CNS coordina, in cooperazione con il Centro Nazionale Trapianti (CNT), la rete italiana delle banche di sangue cordonale (*Italian Cord Blood network, ITCBN*), istituita con decreto ministeriale

del 18 novembre 2009. Il sangue cordonale è infatti considerato un emocomponente e come tale le attività ad esso correlate ricadono nell'ambito delle attività trasfusionali, anche se i requisiti di qualità e sicurezza sono definiti in due contesti normativi differenti, quello propriamente trasfusionale e quello di cellule e tessuti. L'attività di *banking* del sangue cordonale è presente in Italia dal 1993 con l'istituzione della Milano *Cord Blood bank* (CBB). Attualmente il network italiano è costituito da 18 CBB in 14 Regioni italiane, che operano, in conformità a requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici definiti sulla base degli standard internazionali universalmente riconosciuti, sotto il coordinamento tecnico del CNS.

- *Settore sicurezza trasfusionale* – Attraverso una continua interfaccia con gli sviluppi tecnico-scientifici di valenza internazionale, svolge attività di ricerca finalizzata all'introduzione di sistemi di miglioramento continuo della sicurezza trasfusionale in tre principali ambiti di rischio: le malattie infettive trasmissibili (HBV, HIV, HCV, sifilide, patogeni emergenti); il danno immunologico trasfusione-mediato; l'errore umano. Promuove programmi di *technology assessment* sulle metodiche diagnostiche e di valutazione esterna della qualità delle prestazioni diagnostiche applicate nei ST per la qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti. Sviluppa ed applica le metodologie del *risk assessment* per l'analisi di eventi avversi che possono avere impatto sulla qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti allo scopo di identificare fattori critici e delineare e proporre le conseguenti misure correttive e preventive al sistema sangue nazionale.
- *Settore emovigilanza* – Effettua il monitoraggio continuo del sistema nazionale di emovigilanza; definisce e propone aggiornamenti migliorativi del Sistema informativo dei servizi trasfusionali (SISTRA) allo scopo di incrementarne costantemente l'utilizzo da parte dei ST per la segnalazione delle reazioni avverse alla donazione/trasfusione e incidenti gravi e, a livello regionale, per favorire l'interfacciamento dei sistemi in essere con quello nazionale. Produce i rapporti nazionali di emovigilanza e li rende disponibili per tutti gli utenti del sistema. Mantiene i necessari raccordi con altri sistemi di emovigilanza internazionali e assolve il debito informativo verso gli organismi europei.
- *Settore ricerca e formazione* – Effettua studi e ricerche nell'ambito della medicina trasfusionale al fine di trasferire i risultati ottenuti in applicazioni destinate all'incremento della sicurezza e dell'efficacia della terapia trasfusionale, al raggiungimento e mantenimento dell'autosufficienza in emocomponenti e emoderivati, alla promozione dello sviluppo tecnologico e ad ottimizzare e omogeneizzare il livello qualitativo degli emocomponenti e emoderivati prodotti dal sistema trasfusionale nazionale e dall'industria farmaceutica.
- *Settore plasma e plasmaderivati* – Svolge le attività di monitoraggio e di verifica del grado di applicazione delle norme e delle linee guida in tema di plasma e plasma-derivati, nonché promuove il percorso finalizzato alla piena rispondenza ai requisiti di qualità, sicurezza e tracciabilità del plasma come materia prima per la produzione di farmaci plasmaderivati. Coordina le attività di audit in caso di segnalazioni di plasma pool positivi per marcatori delle malattie infettive trasmissibili, di concerto con le Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC) coinvolte. Collabora strettamente con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per la gestione delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) e delle variazioni di AIC delle specialità farmaceutiche derivate dal plasma, per gli aspetti di carattere strettamente clinico e di indicazione terapeutica.

*Area giuridico-amministrativa*

Supporta le scelte strategiche della Direzione e provvede al reclutamento di risorse umane, alla definizione del Piano economico del CNS e alla gestione della contabilità di pertinenza.

L'area si articola in:

- *Direzione amministrativa* - Partecipa alla definizione delle linee strategiche del CNS, condivide con la Direzione del CNS il piano economico annuale e pluriennale, definisce con la Direzione scelte organizzative, risorse, obiettivi, modalità di verifica, predispone il *budget* di riferimento, effettua il controllo di gestione annuale e pluriennale delle attività, dei costi e dei ricavi, nonché il raggiungimento degli obiettivi previsti.
- *Settore giuridico-amministrativo* - Presidia le attività di gestione del personale e gestione amministrativa di progetti e convenzioni, collabora con il settore economico-amministrativo per gli aspetti di competenza.
- *Settore economico-amministrativo* - Presidia le attività di gestione degli aspetti economici (ordini, fatture, ecc.) e del piano dei conti, collabora con il settore giuridico-amministrativo per gli aspetti di competenza.

#### *Settori in staff alla Direzione*

Sono settori in staff alla Direzione:

- *Settore sistemi informativi* - Si occupa della raccolta, gestione e monitoraggio dei dati relativi alle attività di produzione, lavorazione, distribuzione e consumo del sangue, degli emocomponenti e dei farmaci plasmaderivati. Attraverso il monitoraggio delle attività trasfusionali raccoglie le informazioni essenziali alla produzione del Programma nazionale per l'autosufficienza in raccordo con le regioni e PA. Tiene sotto controllo la compensazione interregionale attraverso il monitoraggio delle cessioni-acquisizioni di sangue ed emocomponenti. I dati raccolti attraverso il sistema informativo SISTRA costituiscono la base per la programmazione dei fabbisogni di sangue, emocomponenti e farmaci plasmaderivati a livello nazionale e per la valutazione complessiva della qualità dei prodotti trasfusionali e dell'efficacia, efficienza e appropriatezza delle attività di medicina trasfusionale sul territorio nazionale. Si occupa della gestione e trasmissione on-line del "*Questionnaire on the collection, testing and use of blood and blood components in Europe*" richiesto dall'*European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care* per il Consiglio d'Europa e della gestione e trasmissione del *Blood safety indicators global database on blood safety* per il *World Health Organization*.
- *Settore per i rapporti internazionali* - Presidia le attività relative ai rapporti con l'Unione Europea e ai relativi Organismi, con l'Organizzazione Mondiale della Sanità, e altri organismi e associazioni internazionali. Contribuisce alla gestione di progetti e convenzioni nazionali ed europei, collabora con il settore giuridico-amministrativo e il settore economico-amministrativo per gli aspetti di competenza.
- *Settore comunicazione* - Si occupa della formazione e della gestione del rapporto comunicativo tra CNS e soggetti pubblici e privati. L'attività formativa è progettata da appositi Gruppi di studio per la formazione sulla base dell'analisi dei bisogni di adeguamento e miglioramento espressi anche dagli operatori del settore trasfusionale. L'attività di comunicazione si articola nei seguenti ambiti:
  - relazioni con il cittadino – gestisce l'ascolto e l'informazione con i cittadini (es. *counselling* per la donazione di sangue cordonale), coordina indagini conoscitive sulla percezione del rischio e promuove la donazione e la conoscenza dei contenuti legislativi su sangue, plasma e pratica trasfusionale;
  - relazioni con i media – svolge funzioni di ufficio stampa, si occupa dell'editoria multimediale e, in particolare, della redazione del sito web del CNS, organizza conferenze stampa e *press tour*;

- relazioni pubbliche – si occupa dell'organizzazione di eventi (fiere di settore, campagne di comunicazione, *open days*) e della relazione con il terzo settore e con le istituzioni impegnate nella ricerca scientifica.

## Resoconto attività 2017

Nell'ambito delle funzioni del CNS, si descrivono di seguito le attività che hanno caratterizzato il 2017, per settore di afferenza.

### *Settore qualità e sistemi ispettivi*

Nel corso del 2017, il CNS ha elaborato lo schema di decreto legislativo che recepisce la direttiva (UE) 2016/1214 della Commissione del 25 luglio 2016 recante modifica della direttiva 2005/62/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche del sistema di qualità per i servizi trasfusionali, in attuazione della delega conferita con la legge 25 ottobre 2017, n. 163, recante delega al Governo per il recepimento delle direttive europee e l'attuazione di altri atti dell'Unione europea - legge di delegazione europea 2016-2017 - allegato A, numero 18. Tale direttiva dispone infatti che gli Stati membri provvedano, entro il 15 febbraio 2018, a dare evidenza dell'esistenza di linee direttrici di buone prassi, disponibili ed utilizzate da tutti i servizi trasfusionali nel loro Sistema di gestione per la qualità, tenendo conto delle linee direttrici di buone prassi pubblicate dal Consiglio d'Europa. Nel novembre del 2016, l'EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines*) ha aggiornato le *Good Practice Guidelines* ("GPGs"), le quali sono integrate nella 19<sup>a</sup> edizione della Raccomandazione del Consiglio d'Europa "*Guide to the Preparation, Use and Quality Assurance of blood Components*".

Il CNS ha costantemente sorvegliato lo stato di attuazione nazionale dell'ACSR del 16 dicembre 2010. La sorveglianza delle procedure di accreditamento, condotta in collaborazione con le SRC, inizialmente concentrata sul rispetto delle scadenze temporali previste (31.12.2014, prorogata successivamente al 30 giugno 2015 con il Decreto Legislativo n. 192 del 31.12.2014), ha permesso di rilevare l'elevata eterogeneità procedurale dei percorsi di verifica regionali.

Alla luce delle esperienze maturate a livello regionale con l'applicazione dell'ACSR del 16.12.2010 ed in considerazione delle criticità e dei punti di debolezza emersi, nel corso del 2017 il CNS è stato impegnato in un percorso finalizzato alla manutenzione evolutiva dell'Accordo stesso, con l'intento di meglio conformare alcuni aspetti alle esigenze regolatorie europee e addivenire ad un più adeguato e oggettivo livello di omogeneità fra regioni.

La revisione del suddetto Accordo ha riguardato in particolare tre ambiti: a) procedure regionali di applicazione dell'Accordo e relativi sistemi di verifica; b) requisiti minimi strutturali, tecnologici ed organizzativi; c) gestione dell'elenco nazionale dei Valutatori per il Sistema Trasfusionale (VSTI).

a) Procedure regionali di applicazione dell'Accordo e relativi sistemi di verifica (Allegato B dell'ACSR del 16.12.2010): in questo ambito, anche in riferimento alla garanzia di uniforme erogazione dei LEA associati alle attività trasfusionali (come puntualmente definiti dall'art. 5 della Legge 21 ottobre 2005, n. 219), nel corso degli anni sono state rilevate significative disomogeneità fra regioni per vari aspetti: i) modalità organizzative; ii) tempistiche di avvio dei processi di accreditamento istituzionale delle attività (ritardo, anche notevole, in varie regioni); iii) composizione dei team di verifica; iv) criteri di valutazione utilizzati; v) livello di terzietà delle valutazioni (certamente migliorabile). La revisione del CNS ha avuto come obiettivo la finalizzazione nel 2017 di alcuni strumenti di omogeneizzazione delle procedure di verifica dei ST e delle UdR, a partire da esperienze europee provate e condivise nelle sedi internazionali.

b) Requisiti minimi strutturali, tecnologici ed organizzativi (Allegato A dell'ACSR del 16.12.2010): l'evoluzione normativa nazionale (con particolare riferimento al DM 2.11.2015) e

internazionale, che hanno interessato il settore in questi ultimi anni, nonché gli esiti delle visite di parte seconda effettuate dalle Aziende di produzione dei plasmaderivati e di quelle di parte terza effettuate dalle commissioni regionali per l'autorizzazione e l'accreditamento delle strutture trasfusionali, hanno evidenziato la necessità di aggiornare i requisiti autorizzativi applicabili per i ST e le UdR, anche al fine di ottenere una migliore armonizzazione rispetto alla normativa europea e maggiore chiarezza e omogeneità applicativa. La finalizzazione nel 2017 della revisione critica dell'Allegato A del suddetto Accordo è stata operata a fronte di una analisi approfondita della nuova normativa applicabile e delle aree di criticità emerse dalle visite condotte presso le strutture trasfusionali.

c) Gestione dell'elenco nazionale dei VSTI: la composizione dell'elenco si è dovuta confrontare con una significativa difformità fra regioni nella selezione dei soggetti da formare ai fini della prevista qualificazione tecnica, la cui rispondenza ai criteri di ammissione, condivisi e sanciti nell'Accordo, in non pochi casi si è rivelata inadeguata. Nell'ambito delle verifiche di mantenimento delle competenze previste dal D.M. 26 maggio 2011, è stata rilevata una sensibile, a volte marcata, disomogeneità di preparazione di base dei singoli valutatori, in tema di tecniche di conduzione delle visite di verifica e/o in materia trasfusionale. Il CNS, nell'ambito della revisione dell'Allegato B del suddetto Accordo, ha finalizzato nel 2017 la definizione di una serie di criteri in merito alle procedure di verifica del mantenimento delle competenze dei VSTI, con lo scopo di rendere sempre più oggettivabili e documentabili i livelli di formazione/qualificazione mantenuti dagli ispettori.

I due ACSR sopra citati e l'entrata in vigore di nuova normativa trasfusionale hanno generato dubbi interpretativi presso SRC, professionisti, Associazioni di volontariato. Alle varie richieste di chiarimento pervenute, il CNS ha fornito risposte formali, motivate e armonizzate.

Nel primo semestre dell'anno, il CNS ha svolto una serie di attività finalizzate alla manutenzione dell'elenco nazionale dei Valutatori per il sistema trasfusionale (VSTI), istituito con il Decreto del MS 26 maggio 2011 in applicazione dell'articolo 2, comma 1-*sexies*, lettera a), del Decreto legge 29 dicembre 2010, n. 225, convertito in Legge 26 febbraio 2011, n. 10.

All'inizio del 2017, ai sensi dell'ACSR del 16.12.2010, il CNS ha verificato, interfacciandosi con i competenti uffici regionali, il fabbisogno delle Regioni di nuovi VSTI da impiegare per le verifiche dei rispettivi ST e UdR. Sulla base delle esigenze raccolte, il CNS ha attivato, secondo normativa, le procedure di programmazione ed effettuazione delle attività di formazione previste per la loro qualificazione.

In particolare, nel periodo compreso tra gennaio e maggio 2017, il CNS ha organizzato quattro edizioni del corso di formazione finalizzato alla qualificazione di nuovi VSTI designati da regioni, province autonome e CNS. Ciascuno dei suddetti eventi, realizzati in modalità residenziale a Roma, ha avuto la durata di cinque giorni e si è concluso con un esame finale di qualificazione. Al termine di tali eventi, il CNS ha aggiornato l'Elenco nazionale dei VSTI, di cui ai Decreti del Direttore CNS Prot. n. 591 del 21.03.2017 e Prot. n. 1158 del 24.05.2017, con l'inserimento di ottanta nuovi VSTI.

Con riferimento alla normativa sopra citata, allo scopo di garantire la tracciabilità e l'aggiornamento costante delle informazioni inerenti ad ogni VSTI (partecipazione dei VSTI agli eventi di aggiornamento organizzati dal CNS, numero di visite effettuate rispetto a quanto previsto nell'Allegato B dell'ACSR del 16.12.2010), da utilizzare per la valutazione periodica delle competenze finalizzate al mantenimento nel suddetto Elenco, il CNS ha concluso nel 2017 le attività di progettazione di un apposito *software gestionale*, il cui rilascio è previsto nel 2018.

Nel 2017 è proseguita l'attività della *Community web-based*, operativa su piattaforma NSIS, con la finalità di offrire uno spazio di discussione e di consultazione ai VSTI impegnati nelle ispezioni regionali (Progetto Emoqual "Supporto dei nuovi percorsi di autorizzazione all'esercizio e accreditamento istituzionale dei Servizi trasfusionali e delle Unità di Raccolta del

sangue e degli emocomponenti”). Il CNS, nel periodo, è intervenuto moderando le discussioni del *forum*, proponendo *news* sull’evoluzione normativa e sulle iniziative di aggiornamento di interesse. Ha inoltre fornito il supporto alle procedure informatiche di abilitazione all’accesso dei VSTI e al progetto di cambiamento della piattaforma informatica del MS.

Nel 2017 è stato portato a compimento il progetto nazionale “*Trasporto delle unità di sangue/emocomponenti e relativi campioni biologici dalle sedi di raccolta ai poli di lavorazione e qualificazione biologica*”, seconda fase del progetto “*Implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali*”. L’iniziativa congiunta del CNS e della Regione capofila (Toscana), ha previsto l’impiego di tre borsisti individuati con apposito bando pubblico regionale. Lo sviluppo del cronoprogramma, coordinato dal CNS, ha compreso una ricerca bibliografica sul tema, seguita da una rilevazione nazionale sullo stato dell’arte dei trasporti in ambito trasfusionale. Questa, realizzata mediante un questionario, predisposto ad hoc, e con visite presso officine trasfusionali di riferimento, ha consentito di fotografare la situazione esistente e di individuare spunti di miglioramento, valorizzabili ai sensi dell’Art. 12, comma 4/d della L. 219/2005. Il convegno conclusivo, su “*Il trasporto delle unità di sangue intero, degli emocomponenti e dei campioni biologici dalle sedi di raccolta ai poli di lavorazione e qualificazione biologica*”, realizzato il 24.10.2017, ha offerto l’opportunità di condividere i risultati del progetto con i trasfusionisti e le SRC, alla presenza dei rappresentanti del MS, del Ministero dei Trasporti e delle Forze Armate. Gli elementi scientifico-normativo controversi, emersi dalla rilevazione effettuata e discussi durante l’incontro, sono stati anche oggetto di una apposita *survey* di *benchmarking* tra i Paesi aderenti all’*European Blood Alliance* (EBA).

Nel 2017, a seguito del mandato ricevuto dalla Direzione generale della prevenzione sanitaria del MS, il CNS, ai sensi dell’articolo 11, comma 7, del Decreto del Ministro della salute 2 dicembre 2016, recante “Disposizioni sull’importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti”, ha effettuato, di concerto con le autorità regionali competenti (ARC), visite ispettive presso 22 servizi trasfusionali, appartenenti a 5 Regioni diverse. Infatti, l’Azienda Kedrion, per le non conformità critiche e maggiori emerse a seguito di audit di parte seconda espletati nel 2016, aveva posto in quarantena il plasma conferito alla lavorazione industriale da tali strutture, con il rischio di doverlo avviare alla distruzione.

Le ispezioni sono state effettuate, nei mesi di marzo e aprile, da VSTI e da esperti tecnici, incaricati dal CNS. Alla conclusione, le Regioni coinvolte hanno ricevuto i relativi rapporti di visita di verifica unitamente alla richiesta di attivazione dei piani di adeguamento necessari al superamento delle deviazioni emerse. Il CNS ha inoltre trasmesso loro una nota di valutazione sul complessivo livello di criticità di ciascuna struttura, elaborata, sulla base di un complessivo esame delle risultanze, dalla Commissione nominata ad hoc. Il CNS ha poi costantemente seguito la realizzazione delle azioni di miglioramento pianificate attraverso l’analisi puntuale dei riscontri documentali ricevuti e la programmazione, in accordo con le ARC, di visite di verifica di follow-up nelle situazioni ad elevata criticità.

Nel corso del 2017 il CNS, su mandato del MS e di concerto con le Regioni, è stato coinvolto in attività relative a visite di verifica associate a misure di controllo, motivate dall’evenienza di 7 incidenti trasfusionali gravi. Le ispezioni, che hanno riguardato diversi contesti territoriali, sono state condotte ai sensi del comma 4, dell’articolo 5 del Decreto Legislativo 261/2007, in accordo con le ARC. I report finali, recanti le risultanze emerse, redatti dai Valutatori del CNS, sono stati inviati alle Regioni interessate e al MS. Le non conformità rilevate, classificate secondo un approccio europeo in relazione all’impatto sulla sicurezza dei pazienti, dei donatori, dei prodotti trasfusionali e degli operatori, hanno fornito alle Aziende sanitarie visitate il riferimento per la pianificazione di interventi adeguati alla gravità delle deviazioni riscontrate. Il CNS ha quindi seguito l’evoluzione degli interventi sollecitati

attraverso il monitoraggio delle evidenze documentali di adeguamento e la programmazione / effettuazione, in accordo con le ARC, di visite di verifica di follow-up presso le strutture ad alta criticità.

L'attività ispettiva svolta presso strutture trasfusionali, sopra citata, ha consentito al CNS di approfondire la conoscenza delle caratteristiche operative della rete trasfusionale dei vari contesti regionali e di documentare l'efficacia degli interventi effettuati in termini di adeguamenti strutturali, tecnologici e organizzativi conseguiti.

In riferimento al DM del 2 novembre 2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti", il quale prevede la definizione e l'implementazione sul territorio nazionale di specifici programmi di *Patient Blood Management* (PBM), con particolare riferimento alla preparazione del paziente a trattamenti chirurgici programmati, nel 2017 il CNS ha provveduto alla definizione di specifici indicatori di monitoraggio dell'applicazione dei Programmi di PBM nelle aziende sanitarie. Tali indicatori sono stati forniti al MS per la loro introduzione nei sistemi di monitoraggio e di garanzia dei Livelli Essenziali di Assistenza.

Nell'ambito degli adempimenti indicati dal DM di cui sopra, il CNS ha coordinato i lavori di un gruppo tecnico multidisciplinare, costituito al fine di elaborare un documento tecnico recante le indicazioni cliniche appropriate per l'impiego degli emocomponenti ad uso non trasfusionale sulla base delle evidenze scientifiche disponibili. È stata condotta una sistematica revisione della letteratura sul tema e, sulla base di questa, le applicazioni cliniche degli emocomponenti ad uso non trasfusionale, rilevate per differenti ambiti sia medici sia chirurgici, sono state classificate sulla base del *grading* basato sul grado di raccomandazione combinato con il grado di evidenza. Il documento, approvato dal gruppo di lavoro, è stato consegnato al Ministero della salute per il successivo iter istituzionale.

Nel contesto degli impegni internazionali, il CNS ha preso parte, in qualità di co-leader e co-coordinatore con il CNT, a due Joint Action promosse dalla Commissione Europea. In particolare, in riferimento alla EU Joint Action ARTHIQS - Assisted Reproductive Technologies and Haematopoietic stem cells Improvements for Quality and Safety throughout Europe, il CNT, il CNS e l'autorità competente della Croazia hanno coordinato il pacchetto sulle cellule ematopoietiche. L'azione, che ha avuto una durata di 36 mesi con inizio nel Maggio 2014, si è conclusa il 30 aprile 2017. Nel suo complesso è stata coordinata dall'Agence de la Biomédecine francese e ha coinvolto 16 partner di altrettanti paesi membri. Lo scopo principale dell'iniziativa è stata la realizzazione di una serie di linee guida nel settore del trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSC) e della procreazione medicalmente assistita (PMA).

La EU Joint Action VISTART - Vigilance and Inspection for the Safety of Transfusion, Assisted Reproduction and Transplantation (Grant Agreement No. 676969) è un'iniziativa europea co-finanziata dal programma dedicato alla salute dell'Unione Europea e coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità ovvero dal CNS e dal CNT che, con una durata di 36 mesi e inizio nell'Ottobre 2015, coinvolge 14 Stati membri dell'Unione Europea e 21 Organizzazioni nazionali. Si prefigge di supportare gli Stati membri dell'Unione Europea nel migliorare e implementare tutti i requisiti di qualità e sicurezza stabiliti dalle Direttive Europee nel corso degli anni, nei settori sangue, componenti del sangue, tessuti e cellule riproduttive. Per questo, i Paesi aderenti lavorano insieme per facilitare un'armonizzazione dei sistemi di ispezione, autorizzazione e vigilanza, rafforzando al contempo la collaborazione e la fiducia tra i rispettivi programmi nazionali. Oltre a coordinare il progetto, il CNS è il leader di un work-package (WP7) specifico su "Training of blood, tissue, cells and Assisted Reproduction Technologies (ART) inspectors with sharing of expertise across Member States", il cui obiettivo principale è stata la progettazione e lo sviluppo di un corso di formazione per la qualificazione degli ispettori

in ambito europeo sulle Substances of Human Origin (SoHO) basato su specifiche linee guida di valenza europea per l'organizzazione dei sistemi ispettivi.

TRANSPPOSE - TRANSfusion and transplantation: Protection and Selection of donors è un progetto cofinanziato dalla Commissione europea che mira ad armonizzare le politiche di selezione e protezione dei donatori europei delle SoHO (Substances of Human Origin) mantenendo un'adeguata sicurezza e protezione della salute del ricevente.

L'iniziativa ha una durata di 30 mesi (Settembre 2017 – Febbraio 2020) ed è coordinata dall'organizzazione che governa il sistema sangue olandese, Sanquin, e si avvale della partecipazione di 24 associated partners e 12 collaborating partners che rappresentano 16 Stati membri dell'Unione europea e alcune organizzazioni europee di settore quali l'EDQM del Consiglio di Europa e la European Blood Alliance.

In particolare, il Centro nazionale sangue, in veste di leader del WP2, assicurerà che il progetto, ovvero i risultati e gli output da questo prodotti, vengano resi noti e messi a disposizione dei target groups e di tutti gli altri stakeholder identificati in conformità con il Grant Agreement. Nello specifico, il CNS ha provveduto a creare un sito internet dedicato e alcuni dei materiali di comunicazione (leaflet, templates, ecc.), e gestisce costantemente il flusso di comunicazione fra i partner coinvolti nel progetto.

Il CNS si è reso disponibile a partecipare, con contributi individuali, in modalità residenziale o *e-learning*, a numerose iniziative di formazione e informazione sui temi della qualità e dei percorsi di accreditamento dei ST e delle UDR, promossi dalle Regioni, Aziende Sanitarie, Società scientifiche e Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue.

Nel corso dell'anno, il CNS ha proseguito le attività previste per la progettazione del Sistema di gestione per la qualità, sulla base della norma UNI EN ISO 9001:2015. Tali attività hanno previsto, in particolare, l'identificazione di tutti i prodotti/servizi erogati dal CNS, l'analisi dei relativi processi di erogazione e la formalizzazione delle procedure e della documentazione prescrittiva derivata (in conformità alla normativa vigente e in raccordo con i regolamenti dell'ISS), la formalizzazione delle responsabilità di ogni collaboratore del CNS, la messa a punto di un sistema di produzione delle registrazioni atte a garantire la tracciabilità delle attività svolte e la progettazione di un sistema di monitoraggio della qualità finalizzato alla programmazione degli obiettivi e delle attività.

#### *Settore coordinamento Italian Cord Blood Network (ITCBN)*

Il CNS ha svolto il coordinamento della Rete nazionale delle Banche di sangue cordonale (ITCBN), in cooperazione con il CNT per gli ambiti di competenza, attraverso incontri periodici in modalità audio conferenza e *on-site*. Le tematiche affrontate sono state oggetto di ulteriore approfondimento nell'ambito della consueta riunione tecnica annuale che si è svolta nel mese di settembre a Roma.

Nell'ambito della riunione è stato portato all'attenzione delle banche un documento, destinato alla Commissione salute, che propone una riorganizzazione della rete nazionale, finalizzata a razionalizzare l'impiego delle risorse e a rendere la rete sostenibile anche alla luce delle attuali linee di tendenza della comunità scientifica in tema di trapianto del sangue cordonale. La proposta di riorganizzazione della rete prevedrebbe di concentrare in un numero limitato di banche (3-5), geograficamente collocate in posizione strategica, le attività di bancaggio e di conservazione delle unità cordonali rispondenti ai requisiti qualitativi richiesti per il trapianto. Di contro le rimanenti banche, sgravate dalle suddette attività, possono concentrare l'impiego delle risorse disponibili su appropriati ed efficaci programmi di sensibilizzazione e raccolta, rivolti prevalentemente alle minoranze etniche e all'arricchimento dell'inventario nazionale di alplotipi HLA poco frequenti.

Nell'ambito del processo di riorganizzazione, il CNS promuove, di concerto con il CNT, la riqualificazione dell'inventario nazionale, alla luce dei dati nazionali e internazionali, che

dimostrano una chiara preferenza delle unità cordonali ad elevata cellularità. In tal senso sono definite nuove strategie di bancaggio che prevedano un'ulteriore aumento della soglia di cellularità e una migliore tipizzazione HLA; quest'ultima dovrebbe essere assimilata a quella applicata al donatore adulto.

Il CNS, di concerto con il CNT, ha elaborato e emanato le linee guida per la conservazione a scopo dedicato delle unità cordonali attraverso la loro pubblicazione sui siti istituzionali e alla diffusione alle istituzioni regionali competenti

#### *Settore sicurezza trasfusionale*

Nell'ambito del perseguimento della qualità e della sicurezza trasfusionale, il settore, attraverso la stretta collaborazione con il Centro Valutazione prodotti immunobiologici (CRIVIB) dell'ISS, ha coordinato, anche per l'anno 2017, gli esercizi di VEQ dei test di screening per le malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (HBV, HIV, HCV, sifilide, WNV). Anche per gli esercizi VEQ 2017 è stata registrata la partecipazione di tutti i laboratori di qualificazione biologica dei servizi trasfusionali italiani, di molti laboratori esteri, alcuni laboratori clinici ed un Laboratorio QC afferente a una Ditta produttrice di emoderivati. La *performance* complessiva è stata buona.

Lo Schema VEQ WNV RNA ha visto la partecipazione, con ottime performance, di tutti i laboratori dei servizi trasfusionali ubicati in aree a rischio per dimostrata circolazione del WNV.

Il CNS, in collaborazione con i servizi di sanità pubblica e di sanità veterinaria delle Regioni Emilia-Romagna, Lombardia, Veneto, Friuli Venezia Giulia e Sardegna, ha partecipato alla definizione dei provvedimenti per la prevenzione della trasmissione trasfusionale del West Nile Virus (WNV). Nel corso della stagione estivo-autunnale 2017 sono state emanate numerose circolari di aggiornamento delle aree provinciali con subentrato rischio WNV, dove prontamente sono state introdotte le misure di prevenzione della trasmissione trasfusionale. A queste si sono aggiunte circolari con indicazioni relative a stati esteri con analogo rischio e *rapid alert* diretti alla Commissione europea e agli Stati membri.

A seguito della emanazione del DM 2 novembre 2015, "Disposizioni relative alla qualità e alla sicurezza del sangue e degli emocomponenti", il CNS ha elaborato numerosi pareri tecnici sull'interpretazione di nuovi requisiti introdotti dal suddetto decreto. Ha inoltre avviato l'attività di monitoraggio del grado di applicazione dello stesso decreto relativamente agli adeguamenti sulla produzione degli emocomponenti (introduzione della leucodeplezione totale, sospensione definitiva della produzione di concentrati piastrinici da plasma ricco) e alle procedure per la sicurezza della trasfusione a letto del paziente.

Nell'ambito del miglioramento della *compliance* dei donatori di sangue alle procedure di selezione, basate sul questionario anamnestico pre-donazione, il CNS ha finalizzato i documenti relativi al materiale informativo relativo ai comportamenti sessuali a rischio di trasmissione dell'HIV e del questionario da utilizzare per l'intervista dei donatori rilevati positivi ai marcatori infettivi. Tali materiali sono stati emanati con D.M. del 18 gennaio 2018 "*Definizione del materiale informativo-educativo destinato ai donatori di sangue in relazione al rischio di trasmissione dell'infezione da HIV e del questionario per la raccolta delle informazioni post donazione, ex articolo 2, comma 3, e articolo 10, comma 8, del decreto 2 novembre 2015*".

A partire dal mese di maggio 2017 il CNS, in collaborazione con la Struttura Regionale di Coordinamento (SRC) della Regione Puglia, ha dato avvio al progetto nazionale "*Applicazione dei requisiti normativi relativi alla implementazione dei sistemi informativi regionali e locali finalizzati a garantire i collegamenti con il Sistema informativo nazionale dei servizi trasfusionali, anche in riferimento alla rilevazione degli eventi e reazioni avverse nel processo trasfusionale: informazione e formazione*", volto a valutare il grado di raggiungimento di una uniforme tracciabilità delle informazioni relative alla sorveglianza delle malattie trasmissibili presso i Servizi Trasfusionali (ST) e i centri regionali presso i quali sono concentrate le attività

di qualificazione biologica degli emocomponenti (CQB). Il Progetto, finalizzato alla produzione di un unico modello organizzativo, condiviso e utilizzato in tutta la rete trasfusionale nazionale, che riassume e perfezioni i modelli rilevati a livello regionale e assicuri una gestione uniforme della sorveglianza epidemiologica dei donatori, avrà termine nel mese di ottobre 2018.

Il CNS, a seguito della analisi dei costi delle prestazioni di aferesi terapeutica, ha finalizzato la proposta di una tariffa di rimborso delle stesse prestazioni, da inserire nell'ambito del nomenclatore tariffario nazionale. Le prestazioni di aferesi terapeutica, segnalate dal CNS, sono state integrate nel DPCM "Nomenclatore tariffario delle prestazioni ambulatoriali" emanato nel 2017.

#### *Settore emovigilanza*

I dati relativi all'attività di emovigilanza 2016, raccolti a livello nazionale secondo lo standard informativo SISTRA entro marzo 2017, sono stati elaborati, presentati e discussi in appositi incontri organizzati con le SRC e le associazioni di volontariato dei donatori di sangue. I dati nazionali sono stati inseriti nel database "*International Surveillance of Transfusion-Associated Reactions and Events*" (ISTARE) dello *International Haemovigilance Network*, nel *report template "Serious Adverse Reactions and Events"* (SARE) della Commissione Europea, nel *survey* dell'*European Directorate for the Quality of Medicine* (EDQM) del Consiglio d'Europa. Sono stati pubblicati, in italiano e inglese, i dati 2015 di emovigilanza (Rapporti ISTISAN 17/28) e sorveglianza epidemiologia dei donatori (Rapporti ISTISAN 17/27).

Nell'ambito dell'emovigilanza 2016, le reazioni più frequentemente segnalate sono state le reazioni febbrili non emolitiche (39,2%) e le reazioni allergiche solo con sintomi cutaneo-mucosi (29%). Il 12,2% è rappresentato da reazioni che coinvolgono l'apparato respiratorio. Le reazioni indesiderate alla donazione allogenica segnalate sono state 8.966, pari 1 ogni 339 donazioni, di cui il 12,5% severe. Le donazioni in aferesi si associano a reazioni avverse con maggiore frequenza rispetto alle donazioni di sangue intero; prevale la reazione vaso-vagale di tipo immediato (73,8%) ma solo nel 3,6% dei casi essa è severa.

Per quanto riguarda la sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione di sangue ed emocomponenti, oltre al calcolo dell'incidenza e della prevalenza per 100.000 donatori, per ogni infezione è stata eseguita un'analisi sui donatori positivi per caratteristiche anagrafiche (sesso, età, nazionalità) e categoria del donatore (*first time* o *repeat tested*), sulle metodiche impiegate nello screening e sui fattori di rischio infettivo. 1.822 donatori sono risultati positivi ai marcatori delle malattie trasmissibili con il sangue e emocomponenti mentre le positività rilevate per ciascun marcatore sono pari a 1.841: 810 per HBV (Hepatitis B Virus) (43,9%), 337 per HCV (Hepatitis C Virus) (18,3%), 115 per HIV (Human Immunodeficiency Virus) (6,3%) e 579 per TP (*Treponema pallidum*) (31,5%). La prevalenza e l'incidenza delle infezioni da HIV, HCV, HBV e TP nei donatori, calcolate secondo quanto prescritto dall'EMA (*European Medicine Agency*), sono molto basse.

Nel 2017, il CNS ha coordinato un apposito Gruppo di Lavoro (GdL) per la definizione del materiale informativo-educativo riguardante il reclutamento dei donatori in relazione al rischio di trasmissione dell'infezione da HIV e del questionario post-donazione per i donatori risultati positivi ai marcatori infettivi. Il materiale proposto è stato recepito nel D.M. del 18 gennaio 2018 "*Definizione del materiale informativo-educativo destinato ai donatori di sangue in relazione al rischio di trasmissione dell'infezione da HIV e del questionario per la raccolta delle informazioni post donazione, ex articolo 2, comma 3, e articolo 10, comma 8, del decreto 2 novembre 2015*" (18A01638) (G.U. Serie Generale n. 56 del 08-03-2018)

Il CNS è partner del progetto internazionale "*Notify*", coordinato dal CNT, per la parte relativa al sangue e agli emocomponenti. Nell'ambito del progetto il CNS ha partecipato con suoi rappresentanti agli incontri di lavoro organizzati nel corso del 2017.

### Settore ricerca e formazione

Nel corso del 2017 sono iniziate o proseguite le attività inerenti i seguenti progetti:

Progetti di carattere scientifico e tecnologico:

- Programma di collaborazione a valenza umanitaria e scientifica per l'utilizzo razionale ed etico di Fattore VIII da plasma nazionale. In collaborazione con la Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano;
- Progetto Rete Banche Cordonali - Programma VEQ inter-banche, sangue cordone ombelicale. In collaborazione con l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola – Malpighi;
- Sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione: studio delle caratteristiche cliniche, virologiche e molecolari della fase acuta delle infezioni da HIV, HCV E HBV e delle infezioni occulte da HBV nella popolazione dei donatori di sangue in collaborazione con l'Università degli Studi di Milano – Dipartimento di Scienze Biomediche per la salute;
- La sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione e patogeni emergenti: criticità e *survey*. In collaborazione con SIMTI;
- “Applicazione dei requisiti normativi relativi all'implementazione dei sistemi informativi regionali e locali finalizzati a garantire i collegamenti con il Sistema informativo nazionale dei servizi trasfusionali, anche in riferimento alla rilevazione degli eventi e reazioni avverse nel processo trasfusionale: informazione e formazione”.

Progetti di carattere scientifico e tecnologico in collaborazione con l'ISS:

- Progetto di sorveglianza epidemiologica in collaborazione con il Dipartimento di Biologie cellulari e neuroscienze e con le SRC relativo alla verifica della trasmissibilità trasfusionale della MCJ sporadica;
- Progetto “La qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica finalizzate alla qualificazione biologica dei prodotti ad uso trasfusionale: organizzazione di Programmi VEQ e allestimento di preparazioni di riferimento” in collaborazione con il CRIVIB dell'ISS. Gli obiettivi del progetto sono: a) produrre e distribuire alle ST preparazioni di riferimento per la NAT (HIV-1 RNA, HCV RNA, HBV DNA) e per i saggi sierologici (anti-HIV1, anti-HCV, anti-TP e HBsAg); b) organizzare Programmi VEQ destinati alle strutture trasfusionali che eseguono test sierologici e/o molecolari per la convalida delle unità di sangue ed emocomponenti: VEQ per i marcatori sierologici anti-HCV, anti-HIV1-2, HBsAg ed anti-Treponema e VEQ per i marcatori molecolari HCV RNA, HIV RNA ed HBV DNA.

Progetti gestionali:

- La sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione e patogeni emergenti: criticità e *survey*;
- *Health Technology Assessment* (HTA) sulle metodiche di inattivazione dei patogeni nei concentrati piastrinici mediante dati forniti da IPTAS (*Italian Platelet Technology Assessment Study*): safety, efficacy, anti-HLA alloimmunization and acute transfusion reactions in onco-hematology recipients of platelets treated with two photo-chemical pathogen inactivation procedures and tested for quality by proteome analysis. In collaborazione con l'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari dell'Università Cattolica del Sacro Cuore;
- Affidamento dei servizi di sviluppo e gestione del nuovo sistema informativo nazionale: Sistema Informativo Trasfusionale (SISTRA) in collaborazione con il Ministero della Salute;
- Rilevazione evidenze tecnico-scientifiche emergenti in ambito trasfusionale ai fini dell'adeguamento delle norme in materia di qualità e sicurezza del sangue e dei suoi

prodotti. In collaborazione con l'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari dell'Università Cattolica del Sacro Cuore;

- Legge 21 ottobre 2005 n. 219: supporto ai percorsi di qualità, procedure e gestione del budget del CNS. In collaborazione con l'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari dell'Università Cattolica del Sacro Cuore.

Nel corso del 2017 sono state svolte le seguenti attività di formazione:

Corsi e convegni:

- Corso: Programma di formazione di valutatori per il sistema trasfusionale italiano – Ediz. 1;
- Convegno: Sistema sangue e maxi-emergenze: una rete in rete per risposte immediate;
- Corso: Programma di formazione di valutatori per il sistema trasfusionale italiano – Ediz. 2;
- Corso: Programma di formazione di valutatori per il sistema trasfusionale italiano – Ediz. 3;
- Convegno: Virus dell'epatite e (HEV) e sicurezza delle sostanze biologiche di origine umana (SOHO);
- Corso: Programma di formazione di valutatori per il sistema trasfusionale italiano – Ediz. 4;
- Corso: La donazione di sangue e cellule staminali: il sistema italiano tra sicurezze e falsi miti;
- Workshop: La valutazione della legislazione UE sul sangue: la *road map* italiana;
- Seminario: Statistica in medicina trasfusionale;
- Convegno: Il trasporto delle unità di sangue intero, degli emocomponenti e dei campioni biologici dalle sedi di raccolta ai poli di lavorazione e qualificazione biologica;
- Workshop: Anaerobic storage of red blood cells for transfusion: A new perspective for better clinical outcome in chronically and acutely transfused patients;
- Corso: IV corso di aggiornamento professionale per i referenti SISTRA.

#### *Settore plasma e plasmaderivati*

Nell'ambito dei compiti assegnati al CNS dalla normativa e con particolare riferimento ai progetti di ricerca avviati dal Centro, il settore plasma e plasmaderivati ha condotto le seguenti attività:

- Con riferimento al Programma nazionale plasma e plasmaderivati, anni 2016-2020 e agli obiettivi dallo stesso fissati, di cui al D.M. 2 dicembre 2016, ha partecipato alle riunioni tra il CNS e le Strutture regionali di coordinamento per le attività trasfusionali (SRC) al fine di monitorare l'andamento della raccolta e del conferimento del plasma alle industrie convenzionate per la produzione di plasmaderivati in conto-lavorazione, nonché dei livelli di domanda dei principali medicinali plasmaderivati oggetto delle convenzioni in essere.
- Ha fornito supporto alla definizione degli obiettivi annuali di programmazione relativi al plasma e ai medicinali plasmaderivati nell'ambito del Programma nazionale annuale di autosufficienza emanato con il D.M. 20 luglio 2017.
- Ha effettuato un'analisi dei consumi, dei bisogni, dei livelli di produzione necessari dei medicinali plasmaderivati e promozione del loro razionale ed appropriato utilizzo pubblicando il Rapporto ISTISAN 17/20 dal titolo "Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia. 2015".
- Nell'ambito della proroga della Convenzione con la Fondazione IRCCS Ca' Granda dell'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano relativa al "Programma di collaborazione a valenza umanitaria e scientifica per l'utilizzo razionale ed etico di Fattore VIII da plasma nazionale", il CNS ha proseguito l'attività di coordinamento dell'invio dei medicinali

plasmaderivati a titolo gratuito consentendo, nel corso del 2017, l'esportazione di ulteriori 1.944 flaconi destinati ai progetti in corso in India.

- Supporto allo sviluppo di SISTRA al fine di conseguire la definizione di uno o più tracciati standard di scambio di informazioni con la/e ditta/e di frazionamento del plasma per rilevare tutti i parametri richiesti dalla normativa vigente e relativamente al plasma consegnato e ai prodotti distribuiti e l'inserimento della programmazione della raccolta plasma e produzione di plasmaderivati prodotti in conto-lavorazione per l'anno di riferimento e monitoraggio trimestrale e annuale delle distribuzioni intraregionali.
- Ai fini dell'autosufficienza nazionale, ha promosso e supportato le attività delle nuove aggregazioni interregionali per la stipula delle convenzioni partecipando con un proprio rappresentante al Gruppo di Coordinamento del Raggruppamento Interregionale Plasma e Plasmaderivati (RIPP), avente la Regione Emilia Romagna come capofila, e all'Accordo Pla.Net, avente la Regione Toscana come capofila.
- Ai fini di un utilizzo etico e razionale dei medicinali plasmaderivati prodotti da plasma nazionale eccedenti il fabbisogno nazionale, nell'ambito di accordi/programmi/progetti a fini umanitari:
  - ha svolto un ruolo di coordinamento e monitoraggio fornito supporto tecnico;
  - ha fornito supporto tecnico per la programmazione, implementazione e monitoraggio degli interventi;
  - ha realizzato il lavoro preparatorio necessario alla stipula dell'Accordo Tecnico tra Centro nazionale sangue e Centro Ematologia di Yerevan, Armenia, nel contesto del primo meeting della Commissione Intergovernativa per la Cooperazione economica tra i due paesi, nella sede del Ministero degli Affari Esteri (07.06.17);
  - sono state espletate le procedure volte al rilascio della dichiarazione di conformità, di cui al Decreto del MS 12 aprile 2012 recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti", supportando l'esportazione di 6.076 flaconi di fattore VIII in Afghanistan, Serbia e Armenia e di 300 flaconi di fattore IX in Afghanistan;
- Ha supportato il progetto di comunicazione volto ad informare la cittadinanza in merito al Sistema nazionale di plasmaderivazione, alle modalità di donazione, ai meccanismi di produzione dei medicinali di plasmaderivati e ai livelli di consumo degli stessi, promosso in occasione dell'emanazione del Programma nazionale plasma e plasmaderivati (D.M. 2 dicembre 2016).

Nell'ambito delle attività previste dalla Legge, con particolare riferimento al D. M. 2 dicembre 2016 recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti", il CNS ha rilasciato ad AIFA:

- pareri tecnico-scientifici sulle istanze di importazione del sangue umano e dei suoi prodotti per gli aspetti di competenza relativi alla valutazione dei rischi associati all'origine, qualità e sicurezza del plasma, ex artt. 5 e 5 bis del D.M. 12 aprile 2012 "Disposizioni per l'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti";
- pareri tecnico-scientifici inerenti alle informazioni relative alla materia prima plasma di cui al Modulo 3 del dossier dei medicinali da plasma nazionale nonché sulle variazioni di tipo II, ex D.M. 12 aprile 2012 "Modalità transitorie per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale";
- pareri tecnico-scientifici *ad hoc* di tipo clinico e non clinico.

Tra le attività svolte, si confermano quelle assegnate al CNS dalla normativa vigente in relazione al monitoraggio della qualità del plasma inviato al frazionamento dai servizi trasfusionali, alla valutazione dello stato di implementazione delle Linee Guida prodotte dal CNS e alla gestione delle azioni correttive e preventive di eventi avversi gravi che coinvolgono

il plasma italiano e i suoi prodotti, in collaborazione con le altre Autorità competenti in materia di plasma e farmaci plasmaderivati.

#### *Settore sistemi informativi*

Il settore sistemi informativi del CNS, nell'ambito del coordinamento nazionale dei flussi informativi ha svolto le attività di raccolta, analisi, valutazione, elaborazione, diffusione e pubblicazione dei dati del sistema trasfusionale. Lo strumento di rilievo strategico utilizzato a tal fine è il sistema informativo dei servizi trasfusionali (SISTRA). Il SISTRA è stato istituito dal Decreto Ministeriale 21/12/2007, e offre una piattaforma *on-line* di monitoraggio e di supporto alle attività trasfusionali. Rappresenta anche lo strumento per la programmazione annuale della produzione di globuli rossi (GR) e del plasma da avviare all'industria farmaceutica di plasma-derivazione per la produzione di farmaci plasmaderivati da plasma nazionale, ed è basata sull'analisi delle informazioni trasmesse a SISTRA e sulle dinamiche delle attività produttive e assistenziali delle singole regioni. L'analisi di queste variazioni consente di realizzare il piano per l'autosufficienza regionale e nazionale e di governare lo scambio compensativo interregionale.

Nell'ambito dei compiti istituzionali del CNS, sulla base di SISTRA, è stato predisposto il Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2017 (art. 14 della legge 219 del 21 ottobre 2005), che conferma una consistente carenza di GR a carico di Sardegna e Lazio. Il fabbisogno compensativo delle regioni carenti ammonta complessivamente a circa 70.000 unità. La produzione aggiuntiva programmata in varie regioni, un costante monitoraggio del sistema, l'impegno al miglioramento continuo della qualità e dell'appropriatezza in alcuni ambiti strategici ed il coordinamento in rete esercitato dal CNS, hanno consentito, anche per l'anno 2017, la complessiva autosufficienza nazionale di GR. Le carenze previsionali risultano coperte da cessioni interregionali programmate mediante accordi convenzionali; inoltre, nella programmazione della produzione, si registrano più incisivi impegni a perseguire l'autosufficienza locale da parte delle realtà regionali dove oggi esistono importanti margini di miglioramento. L'analisi dei dati evidenzia la necessità dell'impegno delle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue e delle SRC, per le rispettive competenze, a ridurre la variabilità infra-annuale della raccolta del sangue e degli emocomponenti, a mantenere in equilibrio la chiamata dei donatori e a facilitare l'accesso ai ST e alle UdR territoriali, in particolare nella stagione estiva e nel primo trimestre di ogni anno, con interventi programmati ed incisivi. Per quanto riguarda l'invio di plasma alla lavorazione industriale per la produzione di medicinali plasmaderivati, la maggior parte delle regioni del centro-sud resta collocata al di sotto della media nazionale, con livelli di autosufficienza di medicinali plasmaderivati bassi o molto bassi. Per quanto concerne la domanda dei medicinali plasmaderivati, in relazione alle fonti informative disponibili (anni 2011-2014, Rapporti ISTISAN 16/7), si prevede un *trend* in decremento della domanda di albumina mentre sarà richiesta una forte attenzione alla domanda di immunoglobuline polivalenti per uso endovenoso, che potrebbe subire incrementi significativi anche a seguito di possibili nuove indicazioni cliniche approvate e *off-label*.

I dati di attività trasfusionali validati, relativi agli anni 2009-2016, sono stati presentati e discussi nelle sedi di confronto istituzionali e scientifiche e sono oggetto di pubblicazioni a cura del CNS. SISTRA è stato progressivamente ampliato con ulteriori sezioni ed è oggi in grado di fornire la maggior parte delle informazioni necessarie a produrre la documentazione indispensabile alle industrie di plasmaderivazione per la lavorazione del plasma (*Plasma Master File*).

È stata quotidianamente utilizzata la Bachecca nazionale. Nel corso del 2017 sono state richieste attraverso la bachecca 38.473 unità di globuli rossi, il 34% delle quali di gruppo ematico O Rh +. Solo le regioni Lombardia, PA di Bolzano, Emilia Romagna, Toscana, Umbria, Lazio,

Campania, Puglia e Sicilia hanno rendicontato le richieste evase attraverso la Bacheca (4.436 unità).

È stata utilizzata la sezione dedicata alle maxi emergenze, in particolare nel momento di criticità relativo all'epidemia da virus Chikungunya che si è verificata nel periodo dal 14 settembre all'8 novembre 2017 nel Lazio; in tale periodo, mediante il coordinamento esercitato dal CNS sulla rete delle Strutture regionali di coordinamento per le attività trasfusionali (SRC) sono state fornite alla predetta Regione 5.448 unità di GR dalle Regioni Campania, Emilia Romagna, Friuli Venezia Giulia, Liguria, Lombardia, Marche, Molise, Provincia Autonoma (PA) di Trento e PA di Bolzano, Puglia, Sicilia, Toscana, Umbria, Valle d'Aosta e Veneto, le altre regioni hanno incrementato la raccolta interna al fine di favorire la compensazione per la regione Lazio. L'esperienza è stata positiva in quanto tutte le strutture regionali di coordinamento per le attività trasfusionali avevano creato una scorta per le maxi emergenze. È emersa l'esigenza di un maggiore coordinamento con la protezione civile, con le associazioni di donatori volontari di sangue e con tutti i media.

Nel maggio del 2017 è stata prodotta la matrice economica per gli scambi interregionali relativi al 2016 nei tempi di legge e trasmessa ai coordinatori regionali in attesa della definizione del testo unico per la mobilità sanitaria, pubblicato di recente. In particolare sono stati scambiati fra le regioni 68.518 emocomponenti corrispondenti ad un valore economico di 11.471.467 euro. Tutti gli scambi di emocomponenti effettuati nel 2016 sono stati gestiti in SISTRA.

Anche nel 2017, in SISTRA sono stati gestiti programmi di VEQ per i marcatori di qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti.

Il sistema SISTRA-ITCBN ha permesso, anche nel 2017, di raccogliere, elaborare e gestire informazioni e dati riguardanti le 19 Banche di Cordone Ombelicale pubbliche presenti sul territorio italiano. In particolare le informazioni sono relative a: anagrafiche delle Banche e dei Centri Raccolta e dati di attività relativi alla raccolta, conservazione e distribuzione delle unità donazionali ad uso solidaristico, dedicato e autologo.

Il 28 novembre 2017 è stato organizzato nell'aula Pocchiari dell'Istituto Superiore di Sanità il "IV Corso per i referenti SISTRA".

#### *Settore comunicazione*

##### *Attività progettuali:*

- Coordinamento delle attività di comunicazione e *dissemination* per Transpose - *TRANSfusion and transplantation: PrOtection and SElection of donors*, progetto cofinanziato dalla Commissione Europea che mira all'armonizzazione delle politiche europee di selezione e protezione del donatore di sostanze di origine umana, mantenendo adeguati livelli di salute, sicurezza e protezione del ricevente con la partecipazione di 24 enti provenienti da 16 Stati dell'UE. Il settore ha curato nel 2017 la realizzazione del sito dedicato ([www.transposeproject.eu](http://www.transposeproject.eu)) e del *leaflet* di presentazione del progetto.
- Ideazione e attuazione del percorso formativo per studenti delle scuole superiori "E tu hai buon sangue? Azione di informazione e sensibilizzazione verso la donazione di sangue e i corretti stili di vita". Progetto inserito nell'ambito delle attività di Alternanza Scuola-Lavoro offerte dall'Istituto Superiore di Sanità. Il percorso si è sviluppato in sette giorni di incontri e attività per un gruppo di alunni delle scuole di Roma e si è concluso con la realizzazione di un video che affrontava il tema della disinformazione sulle pratiche della donazione di sangue.

##### *Organizzazione iniziative scientifiche e culturali (workshop, seminari, convegni):*

- Progettazione grafica di brochure e locandine per i seguenti eventi formativi e scientifici: "Sistema sangue e maxi-emergenze. Una rete in rete per risposte immediate", 02/02/2017; "Virus dell'epatite E (HEV) e sicurezza delle sostanze biologiche di origine umana

(SoHO)", 04/04/2017; "La valutazione della legislazione UE sul sangue: la road map italiana", 27/06/2017; "Il trasporto delle unità di sangue intero, degli emocomponenti e dei campioni biologici dalle sedi di raccolta ai poli di lavorazione e qualificazione biologica", 24/10/2017; "Anaerobic storage of red blood cells for transfusion", 08/11/2017.

- Organizzazione di un corso per giornalisti su "Donazione sangue e cellule staminali" con CNT e ISS.
- Coordinamento e partecipazione alle attività dello stand del Centro Nazionale Sangue nella Notte Europea dei Ricercatori 2017 organizzata dall'Istituto Superiore di Sanità in data 29/09/2017.

Organizzazione conferenze stampa:

- Conferenza stampa di presentazione della settimana nazionale per la donazione del midollo osseo e cellule staminali emopoietiche "Match it now", Palazzo delle federazioni sportive italiane, viale Tiziano, Roma, 07/09/2017 in collaborazione con Centro Nazionale Trapianti, IBMDR, ADMO, ADOCES, con il patrocinio del Ministero della salute e del CONI.

Redazione di comunicati stampa:

- "Carenza sangue per maltempo e picco influenzale", 11/01/2017.
- In maxi emergenze boom donazioni sangue, ma serve più coordinamento. Per sisma Amatrice e scontro treni oltre 15mila unità raccolte, 02/02/2017.
- Malattie rare: decine migliaia pazienti salvati da sangue e plasma. Nel 2016, 800mila chili di plasma donato per farmaci; oltre 10% sangue per talassemie, 28/02/2017.
- In Italia quasi una persona su dieci ha avuto l'Epatite E. Infezione asintomatica nel 90% dei casi, trasmissione prevalente via alimenti, 04/04/2017.
- Il 10% del sangue donato usato per talassemie, al via registro nazionale. In G.U. il DPCM che lo istituisce, fondamentale per gestione pazienti, 16/05/2017.
- Il sistema sangue italiano 'tiene', ma inizia a dare qualche segnale di logoramento, a partire da un calo dei donatori, 19/05/2017.
- Nota stampa CIVIS e CNS del 26 maggio 2017 su locandina Gr.I.Me.S di Casapound, 26/05/2017.
- Sistema Sangue, al via collaborazione Italia-Armenia. Primo passo donazione 790mila unità di fattori coagulazione per pazienti armeni, 07/06/2017.
- Marche, raccolta per talassemici Sicilia e Sardegna, 21/07/2017.
- Ok da Stato-Regioni a Programma Autosufficienza, 25/07/2017.
- Da due mesi carenze sangue, 30/07/2017.
- Sisma Ischia: nessuna emergenza sangue. Solidarietà del Sistema trasfusionale alle popolazioni colpite, 22/08/2017.
- Chikungunya, riprende la raccolta sangue nella Asl Roma 2 Con le nuove misure finisce fase emergenza, da Regioni 6400 sacche, 17/08/2017.
- Regioni, serve più omogeneità, 25/08/2017.
- Dal 2013 27 mln di unità di plasmaderivati donati, 21/11/2017.
- Il Sistema Sangue resiste alle emergenze, ma alcune Regioni indietro, 04/12/2017.

Progetti e campagne di comunicazione e informazione:

- Aggiornamento, revisione e gestione contenuti del sito web [www.centronazionale sangue.it](http://www.centronazionale sangue.it) e dei canali social (Facebook, Twitter e Youtube).
- Implementazione della pagina web [www.italiaplasma.it](http://www.italiaplasma.it) dedicata al sistema italiano "plasma e plasmaderivati": spazio generale di informazione legato a tutti gli aspetti della raccolta, lavorazione e utilizzo di plasma, rivolta ad un target diversificato e strutturata in

diverse sezioni con contenuti video, testo e infografiche. Disponibile versione in lingua inglese per la fruizione dei contenuti a livello internazionale.

- Ideazione e produzione del filmato divulgativo “La corretta pratica per la terapia trasfusionale”, indirizzato principalmente ad operatori sanitari, pazienti, Associazioni e Federazioni di donatori di sangue e Società Scientifiche, allo scopo di fornire indicazioni chiare e precise sulle procedure da osservare nel processo trasfusionale, applicando i principi del *Patient Blood Management*.
- Realizzazione e coordinamento nazionale, in collaborazione Centro Nazionale Trapianti, della campagna di comunicazione “*Match it now*” settimana nazionale per la donazione del midollo osseo e cellule staminali emopoietiche coordinata dai due Centri che si è svolta dal 16 al 23 settembre 2017. L’evento, patrocinato dal Ministero della Salute e dal CONI, è stato promosso dall’Istituto Superiore di Sanità, dal Centro Nazionale Trapianti, dal Centro Nazionale Sangue, dal Registro IBMDR e dalle federazioni ADMO e ADOCES, all’interno della più ampia cornice della giornata mondiale del donatore di midollo osseo, che si celebra in tutto il mondo il 17 settembre. Nel corso della settimana di “*Match it now*” si sono alternate su tutto il territorio italiano eventi, manifestazioni e iniziative con l’obiettivo di informare correttamente i cittadini sulla donazione delle cellule staminali emopoietiche e di consentire l’arruolamento di nuovi donatori. Le piazze italiane sono state animate dai volontari delle associazioni di settore, affiancati da medici e personale sanitario.

## Centro Nazionale Trapianti

Centro Nazionale per i Trapianti (CNT), istituito dalla Legge 1 aprile 1999 n. 91, art. 8, è organo preposto al coordinamento della rete nazionale trapianti di cui si avvalgono Ministero della salute, Regioni e province autonome, svolge le seguenti funzioni istituzionali: Controllo, monitoraggio e sorveglianza, attraverso il SIT, sulle donazioni, sui trapianti e sulle liste di attesa; definizione di linee guida e di protocolli operativi per gli operatori della rete; controllo e sorveglianza sui processi di qualità e sicurezza dei settori organi, tessuti e cellule; assegnazione degli organi su programmi nazionali ed eccedenze di organi nelle singole regioni; definizione dei parametri per la verifica della qualità e del risultato delle strutture per i trapianti; promozione e coordinamento dei rapporti con le istituzioni estere del settore; controllo dello scambio di organi con gli stati membri e paesi Terzi; gestione di registri di patologia e di sorveglianza quale il registro nazionale dei donatori di gameti per la procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo. Il Centro è composto a norma dell'art. 8, comma 2, L. 91/99 dal Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con la funzione di Presidente, dal Direttore Generale del Centro e dai rappresentanti dei Centri Regionali (CRT) di riferimento per i trapianti designati dalla conferenza Stato-Regioni. Per adempiere alle proprie funzioni, il CNT si avvale di una struttura operativa articolata in una Direzione generale cui afferiscono uffici e settori di Staff e due *Aree: Direzione Sanitaria e Direzione Amministrativa*.

Afferiscono alla *Direzione generale* i seguenti uffici di staff:

*Segreteria direzionale*: supporta il Direttore Generale nel coordinamento delle sue attività.

*Segreteria tecnica*: fornisce supporto all'istruttoria degli atti tecnici (documenti, linee guida, protocolli operativi, ecc.) e al coordinamento delle attività tecniche scaturenti dalle decisioni degli organi collegiali (CNT e Consulta tecnica permanente).

*Settore progetti e relazioni internazionali*: promuove e gestisce i progetti internazionali del Centro, nonché le relazioni internazionali e gli accordi di cooperazione sanitaria.

*Settore sistema informativo, analisi statistiche e sistema informatico CNT*: Provvede al graduale processo di informatizzazione della Rete Nazionale Trapianti attraverso:(i) l'analisi, lo sviluppo e la gestione del Sistema Informativo Trapianti (SIT) di cui all'art. 7, comma 2 legge 91/99; (ii) l'analisi, lo sviluppo, la gestione di sistemi funzionali allo svolgimento dei compiti assegnati al CNT dalle norme e dai protocolli operativi; (iii) il supporto tecnico agli operatori del Sistema Informativo Trapianti della Rete Nazionale Trapianti. Il settore si occupa inoltre, della cura della raccolta dati, del data management e della produzione di reportistica di supporto agli aspetti decisionali della rete, attraverso la gestione di un sistema dedicato di data warehousing. È responsabile dell'esecuzione delle analisi statistiche dei dati raccolti dal SIT, inclusa la valutazione degli esiti dei trapianti annualmente pubblicata sulle pagine del Ministero della Salute, e di ogni altra indagine o elaborazione condotta al CNT, inclusi i progetti finanziati. Afferisce al settore anche l'attività di supporto ai servizi informatici del CNT.

Afferiscono alla *Direzione sanitaria* i seguenti settori di attività:

*Settore trapianto di organi solidi*: monitora le attività di procurement di organi; sorveglianza dei programmi di trapianto; aggiornamento periodico di linee guida e protocolli operativi; coordinamento nazionale delle attività di donazione e trapianto; verifiche ispettive di sorveglianza delle strutture e processi di audit; monitoraggio dei programmi sperimentali e delle procedure di sicurezza; relazioni clinico-assistenziali con i pazienti;

*Settore coordinamento nazionale operativo* di gestione e allocazione attività di donazione e trapianto a livello nazionale ed estero: il CNT Operativo si occupa h 24 dell'allocazione degli organi a livello nazionale secondo i seguenti protocolli: Urgenze, Pediatrico, Iperimmuni, Restituzioni ed Anticipi. Gestisce inoltre i programmi di macro-area, quali le Eccedenze e gli Anticipi di Fegato MELD = 30, e lo scambio degli organi da e verso l'estero.

*Settore donazione, banking e trapianto di tessuti e cellule:* si occupa, tenuto conto delle competenze al CNT riconosciute dalla Legge 91/1999, dal D.Lgs191/2007 dal D.lgs 16/2010 nonché dalla Legge 190/2014, del coordinamento e della vigilanza sull'attività di raccolta, banking e distribuzione di tessuti e cellule in Italia (banche dei tessuti, centri Procreazione medicalmente assistita, centri trapianto di cellule staminali ematopoietiche), compresa la biovigilanza in caso di eventi e reazioni avverse gravi e dei programmi di audit agli istituti dei tessuti e la raccolta ed elaborazione dei dati di attività di tessuti e cse; predispone la pareristica di settore. Gestione del registro nazionale donatori di cellule riproduttive

Afferiscono alla *Direzione Amministrativa* i seguenti settori di attività:

*Amministrazione:* attività inerenti la gestione delle risorse umane; contratti, convenzioni e acquisti in economia; contabilità e controllo di gestione; supporto amministrativo ai progetti; gestione affari giuridici e legislativi; gestione affari generali e organizzazione; segreteria generale; funzione di relazione e coordinamento con le Regioni per la gestione di fondi finalizzati a programmi della rete trapiantologica; relazione con le regioni per procedure di autorizzazione dei centri;

*Comunicazione:* collaborazione con il Ministero della salute nella promozione delle campagne istituzionali di comunicazione e sensibilizzazione previste dalla legge 91/99; promozione delle relazioni istituzionali e della comunicazione istituzionale interna ed esterna del CNT; collaborazione con i Centri Regionali Trapianti e le Regioni per il coordinamento e l'armonizzazione delle attività e degli obiettivi di comunicazione promossi dalle regioni in materia di donazione e trapianto di organi tessuti e cellule; coordinamento della comunicazione nazionale di crisi,

*Formazione:* coordinamento e sviluppo del piano annuale di formazione nazionale dedicato alle figure professionali del settore; collaborazione con le Regioni per l'individuazione della domanda e dell'offerta formativa e per l'armonizzazione dei programmi formativi di settore; collaborazione con le organizzazioni e le società scientifiche europee e internazionali competenti per materia.

## **Resoconto attività 2017**

*Obiettivo: Incremento donatori e trapianto organi, tessuti e cellule*

Nel corso del 2017 il CNT, grazie alla sinergia con la rete nazionale trapianti e con il Ministero della salute, ha predisposto il documento "Piano nazionale della donazione" assunto dalla Conferenza stato regione del 14 dicembre 2017. Il piano rappresenta un importante traguardo strategico in quanto richiede che le regioni adottino modelli organizzativi capaci di rendere maggiormente efficienti le strutture sanitarie nelle procedure di individuazione del donatore, nelle tecniche di mantenimento dell'organo (perfusioni) e nell'utilizzo di donatori a cuore fermo (donatori DCD). Il CNT ha coordinato le attività concernenti il programma di trapianto di rene da donatore vivente, promuovendo la sensibilizzazione dei pazienti e dei cittadini il programma di trapianto presso i centri dialisi, coordinando un gruppo di esperti per la definizione di un protocollo specifico per il trapianto in modalità crociata (c.d. Cross over) sia nazionale che internazionale. Con riferimento alla donazione di CSE, il CNT ha condotto campagne di sensibilizzazione insieme alle principali associazioni di donatori.

*Obiettivo: Promozione qualità e sicurezza*

Il CNT ha coordinato un tavolo di esperti della rete trapiantologica nonché tecnici dell'ISS per la definizione dei requisiti organizzativi, tecnico e strutturali dei centri per i trapianti, dei criteri per il rilascio e il rinnovo delle autorizzazioni da parte delle regioni, e la definizione degli standard di qualità dei centri. Il documento assunto in accordo conferenza stato regioni il 24

gennaio 2018 impegna le regioni ad assumere un percorso di adeguamento strutturale ed organizzativo dei centri, capace di garantire il percorso del paziente dal momento dell'iscrizione in lista sino alle fasi di follow up. Il CNT ha coordinato un gruppo di esperti per la definizione dei requisiti minimi organizzativi, tecnici e strutturali degli Istituti dei tessuti dedicati alle CSE nonché ai tessuti. Nel corso del 2017 si è inoltre concluso il percorso di definizione dei flussi informativi dedicati a organi, tessuti e cellule che compongono il sistema informativo trapianti così come è stata definita la struttura e l'impianto del registro nazionale dei donatori di gameti per la procreazione medicalmente assistita di tipo eterologo. Il decreto è al momento al vaglio del consiglio di stato. Il centro nazionale trapianti ha inoltre condotto le attività di audit dei centri trapianto e degli istituti dei tessuti (banche dei tessuti, centri PMA; centri CSE). Il CNT è stato impegnato anche dal punto di vista delle relazioni e progetti internazionali attraverso il progetto Notify, ARTHIQS, VISTART, EUROGTPII, prog SARE.

*Obiettivo: Gestione rete trapiantologica*

Il centro nazionale trapianti, attraverso il coordinamento operativo ha coordinato le attività di donazione, allocazione e trasporto degli organi con riferimento ai programmi nazionali trapianti, allo scambio di organi con i paesi dell'unione e con i paesi terzi, e le urgenze nazionali. Si segnala che i dati di attività della rete trapiantologica nel 2017 evidenziano un notevole incremento delle attività di trapianto anche grazie al coordinamento del centro nazionale trapianti. Nel corso del 2017 sono stati aggiornati e definiti i nuovi protocolli per le attività di trapianto. Hanno inoltre concorso alle attività di gestione della rete trapiantologica la partecipazione alla Azione congiunta: facilitating the Authorisation of Preparation Processes for blood, tissues and cells (GAPP); mantenimento del Portale Internazionale FOEDUS.

*Obiettivo: Formazione degli operatori e Comunicazione*

Nel corso del 2017 il centro nazionale trapianti ha organizzato corsi per gli operatori della rete nazionale secondo il piano della formazione nazionale approvato dalla consulta nazionale permanente per il 2017. Ha inoltre promosso e sostenuto la formazione delle regioni fornendo i pacchetti formativi dedicati alle tematiche considerate strategiche per il potenziamento della qualità e sicurezza del sistema. Con riferimento alle iniziative di comunicazione ed informazione, il Centro nazionale trapianti ha collaborato con il Ministero della salute nella realizzazione della campagna annuale dedicata alla donazione e trapianto di organi. Il CNT ha ulteriormente implementato le attività della campagna "Diamo il meglio di noi", che comprende iniziative e modalità dedicate sia ad un pubblico generalista che al coinvolgimento di grandi organizzazioni (associazioni, volontariato, istituzioni, enti pubblici o privati e aziende); "Una scelta in comune", ossia il progetto per la registrazione della volontà presso le anagrafi comunali, che nei prossimi tre anni dovrà seguire il piano di dispiegamento della Carta di identità elettronica, con iniziative di informazione della popolazione e formazione degli ufficiali di anagrafe.

*Obiettivo: progetti di ricerca.*

Nel corso del 2017 è stato portato avanti lo Studio in tema di infezioni da germi multi resistenti nei pazienti trapiantati di fegato e polmone avviato nel 2016. I dati dello studio sono stati oggetto di un articolo che avrà pubblicazione nel corso del 2018.

## Centro di riferimento medicina di genere

La Medicina di Genere rappresenta una nuova dimensione trasversale a tutte le specialità della medicina che tiene conto delle differenze biologiche e socio-culturali esistenti tra uomini e donne in tutte le fasi della vita, fin dall'età pediatrica. Il Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, unico in Europa, promuove e coordina lo studio delle differenze di genere e della loro influenza sullo stato di salute e di malattia nonché lo sviluppo di strategie di prevenzione mirate. Svolge attività di ricerca di base e traslazionale e coordina attività divulgative e di formazione professionale, relativamente agli ambiti di competenza. Infine, propone l'adozione di politiche atte allo sviluppo di nuove strategie sanitarie che tengano conto delle differenze di genere.

Nonostante i notevoli progressi fatti dalla medicina negli ultimi decenni, in pochissimi casi si è tenuto conto del sesso e/o del genere nella ricerca biomedica di base, preclinica e clinica. Numerosi studi epidemiologici indicano l'esistenza di differenze significative tra uomini e donne, anche in relazione all'età, negli stili di vita, nonché nell'incidenza, sintomatologia, prognosi di alcune malattie trasmissibili e di quelle non trasmissibili, e nella risposta alle terapie; tuttavia i meccanismi alla base di tali differenze sono ancora poco noti. Il Centro MEGE si prefigge tre obiettivi principali: i) promuovere la ricerca sui meccanismi fisiopatologici responsabili delle differenze di sesso e genere e sugli effetti dello stile di vita e dell'ambiente sulla salute dell'uomo e della donna; ii) sviluppare attività formative e divulgative dedicate alla diffusione della Medicina genere-specifica; e iii) coordinare la Rete dei centri italiani che si occupano di Medicina di Genere ed ampliarla a livello europeo. Il Centro si propone, infatti, di promuovere e coordinare lo studio delle differenze di genere in quelle patologie che richiedono un percorso clinico diversificato per sesso. La recente approvazione del cosiddetto DDL Lorenzin (G.U. n. 25 31 gennaio 2018) rappresenta un punto fermo nella necessità di includere una corretta valutazione del genere nella sperimentazione clinica dei farmaci e nell'applicazione e diffusione della medicina di genere nel Sistema Sanitario Nazionale. In ottemperanza alla legge, il Centro di Medicina di Genere sarà coinvolto direttamente nel piano di diffusione della medicina di genere attraverso la costruzione di un Osservatorio dedicato, nel quale siano coinvolti referenti per tutte le Regioni. Infine, il Centro potrà dare un contributo all'elaborazione di nuove linee guida per una sperimentazione clinica dei medicinali che tenga conto delle differenze di genere.

Il Centro MEGE comprende i Reparti di Fisiopatologia genere-specifica e di Prevenzione e salute di genere, caratterizzati dalle competenze necessarie a sviluppare gli innumerevoli aspetti della medicina genere-specifica. Nonostante le difficoltà logistiche, dovute alla diversa dislocazione del personale, c'è una grande voglia di collaborare e sviluppare nuovi progetti condivisi all'interno del Centro e con altre strutture ISS. In totale afferiscono al Centro 57 unità di personale, equamente suddivise tra i due reparti. Entrambi i reparti svolgono attività di Ricerca scientifica e istituzionale, nonché attività di comunicazione, divulgazione e formazione relative alla Terza missione e si articolano ciascuno in 4 unità funzionali, ciascuna con proprie specificità e competenze, ma complementari e coordinate. Al momento i progetti di ricerca scientifica sostenuti da finanziamenti sono 18.

Il Centro, in base alle competenze presenti, svolge una serie di compiti quali il rilascio di pareri sull'ammissibilità alla sperimentazione clinica ai sensi del DPR 439/2001, del D.lvo 211/2003 e D.lvo 200/2007, sull'autorizzazione in deroga per la sperimentazione animale ai sensi dell'articolo 31 comma 3 e 33, comma 2 del D.Lgs n. 26/2014, e risponde ad interrogazioni parlamentari. Inoltre, il personale del Centro partecipa a gruppi di lavoro sulla medicina di genere di numerose società scientifiche (ad es. FADOI, SIR, SIGR, SIP), alla

stesura di linee guida, a commissioni e comitati nazionali e internazionali, nonché al Tavolo AIFA ed alla commissione FNOMCeO sulla Medicina di Genere.

Infine, il personale del Centro MEGE ha partecipato allo sviluppo e collaborerà ai progetti condivisi dalle Strutture Interdipartimentali di Missione Temporanea: “Nanotecnologie, impatto sulla salute e sull’ambiente”, “Salute dell’infanzia e inquinamento ambientale”, “Malattie rare senza diagnosi”, “Demenze”.

Inoltre, poiché il concetto di medicina di genere è stato spesso trascurato o travisato, un grande impegno è indirizzato verso la divulgazione scientifica tramite opuscoli didattici e produzioni video diffusi sia in modo tradizionale che attraverso la stampa e i social media. Da segnalare inoltre il ruolo di coordinamento del Centro nello sviluppo del progetto “ISSalute”, un portale finalizzato alla divulgazione di conoscenze ed evidenze scientifiche a tutti i cittadini per permettere scelte consapevoli e adeguate alla tutela della loro salute. Numerose unità di personale afferenti al Reparto partecipano quali membri o collaboratori al Comitato Scientifico e al Comitato redazionale del Portale ISSalute. Infine, il Centro coordina la pubblicazione trimestrale di una Newsletter a diffusione nazionale sulla Medicina di Genere. Infine, per inserire correttamente il tema della medicina di genere nel Piano Socio Sanitario Regionale, il Centro MEGE promuove informazione e formazione attraverso corsi di aggiornamento e percorsi formativi, innovativi e multidisciplinari, al fine di rendere applicativi i concetti della medicina di precisione e di genere in ambito sanitario.

## **Resoconto attività 2017**

L’attività di ricerca del Centro nel 2017 è stata dedicata allo studio i) del sistema cardiovascolare, ii) delle malattie oncologiche, iii) del sistema immunitario, con particolare riferimento alle malattie infettive e alla patologie autoimmuni, iv) di marcatori diagnostici e prognostici sesso-specifici.

La ricerca scientifica di base e transazionale ha rappresentato una quota significativa dell’attività del reparto.

I principali obiettivi progettuali in corso sono stati rappresentati da:

- lo studio delle differenze genere-specifiche attraverso ricerca di base e traslazionale, in particolare in quelle patologie per le quali siano note le differenze epidemiologiche, ma non le basi genetico-molecolari (ad es. malattie del sistema cardiovascolare, patologie oncologiche, malattie autoimmuni, malattie infettive virali e batteriche);
- la rivalutazione delle raccolte di dati epidemiologici e l’opportuna stratificazione per sesso, per ottenere informazioni sull’evoluzione delle malattie, sulla morbilità e mortalità della popolazione in un’ottica di genere;
- l’identificazione di biomarcatori genere-specifici con valore diagnostico, prognostico e predittivo;
- l’analisi delle differenze di genere nella suscettibilità, decorso e outcome delle malattie infettive, inclusa la raccolta dati ed analisi delle differenze fra i sessi nella risposta alle vaccinazioni.

In particolare i progetti sono stati focalizzati su:

- la valutazione degli effetti dei beta-bloccanti sulla perfusione tissutale e sulla neoangiogenesi;
- lo studio dei processi molecolari e biologici sottesi alla cachessia e alla cardiotossicità indotta sia dalla malattia neoplastica che dalla chemioterapia antitumorale;
- lo studio del possibile utilizzo del macchinario biochimico autofagico come bersaglio terapeutico;

- il ruolo delle desaturasi nella modulazione del microambiente e nella progressione tumorale
- lo studio del ruolo funzionale di esosomi/microvescicole nel sarcoma di Ewing;
- lo studio dei meccanismi patogenetici nelle malattie autoimmuni e nei tumori con particolare attenzione alle differenze di genere;
- lo studio del ruolo degli estrogeni e/o degli autoanticorpi specifici per i recettori degli estrogeni nella modulazione della risposta immune e nella patogenesi di malattie autoimmuni e tumori;
- lo studio di espressione e funzione di microRNA: i) ruolo genere-specifico di microRNA localizzati sul cromosoma X; ii) analisi in pazienti affetti da artrite reumatoide;
- lo studio delle differenze di genere nelle infezioni e nella risposta alle vaccinazioni;
- la valutazione in vivo della risposta immunitaria cellulo-mediata indotta da esosomi ingegnerizzati con antigeni virali e potenziale impiego come vaccini;
- l'identificazione di biomarcatori solubili e cellulari correlati con la progressione delle lesioni vascolari nell'arterite di Takayasu;
- la valutazione di effetti farmacologici sulle piastrine e individuazione di valori "soglia" predittivi legati alla piastrinosi;
- l'analisi dell'associazione tra biomarcatori, genotipo e gravità in pazienti affetti da patologie da accumulo di ferro.

Il Centro ha affrontato la tematica della prevenzione e della salvaguardia della salute coniugando attività di comunicazione, informazione, formazione e divulgazione con attività di ricerca di base e traslazionale nelle aree specifiche sotto riportate volte a definire strategie di prevenzione mirate e diversificate per genere che possano garantire il miglior risultato.

L'attività del Centro si è incentrata su 4 unità funzionali così suddivise: i) stili di vita, nutrizione e patologie, ii) immunoregolazione e meccanismi di patogenesi, iii) tossicologia e iv) comunicazione e portale ISSalute.

Obiettivi principali sono stati:

- la valutazione delle differenze di sesso/genere nella risposta allo stile di vita rilevanti per lo sviluppo/prevenzione di malattie cronico-degenerative caratterizzate da infiammazione incluso il cancro;
- la definizione delle modalità e dei tempi con i quali le differenze di genere influiscono sullo stile di vita;
- lo sviluppo di programmi di educazione alimentare e nutrizionale indirizzati agli studenti di scuola primaria e secondaria di primo grado e alle loro famiglie;
- lo sviluppo del progetto 'Portale ISSALUTE finalizzato alla divulgazione di conoscenze ed evidenze scientifiche a tutti i cittadini per permettere scelte consapevoli ed adeguate alla tutela della loro salute;
- attività di informazione sulle tematiche inerenti le differenze di genere attraverso la pubblicazione di una newsletter;
- lo svolgimento di attività di formazione sulle problematiche genere- e sesso-specifiche indirizzate a operatori sanitari, medici, cittadini;
- la valutazione dell'esposizione ai plasticizzanti bisfenolo A e ftalati in: i) un modello murino in fase juvenile, ii) coppie madri-bambino (maschi e femmine) della popolazione generale italiana;
- lo studio degli effetti tossici, genotossici e riproduttivi sesso-specifici in seguito ad esposizione a: i) micotossine emergenti in modello murino, ii) nanoparticelle di argento;
- lo studio sistematico di nanomateriali utilizzati come nanocarriers potenzialmente presenti negli alimenti;

- studio del cross-talk tra adipociti e cellule del sistema immunitario e/o epitelio intestinale nella patogenesi del tumore del colon-retto;
- caratterizzazione del profilo trascrizionale e secretorio del tessuto adiposo e del profilo immunologico in condizioni di obesità e di tumore del colon-retto;
- studio del ruolo dell'epitelio intestinale nell'omeostasi del sistema immunitario.

## Centro di riferimento scienze comportamentali e salute mentale

Nel Centro di riferimento per le Scienze Comportamentali e Salute Mentale la ricerca preclinica ad alto valore traslazionale (impiego di modelli sperimentali, studio dell'eziopatogenesi dei disturbi del comportamento e delle malattie psichiatriche, validazione di biomarcatori) si coniuga con la ricerca clinico-epidemiologica (accesso a grandi coorti di popolazione, a banche di dati e campioni biologici, rilevazioni dello stato dei servizi).

L'obiettivo finale è quello di contribuire a migliorare la salute mentale delle persone nelle diverse fasi della vita attraverso la sinergia tra ricerca sperimentale e ricerca applicata, finalizzate a studiare i correlati biologici e psicosociali di specifici disturbi mentali e della sfera comportamentale, di progettare e valutare modelli di prevenzione, trattamento e promozione della salute mentale da adottare nella pratica dei servizi e nella comunità.

Il Centro Scienze Comportamentali e Salute Mentale si articola in attività di ricerca sia preclinica (nei settori della psicobiologia, neuroendocrinologia e psico-neuroimmunologia) che clinica ed epidemiologica tra loro profondamente connesse. I temi principali di ricerca includono:

- la valutazione degli effetti di fattori ambientali di interesse sociosanitario e delle interazioni gene/ambiente sullo sviluppo cognitivo ed emotivo utilizzando modelli in vivo di disturbi del neurosviluppo e di tossicologia e teratologia comportamentale;
- l'individuazione delle basi biologiche del disturbo depressivo maggiore e dei relativi trattamenti farmacologici in modelli sperimentali;
- lo studio della vulnerabilità e resilienza allo stress per l'identificazione dei fattori di rischio sia genetici che ambientali nei disturbi psichiatrici, nelle patologie comuni e nei processi di invecchiamento;
- la messa a punto di modelli in vivo di disturbi del neurosviluppo umano (autismo, ADHD, sindrome di Rett, sindromi ticcose), mirati allo studio della loro eziopatogenesi e alla identificazione di possibili target terapeutici;
- le indagini sui determinanti genetici, ambientali e biopsicosociali del comportamento, attraverso studi longitudinali (es. coorti di nascita) e gemellari (che implicano la gestione complessa del Registro Nazionale Gemelli);
- l'integrazione dei dati di esposizione con dati molecolari ed epigenetici per individuare i meccanismi eziopatogenetici ambientali (tra cui stress, fattori socio-economici, esposizione a sostanze neurotossiche) e/o genetici alla base dello sviluppo cognitivo ed emotivo e della sofferenza psichica;
- gli studi sui rapporti tra salute mentale e salute fisica, per valutare la relazione tra benessere psicofisico e patologie, e definire il ruolo dei fattori genetici e ambientali alla base delle associazioni osservate;
- lo studio dei contesti e comportamenti sociali e dell'empatia associati alla resilienza, al benessere psicologico e alla soddisfazione di vita;
- lo sviluppo, anche mediante sperimentazioni cliniche, di pratiche diagnostiche e terapie innovative con particolare riferimento agli approcci psicoterapeutici e riabilitativi e alla loro integrazione con il trattamento farmacologico.; lo sviluppo e validazione di strumenti di valutazione psicopatologica e l'analisi degli aspetti inter-soggettivi della diagnosi psichiatrica;
- la valutazione dell'adattamento individuale alle condizioni di vita estreme mediante l'analisi di campioni biologici di soggetti umani.

Le attività di ricerca istituzionale del Centro nel suo complesso sono strettamente connesse alla promozione e alla prevenzione dei fattori di rischio per la salute mentale e il benessere psicofisico della popolazione italiana, attraverso:

- la gestione di strumenti di indagine sui fattori di vulnerabilità, resilienza ed eziopatogenici quali il Registro Nazionale Gemelli e la Banca Biologica la validazione di pratiche diagnostiche e terapeutiche innovative con particolare riferimento agli approcci psicoterapeutici e riabilitativi in patologie quali i disturbi dello spettro autistico, la depressione e la schizofrenia, anche in comorbidità con problematiche neurologiche nell'età evolutiva, nell'adulto e nell'anziano;
- l'elaborazione di pareri su richiesta del Ministero della Salute, del Ministero dell'Università e Ricerca, e dalla Presidenza del Consiglio su tematiche connesse alla salute mentale e al benessere psicofisico, e le attività di consulenza per gli stessi Ministeri (Tavolo tecnico sulla psicologia al servizio del sistema scolastico istituito presso il MIUR che al Tavolo di lavoro del Ministero della Salute sui disturbi neuropsichiatrici e neuropsichici dell'infanzia e dell'adolescenza) e per Istituzioni sia nazionali che internazionali (AIFA, OECD, EFSA) attraverso interventi a specifici gruppi di lavoro;
- valutazioni tecnico-scientifiche dei progetti di ricerca che prevedono l'utilizzo di animali da laboratorio sulla base della specifica esperienza nel settore dei modelli di patologie comportamentali e psichiatriche.

Nell'ambito delle attività di Terza Missione il Centro collabora attivamente allo sviluppo del Portale della Conoscenza ISS, attraverso la partecipazione al Comitato Scientifico (di redazione) e alla Task Force per la selezione notizie ANSA/ISS, contribuendo alla revisione delle voci relative a patologie psichiatriche. Inoltre, partecipa al Comitato Scientifico dell'Istituto dell'Enciclopedia Italiana "Giovanni Treccani", il cui portale sarà coniugato in forma sinergica con il portale della conoscenza ISS.

## **Resoconto attività 2017**

### *Ricerca Scientifica:*

Interazione tra stress psicologico e stress ossidativo e al consumo di diete a base di sostanze naturali ad azione antiossidante (nutraceutici) come fattore protettivo in modelli animali di invecchiamento (Progetto Aging with Elegans).

Validazione preclinica di agenti terapeutici in modelli animali di ADHD e OCD.

Effetti dell'allattamento artificiale sullo sviluppo cognitivo individuale in modelli preclinici, con riferimento al ruolo di oligosaccaridi specifici del latte.

Basi biologiche del disturbo depressivo maggiore; studio di dati di coorte relativi all'efficacia di antidepressivi.

Modelli in vivo di disturbi del neurosviluppo e di tossicologia e teratologia comportamentale: valutazione effetti neurocomportamentali dell'esposizione in gravidanza a metalli e farmaci antiepilettici, studio di modelli animali di sindromi ticcose e sindrome di Rett.

Studi su coorti di nascita (progetto Piccolipiù, MUBICOS, HEALS) per identificare fattori di rischio in gravidanza e nei primi anni di vita, associati allo sviluppo neurologico e allo stato di salute del bambino.

Studio su aspetti psicosociali dell'epilessia con rete di degli IRCCS di Neurologia e Psichiatria.

Studio FABIA (FAMILY Burden in INFANTILE Autism) sul carico familiare nell'autismo.

Progetto di ricerca sulla valutazione multidimensionale del paziente psichiatrico in collaborazione con il Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma.

Studio sull'interazione tra fattori genetici ed eventi psico-sociali stressanti nell'insorgenza delle psicosi, in collaborazione con l'Università Statale di Milano.

Studio pilota per identificare biomarcatori circolanti e valutare il carico allostatico in gemelli soggetti a degenerazione valvolare aortica in collaborazione con il Centro Cardiologico Monzino di Milano.

Studio in collaborazione con l'IRCCS Humanitas di Rozzano (MI) per identificare correlati stressogeni e marcatori per la diagnosi precoce di psoriasi e artrite psoriasica.

Studio su gemelli MZ discordanti per BMI in collaborazione con Tor Vergata e Dip. Ambiente ISS. Vengono raccolti campioni biologici, dati clinici, psicologici e sullo stile di vita.

Collaborazione con ISTAT per l'indagine multiscopo europea sulle condizioni di salute mentale della popolazione generale e sul dolore cronico.

Progetto su prevenzione e interventi precoci nella sofferenza psichica e nelle psicopatologie della perinatalità in collaborazione con Università di Brescia.

*Ricerca Istituzionale e terza missione:*

Progetto "Well-School-Tech", per promuovere il benessere psicologico degli studenti e fornire agli insegnanti strumenti pedagogici innovativi.

Tavolo tecnico presso il Ministero della Salute sui disturbi neuropsichiatrici e neuropsichici dell'infanzia e dell'adolescenza.

Tavolo tecnico MIUR sul Benessere a scuola.

Corsi rivolti agli operatori SSN su riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico e sugli Interventi Assistiti con animali.

Alternanza Scuola Lavoro.

Rilascio Pareri sulle Autorizzazioni in deroga alla Sperimentazione Animale.

Gestione del Sito tematico istituzionale dedicato ai Disturbi dello Spettro Autistico.

## Organismo notificato

L'Organismo Notificato 0373 (ON 0373) svolge attività di valutazione della conformità di dispositivi medici e di dispositivi medico-diagnostici in vitro ai fini del rilascio delle certificazioni CE di cui rispettivamente alle direttive 93/42/CEE e 98/79/CE.

Le attività di valutazione della conformità consistono nella revisione di documentazione tecnica e nello svolgimento di verifiche ispettive presso i fabbricanti di prodotti medicali.

L'Organismo Notificato è inoltre fortemente impegnato nelle attività di formazione di personale interno ed esterno e partecipa attivamente ai lavori dei tavoli tecnici italiani ed europei in ambito regolatorio.

### Resoconto attività 2017

Nel periodo gennaio – dicembre 2017 all'ON0373 sono pervenute 818 richieste (attività tariffata) relative a iter di certificazione CE ai sensi della Direttiva 93/42/CEE e ss.mm.ii. e della Direttiva 98/79/CE presentate dai fabbricanti di dispositivi medici e di dispositivi medico-diagnostici in vitro. Sono stati inoltre avviati i contatti per la certificazione CE con diversi nuovi fabbricanti di dispositivi medici e di dispositivi medico-diagnostici in vitro.

L'attività di valutazione delle richieste di cui sopra è consistita nell'esame della documentazione tecnica di prodotto, nello svolgimento di prove su prodotti, nell'effettuazione di verifiche ispettive presso fabbricanti e nel rilascio delle relative Certificazioni CE e/o emissione dei relativi pareri.

A seguito delle attività valutative di cui sopra l'ON 0373 ha provveduto all'emissione di 328 certificazioni CE (attività tariffata) e 152 approvazioni (attività tariffata) di modifiche a documentazione tecnica e/o al Sistema di Gestione della qualità dei fabbricanti di dispositivi medici.

L'ON 0373 ha inoltre svolto 188 verifiche ispettive (attività tariffata) presso fabbricanti di dispositivi medici, ognuna delle quali ha impegnato in media due ispettori per due giorni. L'attività di verifica ispettiva è stata svolta sia ai fini del rilascio di nuove certificazioni CE che ai fini del mantenimento delle certificazioni CE dei sistemi di gestione della qualità dei fabbricanti che hanno ottenuto la certificazione CE presso questo ON.

L'elevato numero di valutazioni effettuate e di certificazioni/pareri emessi ha comportato un notevole impegno da parte sia del personale contingentato nell'ON che del personale afferente ad altri Centri e/o Dipartimenti dell'ISS che collaborano con l'ON nelle attività di Certificazione CE di dispositivi medici. Le attività di cui sopra infatti prevedono, come stabilito dal Sistema di Gestione della Qualità in vigore, la registrazione di ogni fase del processo certificativo (accettazione richieste, valutazione della fattibilità dell'iter di certificazione CE, predisposizione degli incarichi di valutazione/ispezione, formalizzazione dei pareri di valutatori e/o ispettori, comunicazioni dell'esito dei processi valutativi alle aziende, acquisizione del parere del "Final Reviewer" e del Comitato di Certificazione, attività del Decision maker ai fini della emissione di certificazioni CE e/o di pareri ecc.).

Il Sistema di Gestione della Qualità implementato dall'ON 0373, è stato verificato dal Ministero della Salute, Autorità Competente per i dispositivi medici, e dal Join Assessment Team (JAT), costituito da due rappresentanti della Commissione europea e da due rappresentanti di altre Autorità competenti (tedesca e inglese), durante la verifica ispettiva svoltasi nei giorni 7-11 marzo 2016 e durante gli incontri di follow up svoltisi nei giorni 27 gennaio – 2 febbraio – 3 febbraio – 7 marzo – 26 aprile – 9 maggio 2017. Tali attività di follow up hanno fortemente

impegnato il personale dell'ON 0373 che oltre alla gestione delle attività ordinarie è stato coinvolto nel processo di revisione del sistema di gestione della qualità.

In data 5 luglio 2017 l'ON 0373 ha ottenuto il rinnovo della designazione ad operare nell'ambito delle certificazioni europee ai sensi della Direttiva 93/42/CEE e del "Regolamento di esecuzione (UE) n. 920/2013 della Commissione del 24 settembre 2013.

Nel corso del 2017 l'ON 0373 ha anche provveduto allo svolgimento di numerosi corsi di aggiornamento per il personale interno (valutatori, ispettori, personale di segreteria) coinvolto nell'attività di certificazione CE di dispositivi medici e di dispositivi medico diagnostici in vitro.

L'ON 0373 ha partecipato inoltre, con presentazione di relazioni, a numerosi incontri nazionali e internazionali in ambito Regolatorio su dispositivi medici e dispositivi medico-diagnostici in vitro ed in particolare:

- Presentazione di due relazioni al convegno organizzato da Assobiomedica presso il Ministero della salute - Roma (27 marzo 2017);
- Presentazione di relazione al 52th Annual Meeting organizzato da AESGP a Vienna (1 giugno 2017);
- Presentazione di relazione al 57° Simposio organizzato da AFI (8 giugno 2017);
- Presentazione di relazione all'AESGP Conference organizzata da AESGP a Bruxelles (11 ottobre 2017);
- Presentazione di relazione alla Conferenza Nazionale dei Dispositivi Medici organizzata dal Ministero della Salute – Roma.

Si è inoltre provveduto al completamento delle attività di formazione di 15 nuove unità di personale ai fini della qualifica al ruolo di ispettore di sistemi di qualità. Il percorso formativo individuato ha previsto corsi residenziali, gestiti sia da enti esterni che da docenti interni, e affiancamento durante verifiche ispettive presso fabbricanti.

L'ON 0373 ha partecipato ai tavoli tecnici nazionali ed europei relativi agli aspetti regolatori dei Dispositivi Medici e Medico-Diagnostici in vitro, in particolare:

- Partecipazione ai lavori del tavolo europeo "NBRG Group" 10/04/2017 e 9/10/2017;
- Partecipazione ai lavori del tavolo europeo "NB-MED" 11-12/04/2017 e 10-11/10/2017;
- Partecipazione ai lavori del tavolo tecnico italiano degli Organismi notificati 27/02/2017, 26/06/2017 e 18/12/2017;
- Partecipazione agli incontri con il Ministero della Salute (31 ottobre e 18 dicembre).

L'ON 0373 ha inoltre elaborato una proposta di modifica (24/10/2017) inviata alla Commissione Europea, in relazione al "Draft implementing regulation Codes for the designation of Notified Bodies in the field of medical devices and in vitro diagnostic medical devices" dal titolo: "COMMISSION IMPLEMENTING REGULATION (EU) .../... on the list of codes and corresponding types of devices for the purpose of specifying the scope of the designation as notified bodies in the field of medical devices under Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council and in vitro diagnostic medical devices under Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council".

## Servizio tecnico scientifico biologico

Il Servizio Biologico è uno dei Servizi Tecnico Scientifici dell'ISS che svolge attività tecnico scientifica a supporto sia dei Dipartimenti, Centri e Servizi che di Enti esterni. Esso trae la sua origine dal Centro Internazionale di Chimica Biologica dove fu realizzato il primo impianto di produzione di penicillina. L'impianto pilota, ancora in uso, è stato adeguato, nel corso del tempo, alle esigenze dettate dalla ricerca e dalle norme di sicurezza. Esso costituisce ancora un punto di riferimento per quei progetti scientifici che prevedono la produzione e lo studio di proteine di interesse sanitario tramite processi fermentativi in batch o estratte dagli stessi terreni di coltura. Accanto alla messa a punto dei parametri implicati nella crescita microbica, tra le attività previste nella missione del Servizio, è inclusa l'esecuzione dei controlli biologici di sicurezza (verifica della sterilità e del contenuto in endotossine e pirogeni) sia su farmaci che su dispositivi medici. Affinché l'Istituto possa svolgere tali attività, previste dalla Farmacovigilanza e dalla collaborazione con AIFA, in conformità con quanto richiesto dal Mutuo Riconoscimento Canada-Europa, dalle norme internazionali e dalle metodiche analitiche della Farmacopea Europea, è stato realizzato un Laboratorio classificato (Area di classe B) dedicato al controllo della sterilità dei farmaci. Questo laboratorio, ed il Sistema di Qualità che lo gestisce, sono controllati e organizzati secondo il disposto delle norme internazionali UNI CEI EN ISO/IEC 17025 previste per il funzionamento dei laboratori di prova. Il personale del SB svolge, inoltre, attività ispettiva per verificare l'aderenza alle NBF delle Officine produttrici di farmaci, di prodotti farmacologicamente attivi, di medicinali per terapie avanzate e gas medicinali. Tra le attività di consulenza tecnico-scientifica svolte dal SB sono incluse le partecipazioni in qualità di membro o esperto a Commissioni di valutazione per il recepimento di Direttive Comunitarie presso il Ministero della Salute (D.Lgs. n. 206/01, concernente l'impiego confinato di MOGM) e le attività di formazione che ricadono negli adempimenti previsti dal D.Lgs. 81/08 per gli aspetti connessi con il rischio biologico e la gestione in sicurezza degli impianti e delle attività che prevedono l'utilizzazione di MOGM.

Tra i programmi svolti in collaborazione con l'Università di Tor Vergata rientra la linea di ricerca indirizzata allo studio del sistema di uptake dello Zn in *E.coli*.

### Resoconto attività 2017

Nel 2017 il Servizio Biologico (SB) ha collaborato all'attività di controllo dell'ISS effettuando saggi analitici, accertamenti ispettivi e partecipando a Commissioni tecniche, così come previsto dal Piano Triennale 2017-2019.

- *Attività di controllo analitico*: nell'ambito della Convenzione con AIFA, che include farmacovigilanza, batch-release e controllo post marketing su territorio nazionale, sono stati sottoposti al controllo della sterilità e del contenuto in endotossine campioni di Farmaci e Dispositivi Medici sterili. È proseguito l'accordo di collaborazione con l'ON0373 al fine di effettuare controlli analitici conformi alle norme UNI/EN 17025 per i laboratori di prova anche sui dispositivi medici che richiederanno il marchio CE all'ISS.
- *Attività ispettiva*: gli ispettori del SB, su incarico della Presidenza e nell'ambito della Convenzione con AIFA, hanno verificato l'applicazione delle GMP ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci, di API, di Gas medicinali e di MTA destinati a Sperimentazione Clinica e/o Terapie Avanzate.
- *Attività derivante dalla partecipazione a Commissioni interministeriali e Gruppi di Lavoro*: sono stati emessi, collegialmente, pareri autorizzativi per l'impiego e per gli impianti destinati all'uso confinato di MOGM (D.Lgs. 206/01)

- *Sistema di Assicurazione della Qualità*: tutta l'attività di controllo analitico (Saggi di sterilità, LAL test e Saggio dei Pirogeni) è stata eseguita in compliance con quanto previsto per gli OMCL (laboratori di prova 17025) dell'EDQM.
- *Laboratorio di Classe B*: il laboratorio è stato oggetto di riqualifica periodica secondo quanto previsto dall'Accordo di Mutuo Riconoscimento (MRA) Canada-Europa. I risultati, oggetto di teleconferenza annuale tra AIFA/ISS e AACC Canadesi, hanno confermato la rispondenza delle attività svolte dall'ISS con quanto stabilito dal MRA.
- *Attività di formazione*: è stata svolta attività di docenza per il personale dell'ISS, dell'INAIL e del SSN su differenti tematiche (rischio biologico e sicurezza, impiego confinato di MOGM). Attività di docenza è stata svolta, in collaborazione con il SPP dell'ISS, per l'attuazione degli obblighi di formazione previsti dal D.Lgs. 81/08 per gli aspetti attinenti al titolo X, rischio biologico. Il SB ha partecipato all'attività di formazione specifica inserita nel progetto dell'ISS sull'Alternanza Scuola-lavoro.
- *Nell'ambito del Progetto CCM-Azioni Centrali del Ministero della Salute* è stato effettuato un Modulo di formazione teorico-pratica per la formazione di un Corpo Ispettivo della Direzione Generale del Ministero incaricato di vigilare sugli impianti e sulle operazioni condotte con MOGM.
- *Attività tecnico/impiantistica*: l'impianto pilota è stato sottoposto a manutenzione straordinaria al fine di ottimizzare le prestazioni per poter allestire fermentazioni di colture biologiche.
- *Linea di ricerca*: “Studio degli effetti degli olii essenziali e dei peptidi antimicrobici sulla patogenicità del ceppo *Escherichia coli* O157:H7 e del coinvolgimento del sistema di trasporto ZnuABC nella risposta ai meccanismi di difesa dell'ospite”.
- Nel corso del 2017 sono stati intrapresi studi sull'inibizione delle curve di crescita di 5 ceppi diversi di *E.coli* O157:H7, determinandone MIC e MBC, usando 5 diversi oli essenziali e 2 peptidi antimicrobici. È stata, inoltre, valutata, attraverso la tecnica della spettroscopia di massa, la concentrazione di zinco in cellule wild type o delete del gene *znuA*, in presenza o assenza di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, che normalmente viene prodotta dalla cellula ospite durante il meccanismo di difesa.

## **Servizio tecnico scientifico di coordinamento e supporto alla ricerca**

Il recente disegno di riorganizzazione dell'Istituto Superiore di Sanità ha previsto la creazione del Servizio tecnico scientifico di coordinamento e supporto alla ricerca, il cui lavoro è dedicato a promuovere e sostenere iniziative per garantire qualità, rilevanza e trasparenza della ricerca biomedica.

Il Regolamento di organizzazione approvato nel marzo 2016, attribuisce al Servizio il “coordinamento delle attività afferenti la ricerca promossa dalle infrastrutture costituite dall'Unione Europea in ambito biomedico e supporto allo sviluppo delle attività di ricerca biomedica e sanitaria a livello nazionale e internazionale”. Le attività del servizio sono pertanto rivolte non solo alla ricerca dell'Istituto, ma anche alla ricerca biomedica nazionale e internazionale attraverso il coordinamento delle reti e l'interazione con il Ministero della Salute

Il Servizio opera in stretta collaborazione con altre strutture tecnico scientifiche e svolge attività di ricerca istituzionale, ricerca scientifica e terza missione attraverso:

- il coordinamento delle attività delle 3 infrastrutture di ricerca EATRIS-ERIC, ECRIN-ERIC, BBMRI-ERIC, e delle relative reti nazionali;
- il coordinamento di reti clinico-scientifiche nazionali per la promozione del neurosviluppo e della salute di bambini ed adolescenti quali il Network Italiano per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico e l'Osservatorio Nazionale per il monitoraggio dei Disturbi dello Spettro Autistico;
- il coordinamento delle attività istituzionali e di ricerca collegate al Fondo per la cura dei soggetti con disturbo dello spettro autistico istituito con la Legge n. 134;
- la partecipazione ad azioni e progetti europei;
- la partecipazione alle attività nell'ambito della programmazione della ricerca europea;
- la promozione di iniziative per valorizzare la ricerca biomedica e sanitaria.

Il Servizio è costituito da un'unica struttura così organizzata:

- una segreteria tecnico/amministrativa, che affianca la direzione nella gestione delle attività del servizio;
- un'area strategica e trasversale all'intero servizio che comprende le attività informatiche, di gestione database, siti web e della comunicazione.
- tre aree principali di attività:
  - attività di coordinamento infrastrutture di ricerca europee;
  - attività di coordinamento e supporto a carattere internazionale;
  - attività di coordinamento e supporto a carattere nazionale.

Infine, nell'ambito delle attività di programmazione europea, tre unità di personale afferente al servizio, operano direttamente presso il Ministero della Salute, Ufficio V “Internazionalizzazione e promozione delle infrastrutture della ricerca”.

### **Resoconto attività 2017**

Le attività relative alle 3 infrastrutture di ricerca EATRIS-ERIC, ECRIN-ERIC, BBMRI-ERIC, e delle relative reti nazionali sono rendicontate in dettaglio nei tre progetti speciali dedicati.

Nell'ambito della programmazione europea, al fine di rafforzare il collegamento e la sinergia dell'ISS con le politiche e la programmazione comunitaria, in stretta collaborazione con il Servizio Grant Office e Trasferimento Tecnologico, l'Ufficio ISS per le relazioni europee presso Bruxelles e il Servizio Relazioni Esterne e Centro Rapporti Internazionali, nel 2017 è

stato avviato il monitoraggio delle attività di ricerca in ambito europeo dell'ISS e l'allestimento di un archivio dei progetti in corso a partire dal Research participant portal della Comunità Europea. Inoltre, nell'ambito Progetto ERA-NET TRANSCAN-2, a cui l'ISS lavora come partner istituzionale del Ministero della Salute per il coordinamento e management del progetto, si è proceduto al completamento delle procedure del bando di ricerca Joint Transnational Call 2016 e al lancio dell'ultimo bando per progetti di ricerca su: "Translational research on rare cancers"; il bando, nelle sue diverse fasi, sarà implementato e completato nel corso del 2018. partners sulle procedure etc). Sono inoltre state avviate iniziative volte a proporre ed assicurare la sostenibilità e la continuazione di TRANSCAN-2 con un altro ERA-Net o un altro strumento di finanziamento.

Attività di coordinamento e supporto a carattere nazionale: Dal 2016, l'ISS coordina le attività dell'“Osservatorio nazionale per il monitoraggio dei Disturbi dello Spettro Autistico”, promossi e finanziati dal Ministero della Salute, con il duplice obiettivo di effettuare una stima di prevalenza dei Disturbi dello Spettro Autistico a livello nazionale e di costituire una rete pediatria-neuropsichiatria infantile per la loro individuazione precoce. Inoltre, tenuto conto delle succitate attività di carattere scientifico è stato recentemente affidato all'ISS (Servizio CoRi) il coordinamento delle attività istituzionali e di ricerca collegate alla Legge n. 134 “Disposizioni in materia di diagnosi, cura e abilitazione delle persone con disturbi dello spettro autistico e di assistenza alle famiglie” ed al Fondo per la cura dei soggetti con disturbo dello spettro autistico (5 milioni/anno). In questo quadro, nel 2017 sono iniziate le attività concernenti l'elaborazione delle linee guida per la diagnosi e il trattamento dei disturbi dello spettro autistico in tutte le età della vita, che saranno completate nel 2018-2019. Inoltre, il Servizio ha collaborato con il Ministero della Salute e le Regioni all'aggiornamento delle linee di indirizzo nazionali per la promozione e il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali.

Oltre a queste attività di ricerca istituzionale, sono stati portati avanti progetti di ricerca scientifica associati a: i) reti nazionali dedicate alla promozione del neurosviluppo, quali il Network italiano per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico (NIDA Network), coordinato dal CoRi e attivo attualmente in 8 regioni italiane; ii) progetto “Sviluppo di un nuovo modello di prevenzione delle patologie correlate ai trattamenti antitumorali nei pazienti lungo-sopravvissuti affetti da linfoma”, attraverso il consolidamento della piattaforma per la raccolta informatizzata dei dati clinici raccolti nello studio e la sua inclusione all'interno di un “container” web (<https://www.lungosopravvissuti-linfomi.it/>), allo scopo di fornire informazioni specifiche all'utenza pubblica; iii) database dei prodotti della ricerca in ISS, in collaborazione con il Servizio Conoscenza e Comunicazione Scientifica è stato avviato nel 2017 un radicale aggiornamento della piattaforma DSpace-ISS, entrata in operatività nel 2005 e rimasta in stato di obsolescenza dal 2013. A regime, il patrimonio documentale istituzionale sarà disponibile al pubblico e costantemente aggiornato in maniera totalmente automatizzata attraverso l'utilizzo di software sviluppati in ISS. L'aggiornamento della piattaforma è stata completata nel 2017 e sarà pienamente operativo nel 2018.

Infine sono stati organizzati eventi formativi sia nell'ambito delle reti nazionali delle infrastrutture di ricerca europee EATRIS-ERIC, ECRIN-ERIC, BBMRI-ERIC, sia nell'ambito del progetto Osservatorio Nazionale per il monitoraggio dei Disturbi dello Spettro Autistico e del network NIDA, che prevedono attività di formazione principalmente destinate al personale del Servizio Sanitario Nazionale.

## **Servizio tecnico scientifico grandi strumentazioni e core facilities**

Il Servizio Grandi strumentazioni e Core facilities (FAST) consente all'Istituto di fruire di estesi servizi centralizzati, utilizzabili da tutto il personale con criteri di accesso uniformi e trasparenti.

FAST mette a disposizione dell'Istituzione e del suo personale le tecnologie avanzate, le conoscenze e le capacità che detiene. Il Servizio è centrato sull'efficienza nella conduzione centralizzata degli strumenti, sull'ottimizzazione delle risorse umane ed economiche e sull'efficacia tecnico-scientifica. Si sforza inoltre di recepire le necessità tecnologiche dell'Istituto e di sopperirvi mediante lo sviluppo di competenze, la formazione di personale e l'acquisizione della strumentazione necessaria. FAST organizza seminari interni all'ISS per l'aggiornamento del personale e per la diffusione delle conoscenze relative all'uso della strumentazione avanzata.

Attualmente FAST è composto dalle seguenti aree tecnologiche:

- Calcolo scientifico
- Citometria
- EPR (risonanza paramagnetica elettronica)
- Facility FaBioCell per la preparazione di farmaci cellulari in GMP
- Microscopia ottica ed elettronica
- NMR (risonanza magnetica per imaging di piccoli animali e risonanza magnetica nucleare)
- Proteomica (spettrometria di massa e reverse phase protein arrays)
- Sequenziamento di seconda generazione

### **Resoconto attività 2017**

Nel 2017 il FAST ha svolto un ampio numero di collaborazioni scientifico-strumentali con numerosi gruppi dell'ISS. Tutte le aree hanno contribuito a questa attività.

Nel corso dell'anno il Servizio ha avviato una nuova area, quella di Sequenziamento di seconda generazione, e una nuova unità dell'area di microscopia, quella di Microscopia elettronica.

Dal punto di vista finanziario e gestionale, il Servizio ha svolto tutta l'attività del 2017 spendendo meno di 30.000 euro per la propria gestione e meno di 150.000 euro per la manutenzione degli strumenti. Questi risultati illustrano un ottimo risultato gestionale e dimostrano il vantaggio di centralizzare la gestione delle grandi strumentazioni.

Il FAST ha inoltre risposto a diversi bandi per il finanziamento del Servizio in toto o di sue specifiche aree. I risultati delle selezioni dovrebbero divenire noti nel corso del 2018.

Nel 2017 il Servizio ha infine prodotto 50 pubblicazioni scientifiche.

## Servizio tecnico scientifico grant office e trasferimento tecnologico

L'ufficio del Grant Office and Technology Transfer (GOTT) è un servizio tecnico-scientifico alle dirette dipendenze della Presidenza dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Il gruppo di lavoro è attualmente costituito da 5 unità: due Ricercatori, un Collaboratore Tecnico Enti di Ricerca (CTER), un Collaboratore Amministrativo (non contingentato presso il GOTT) e un Ricercatore a Tempo Determinato (scadenza dicembre 2020).

Promozione e coordinamento della partecipazione dell'Istituto a bandi di ricerca finanziati da enti nazionali ed internazionali.

Valutazione e valorizzazione della proprietà intellettuale sviluppata nell'ambito di programmi di ricerca e sviluppo in base alle linee di indirizzo scientifiche dell'ISS basate su:

- Piano Triennale
- Indirizzi-orientamenti dati dalla Presidenza
- Indicazioni del Comitato Scientifico
- Interazione con i referenti istituzionali presso la Comunità Europea

Altre attività del GOTT comprendono:

- Promozione di incontri di seminari informativi, finalizzati alla costruzione di reti scientifiche interne ed esterne all'ISS, al fine di valorizzarne il corpo scientifico nel suo insieme.
- Promozione di partenariati Nazionali ed internazionali in ambito scientifico/sanitario.
- Supporto alla divulgazione-disseminazione dei risultati scientifici.
- Raccolta degli atti di carattere scientifico propedeutici alla presentazione e partecipazione ai bandi.

### Resoconto attività 2017

Il GOTT ha sviluppato le seguenti azioni:

- Esplorazione dei siti web intesa come ricerca/approfondimento/esame dei Bandi per il finanziamento della ricerca scientifica proposti da Enti, Istituzioni e Fondazioni, sia pubblici che privati, nazionali ed internazionali etc., nell'ambito del quadro normativo statutario.
- Divulgazione in "tempo reale" dei Bandi pubblicati, con l'identificazione dei criteri di eleggibilità, sia scientifici che finanziari, per poter partecipare con la proposta di progetto. La divulgazione viene realizzata mediante la diffusione periodica di schede che riassumono gli elementi caratterizzanti i singoli bandi (titolo del bando, termine per la presentazione della proposta di progetto, testo del Bando e moduli per la partecipazione).
- Verifica dell'allineamento tra le aree di ricerca dei bandi e le competenze presenti in ISS, espresse da singoli ricercatori e/o gruppi di lavoro.
- Verifica della aderenza della documentazione relativa alla proposta (documenti normativi, documenti regolatori, certificazioni) alle regole descritte nel Bando per la presentazione.
- Assicurare il rispetto delle tempistiche previste nel Bando. Particolare attenzione sarà rivolta alle date di scadenza dei singoli bandi e pertanto al tempo necessario per la produzione dei documenti per l'applicazione al Bando.
- Con il supporto del personale del DRUE (Direzione Centrale Risorse Umane e Economiche) è stata effettuata la stesura del piano economico - finanziario del progetto, in linea con le normative interne per i documenti di rilevanza amministrativa: costo del

personale, CV delle unità operative, atti riguardanti gli aspetti contabili e sue ricadute, nonché gli atti di cui ai punti b) e c) descritti nella Missione). Il DRUE cura anche l'identificazione delle pertinenti voci di bilancio.

- Identificare e produrre tutta la documentazione normativa e/o regolatoria prevista dalla procedura per la partecipazione (es. certificazioni, descrizione dell'Ente etc.).
- Tracciabilità delle proposte presentate al fine di monitorare alcuni indicatori sia quantitativi che qualitativi, quali:
  - Numero di proposte presentate
  - Aree di ricerca
  - % di successo
  - Valutazione dei motivi di insuccesso
  - Ricaduta industriale (brevetti)
- In caso la richiesta di finanziamento del progetto venga accolta, il GOTT trasferisce all'Ufficio Progetti e Convenzioni del DRUE la documentazione ricevuta dall'Ente proponente il Bando.

Il GOTT ha curato inoltre la formazione del personale di supporto alla ricerca e ai ricercatori dell'ISS organizzando corsi propedeutici alla preparazione dei progetti. Ha svolto 2 corsi in collaborazione con la APRE (Agenzia per la Promozione della Ricerca Europea). I corsi sono rivolti alla formazione del personale.

## Servizio tecnico scientifico di statistica

Il Servizio STAT è caratterizzato dal rappresentare l'ISS nel Sistema Statistico Nazionale (SISTAN) e dal collaborare con l'Istat, svolgendo tutti i compiti stabiliti dalle normative: partecipa all'esame dei lavori proposti per entrare nella Statistica Ufficiale italiana (organizzata nel Programma Statistico Nazionale) di cui viene vagliata qualità metodologica e rilevanza per specifici settori (per l'ISS, Salute/Sanità e Ambiente); coordina e promuove i contributi proposti dall'ISS al PSN.

Particolare attenzione è posta al tema della Protezione dei Dati Personali, anche alla luce del ruolo centrale di STAT nell'implementazione del nuovo Regolamento Europeo sulla Protezione dei Dati personali (Reg. UE 2016/679).

Per la sua appartenenza al SISTAN, STAT dispone dei flussi aggiornati di dati correnti (popolazione e mortalità, fonte Istat) che, con le Schede di Dimissione Ospedaliera (fonte Min. Salute), alimentano le sue Basi di Dati, su cui è fondata la *mission* statutaria di analisi statistico-epidemiologica di dati demografici e sanitari provenienti da flussi correnti, anche partecipando a collaborazioni internazionali

La disponibilità dei principali flussi dei dati correnti sulla salute, organizzati in Banche Dati elaborate e gestite da STAT, nonché il know-how metodologico e l'esperienza sviluppata anche a livello internazionale, consentono, mediante attività di ricerca (istituzionale e scientifica) e di diffusione di risultati di produrre conoscenze sia in generale sullo stato di salute delle popolazioni, ai diversi livelli territoriali, che su specifiche condizioni patologiche, attraverso l'elaborazione con metodi accreditati dei principali indicatori di salute.

Le competenze metodologiche sviluppate negli studi statistico-epidemiologici sui dati correnti e sulla loro integrazione/confronto con fonti specifiche (quali i Registri) consentono a STAT di collaborare in modo trasversale con diverse strutture dell'ISS, per affrontare specifiche tematiche, quali le patologie associate a pressione ambientale, le malattie rare, i tumori.

### Resoconto attività 2017

#### *Ricerca istituzionale*

#### *Attività in ambito SISTAN (Sistema STATistico Nazionale).*

STAT, che rappresenta l'ISS nel SISTAN, ha svolto tutte le attività previste in tale ambito, in particolare:

- Coordinamento delle attività legate alla partecipazione dell'ISS alle indagini annuali del Programma Statistico Nazionale (PSN) che raccolgono informazioni sulle varie istituzioni, quali: Rilevazione sulla ricerca e sviluppo nelle istituzioni pubbliche, coordinata dall'ISTAT, Rilevazione dei prezzi relativi a beni e servizi per le pubbliche amministrazioni, coordinata dal MEF e molte altre.
- Proposta, istruttoria e coordinamento dei contributi dell'ISS al Programma Statistico Nazionale (PSN), il *corpus* della Statistica Ufficiale del nostro Paese, che riguarda molteplici settori sociali ed economici: tale attività è stata come sempre svolta *in primis* all'interno dell'ISS con un'interlocuzione attiva con le varie strutture tecnico scientifiche che possono contribuire al PSN.
- Partecipazione in rappresentanza dell'ISS a due "Circoli di Qualità" (organi costituiti dai responsabili degli uffici di Statistica degli Enti che fanno parte del SISTAN ed operano nei vari settori): "Sanità, Salute e Assistenza" ed "Ambiente e Territorio", che vagliano

tutti i lavori statistici proposti dai vari Enti SISTAN per entrare a far parte del PSN; una particolare attenzione è rivolta agli aspetti di tutela dei dati personali.

- Nel 2017 la collaborazione di STAT con le rinnovate strutture tecnico-scientifiche dell'ISS per i contributi al PSN è aumentata e 13 sono i Dipartimenti/Centri/Servizi i cui lavori statistici fanno parte del PSN; il PSN 2017-2019 aggiornamento 2018-2019 (impostato e approvato nel 2017) vede l'ISS presente con 32 lavori statistici (30 nel settore salute e due nel settore ambiente).

#### *Implementazione Basi Dati, Indicatori di salute*

Sono stati condotti studi sui principali indicatori di salute basati su dati sanitari e demografici correnti (popolazioni, decessi, ospedalizzazioni) per descrivere, con metodologie statistiche epidemiologiche appropriate, lo stato di salute della popolazione italiana, anche nelle articolazioni territoriali (Macro-Aree, Regioni, Comuni, ASL). STAT fornisce in maniera continuativa il quadro di mortalità e ospedalizzazione in Italia, il che consente all'ISS di contribuire ad attività di alto impatto in Sanità Pubblica, riguardanti vari ambiti di programmazione sanitaria, quali iniziative rivolte alla promozione di stili di vita più salutari, campagne di screening per la diagnosi precoce di patologie trattabili, nonché interventi mirati a ridurre la variabilità territoriale nell'offerta e nella qualità dei servizi sanitari in termini di prevenzione, diagnosi e cura.

È stato effettuato l'aggiornamento delle Banche Dati di STAT, riguardanti la Mortalità e le SDO con i dati più recenti messi a disposizione rispettivamente dall'Istat (popolazione 2016, mortalità 2015) e dal Ministero della Salute (SDO 2016)

#### *Protezione dei Dati Personali*

A seguito della nomina del Responsabile della Protezione dei Dati Personali dell'ISS e di personale di STAT nel Gruppo di Lavoro sulla Protezione dei dati personali dell'ISS, si è avviata tutta una serie di attività relative all'applicazione in ISS del Nuovo Regolamento Europeo sulla Protezione dei Dati personali (2016/679), dall'approfondimento dei contenuti del Reg. UE in ambito di Ricerca e Sanità Pubblica, all'interlocuzione attiva con il Garante della Protezione dei Dati Personali.

#### *Ricerca scientifica*

##### *Studi su Ambiente e Salute*

In collaborazione con il Dip. Ambiente e Salute e *WHO European Centre for Environment and Health (ECEH)* di Bonn, STAT ha continuato a contribuire l'approfondimento della conoscenza dell'impatto sulla salute delle esposizioni ambientali, desumibile da dati correnti, fornendo un aggiornamento dei profili di salute delle popolazioni residenti in aree sottoposte a pressione ambientale, presentato in maniera contestuale alle informazioni ambientali; in particolare si è contribuito alla conclusione dello Studio Sentieri, con l'elaborazione aggiornata dei profili di salute delle popolazioni residenti nei Sin (Siti di Interesse Nazionale) e allo studio della mortalità per Silicosi in Italia; in collaborazione con il Dipartimento di Scienze radiologiche, Oncologiche e Anatomopatologiche dell'Università La Sapienza di Roma sono stati condotti studi sulla tematica delle possibili associazioni tra esposizioni ambientali e lavorative e neoplasie tiroidee.

##### *Studi sulle Malattie Rare*

In collaborazione con il Centro Naz. Malattie Rare (CNMR), con lo scopo di contribuire alla conoscenza della situazione delle patologie rare nel nostro Paese e di potenziare attuazione e utilizzo del Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) presente in ISS. STAT ha promosso l'integrazione fra i dati del RNMR e le fonti correnti disponibili (SDO), che possono contribuire ad ampliare le conoscenze sui casi del registro in termini di co-morbosità, storia di

ospedalizzazione, eventuali interventi sanitari a cui essi vengono sottoposti ed altre preziose informazioni che servono ad arricchire il quadro delle conoscenze di queste patologie.

#### *Studi sul fenomeno suicidario e sulle morti violente*

Sono proseguiti studi che si propongono di fornire un quadro epidemiologico aggiornato del fenomeno suicidario attraverso l'analisi dei fattori di rischio, delle variazioni geografiche e del trend temporale, nella popolazione generale e nei diversi sottogruppi di popolazione. Lo studio si estende anche al monitoraggio e all'analisi di altre forme di violenza letale.

#### *Global Burden of Disease*

Il GBD, coordinato dall'*Institute of Health Metrics and Evaluation* (IHME) dell'Università di *Washington*, è un grande studio epidemiologico internazionale che ha coinvolto l'OMS e centinaia di gruppi di ricerca e ricercatori di 180 Paesi, creando e calcolando per essi un set di indicatori di salute e dei suoi determinanti, che coprono un arco temporale di 25 anni (1990-2015) quali: la mortalità per causa, l'aspettativa di vita, la mortalità materna, la mortalità infantile sotto i cinque anni di età, l'incidenza di specifiche patologie, gli anni di vita vissuti con disabilità, la prevalenza dei fattori di rischio e molti altri.

Alla fine del 2017 è stata avviata la costituzione di una rete di istituzioni scientifiche italiane che già collaborano con IHME allo scopo di costituire una rete che dia luogo ad una *Italian GBD Initiative*; in tale ambito STAT ha assunto il ruolo di focal point della collaborazione tra l'ISS e l'IHME.

#### *Terza missione*

In STAT sono state svolte varie attività di disseminazione per mettere a disposizione e far circolare la conoscenza prodotta con la ricerca (istituzionale e scientifica), quali:

- Elaborazione e pubblicazione annuale sul sito web dell'ISS del Report sulla Mortalità per causa in Italia sui dati più recenti rilasciati dall'Istat (2014).
- SITO WEB *profilidisalute.it*: ideazione e gestione del sito [www.profilidisalute.it](http://www.profilidisalute.it), disponibile a costo zero per gli utenti accreditati del Servizio Sanitario Nazionale, che descrive con appropriati indicatori (demografici, di mortalità per causa ed ospedalizzazione) il profilo di salute a livello di ASL e Regioni; il sito è anche dotato di una pagina aperta al pubblico che consente di avere il profilo di salute della popolazione italiana nel suo complesso.
- SITO WEB del Servizio STAT: aggiornamento del sito che illustra le attività svolte e mette a disposizione dei cittadini una serie di materiali in ambito di Statistiche Correnti in Sanità Pubblica (<http://www.iss.it/statistica>).
- SITO WEB sulla Protezione dei Dati Personali: per presentare le informazioni più rilevanti nell'ambito della protezione dei dati Personali alla luce della nuova normativa Europea (<https://www.protezionedati.iss.it>).
- Relazione sullo Stato di Salute del Paese (RSSP): contributo alla stesura di capitoli di pertinenza STAT (Mortalità per Causa, Impatto delle Malattie, Suicidi).
- Contributo alla Relazione al Parlamento sull'Alcol (Morbilità e mortalità alcol-correlate) in collaborazione con DIDOP.
- Contributo a OsservaSalute (Capitolo Salute mentale e dipendenze) in collaborazione con DIDOP.
- Portale della Conoscenza: attività nel Comitato Redazionale.
- Attività di rilascio dati (mortalità, SDO) all'interno dell'ISS, ai soggetti che ne hanno titolarità.

## **Progetti Speciali**



Si presenta di seguito la programmazione dell'attività di ricerca dell'ISS dei Progetti Speciali (in ordine alfabetico).

## Accordo di Collaborazione AIFA-ISS

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è l'Autorità Regolatoria Italiana responsabile, tra le varie attività, della concessione della autorizzazione alla sperimentazione clinica dei farmaci e dell'Autorizzazione alla Immissione in Commercio (AIC) dei farmaci ad uso umano. Inoltre, l'AIFA è anche responsabile di una serie di altre attività quali quella di verifica ispettiva delle officine farmaceutiche e quella di sorveglianza dei farmaci prelevati dal mercato in maniera programmata o a seguito di specifiche segnalazioni. Per queste diverse attività da molto tempo l'AIFA ha ritenuto opportuno avvalersi dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), sia per la consolidata esperienza dei suoi esperti sia per il fatto che esso rappresenta il Laboratorio Ufficiale per il Controllo dei Medicinali (*Official Medicines Control Laboratories* - OMCL) italiano.

In tal senso l'ISS, quale organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), è in possesso di tutti i requisiti di esperienza, professionalità e capacità tecnologica atti a garantire l'idoneo supporto per lo svolgimento di quelle attività tecnico-scientifiche richieste dall'AIFA; tale supporto è fornito secondo accordi condivisi descritti nella Convenzione AIFA-ISS oggetto della presente relazione.

Le strutture ISS coinvolte e partecipanti alla Convenzione sono: il Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei Prodotti Immunobiologici (CRIVIB), il Dipartimento del Farmaco (FARM), il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare (EOMM), il Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), il Servizio Biologico (SB) e il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze (BCN).

L'ISS predispone annualmente una relazione dettagliata di tutta l'attività svolta che viene trasmessa all'AIFA.

Dal 2002 è in essere anche un processo di Mutuo Riconoscimento per le attività ispettive e per i controlli analitici tra Europa e Canada. In tale processo, a suo tempo e per vari aspetti, venne ovviamente coinvolta anche l'Italia. Uno di questi aspetti, probabilmente il più importante, era costituito dal fatto che, nel sistema ispettivo dell'AIFA, l'Istituto Superiore di Sanità riveste il ruolo di "Analytical Capability", ovvero quello di Laboratorio coinvolto nel controllo analitico dei medicinali. Nell'ambito delle visite, che a suo tempo ebbero luogo in Italia, gli esperti Canadesi valutarono la "Analytical Capability" dell'Istituto anche per quanto riguarda le attività di analisi dei medicinali ad uso umano prelevati dal mercato nell'ambito del Post Marketing Surveillance Plan annuale. A seguito di una serie di visite ispettive da parte di team europei e canadesi il processo di mutuo riconoscimento con l'Italia si è concluso positivamente.

### *Attività di valutazione di documentazione*

Nessun medicinale può essere immesso sul mercato senza avere ricevuto AIC da parte dell'Autorità Regolatoria rappresentata, a livello Nazionale, dall'AIFA e, a livello Europeo, dall'Agenzia Europea del Farmaco (European Medicines Agency - EMA).

Questo obiettivo viene raggiunto mediante la valutazione scientifica dei dati chimico-farmaceutici, biologici, farmaco-tossicologici e clinici che l'industria è tenuta a presentare in un dossier articolato in forma standardizzata a livello europeo (CTD: Common Technical Document).

Da diversi anni, l'AIFA si avvale di alcune professionalità individuate all'interno dell'ISS per la valutazione dei dati tecnico-scientifici contenuti in tali dossier.

Nello specifico, viene richiesta dall'AIFA al CRIVIB la valutazione tecnico-scientifica di medicinali biologici (quali vaccini batterici e virali per uso umano, immunoglobuline, anticorpi monoclonali, proteine e peptidi ricombinanti, eparine, allergeni, prodotti bioterapeutici e lisati batterici), al Dipartimento FARM quella di medicinali di origine chimica e al Dipartimento EOMM quella di medicinali emoderivati, quali l'albumina, i fattori umani della coagulazione (fattore IX, fattore VIII, fattore X, trombina, antitrombina III, fibrinogeno, complesso protrombinico), il plasminogeno, la colla di fibrina e il plasma umano virus-inattivato e di farmaci oncologici.

In particolare, vengono valutati presso tali strutture i requisiti di qualità e di sicurezza o i dati della sperimentazione non clinica, sia nell'ambito dei processi di concessione di nuove AIC o di loro variazioni a livello nazionale o europeo.

Inoltre, nell'ambito della convenzione, ai fini dell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di Fasi II e III, all'ISS viene assegnata la valutazione della qualità, dei dati preclinici e del protocollo clinico. Le attività relative alla sperimentazione clinica di Fase I, invece, per le quali l'ISS rappresentava in precedenza l'Autorità Competente, non rientrano nella convenzione suddetta. Attualmente la documentazione tecnico-scientifica relativa a tali sperimentazioni (sebbene esse siano autorizzate dall'AIFA), continua a pervenire in ISS direttamente dai Promotori (attività tariffata). Tale attività è sostenuta da un segreterato tecnico-scientifico, una segreteria amministrativa ed un pool di esperti afferenti a vari Dipartimenti/Centri dell'ISS (FARM, CRIVIB, EOM, BCN, AMPP, CNMR).

Al Dipartimento di EOMM e al CRIVIB viene richiesta inoltre la valutazione dei requisiti di qualità e sicurezza del plasma o derivati del plasma oggetto di richiesta di autorizzazione all'importazione sul territorio nazionale, secondo la normativa vigente.

Per quanto riguarda l'aspetto delle terapie avanzate, il Reparto di Terapia Genica e Cellulare del Dipartimento BCN è coinvolto in attività istituzionali che riguardano tali prodotti medicinali, come definiti nel Regolamento 1394/2007/EC. Gli esperti del Reparto forniscono all'AIFA pareri sugli aspetti di qualità e di preclinica per le autorizzazioni a studi clinici di fase II e III relativamente a tali prodotti.

Per quanto riguarda i radiofarmaci, il Dipartimento FARM è coinvolto in attività istituzionali che riguardano tali medicinali. Gli Esperti del Dipartimento partecipano ad un gruppo di lavoro AIFA dedicato alla valutazione di Radiofarmaci sugli aspetti di qualità e di clinica. Forniscono pareri per la valutazione nell'ambito di concessione di AIC e ammissibilità alla sperimentazione clinica relativamente a tali prodotti.

Inoltre, molti esperti dell'ISS sono coinvolti dall'AIFA, per la loro professionalità, nelle valutazioni di dossier di *Scientific Advice* richiesti o a livello europeo (EMA) o a livello nazionale.

In ottemperanza al D.L. del Ministero della Salute 28 Dicembre 2000, in recepimento della Direttiva 1999/82/CE, i titolari e i richiedenti di AIC di medicinali sono tenuti a dimostrare che i loro prodotti rispettino i requisiti di sicurezza per quanto concerne i rischi di trasmissione delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST). La documentazione a supporto di tali requisiti è valutata, quando richiesta, dal Gruppo Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili dell'ISS (GESTISS), una struttura interdipartimentale che riunisce expertise scientifiche diverse e che fornisce un parere tecnico-scientifico all'AIFA per tutto ciò che riguarda le problematiche relative alle EST.

Infine, sempre nell'ambito dell'accordo con AIFA, il CNESPS svolge attività di valutazione degli studi clinici relativi alla dimostrazione di efficacia di vaccini batterici e vaccini virali nelle fasi di registrazione a livello nazionale o europeo anche nell'ambito delle Procedure

Centralizzate condotte presso l'EMA. Il CNESPS collabora con AIFA anche per una serie di attività di farmacovigilanza dei vaccini e coordina il monitoraggio delle reazioni avverse di prodotti di origine naturale (integratori, prodotti a base di erbe).

#### *Attività di Controllo*

I medicinali immessi in commercio sono sottoposti, secondo una pianificazione annuale di Farmacosorveglianza gestita dall'AIFA, al monitoraggio della loro qualità, sicurezza ed efficacia. Per lo svolgimento di parte di tale attività, l'AIFA si avvale del supporto tecnico dell'ISS in quanto, in base all'art. 30 del D.L.vo 219/2006, l'ISS è il Laboratorio Ufficiale per il Controllo dei Medicinali (Official Medicines Control Laboratory - OMCL) in Italia.

In tale ambito il CRIVIB, il Dipartimento FARM, il Dipartimento EOMM e il Servizio Biologico (SB) sono direttamente coinvolti nell'attività di monitoraggio Post-Marketing per il controllo dei medicinali chimici, immunobiologici (vaccini batterici e virali e immunoglobuline), emoderivati (albumina, fattori della coagulazione, antitrombina III, plasma umano inattivato) e medicinali sterili.

Annualmente, le strutture dell'ISS coinvolte in questa attività, su richiesta dell'AIFA propongono un elenco dei prodotti commercializzati sul territorio nazionale da sottoporre a controllo analitico sulla base di indicatori di qualità e sicurezza prestabiliti.

Molte attività analitiche comportano lo sviluppo e la convalida di specifici metodi dedicati e sono obbligatoriamente svolte dall'ISS nell'ambito di un Sistema di Assicurazione di Qualità, in accordo a norme internazionali (norma ISO/IEC 17025). Tale attività di Farmacosorveglianza è svolta anche a livello europeo, dove l'ISS partecipa alla sorveglianza dei prodotti immessi sul mercato attraverso procedure centralizzate (CAP, Centrally Authorized Products); tale attività viene condotta nell'ambito del network degli OMCLs coordinato dall'EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare).

Sempre nell'ambito dell'attività di Farmacovigilanza, in particolare nell'ambito dell'attività analitica condotta per AIFA, ISS esegue analisi di laboratorio su specifici lotti di farmaci in seguito a segnalazioni di difetti o presenza di corpi estranei. Tale attività viene anche estesa al contrasto alla contraffazione farmaceutica e come attività sollecitata da segnalazioni di inefficacia e/o di reazioni avverse, in relazione sia ai farmaci chimici che biologici.

In questo contesto, opera anche il Servizio Biologico, che esegue in particolare il saggio di sterilità, il saggio per la ricerca delle endotossine batteriche e il saggio per la verifica dell'assenza dei pirogeni, sia su medicinali, sia su dispositivi medici (in quest'ultimo caso anche al di fuori dell'accordo con l'AIFA). Queste attribuzioni sono state stabilite dal D.M. n 528 del 21/11/1987 e mantenute in vigore nel regolamento dell'ISS. Tutti i saggi analitici menzionati in questa relazione vengono svolti dalle strutture ISS ovviamente a seguito di richiesta dell'AIFA, cui la convenzione e dunque il presente rapporto sono associate.

Tuttavia, occorre sottolineare che le stesse attività possono anche essere svolte su richiesta del Ministero della Salute e dell'Autorità Giudiziaria al fine di verificare la qualità dei prodotti prelevati sul territorio nazionale nell'ambito delle attività di farmacovigilanza anche a seguito di ispezioni alle industrie produttrici di farmaci e/o a supporto degli eventi di *Rapid Alert* segnalati dagli organi competenti.

#### *Attività Ispettiva*

La qualità e, indirettamente, la sicurezza e l'efficacia di un medicinale viene tenuta sotto controllo anche a livello di produzione presso le officine farmaceutiche attraverso visite ispettive effettuate da personale adeguatamente addestrato per lo specifico settore. Lo scopo delle ispezioni è la verifica dell'applicazione delle norme Good Manufacturing Practice (GMP) nonché il rispetto delle leggi nazionali ed europee da parte delle aziende produttrici.

L'ISS svolge attività ispettiva sotto il coordinamento e la responsabilità dell'AIFA. L'attività è inclusa nell'Accordo di Collaborazione con AIFA e riguarda le ispezioni alle officine di produzione di medicinali (Prodotto Finito) e alle officine produttrici di sostanze farmacologicamente attive (API), situate su territorio nazionale o extraeuropeo.

In ISS tale attività è coordinata dal Direttore del CRIVIB. L'attività si esplica nella effettuazione delle ispezioni da parte degli ispettori ISS, e nel reclutamento di nuovi Ispettori attingendo alle risorse di personale ISS. Il personale, per partecipare alle ispezioni deve partecipare e superare i corsi di formazione interni ed esterni all'ISS e all'AIFA. In appoggio agli ispettori, talvolta, partecipano anche "esperti di prodotto" dell'ISS.

Tutti gli esperti e gli ispettori partecipano alle riunioni indette da AIFA su molteplici tematiche legate alla qualità dei farmaci.

#### *Attività del Registro Nazionale della Sindrome da deficit di attenzione e iper-reattività (ADHD)*

L'AIC del metilfenidato in Italia, dispensabile dal SSN, rende necessario il monitoraggio dell'uso di questa sostanza nella popolazione pediatrica affetta dalla Sindrome da Iperattività con Deficit di Attenzione (ADHD). Il monitoraggio ha lo scopo di garantire l'accuratezza della prescrizione, la sicurezza d'uso e verificare il beneficio della terapia, nonché l'adesione alla stessa da parte dei pazienti (*compliance*) nel medio e lungo periodo. In risposta a queste esigenze è stato istituito un apposito "Registro Italiano del Metilfenidato" per i soggetti affetti da ADHD, coordinato dal Dipartimento FARM in collaborazione con l'AIFA, la Conferenza Permanente degli Assessori alla Sanità delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e Bolzano e la Direzione Generale dei Medicinali e dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute. Il Registro vincola la prescrizione del metilfenidato alla predisposizione di un piano terapeutico semestrale da parte del Centro clinico accreditato (Centro di Riferimento) per garantire l'accuratezza diagnostica ed evitare l'uso improprio del medicinale. Ha l'obiettivo di costituire una banca dati anonima, allocata presso l'ISS, che ne è responsabile.

Il fine è l'armonizzazione della gestione globale dei pazienti affetti da ADHD, tramite la rete dei Neuro Psichiatri e dei centri di riferimento regionali coordinati dall'ISS.

## **Resoconto attività 2017**

Nel corso del 2017 tutte le strutture ISS coinvolte hanno continuato a svolgere le attività ispettiva, di controllo e di valutazione di competenza, precedentemente indicate nella convenzione in vigore.

#### *Attività di valutazione*

Sono stati espletati da tutti i gruppi coinvolti nella convenzione un numero considerevole di pareri richiesti dall'AIFA per i prodotti e le problematiche di competenza. Nella predisposizione di molti di essi sono state raggiunte frequentemente posizioni interlocutorie, spesso per la complessità dell'argomento e per la numerosità dei quesiti formulati. Per tale motivo alcune di queste valutazioni non sono ancora da considerarsi come concluse. L'attività è articolata in varie strutture dell'ISS, tutte afferenti all'Accordo di Collaborazione in oggetto. Sono stati valutati ad esempio dossier relativi ai radiofarmaci senza AIC e dossier relativi agli allergeni, entrambi attualmente in commercio in Italia in base al DM 13.12.1991; sono stati altresì esaminati numerosi dossier di altre procedure nazionali e di mutuo riconoscimento sempre nei rispettivi settori di competenza.

Nel corso dell'anno è notevolmente aumentata, per tutte le strutture coinvolte, l'attività di valutazione di dossier di medicinali nell'ambito di Procedure Centralizzate a livello Europeo, soprattutto in quelle per cui l'Italia rappresenta il paese di riferimento per il coordinamento a livello europeo. Molti Esperti dell'ISS sono stati coinvolti dall'AIFA per la loro professionalità

nelle valutazioni di dossier di Scientific Advice nazionali ed europei (EMA), prevalentemente relativi ai medicinali biotecnologici. Infine, sono state condotte importanti attività nel settore dei vaccini, dove l'ISS è stato chiamato nell'ambito della convenzione a valutare la parte clinica di vaccini sottoposti a procedure centralizzate, le Variazioni di tipo II, i documenti relativi a misure di Follow-Up (FUM) e a obblighi da assolvere dopo la registrazione (SOBs). Gli Esperti del Centro CNVCF hanno espletato un numero considerevole di pareri tecnico scientifici di studi clinici relativi alle Sperimentazioni cliniche di fase II, III e di Voluntary Harmonized Procedure e relativi Emendamenti.

#### *Attività di Controllo analitica*

Per i Farmaci Biologici e Biotecnologici, la valutazione nell'ambito della “*Post Marketing Surveillance*” è stata svolta su Emoderivati, Vaccini e sulle Eparine, per valutare che durante il periodo di validità non si siano verificate alterazioni delle caratteristiche chimico-fisiche e/o dell'attività biologica, anche a valle della catena di distribuzione del Medicinale sul territorio. Per quanto riguarda invece i Farmaci Chimici, l'attività di controllo e valutazione nell'ambito della Sorveglianza si esplica secondo principi leggermente diversi, vista la tipologia dei Prodotti. Le principali tematiche affrontate sono state le Attività di Controllo e valutazione della composizione dei Medicinali nell'ambito del Programma Annuale di Controllo Nazionale (PCA) e Europeo (MRP) connessa alla difettosità dei Medicinali, alla presenza di Corpi Estranei, alle Reazioni Avverse e alla mancanza di Efficacia, connessa alle non conformità (NC) riscontrate in fase di ispezione e alla falsificazione di Medicinali, Integratori Alimentari e Dispositivi Medici. Per quanto riguarda il Servizio Biologico, nel corso del 2017, oltre alle analisi eseguite per i casi di segnalazione, sono stati posti al controllo circa 22 lotti di specialità medicinali sterili iniettabili. Le attività di verifica periodica del Servizio Biologico sono state condotte nei tempi previsti.

#### *Attività Ispettiva*

Le attività ispettive effettuate nel 2017 seguono i criteri dei nuovi disciplinari approvati nell'ambito dell'Accordo ISS - AIFA 2014-2017 che prevede team misti AIFA/ISS

*Attività ispettive relative a produzione di Materie Prime (MP) richieste dall'Ufficio Ispezioni MP* Sono state ispezionate 46 officine. *Attività ispettive relative a produzione di Prodotto Finito (PF) richieste dall'Ufficio Ispezioni Good Manufacturing Practice (GMP)*. Sono state ispezionate 38 officine. Alla data della presente relazione tutte le ispezioni richieste sono state effettuate.

#### *Attività del Registro Nazionale Assuntori dell'Ormone della Crescita*

Nell'ambito di questa attività, nel corso del 2017 è stato pubblicato il rapporto Istisan “Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2016)”, già trasmesso a codesta Agenzia da parte di questo Istituto. L'attività ha riguardato la gestione e l'aggiornamento dell'applicativo web per le segnalazioni di prescrizioni di terapia a base di ormone della crescita, l'accreditamento e l'aggiornamento dei centri Clinici prescrittori, inserimento e validazione dei dati nel data base.

## Archivi sostanze e preparati pericolosi

Presso il Centro *nazionale sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione del consumatore* sono stati predisposti e sono regolarmente aggiornati, sulla base delle disposizioni vigenti e delle informazioni tecnico-scientifiche disponibili, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Centro. Alcuni di questi archivi, come l'Archivio Preparati Pericolosi, sono resi accessibili a utenti selezionati come i Centri Antiveneni nazionali ai fini della gestione delle intossicazioni da prodotti pericolosi, le autorità delle Regioni e Province autonome competenti per l'attività di vigilanza. Altri archivi sono resi accessibili a tutti i cittadini, quale contributo a una migliore conoscenza sulle sostanze utilizzate nella produzione di miscele e articoli o sostanze presenti in ambienti professionali e/o domestici, in un'ottica di una sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili non confidenziali.

Le banche dati rappresentano uno strumento di riferimento per gli stakeholder coinvolti nell'applicazione della normativa.

Gli archivi gestiti e aggiornati dal Centro sono:

- Inventario Nazionale Sostanze Chimiche;
- Archivio Preparati Pericolosi;
- Banca Dati Classificazione ed Etichettatura di Sostanze Chimiche;
- Banca Dati Cancerogeni;
- Banca Dati Sensibilizzanti;
- Banca Dati Bonifiche;
- Banca dati dei Modelli di Schede di Dati di Sicurezza.

Inoltre, il Centro gestisce le piattaforme informatiche rese disponibili dall'Agenzia ECHA: REACH-IT Authority, IUCLID6 for chemicals, Portal Dashboard MSCA, R4BPBiocides, IUCLID6 Biocides, ePIC, PD-NEA. L'assistenza informatica alla rete della vigilanza PD-NEA (*Portal Dashborad National Enforcement Authority*) ha l'obiettivo di garantire un flusso documentato e sicuro delle informazioni da ECHA alla Rete di vigilanza (Piattaforme REACH-IT Authority, IUCLID6 for chemicals, Portal Dashboard MSCA, R4BPBiocides, IUCLID6 Biocides, PD-NEA). Gli esperti del CNSC provvederanno a fornire supporto ed indicazioni tecnico-scientifiche-informatiche per garantire il flusso documentato e la sicurezza pubblico/privata delle informazioni tra l'ECHA e gli utenti nazionali delle diverse amministrazioni quali ISS, Ministero della Salute, Ministero dello Sviluppo Economico, Ministero dell'Ambiente (MATTM), ISPRA ed ENEA.

### *Inventario Nazionale Sostanza Chimiche (INSC)*

L'art. 9 della Legge del 23 dicembre 1978, n. 833 ha affidato all'ISS il compito di approntare e aggiornare periodicamente l'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC), corredato dalle caratteristiche chimiche, fisiche e tossicologiche necessarie per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nei prodotti, negli articoli e nell'ambiente. Questa banca dati relazionale rappresenta un sistema di archiviazione di dati su sostanze chimiche che viene mantenuto costantemente aggiornato in relazione alla pubblicazione di rapporti, monografie, classificazioni/valutazioni e opinioni pubblicati da enti comunitari e internazionali i cui riferimenti bibliografici vengono regolarmente inseriti nella banca dati.

### *Archivio Preparati Pericolosi (APP)*

L'Istituto Superiore di Sanità è l'organismo incaricato di ricevere le informazioni relative ai preparati immessi sul mercato e considerati pericolosi per i loro effetti sulla salute o in base ai loro effetti a livello fisico e chimico, compresa la composizione chimica, disciplinati dal decreto

Lgs. 65 del 14/03/2003. L'ISS rappresenta pertanto il "mandated body" preposto alla raccolta dei dati relativi alle composizioni delle miscele pericolose come supporto alle attività dei Centri Antiveleni in caso di intossicazione ed esposizione (Art. 45 del CLP). Il responsabile dell'immissione in commercio deve trasmettere all'Istituto superiore di sanità le informazioni relative ai preparati pericolosi immessi sul mercato, compresa la composizione chimica, da utilizzare esclusivamente a scopi sanitari in vista di misure preventive o curative e da adottare, in particolare, in caso di emergenza. L'Archivio preparati pericolosi, gestito dal Centro dell'ISS, rappresenta un punto di riferimento di primaria importanza nel quadro della prevenzione e della protezione dei consumatori e dei lavoratori esposti accidentalmente o professionalmente a prodotti chimici. L'accesso immediato alla composizione chimica dei preparati pericolosi presenti sul mercato nazionale consente, soprattutto, tempi di intervento molto più rapidi in caso di intossicazione accidentale, ma rende anche più efficaci gli interventi in materia di prevenzione. Inoltre, secondo quanto disposto all'articolo 3 comma 1 del D.P.R. 6 febbraio 2009, n. 21 concernente l'esecuzione delle disposizioni di cui al regolamento (CE) n. 648/2004 del 31 marzo 2004 relativo ai detersivi, all'Archivio preparati pericolosi confluiscono le schede tecniche dei detersivi aventi l'elenco degli ingredienti di cui all'articolo 9 paragrafo 3 del regolamento 648/2004 secondo le specifiche dell'allegato VII parte C, modificato dal regolamento 1907/2006 del 20 giugno 2006 (REACH). La registrazione all'APP è riservata alle imprese che devono comunicare le informazioni in conformità al D.Lgs. 65 del 14/03/2003 ed all'Art. 45 del regolamento CLP. Una volta avvenuta la registrazione, previa autorizzazione, le aziende possono effettuare le loro notifiche utilizzando il sito web ISS, tramite la funzione di editing, o in alternativa viene consentito alle aziende che dispongono di propri archivi informatizzati, di trasferire i dati richiesti in un formato compatibile con il data base di gestione dell'archivio.

#### *Banca Dati Classificazione ed Etichettatura Sostanze*

Riporta la classificazione ed etichettatura armonizzate in accordo con il Reg. CLP per circa 8000 sostanze, con i seguenti dettagli: nome, numeri CAS, CE e Indice, limiti di concentrazione specifici. Sono inoltre riportati i nomi in lingua italiana e i codici identificativi (CAS e CE) per le circa 101.000 sostanze cosiddette "esistenti" presenti sul mercato europeo. Sono evidenziate per le singole voci le restrizioni previste dall'Allegato XVII del Regolamento N. 1907/2006 in materia di fabbricazione, immissione sul mercato e uso di talune sostanze, preparati e articoli pericolosi. La Banca Dati Classificazione ed Etichettatura Sostanze è autonoma ma alimenta le banche dati: Archivio preparati pericolosi, Modelli di schede dati di sicurezza di sostanze chimiche, Banca Dati Cancerogeni e Banca Dati Sensibilizzanti.

#### *Banca Dati Cancerogeni (BDC)*

Il D.Lgs. n. 81 del 9/4/2008 sulla salute e sicurezza sul lavoro stabilisce, nel Capo II del Titolo IX, le norme per la protezione dei lavoratori da agenti cancerogeni e mutageni. Il D.Lgs. n. 81 fa riferimento non solo alle sostanze classificate cancerogene e mutagene in modo armonizzato secondo il Reg. CLP ma anche a quelle che, pur non avendo una classificazione armonizzata, rispondono ai criteri di classificazione. Tale disposizione responsabilizza enormemente il datore di lavoro, affidandogli il compito di individuare se all'interno della propria azienda si realizzino le condizioni per l'applicazione del Titolo IX. La BDC è predisposta e aggiornata dal Centro Nazionale Sostanze Chimiche, con il supporto del Servizio di informatica dell'ISS. La BDC non classifica i cancerogeni ma presenta, per la medesima sostanza, in forma sintetica e integrata, le classificazioni e valutazioni di cancerogenicità ufficiali formulate da Organismi competenti a livello comunitario e internazionale quali: UE secondo il Reg. CLP, *International Agency for Research on Cancer*, *US Environmental Protection Agency* e *National Toxicology Program*. Vengono inoltre riportati, quando

disponibili, i valori limite di esposizione professionale comunitari e i corrispondenti recepimenti nazionali e i valori limite professionali stabiliti dall'US *American Conference of Industrial Hygienists* – ACGIH e dalla *Deutsche Forschungsgemeinschaft* – DFG tedesca. La BDC è una banca dati relazionale ed è inoltre una banca fattuale, satellite dell'Inventario Nazionale delle Sostanze Chimiche dal quale deriva e si alimenta. Le informazioni contenute per ogni singola sostanza sono corredate da riferimenti bibliografici e pur essendo esaustive in sé consentono di risalire alla fonte originale e in alcuni casi di collegarsi direttamente ad essa mediante la rete.

#### *Banca Dati Sensibilizzanti (BDS)*

Realizzata e gestita in collaborazione con il *Centro nazionale per il controllo e la valutazione dei farmaci* e con il Servizio di informatica e con esperti ISS, ad accesso libero sul sito dell'ISS, contiene informazioni su sostanze sensibilizzanti o potenzialmente tali. La BDS non propone classificazioni ma presenta, in forma sintetica, informazioni non riservate relative a questo *endpoint* e pertanto include sostanze classificate come sensibilizzanti dalla UE nell'ambito del Regolamento CLP, sostanze classificate come tali da enti competenti in materia di valutazione del rischio per l'ambiente di lavoro (es. US ACGIH e DFG) o anche in generale sostanze esaminate da istituzioni internazionali sia governative (US NTP) che di settore (*Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers* – ETAD; *Human and Environmental Risk Assessment* - HERA).

#### *Banca Dati Bonifiche (BDB)*

Predisposta, aggiornata e gestita dal CHIM e dal Dipartimento Ambiente e Salute con il supporto del Servizio di informatica dell'ISS fornisce informazioni non riservate, validate, aggiornate e complete su sostanze di interesse nelle procedure di bonifica di siti contaminati. Le sostanze prese in considerazione sono sia sostanze presenti nella normativa (D.Lgs. 152/2006) sia sostanze per le quali il D.Lgs. 152/2006 non definisce una concentrazione limite ma che sono state rilevate in siti di bonifica e per le quali è stato chiesto all'Istituto Superiore di Sanità di proporre una concentrazione di riferimento.

#### *Banca Dati di Modelli di Schede Dati di Sicurezza di sostanza chimiche (BD\_SDS)*

Predisposta, gestita, aggiornata e distribuita dal Centro Nazionale Sostanze Chimiche con il supporto del Servizio di informatica e con finanziamento del Ministero della Salute-Direzione generale della Prevenzione. Questa banca dati fattuale contiene modelli di SDS di sostanze predisposte in accordo con l'Allegato II del Regolamento 1907/2006 (aggiornato dal Reg. 2015/830). I modelli di SDS non sono legalmente vincolanti e sono destinati ad aziende che devono predisporre SDS per adempiere agli obblighi del Reg. REACH e agli organi preposti ad attività di controllo. I modelli sono importabili in formato odt (formato modificabile dall'utente che può modificare e integrare la SDS modello personalizzandola in relazione alla propria realtà aziendale).

## **Resoconto attività 2017**

### *Archivio preparati pericolosi*

Al 2017 la registrazione delle aziende responsabili dell'immissione in commercio dei preparati pericolosi e dei detergenti all'Archivio Preparati Pericolosi (APP) vede presenti n. 5922 imprese consentendo al CSC di fornire il supporto tecnico scientifico ai n. 9 Centri Antiveneni (CAV) con un totale di n. 79 utenti accreditati, alle Regioni e all'Autorità competente (Ministero della Salute). Sono state validate ca 1000 nuove imprese e fornite n. 1022 risposte a quesiti provenienti sia da imprese che dalle Autorità regionali e centrali. Notevole l'impegno per l'assistenza telefonica alle imprese e per dare supporto alle ASL, NAS,

Ispettori Regionali, Ministero della Salute. L'implementazione dell'APP ha comportato la modifica relativa all'inserimento di alcuni campi obbligatori non previsti in precedenza. In merito all'attività a livello europeo finalizzata all'armonizzazione del funzionamento degli Archivi degli Stati Membri, che dovrebbero collaborare con la Commissione Europea, il Centro ha partecipato ai Tavoli di lavoro relativi alla "*Product categorization*" e *Guideline of application of new criteria according to Annex VIII CLP*" e due Workshop tenutosi a Bruxelles presso la Commissione Europea. Diversi gli eventi informativi/formativi e congressuali ai quali i referenti dell'APP hanno partecipato per garantire l'informazione sui criteri per la nuova classificazione di pericolo ed etichettatura e sui nuovi orientamenti europei in materia di Archivi preparati per i poison centres. Il Centro ha inoltre supportato il Ministero della Salute per la revisione della normativa in materia di funzionamento dell'Archivio preparati e dei criteri per garantire l'informazione ai Centri Antiveneni e la collaborazione fra i CAV e le Autorità centrali e regionali e l'ISS. Inoltre, sono state lanciate le basi per l'associazione delle utenze CAV alla segnalazione delle esposizioni pericolose ai fini della sorveglianza, con la partecipazione a diverse riunioni sulla materia.

#### *Banca Dati Inventario Nazionale Sostanza Chimiche (INSC)*

Nel 2017 sono proseguite le attività di gestione e aggiornamento dell'INSC in relazione alla pubblicazione e/o aggiornamento di nuovi rapporti da parte di enti quali IARC, INRS, NTP, USEPA, OECD.

Questa attività ha comportato l'inserimento nell'INSC di circa 50 nuove sostanze e l'aggiornamento di circa 100 sostanze già presenti.

*Banca Dati Classificazione ed Etichettatura di Sostanze Chimiche* - Nel corso dell'anno 2017 è stata aggiornata la classificazione e l'etichettatura delle sostanze sulla base del Regolamento 2017/776 (10° ATP del Reg. CLP).

È stata predisposta una nuova interfaccia che verrà resa disponibile entro il 2018.

#### *Banca Dati Cancerogeni (BDC)*

Nel 2017 la BDC è stata aggiornata in considerazione della pubblicazione di nuovi adeguamenti dell'Allegato VI del Reg. 1272/2008 (Reg. 2017/776), di nuove Monografie IARC (4 nuove monografie pubblicate nel periodo 2016-2017), del XIV *Report on Carcinogens* (rilasciato nel novembre del 2016 che contiene 248 profili di agenti) e di nuove valutazioni emesse dall'US EPA.

#### *Banca Dati Sensibilizzanti (BDS)*

Nel 2017 la BDS è stata aggiornata in considerazione della pubblicazione: di nuovi adeguamenti dell'Allegato VI del CLP; di nuove opinioni della *Scientific Committee on Consumer Safety – SCCS* della Commissione Europea; della pubblicazione degli aggiornamenti dell'US ACGIH e della *Deutsche Forschungsgemeinschaft* tedesca che hanno introdotto nei loro elenchi nuovi sensibilizzanti dermali e/o respiratori.

*Banca Dati Bonifiche (BDB)* - Nel 2017 è proseguito il mantenimento e aggiornamento della BDB.

#### *Banca dati di Modelli di Schede di sicurezza di sostanze (BD\_SDS)*

Nel 2017 sono state inserite nella BD\_SDS 80 nuove sostanze. Inoltre, sono state parzialmente aggiornate le 330 SDS già presenti, in considerazione della pubblicazione di nuove disposizioni comunitarie (che aggiornano sia il Reg. 1907/2006 che il Reg. 1272/2008), dell'aggiornamento da parte di ECHA della lista delle sostanze SVHC e della pubblicazione di letteratura scientifica recente.

## **Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all'infrastruttura europea per la ricerca clinica (European Clinical Research Infrastructures Network – ECRIN)**

Il nodo italiano dell'infrastruttura di ricerca europea ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*) è rappresentato dall'ISS su mandato del Ministero della Salute con il compito di costituire la rete di istituzioni italiane d'eccellenza nel campo della ricerca clinica e rappresenta l'unità nazionale del network europeo. L'infrastruttura ECRIN, nata su indicazione dell'ESFRI (*European Strategy Forum on Research Infrastructures*) ha lo scopo di sostenere la realizzazione di progetti di ricerca clinica multinazionale, soprattutto di natura accademica, attraverso la fornitura di informazioni, consulenze e servizi per la sperimentazione clinica. ECRIN intende, cioè, operare come un sistema di facilitazione della ricerca clinica europea indipendente in ogni area della ricerca medica (dall'oncologia alle malattie cardio-vascolari, alla neurologia, alle malattie infettive) e di assicurare qualità e competenza essenziali alla realizzazione di studi clinici ampi, favorendo la cooperazione internazionale e il progresso delle conoscenze scientifiche. ECRIN intende fornire supporto all'intero studio clinico, dalla fase iniziale di progettazione, attraverso informazioni e consulenze (su metodo e disegno dello studio), alla fase di svolgimento del trial clinico attraverso la fornitura di servizi (quali sottomissione del protocollo alle autorità competenti ed ai comitati etici, monitoraggio dello studio, reporting degli eventi avversi, data management).

Dopo una prima fase progettuale sotto il programma europeo FP6, ECRIN si è articolato in un progetto europeo FP7, ECRIN-Preparatory Phase (ECRIN-PPI), in cui erano rappresentati 14 Paesi (Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Italia, Polonia, Spagna, Svezia, Svizzera e Gran Bretagna) e in un secondo progetto FP7, conclusosi a dicembre 2015, ECRIN-Integrating Activity, in cui i paesi coinvolti erano diventati 23. I paesi partecipano principalmente attraverso reti nazionali di Clinical Trial Unit (CTU) o di istituzioni direttamente o indirettamente coinvolte nella sperimentazione clinica. Tutte le istituzioni o reti nazionali sono connessi al coordinamento europeo (che ha sede in Francia presso l'INSERM) attraverso gli European Correspondent, figure chiave nella trasmissione delle informazioni e nel coordinamento delle attività dei partner nazionali.

A novembre 2013, l'infrastruttura ha acquisito lo status di consorzio europeo di ricerca European Research Infrastructures Consortium, (ERIC), e, nel corso degli anni, ai 5 paesi fondatori del consorzio ECRIN-ERIC (Italia, Germania, Portogallo, Spagna, e Francia) si sono uniti Ungheria, Repubblica Ceca e Norvegia e Svizzera (in qualità di *Observer*).

La partecipazione italiana a ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica nazionale no-profit, favorendo la partecipazione a studi internazionali. La presenza di un valido sistema di facilitazione della ricerca clinica è, infatti, fondamentale per consentire la conduzione di studi clinici no-profit, altrimenti ridotti in numero e qualità dalle numerose difficoltà operative quali l'eterogeneità dei sistemi sanitari e amministrativi nei diversi stati o ancora la scarsità di fondi disponibili per la ricerca indipendente. La possibilità di supportare studi clinici di grande rilievo scientifico implica ricadute positive per il progresso del nostro paese, per l'assistenza sanitaria (in virtù del miglioramento delle conoscenze scientifiche), e per le imprese, soprattutto quelle di piccole e medie dimensioni che, coinvolte in attività produttive in ambito sanitario, potrebbero avviare nuovi studi.

## **Resoconto attività 2017**

Nel corso del 2017 le attività inerenti l'infrastruttura ECRIN sono state condotte su due fronti: quello europeo relativo alla partecipazione dell'Italia al consorzio europeo ECRIN-ERIC e quello nazionale attraverso la collaborazione con le Clinical Trial Unit (CTU) e le Contract Research Organization (CRO) legate alla costituenda rete ItaCRIN.

Sul versante europeo, l'Italia partecipa agli organi di governance del consorzio previsti dallo statuto: l'Assembly of Member (AoM) e il Network Committee (NC), composti rispettivamente dai rappresentanti governativi e dai rappresentanti scientifici dei paesi Membri. Entrambi i rappresentanti per l'Italia sono dell'ISS. Tali organi hanno elaborato, attraverso teleconferenze e face-to-face meeting, documenti annuali quali Strategy plan e Workplan 2018 e hanno predisposto task force specifiche dedicate alle attività di supporto agli studi clinici multinazionali (task force sulla Lead CTU, farmacovigilanza, etc.)

L'ISS, nel ruolo di national hub della rete italiana, partecipa anche a progetti internazionali coordinati da ECRIN quali 1) Clinical Research Initiative for Global Health (CRIGH) sull'armonizzazione della ricerca clinica a livello mondiale, e 2) Paediatric Clinical Research Infrastructure Network (PedCRIN) sull'applicazione della ricerca clinica in pediatria.

Sul piano nazionale, è continuato il lavoro per la formalizzazione della rete ItaCRIN attraverso la finalizzazione del documento (accordo) che ne sancirà la struttura di rete e consentirà la firma, da parte delle CTU/CRO della rete, dell'Accordo Quadro (Framework Agreement) con il consorzio europeo ECRIN-ERIC.

Le CTU e le CRO italiane legate alle attività ECRIN sono attualmente 9. Nel corso del 2017 sono state consultate e coinvolte nella preparazione e nella fornitura di servizi per i progetti di ricerca clinica multinazionale supportati da ECRIN. Nel 2017, ECRIN e le CTU/CRO italiane hanno partecipato a 21 progetti europei (H2020, ERA-Net, IMI2).

## Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

### *Il ruolo dell'ISS nell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I*

La sperimentazione clinica di fase I rappresenta tipicamente il passaggio dalla sperimentazione preclinica (*in vitro* e/o sull'animale) alla prima somministrazione di un farmaco nell'uomo. Tale passaggio, quindi, costituisce un momento particolarmente critico nello sviluppo di un nuovo farmaco.

Per poter giudicare se un nuovo farmaco possa essere utilizzato nell'uomo, è necessario esaminare i risultati degli studi preclinici e i dati relativi alla qualità farmaceutica del prodotto. La valutazione di questi risultati, ai fini della definizione degli effetti tossici e farmacodinamici sull'uomo, è un'attività di "eccellenza" in campo regolatorio, per la quale è necessario coinvolgere esperti con elevata competenza in particolari settori (qualità, farmacologia e tossicologia previsionale) e consolidata esperienza nella valutazione dei farmaci.

Così la normativa italiana, sin dal 1973 (Legge 519/73), ha previsto la formulazione di un parere dell'ISS prima di avviare la sperimentazione clinica di fase I in Italia. Tale attribuzione all'Istituto è stata reiterata dapprima nel DPR 754/1994 e, successivamente, nel DPR 70/2001, che all'art. 2, comma 3, lettera c), afferma che l'ISS: "provvede all'accertamento della composizione ed innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo".

Nell'ambito del DPR 439/2001 è stata istituita la *Commissione per l'ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di fase I* (art.7), la quale ha iniziato i suoi lavori nel marzo 2002 e, con il contributo fondamentale degli esperti dell'Istituto e di una segreteria tecnico scientifica e amministrativa dedicate, ha operato nel rispetto delle indicazioni della normativa stessa, dei principi di indipendenza, trasparenza e di rigore scientifico nella valutazione delle singole proposte, elementi che hanno da sempre caratterizzato gli interventi dell'Istituto. Infine, i Decreti L.vi 211/2003 e 200/2007 hanno indicato l'ISS come l'Autorità Competente per l'autorizzazione di tutte le sperimentazioni cliniche di Fase I da condursi sul territorio nazionale.

A partire dal 2012, l'assetto normativo relativo alla sperimentazione clinica è radicalmente cambiato. Con la Legge n. 189 dell'8 novembre 2012, si stabilisce che "*le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuiscono dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, all'Istituto Superiore di Sanità sono trasferite all'AIFA*". Di fatto, tuttavia, il ruolo tecnico-scientifico dell'ISS nella valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I è rimasto invariato. L'AIFA sancisce, demandando all'ISS la valutazione della documentazione presentata a supporto delle richieste di ammissibilità di una sperimentazione clinica di fase I, le modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione di Autorità Competente, in modalità provvisoria con la Determina AIFA n. 1/2013 del 7 gennaio 2013 e definitivamente con il Decreto del Ministero della salute 27 aprile 2015 in cui vengono indicate le "*Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche dei medicinali trasferite dall'Istituto Superiore di Sanità all'Agenzia Italiana del Farmaco*". Il Decreto Ministeriale specifica altresì, l'applicazione a tutte le sperimentazioni di Fase I, I-II e I-III, indipendentemente da quale sia la fase di sperimentazione che sarà svolta in Italia e lascia in vigore le procedure valutative già in essere presso l'Istituto che continua a fornire il parere tecnico scientifico all'Autorità Competente grazie al lavoro della Commissione supportata dalle valutazioni degli esperti ISS e dalle segreterie tecnico scientifiche ed amministrative dedicate.

### *Importanza della sperimentazione di fase I*

La possibilità di sperimentare i nuovi farmaci nelle fasi precoci di sviluppo continua a rappresentare un'importante occasione di crescita ed innovazione per il Paese.

Nel settore dello sviluppo farmaceutico, tuttavia, l'Italia occupa una posizione piuttosto marginale rispetto all'Europa e a molte altre nazioni del mondo; in particolare il nostro Paese ha mostrato storicamente una certa carenza nella capacità di ricerca clinica “*early phase*”.

Per questa ragione, negli ultimi anni l'Istituto Superiore di Sanità ha avviato una serie di iniziative volte a facilitare/promuovere la sperimentazione di fase I in Italia.

In particolare, oltre a promuovere il confronto con tutte le parti interessate (IRCCS, Industria, Accademia), l'ISS ha adottato numerose misure di carattere più prettamente pratico quali potenziamento della segreteria tecnico-scientifica e amministrativa, riorganizzazione del processo di valutazione, aggiornamento della lista degli esperti, introduzione di procedure di autorizzazione telematica.

Se da un lato la sperimentazione clinica di fase I (intesa sul volontario sano) ha un impatto marginale sul territorio nazionale, dall'altro canto, è riconosciuta l'eccellenza dei centri clinici italiani per la conduzione di sperimentazioni cliniche in contesti oncologici o di malattie rare e neurodegenerative. Pertanto, l'Istituto attraverso la Commissione, presieduta dal Presidente dell'ISS, è principalmente chiamato a valutare l'ammissibilità di protocolli clinici di Fase I sempre più complessi, integrati con fasi successive e in linea con le tendenze internazionali che prevedono, in particolare nel contesto oncologico, l'applicazione di protocolli adattativi di Fase I, I/II e I/III.

L'ISS è da sempre impegnato ad incrementare la capacità valutativa dei propri esperti, essendo questo aspetto una parte integrante della propria *mission*, e l'applicazione di questo impegno è andata anche aumentando nel tempo ai fini della promozione della sperimentazione di fase I. Per tale ragione le due segreterie dedicate, una tecnico scientifica e una amministrativa, hanno instaurato un'efficiente collaborazione operativa con l'Ufficio Sperimentazioni Cliniche di AIFA, per fare sì che il trasferimento di competenze non determinasse ritardi e/o inefficienze in un processo ormai rodato e ben funzionante.

Un ulteriore sforzo nel contribuire e rafforzare il ruolo valutativo dell'ISS per le richieste di ammissibilità alle sperimentazioni cliniche di Fase I, consiste nella più recente partecipazione alla valutazione delle procedure VHP (*Voluntary Harmonisation Procedure for the assessment of multinational Clinical Trial Applications*), richieste di autorizzazione alla sperimentazione clinica su base volontaria istituite presso l'*EU Heads of Medicines Agencies* (HMA). La partecipazione a tali procedure è considerata un esercizio propedeutico per l'avvio delle autorizzazioni alle sperimentazioni cliniche in Europa, su base centralizzata, secondo quanto previsto dal Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che diventerà definitivamente applicativo a partire dal 2018.

Infine, in accordo al DM 16.01.2015: “Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva Usi Non Ripetitivi (UNR), la Commissione è chiamata ad esprimere un parere su istanze all'impiego di medicinali per terapie avanzate su base non ripetitiva.

### **Resoconto attività 2017**

La Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, entrata in carica con DM 5.12.2014 si è riunita nel corso dell'anno 2017 in 11 sedute ordinarie (una al mese con l'esclusione di agosto).

Complessivamente nell'arco dell'anno sono state ricevute, con un netto incremento rispetto agli anni precedenti, 111 domande di autorizzazione e 391 richieste di emendamenti sostanziali a protocolli già autorizzati. Il tempo medio effettivo di valutazione delle domande si è mantenuto ai livelli dell'anno passato, nei limiti dei tempi di istruttoria previsti dalla normativa a partire dalla validazione della documentazione da parte dell'Autorità Competente (30, 60 o 90 giorni a seconda della tipologia dei prodotti e/o delle indicazioni terapeutiche proposte). Il programma di *audizioni pre-submission* ha continuato a richiamare un notevole interesse fra i ricercatori delle istituzioni pubbliche e private. Nel 2017 sono state condotte 9 audizioni pre-submission. Nell'ambito dell'attività della Commissione sono state effettuate valutazioni nell'ambito di VHP (8 per nuovi studi e 22 emendamenti sostanziali a procedure già con parere favorevole in VHP) ed espresso 15 pareri in merito ad istanze per l'impiego di medicinali per terapie avanzate su base non ripetitiva.

Il carico di lavoro ha impegnato notevolmente la segreteria tecnico-scientifica, che nel corso del 2017 si è avvalsa del supporto di sei unità di personale (un dirigente tecnologo, tre primi ricercatori e due ricercatori), mentre la segreteria amministrativa si è avvalsa del lavoro di sei unità di personale (tre unità in più rispetto all'anno precedente).

È stato organizzato, un *workshop* sui protocolli adattativi in oncologia (17 novembre 2017) rivolto ad un'ampia piattaforma di potenziali Promotori (IRCCS, Università, Aziende farmaceutiche) e Comitati Etici e che ha promosso un dibattito nazionale ed internazionale sull'importanza dei nuovi disegni sperimentali in oncologia, con particolare riferimento al loro uso a fini regolativi.

## Banca di campioni biologici

La ricerca epidemiologica delle malattie cronico-degenerative necessita di informazioni sui fattori di rischio ambientali e comportamentali relativi ad un considerevole numero di soggetti da seguire nel tempo. La disponibilità di campioni biologici permette di analizzare biomarcatori di suscettibilità ed esposizione in tempi successivi all'esame delle coorti in studio, quando si sviluppa la malattia, producendo la definizione appropriata dei profili di rischio individuali e di comunità. La costituzione di reti di biobanche che raccolgono campioni e dati relativi a coorti prospettiche di popolazione rappresenta quindi un valore aggiunto sia per la individuazione della eventuale componente genetica di patologie multifattoriali (incluse le interazioni gene-ambiente) sia per il potenziale di conoscenza epidemiologica ed eziopatogenetica necessaria per la pianificazione di programmi di prevenzione.

Negli anni ottanta gli studi di coorte sulle malattie cardiovascolari condotti nell'ambito de *Il progetto Cuore* avevano portato a collezionare campioni di siero di popolazione generale. Nel tempo le modalità di raccolta e di conservazione sono state modificate, adeguandosi a quelle del progetto europeo EPIC che all'inizio degli anni novanta ha creato le basi per procedure standardizzate di estrazione, stoccaggio e conservazione di campioni biologici. Altri gruppi di ricerca hanno avviato importanti raccolte di materiale biologico proveniente da studi epidemiologici di popolazione. È stata quindi creata nel 2005 la biobanca di popolazione, infrastruttura di ricerca in salute pubblica dell'Istituto Superiore di Sanità.

Afferiscono alla biobanca di popolazione i campioni biologici dei seguenti studi epidemiologici:

- il *Progetto CUORE* con le cinque coorti MATISS, MONICA-Latina, FINE, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare 1998-2002 e Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 2008-2012, il cui obiettivo è quello di rispondere a quesiti eziologici nel settore delle malattie cronico-degenerative, in particolare cardio-cerebrovascolari, valutare la stima del rischio cardiovascolare della popolazione italiana, il ruolo predittivo di nuovi fattori di rischio e lo stato di salute della popolazione italiana; si tratta di campioni biologici appartenenti a 25.460 individui di età uguale o superiore a 20 anni raccolti dal 1993 al 2012 (urine delle 24h fino al 2014).
- il *Progetto IPREA* il cui obiettivo comune è quello di valutare i disturbi cognitivi nella popolazione italiana e l'associazione fra fattori di rischio, declino cognitivo e demenza, con campioni biologici appartenenti a 2.228 individui.
- il *Registro Nazionale Gemelli* il cui obiettivo è quello di stimare il ruolo che fattori ereditari ed ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, con campioni biologici appartenenti a 2.500 gemelli (DNA da saliva, Ngemelli=2000; buffy coat, siero e plasma, N gemelli=500).
- il *Progetto PICCOLI+* il cui obiettivo è costituire una coorte di 3.000 nuovi nati, con relativa raccolta di campioni biologici del neonato e della madre, da seguire prospettivamente fino all'età di 4 anni. Attualmente sono già stati raccolti campioni di siero, plasma, frammenti di cordone ombelicale, spotematici su carta bibula di 3.385 piccoli e 3.385 madri; disponiamo di informazioni su esposizione in gravidanza, durante il periodo di follow-up; vengono monitorati outcome di salute pediatrica.

Attualmente la stazione criogenica è composta da 5 contenitori di azoto liquido, di cui 2 contengono campioni biologici immersi in azoto liquido (temperatura di -196°C) e 3

contengono campioni biologici in vapori di azoto liquido (temperatura di  $-132^{\circ}\text{C}$ ). I campioni biologici sono raccolti in paillettes, etichettate per il riconoscimento con un codice a barre e con un manicotto di colore diverso a seconda del tipo di campione biologico conservato (siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate); le paillettes sono raggruppate in 12 visotubi di differenti colori contenuti in bicchieri (globelet) e stipati in canister. Sono disponibili 6 freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$  che contengono campioni di siero, plasma, buffycoat, emazie impacchettate, DNA estratto e campioni di urine delle 24. In 4 freezer a  $-30^{\circ}\text{C}$  sono contenuti DNA estratto, e siero dei primi studi epidemiologici risalenti agli anni '80. I freezer a  $-80^{\circ}\text{C}$  sono collegati con il sistema di erogazione dell'azoto liquido in modo che, in caso di interruzione della corrente elettrica, oltre all'attivazione del gruppo elettrogeno, sia disponibile una immissione di vapori di azoto liquido per il mantenimento della temperatura all'interno dei freezer. La numerazione e la mappatura del materiale biologico è archiviata attraverso un software che permette di localizzare il materiale conservato all'interno della banca e di conoscere il tipo e la numerosità dei campioni a disposizione. I campioni biologici sono appaiati alla banca dati epidemiologici (informazioni ed esami raccolti nella popolazione alla linea base e nel corso del follow-up).

La banca di popolazione ISS fa parte dello Hub Italiano delle biobanche di popolazione; è inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e fa parte del BBMRI-Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure e, come tale, dell'ERIC-banche biologiche e fa parte del progetto europeo BBMRI-LP, catalogazione degli studi longitudinali comprensivi di banca biologica.

Il Comitato Scientifico è formato dai responsabili degli studi di popolazione che afferiscono alla banca.

## **Resoconto attività 2017**

L'attività di controllo del funzionamento della stazione criogenica viene quotidianamente perseguita da Cinzia Lo Noce e da Riccardo Scipione; in questa attività è coinvolto anche il Servizio di Prevenzione e Protezione dei Lavoratori (Davide Monterosso).

Nell'ambito del consorzio europeo BiomarCaRE, sono stati identificati 3928 campioni di siero e 4358 campioni di plasma appartenenti alla coorte MATISS del Progetto CUORE; i campioni sono stati inviati ad Amburgo alla University Heart Center, Clinical for General and Interventional Cardiology Genomics and Systems Biology per la determinazione di nuovi biomarcatori, quali Apo-A, Apo-B, Peptide-C, Creatinina, Proteina-C reattiva, Cistatina-C, Glicemia, HDL, Insulinemia, LDL, LP-a, NT-PRO-BNP, SHBG, Testosterone, Trigliceridemia, Troponina-HS, VIT-D; la conservazione del materiale biologico della coorte MATISS è risultata di buona qualità, pertanto sono state eseguite tutte le determinazioni sui campioni biologici; i risultati delle analisi sono stati ricevuti dal dipartimento e appaiati database del Progetto. Sono in corso le analisi statistiche del consorzio europeo per lo studio del ruolo predittivo dei nuovi biomarcatori verso gli eventi coronarici maggiori. L'analisi statistica dei dati internazionali, in collaborazione, condotta nel 2017 ha riguardato il ruolo dell'LP-a, i risultati sono stati pubblicati (Waldeyer et al. *Europ Heart J* 2017, 38:2490-2498).

A livello nazionale è iniziata l'analisi statistica descrittiva della Vitamina D e del Testosterone.

Per quanto riguarda gli altri Progetti afferenti alla Biobanca di popolazione nel 2017 non ci sono state raccolte di campioni biologici, si è provveduto alle attività di controllo della conservazione dei materiali biologici.

## **BBMRI.it e la partecipazione nazionale alla infrastruttura BBMRI-ERIC**

Il materiale biologico (campioni, cellule e loro parti, tessuti, e liquidi biologici, e i dati a questi associati) conservate nelle biobanche di ricerca sono gli elementi di base delle scienze della vita e delle biotecnologie. Gli studi basati su grandi raccolte di campioni biologici umani, che spaziano dalla ricerca di base a quella personalizzata, sono insostituibili per comprendere i meccanismi di eziopatogenesi e di progressione delle malattie, per validare potenziali biomarcatori e per approntare una medicina preventiva e predittiva efficace.

Tuttavia, le potenzialità di conoscenza racchiuse nei milioni di campioni conservati sono ridotte dalla frammentazione delle collezioni, dall'eterogeneità delle procedure operative, dalla mancanza di un catalogo delle biorisorse, da procedure di adozione dei consensi informati e politiche di condivisione dei campioni molto eterogenee e da una qualità non sempre appropriata a raggiungere gli obiettivi della ricerca. La costituzione di infrastrutture pan-europee e di servizi per la ricerca, in aree prioritarie identificate dall'European Strategy Forum for Research Infrastructure (ESFRI), è uno degli strumenti con i quali l'Unione europea vuole rispondere alle esigenze in materia di innovazione, crescita e occupazione. Inoltre, le infrastrutture di ricerca in ambito biomedico sono in grado di dare attuazione a uno sviluppo congiunto europeo anche attraverso la formazione di scienziati, tecnici e gestori di strutture complesse e multinazionali, per accelerare il processo di trasferimento verso il cittadino delle nuove conoscenze per la tutela e il miglioramento della salute. Tra le infrastrutture di ricerca europee afferenti alle Scienze della Vita, BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure) ha lo scopo di creare una rete europea delle reti nazionali delle biobanche di patologia e di popolazione.

*BBMRI-ERIC: lo stato dell'arte.*

3 dicembre 2013: BBMRI acquisisce lo status legale ERIC (European Research Infrastructure Consortium)

Central Executive Management Office l'Head quarter di BBMRI-ERIC: in Graz (Austria).

Direttore scientifico BBMRI-ERIC (dal 2017): Erik Steinfeldt

- Stati Membri totali: 20 di cui 4 Osservatori.
- Membri fondatori (dicembre 2013) di BBMRI-ERIC: Austria, Belgio, Repubblica Ceca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Italia, Lettonia, Malta, Norvegia, Olanda, Svezia.
- Nuovi Membri: Polonia, Regno Unito.
- Membri Osservatori al 2017: IARC/WHO, Cipro, Svizzera, Turchia.

La missione del consorzio europeo BBMRI-ERIC e delle reti nazionali delle biobanche, quali BBMRI.it, è quella di assicurare l'accesso regolato alle risorse biologiche per garantire una ricerca di eccellenza, che permetta il miglioramento della prevenzione, diagnosi e cura delle malattie e quindi della salute umana. BBMRI-ERIC si propone di fornire tutti i servizi necessari per garantire una gestione appropriata delle biobanche sia da un punto di vista etico che tecnologico, promuovendo la cultura della qualità dei campioni biologici, dell'innovazione. Il processo di integrazione delle biobanche italiane in una rete nazionale che dà accesso a campioni, dati e servizi complementari alle attività di biobanking, offre nuove opportunità alla comunità scientifica, poiché le biobanche di ricerca che operano in qualità sono ritenute partner strategici dalle piccole, medie e grandi imprese.

Partecipazione Italiana a BBMRI-ERIC. Il Ministero Salute e il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), hanno dato mandato all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) a firmare e garantire la partecipazione nazionale. L'ISS ha rappresentato il Paese sin dalle fasi preparatorie del progetto di infrastruttura.

#### *L'infrastruttura nazionale BBMRI.it*

BBMRI.it è l'acronimo della infrastruttura italiana delle biobanche. BBMRI.it è infrastruttura distribuita e include 80 Biobanche, Centri di risorse Biologiche e Collezioni collocati in diverse regioni italiane e quattro Common Services. Al network nazionale partecipano IRCCS, Aziende ospedaliere, CNR e suoi istituti e associazioni di pazienti tra cui Uniamo, Federazione Italiana Malattie Rare e Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia.

*Portale: [www.bbmri.it](http://www.bbmri.it)*

Al fine di svolgere al meglio le attività del nodo BBMRI.it, il Coordinatore del nodo ha inoltre istituito il Comitato di Redazione del portale e la Commissione Valutazione Biobanche.

I principali obiettivi di BBMRI.it sono:

- promuovere l'efficienza ed interoperabilità delle biobanche e risorse biomolecolari;
- fornire servizi attraverso i Common Services (CS);
- favorire un migliore accesso per gli utenti del settore pubblico e privato;
- contribuire all'infrastruttura di ricerca europea BBMRI-ERIC.

I CS operativi di BBMRI.it sono: CS-Qualità.it; CS-ELSI.it; CS- training.it; CS-IT.it.

## **Resoconto attività 2017**

### *Management*

Nel 2017, la continuità delle molteplici attività del nodo BBMRI, è stata resa possibile anche attraverso la convenzione tra ISS e CNR "Rete Nazionale dei Centri di Risorse Biologiche e delle Biobanche (BBMRI.it)" con copertura fondi FOE 2013 (Fascicolo K75/1).

### *Attività principali*

Il progetto BBMRI.it ha garantito la partecipazione puntuale e capillare dei rappresentanti nazionali alle riunioni dello steering committee, financial committee, management committee, e Assembly of Member di BBMRI-ERIC e contribuito ad attività e funzioni necessarie alla realizzazione del Working Plan (WP) europeo. Il progetto permette all'ISS, come membro esperto dell'UNI, di garantire un contributo alla normazione in ISO- TC 276 Biotechnology, e di altre norme per la gestione/manipolazione dei campioni (CEN-TS).

Nel 2017, il processo di riorganizzazione dell'ISS si è consolidato e nel piano triennale dell'ISS il servizio Coordinamento e Supporto alla Ricerca (CoRI), ha riassunto le attività che nell'ambito di BBMRI, intende porre in essere al fine di migliorare il coordinamento e la sinergia tra le infrastrutture di ricerca europee (ERIC). Le attività dei Common Services (CS) - nazionali sono state potenziate e meglio strutturate permettendo una maggiore fruibilità dei servizi in Italia e una migliore integrazione e complementarietà con le attività dei CS-europei.

L'ISS ha svolto una attività partecipativa, facilitatrice e collaborativa con le attività nazionali di BBMRI.it e dei suoi Common Services (CS).

Il CS-ELSI.it di BBMRI.it ha promosso e svolto attività di Community building finalizzate al "Consolidamento della comunità nazionale di [bbmri.it](http://bbmri.it)" mediante le attività:

- Early dialogue In collaborazione con CS-ELSI ERIC, le biobanche italiane sono state coinvolte nella discussione sistematica e nella consultazione pubblica relativa a documenti e normativa nazionale ed internazionale.

- Networking con tutti gli shareholder (in particolare biobanche, industria e ricercatori, enti istituzionali).
- Cura, sviluppo e implementazione di una roadmap comunicativa inclusiva.
- Gruppi di lavoro ELSI: 60 partecipanti (biobanche, comitati etici, pazienti, cittadini, stakeholder istituzionali) hanno lavorato insieme intorno a temi riguardanti la buona pratica valutativa dei comitati etici e del consenso informato. L'elaborato finale "Per una buona pratica del biobanking di ricerca è stato presentato in ambito europeo e contiene sia una matrice per il consenso informato che una matrice per la valutazione armonizzata dei comitati etici.

Il CS-Qualità.it nel 2017 BBMRI.it ha elaborato un nuovo questionario on line di autovalutazione per le biobanche che intendono entrare a far parte della rete.

Il CS-Qualità ha inoltre istituito un gruppo di lavoro che per tutto l'anno, attraverso un calendario prestabilito, ha discusso ed elaborato "pagine di supporto pratico" tese alla implementazione delle buone pratiche di biobanking, aperte alla consultazione on line dei partners.

Con il CS-IT.it, l'ISS continua la collaborazione all'aggiornamento del portale di bbmri.it

Eventi:

- La giornata delle biobanche italiane si è svolta il 15 novembre 2017 alla Bicocca.
- 9<sup>th</sup> Meeting ISO/ Technical Committee 276 "Biotechnology", ISS. Meeting dei 5 working groups, dal 27 novembre al 1 dicembre 2017. Durante tale meeting sono stati affrontate le tematiche di finalizzazione della stesura della norma di gestione per il biobanking di ricerca ISO201387. Partecipano 125 esperti rappresentanti di almeno 18 Nazioni e varie organizzazioni internazionali.
- 3 Riunioni del Comitato di governance: 17/01/2017 (ISS); 30/01/2017 (TC); 30/10/2017 (ISS).

## **Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane ed animali in Italia**

La caratterizzazione dei ceppi infettanti di Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) circolanti in Italia è essenziale per poter stimare l'eterogeneità dei ceppi infettanti, la relazione con i fenotipi clinico-patologici, le differenze tra i ceppi associati con EST ad eziologia diversa. Si tratta di informazioni di grande rilevanza per scopi epidemiologici, diagnostici e di prevenzione.

I protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su topi in seguito all'inoculazione di tessuto infettante da soggetti con EST.

Nel progetto si prevede di approfondire la caratterizzazione di EST umane e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi in topi.

Verranno, inoltre, caratterizzati i ceppi associati a particolari sindromi cliniche umane e animali che potrebbero essere correlati tra di loro e nascondere un elevato potenziale di trasmissibilità.

### **Resoconto attività 2017**

Durante il 2017 abbiamo avviato uno studio relativo alla caratterizzazione di ceppi sperimentali di encefalopatia spongiforme bovina classica (BSE) o con amiloide (BASE) passati in capre. Il progetto prevede l'inoculazione sperimentale di topi transgenici umanizzati HuTg esprimenti proteina prionica umana omozigote per metionina (HuMM) o valina (HuVV) o eterozigoti, in posizione 129 con materiale biologico proveniente da capra con BASE e da capra con BSE.

Nello specifico, il progetto si propone di:

- valutare la presenza di prioni infettanti nell'encefalo e nella milza di capre infettate sperimentalmente con BASE e BSE mediante trasmissioni sperimentali in linee di topi transgenici esprimenti la proteina prionica umana (HuTg);
- valutare la virulenza dei prioni dell'encefalo e della milza delle capre con BASE e BSE per individui portatori delle tre possibili combinazioni alleliche normali della proteina prionica umana (129MM, 129MV e 129VV) mediante trasmissioni in topi transgenici esprimenti i tre diversi genotipi;
- descrivere il decorso clinico e neuropatologico di BASE e BSE passata nelle capre nei tre genotipi murini;
- fornire nuovi dati per effettuare valutazioni del rischio di passaggio zoonotico di BASE e BSE nell'uomo attraverso il passaggio accidentale in capre;
- ampliare le conoscenze relative alla presenza di Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili xenospecifiche nei piccoli ruminanti.

Il programma di inoculazione si è svolto in relazione alla capacità della colonia interna dell'ISS di produrre soggetti inoculabili. Attualmente abbiamo 26 animali inoculati.

## **Controllo Esterno di Qualità del Test del Sudore per Fibrosi Cistica**

Controllo Esterno di Qualità del Test del sudore (Gazzetta Ufficiale Serie generale n. 82, 9 aprile 2015).

Il principale obiettivo di questo programma di CEQ è assicurare e standardizzare la qualità nell'esecuzione e nell'interpretazione del risultato del test del sudore, principale metodo di diagnosi per la fibrosi cistica. La partecipazione, a pagamento, è aperta sia a laboratori pubblici che privati.

### **Resoconto attività 2017**

Controllo Esterno di Qualità del Test del sudore (Gazzetta Ufficiale Serie generale n. 82, 9 aprile 2015). Il principale obiettivo di questo programma di CEQ è assicurare e standardizzare la qualità nell'esecuzione e nell'interpretazione del risultato del test del sudore, principale metodo di diagnosi per la fibrosi cistica. La partecipazione, a pagamento, è aperta sia a laboratori pubblici che privati.

## EU JOINT ACTION: health examination survey

La Joint Action è un'azione congiunta, lanciata dalla Commissione Europea, rivolta a raggiungere obiettivi comuni di particolare rilievo in salute pubblica, caratterizzata dalla identificazione e sostegno da parte dei Ministeri della Salute dei paesi membri di gruppi di lavoro e di esperti nel settore di interesse. A tutt'oggi, nonostante il numero di dati routinari disponibili, sono scarsi quelli confrontabili e validati, rappresentativi, periodicamente raccolti con metodologie standardizzate da personale adeguatamente addestrato. Per questo motivo si è costituita la Joint Action per la Health Examination Survey ([www.ehes.info](http://www.ehes.info)). L'esame diretto di campioni di popolazione rappresentativi della popolazione generale nei vari paesi costituisce la modalità più appropriata per sviluppare un sistema di sorveglianza e di prevenzione delle malattie cronico-degenerative. Tale obiettivo permette di valutare i target raccomandati dal WHO nel Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases da raggiungere entro il 2025. La Health Examination Survey 2008-2012 è riconosciuta parte integrante della J.A. EHES si realizza attraverso: 1) la raccolta di informazioni e la misurazione di determinanti della salute, di fattori di rischio e delle abitudini di vita nei diversi livelli socio-economici su campioni rappresentativi della popolazione generale adulta seguendo metodologie standardizzate raccomandate dalla EHES-European Health Examination Survey; 2) la valutazione della prevalenza di condizioni a rischio; 3) l'identificazione di aree di patologia, fattori di rischio ed altre condizioni per le quali è necessario intervenire in termini preventivi, diagnostici, terapeutici e assistenziali; 4) il monitoraggio di campagne nazionali rivolte al miglioramento dei fattori di rischio, ad esempio il consumo di sale nella alimentazione della popolazione italiana diminuisce nel tempo a seguito dell'accordo con i panificatori nell'ambito del programma Guadagnare Salute. La numerosità della popolazione da esaminare esaminata è adeguata alla realizzazione degli obiettivi previsti, e riguarda l'età compresa fra 25 e 79 anni, attraverso l'arruolamento di campioni, almeno uno per regione. Il Progetto è stato approvato dal comitato etico dell'ISS nel marzo 2008 e nel novembre 2009. Le procedure e le metodologie da adottare nella esecuzione degli esami e nella raccolta dei dati vengono testate nella fase pilota e approvate dal centro di coordinamento europeo presso il THL di Helsinki.

Ad oggi sono state condotte due indagini: la prima nel 1998-2002, la seconda nel 2008-2012, la terza è prevista a partire dal 2018. Le indagini prevedono un "core" costituito dall'esecuzione di misure antropometriche, la rilevazione della pressione arteriosa, la raccolta delle urine delle 24 ore per la valutazione della escrezione urinaria di sodio, potassio e iodio attraverso raccolta delle urine delle 24 ore, la raccolta di informazioni su abitudini e stili di vita, quali l'attività fisica, l'abitudine al fumo, inclusa l'esposizione al fumo passivo, il consumo di bevande alcoliche, la performance fisica (ADL-IADL). Altri esami sono opzionali (ECG, spirometria, densitometria ossea, esami di laboratorio quali assetto lipidico e glicemia). Alle persone di età uguale o superiore ai 65 anni viene somministrato il questionario per la valutazione della capacità cognitiva (MMSE di Folstein) e laddove possibile un esame per la valutazione della performance fisica e della qualità di vita. Per ogni persona sono conservati campioni biologici. I dati raccolti sono disponibili sul sito web del Progetto Cuore ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)) e sono interrogabili alla pagina CuoreData per classi di età, sesso, regione e periodo di esame (<http://www.cuore.iss.it/fattori/CuoreDataInfo.asp>). Il progetto è studio progettuale previsto nel Piano Statistico Nazionale. I dati di questa indagine vengono utilizzati per il capitolo sulle malattie cardiovascolari nella Relazione sullo stato sanitario del paese del Ministero della Salute. I dati raccolti e misurati vengono inviati al EHES data centre del THL di Helsinki, vengono armonizzati secondo le indicazioni del Gruppo di ricerca NCDRisC (Non

Communicable Risk factor Collaboration) dell'Imperial College di Londra e del GBD (Global Burden of Diseases) dell'Università di Washington a Seattle per lo studio dell'andamento globale per contribuire all'indagine sullo stato di salute della popolazione italiana (country profile).

## Resoconto attività 2017

È proseguita l'elaborazione dei dati raccolti nelle indagini 1998-2002 e nel 2008-2012 ed è stato studiato l'andamento della pressione arteriosa e dell'ipertensione arteriosa: è stato evidenziato un decremento significativo delle pressione arteriosa sistolica e diastolica nella popolazione generale e un miglioramento sia dello stato del controllo attraverso le terapie specifiche che della consapevolezza del proprio stato pressorio (*High Blood Press Cardiovascular Prevention* - 2017). È stata approfondita l'analisi sulla dislipidemia per identificare la prevalenza secondo i vari livelli di LDL-colesterolemia e identificare la quota di ipercolesterolemia familiare nelle persone di età 35-74 anni (*Eur Heart J* - 2017). I dati del sovrappeso e obesità raccolti nelle indagini 1998-2008 sono stati armonizzati secondo le indicazioni del gruppo di ricerca NCDRisC (Non Communicable Risk factor Collaboration) dell'Imperial College di Londra per lo studio dell'andamento di sovrappeso, obesità e diabete nel mondo, pubblicato su *Lancet* (2017) e un editoriale sui dati italiani è stato pubblicato su *Igiene e Sanità Pubblica* (2017). Sono stati analizzati i dati relativi alla prevalenza delle malattie cronico-degenerative, della comorbidità, della disabilità e della capacità cognitiva nelle persone non istituzionalizzate di età compresa fra 75 e 79 anni e i dati sono stati pubblicati su *Monaldi Arch Chest Dis* (2017).

I dati delle indagini, a partire da settembre 2017, sono disponibili nel sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it), nella sezione *indagini di popolazione*, all'interno della piattaforma *CuoreData* che permette di effettuare interrogazioni personalizzate (per periodo, territorio, sesso, fasce di età e livello di istruzione) al fine di consultare i dati relativi a:

- distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolare misurati (pressione arteriosa, colesterolemia totale, HDL ed LDL, trigliceridemia, glicemia, peso, altezza, indice di massa corporea, circonferenza vita, circonferenza fianchi, consumo alimentare di sale e potassio);
- distribuzione del rischio cardiovascolare globale assoluto stimato con la funzione di rischio del Progetto Cuore per valutare la probabilità di ammalare di un evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus) nei successivi 10 anni;
- stima della prevalenza di condizioni ad elevato rischio (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, abitudine al fumo di sigaretta, inattività fisica, obesità, diabete);
- stima della prevalenza della consapevolezza di essere affetto da una condizione ad elevato rischio nella popolazione italiana;
- stima della prevalenza dell'adeguatezza del trattamento farmacologico per condizioni ad elevato rischio;
- stima della prevalenza delle malattie cardiovascolari di origine arteriosclerotica, come angina pectoris, infarto miocardico, TIA (Transient Ischaemic Attack, attacco ischemico transitorio cerebrale), ictus cerebrale, claudicatio intermittens, ipertrofia ventricolare sinistra e fibrillazione atriale.

## **Il nodo nazionale di European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS) e la rete italiana IATRIS**

Nell'ultimo decennio una forte attenzione della comunità scientifica, dei governi e dell'opinione pubblica in generale è stata concentrata sulla necessità di promuovere a livello sia nazionale che internazionale la ricerca traslazionale, ovvero iniziative specifiche idonee a permettere un efficiente trasferimento delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche a vantaggio dei pazienti e del cittadino. Tale necessità è particolarmente importante per l'Italia, dove l'eccellenza della ricerca biomedica non trova adeguato riscontro nello sviluppo concreto di nuovi farmaci ed interventi medici preventivi o terapeutici, ma rispecchia anche un'esigenza transnazionale, che vede i paesi europei protagonisti di un processo di rilancio della ricerca sanitaria e della competitività in un contesto globale. In questi ultimi anni l'ISS ha svolto un ruolo sempre più attivo nel promuovere la ricerca traslazionale attraverso la promozione di progetti in collaborazione con altri centri di ricerca e clinici in Italia e mediante le recenti azioni di coordinamento di reti di eccellenza della ricerca in campo oncologico. Già nel 2006 venivano descritte dall'Europa i fabbisogni infrastrutturali nel campo delle scienze biomediche, e veniva finanziata la fase preparatoria per la costruzione di un'infrastruttura dedicata in modo specifico alla medicina traslazionale: EATRIS (European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine). Obiettivo del progetto EATRIS è la creazione di una Infrastruttura di Ricerca (RI) distribuita in Europa come rete di centri in grado di offrire i servizi di qualità ed alta coerenza tecnico-scientifica necessari per il trasferimento dei risultati della ricerca di laboratorio in applicazioni cliniche, con particolare attenzione alle sperimentazioni di fase I-IIa. Nel 2008, l'ISS, in qualità di rappresentante dell'Italia, ha ricevuto dal Ministero dell'Università e Ricerca, di concerto con il Ministero della Salute, il mandato di coordinare la partecipazione italiana ad EATRIS. A tal fine, l'ISS ha avviato la costruzione del nodo nazionale denominato IATRIS, (Italian Advanced Translational Research Infrastructure), coordinando una rete di istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale in grado di dare contributi specifici e complementari nell'area della medicina traslazionale. IATRIS rappresenta oltre che un nodo nazionale, un progetto a lungo termine che si prefigge l'obiettivo di favorire l'avanzamento di progetti di ricerca traslazionale di particolare rilevanza scientifica e sanitaria per il Paese fornendo supporto, competenze specifiche, e accesso ad infrastrutture in qualità. Tale obiettivo sarà raggiunto attraverso la costruzione già avviata e il potenziamento di una rete di centri traslazionali, distribuiti sul territorio nazionale, ognuno dei quali dotato di tecnologie d'avanguardia e strutture operative che garantiscano l'accesso a un sistema efficiente e integrato di trasformazione delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche, secondo criteri di assicurazione della qualità.

IATRIS nasce come una rete di 21 centri/reti, definita da un accordo interistituzionale e coordinata dall'ISS.

A seguito delle decisioni prese in seno all'Assemblea dei Partecipanti, è stata approvata l'adozione per la Rete IATRIS della forma associativa di Associazione Riconosciuta.

Il 15 dicembre 2015 presso l'ISS, i seguenti 13 centri hanno sottoscritto l'atto costitutivo della Associazione A\_IATRIS:

- Istituto Superiore di Sanità, Roma
- Centro di Medicina Rigenerativa "Stefano Ferrari", Modena
- IRCCS - Ospedale San Raffaele S.r.l., Milano

- IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
- Centro Regionale Biomarcatori Diagnostici Prognostici e Predittivi, Azienda ULSS 12, Venezia
- IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri Milano
- Consorzio Collezione Nazionale dei Composti Chimici e Centro Screening (CNCCS), Roma
- Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione S.r.l., Palermo
- IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
- Fondazione IRCCS “Istituto Nazionale dei Tumori”, Milano
- Istituto Nazionale Tumori IRCCS “Fondazione G. Pascale”, Napoli
- S.D.N. S.p.a., Napoli
- Istituto Ortopedico Rizzoli IRCCS, Bologna.
- Nel corso del 2016 si sono aggiunti:
- Centro di Riferimento Oncologico (CRO) – Aviano
- Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.)
- Istituto Oncologico Veneto IRCCS
- Fondazione Santa Lucia IRCCS

L'Associazione, in analogia con EATRIS, è strutturata in 5 piattaforme di prodotto (PP) (PMTA, piccole molecole, traccianti per imaging, biomarcatori e vaccini) Gli obiettivi di IATRIS sono: a) fornire servizi per lo sviluppo di progetti di medicina traslazionale ad elevato impatto socio-economico e sanitario; b) attivare progettualità congiunte intorno a temi di forte interesse per l'Italia, nel contesto dell'ottavo Programma Quadro “Horizon 2020”; c) avviare programmi nazionali di formazione per la medicina traslazionale.

### **Resoconto attività 2017**

Nel corso del 2017 A\_IATRIS ha acquisito un nuovo membro, l'IFO-IRE, e comprende ora 18 istituzioni.

Al fine di raggiungere gli obiettivi dell'associazione, sono state svolte numerose attività focalizzate sui seguenti punti:

- Implementazione del database di A\_IATRIS. Nel corso del 2017 è stato completato l'inserimento dei dati nel DB comprendente tutte le risorse offerte da A\_IATRIS. Il database è ora attivo e rappresenta la base di partenza per la preparazione di “expertise documents”, poster e materiale informativo, funzionali sia alla promozione dell'offerta sia alla creazione di sinergie per sviluppare progetti congiunti.
- Gruppo di esperti sul trasferimento tecnologico (TT) e la proprietà intellettuale (IP). Il gruppo si è riunito per teleconferenza e sono state delineate le linee di azione. In particolare si è cercato di confrontarsi con analoghe iniziative promosse da altri attori importanti (Ministero della Salute, Cluster Alisei, Farmindustria...) per proporre iniziative sinergiche e non ridondanti.
- Sviluppo e implementazione delle Piattaforme di Prodotto (PP) e delle Task Forces (TF). Nel corso del 2017 si sono riunite per teleconferenza, le TF di prodotto con il compito di definire i bottlenecks per lo sviluppo dei prodotti specifici di piattaforma ed elaborare proposte per il loro superamento, rilevare eventuali carenze presenti all'interno della piattaforma e discutere ed organizzare programmi di formazione per il miglioramento dell'offerta di servizi. Inoltre è stato proposto che al Chair di PP venga affiancato uno o più Co-Chair di PP al fine di responsabilizzare maggiormente le piattaforme e i propri membri, aumentare la partecipazione e implementare la condivisione.

- Attività di promozione di A\_IATRIS. Il Coordinamento ha organizzato e ha partecipato a meeting, convegni e riunioni con gli stakeholders rilevanti per promuovere le attività della A\_IATRIS, portare all'attenzione di potenziali clienti l'offerta di servizi, e per la realizzazione di partenariati pubblico-privati. Sono inoltre iniziati una serie di incontri itineranti presso gli associati al fine di favorire la reciproca conoscenza fra il Coordinamento IATRIS e i ricercatori che, in questo modo, possono apprezzare in modo più diretto le importanti potenzialità collaborativi, il valore dell'adesione del centro al network italiano, e il reciproco impegno di ISS e di ogni altro istituto coinvolto in A\_IATRIS.
- Sito web e apertura agli utenti esterni. È in fase di completamento il nuovo sito web dell'Associazione che sarà on line nei primi mesi del 2018. Sarà attivata un'area riservata, per consentire l'archiviazione e la condivisione riservata di documenti fra gli Associati.
- Formazione. Su impulso della piattaforma di prodotto ATMP, è stato organizzato, in collaborazione con la società scientifica ISCT, il workshop "10 YEARS OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS: PAST, PRESENT AND FUTURE" che si è svolto a Roma, Istituto Superiore di Sanità, il 10 novembre 2017.
- Creazione di un Portfolio di progetti A\_IATRIS. È stata promossa la creazione di un Portfolio di progetti traslazionali di potenziale interesse per aziende farmaceutiche e biotech al fine di trovare possibili finanziatori ed accelerarne il processo di sviluppo. Come ulteriore sviluppo di questa azione A\_IATRIS ha richiesto l'adesione al cluster CHICO per poter usufruire della Piattaforma C.H.I.CO. Synergy per la diffusione dei progetti.
- Partecipazione alle attività di EATRIS-ERIC. Nel 2017 il Coordinamento del nodo nazionale ha partecipato alle attività degli organi di governance del consorzio previsti dallo statuto: il Board of Governors (BoG) e il Board of National Directors (BoND), composti rispettivamente dai rappresentanti governativi e dai rappresentanti scientifici dei paesi Membri. I membri di A\_IATRIS hanno partecipato ai lavori delle Piattaforme di Prodotto e dei Disease Working Groups di recente istituzione. A\_IATRIS ha supportato il C&S di EATRIS nella promozione delle attività e offerta di EATRIS e ha partecipato attivamente a progettualità congiunte.

## Il sistema di sorveglianza PASSI

La Sorveglianza Passi (*Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia*) si caratterizza come una sorveglianza in Sanità Pubblica che raccoglie in continuo informazioni sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali, della popolazione italiana adulta di 18-69 anni, connessi all'insorgenza delle malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la prevenzione delle malattie croniche.

I temi indagati, sono il fumo, l'inattività fisica, l'eccesso ponderale, il consumo di alcol, la dieta povera di frutta e verdura, il rischio cardiovascolare, l'adesione a interventi di prevenzione (oncologica, vaccinazione), l'adozione di misure di sicurezza per prevenzione degli incidenti stradali o in ambienti di vita e di lavoro, e ancora la salute percepita, lo stato di benessere fisico e psicologico e alcuni aspetti inerenti la qualità della vita connessa alla salute.

Nel 2006 il Ministero della Salute affida al Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, il compito di progettare e sperimentare un sistema di sorveglianza per il monitoraggio dei progressi verso gli obiettivi dei Piani Sanitari Nazionali e la valutazione del Piano Nazionale della Prevenzione e dei Piani Regionali della Prevenzione, dove le informazioni raccolte devono servire alla programmazione aziendale e regionale e consentire una valutazione e un ri-orientamento delle politiche di sanità pubblica a livello locale.

Per rispondere a questi obiettivi nel 2007, in collaborazione con tutte le Regioni e Province Autonome italiane, viene avviata in forma sperimentale la sorveglianza PASSI che, entrando a regime nel 2008 si caratterizza quindi come strumento interno al Sistema Sanitario in grado di produrre, in maniera continua e tempestiva, informazioni a livello di ASL e Regione.

La raccolta delle informazioni avviene tramite interviste telefoniche, effettuate nel corso di tutto l'anno da operatori delle ASL, a campioni mensili rappresentativi per genere ed età della popolazione di 18-69enni del proprio bacino di utenza (estratti dalla anagrafe sanitaria degli assistiti della ASL). Ogni ASL partecipante effettua circa 25 interviste al mese (per 11 mensilità) per circa complessive 300 interviste l'anno. Il questionario utilizzato è costituito da un nucleo fisso di domande e da eventuali moduli opzionali, per rispondere a specifiche esigenze o a problemi emergenti. Dal 2008 ad oggi, sono state raccolte, ogni anno, circa 35.000 interviste.

I dati raccolti vengono poi riversati via web in un database nazionale, cui hanno accesso i coordinatori aziendali e regionali, secondo un approccio gerarchico ognuno per i dati di propria competenza, <https://www.passidati.it/> Questo portale ospita gli strumenti standardizzati per l'analisi dati, con i quali ciascuna regione o ASL è messa in grado di elaborare i propri dati e i principali risultati già elaborati, oltre ad altri materiali utili alla stesura dei report. Lo stesso portale fornisce anche in automatico alcuni indicatori di monitoraggio, nel continuo, di qualità dei dati e di performance della ASL (tassi di risposta, sostituzione, rifiuto, eleggibilità, le interviste effettuate, etc.). A partire da marzo-aprile di ogni anno ASL e Regioni possono scaricare i propri dati, i propri strumenti di analisi e i risultati già elaborati, relativi all'anno di rilevazione precedente.

Un website dedicato a PASSI sul portale di Epicentro <http://www.epicentro.iss.it/passi/>, aperto a tutti i cittadini, ospita i principali risultati a livello nazionale e regionale, commentati con grafici e tabelle, aggiornati ogni anno con i dati relativi all'anno di rilevazione precedente.

Passi viene quindi disegnato come un sistema di sorveglianza gestito dalle Asl che lo portano avanti in ogni fase, dalla rilevazione all'utilizzo dei risultati, giovandosi del supporto e

dell'assistenza di un coordinamento centrale, che assicura la messa a punto e diffusione di procedure standardizzate di rilevazione (il piano di campionamento, il questionario standardizzato, gli strumenti di monitoraggio della qualità dei dati raccolti e delle *performance* nella rilevazione delle singole aziende) di strumenti di analisi dei dati (per la elaborazione dei dati aziendali e regionali) e provvede alla comunicazione dei risultati (diffusione su sito web dei principali risultati a livello nazionale e regionale).

Adattandosi bene al servizio sanitario regionalizzato Passi è costruito dunque come sistema su tre livelli: un livello aziendale con le attività di rilevazione, memorizzazione dei dati, analisi e comunicazione alle comunità locali, un livello di coordinamento regionale che provvede, tra l'altro, alla comunicazione ai pianificatori regionali e alla definizione delle esigenze/obiettivi territoriali di rilevazione, un livello centrale con compiti di disegno della rilevazione, piani di analisi, formazione e sviluppo.

Il continuo confronto e il feedback con le Regioni operato attraverso le piattaforme web di dati e occasioni di confronto diretto nel corso dell'anno (workshop, site visit), garantiscono recettività delle esigenze locali. Nell'arco di 12 mesi vengono discussi, condivisi e messi a punto con i referenti regionali le modifiche o i moduli aggiuntivi ai questionari rispondenti alle esigenze locali, affinché siano operativi nell'anno successivo di rilevazione.

Tarato sui bisogni locali, utile ai fini della programmazione regionale e aziendale, il sistema si è mostrato flessibile e adattabile a rispondere a esigenze generali o locali, anche in situazioni di emergenza (stagione 2009-2010 per la pandemia di influenza A/H1N1 2009-2010, Terremoto Aquila 2009).

Dal 2012 inoltre il Ministero della Salute, nell'ambito dei lavori di revisione della griglia LEA, ha inserito alcuni Indicatori traccianti descrittivi degli stili di vita come fattori di rischio delle MCNT, a fonte PASSI e ISTAT, per la verifica degli adempimenti in ambito di prevenzione, che il coordinamento centrale di PASSI è stato chiamato a sviluppare e fornire.

## **Resoconto attività 2017**

### *Il sistema informativo*

#### *Rilevazione:*

La rilevazione si svolge in continuo e il riversamento delle interviste avviene nel corso dell'anno fino al primo bimestre dell'anno successivo. A chiusura del *dataset* 2017 risultano riversate nel database nazionale 31763 interviste. Nel 2017 tutte le Regioni hanno partecipato al sistema PASSI con copertura totale, ad eccezione della Lombardia, che sin dall'avvio ha aderito solo con la ASL della Città di Milano e le ASL di Bergamo, Pavia e Varese; nel 2017 nessuna ASL Lombarda ha partecipato. Anche la Regione Molise non è riuscita a garantire la sua partecipazione, nel corso del 2017. La copertura totale della rilevazione al 2017 è del 82%.

L'approfondimento su fumo introdotto, con nuove domande dedicate, nel questionario 2016, in risposta ad un obiettivo del progetto Azioni Centrali CCM 2015 "Sistema di Monitoraggio dell'applicazione del D.Lgs. di recepimento della direttiva 2014/40/UE e di Valutazione dei suoi Effetti sui comportamenti associati alla Salute (MADES)", è stato mantenuto anche per il 2017 ed è stato riproposto per il 2018.

Nel corso del 2017 è stata fatta una valutazione su una proposta di modulo opzionale, avanzata dalla Regione Campania, dedicato alla percezione del rischio ambientale nei comuni della Terra dei fuochi; il modulo è in corso di revisione e verrà introdotto durante la raccolta 2018

#### *Monitoraggio:*

Il continuo *feedback* con le Regioni operato nel corso dell'anno sugli aspetti della qualità dei dati e sulle performance di processo del sistema è risultato efficace per migliorare le performance complessive delle ASL. Nel 2017 gli indicatori di performance a livello nazionale sono molto buoni, comparati a indagini simili: il tasso di risposta è stato del 85%, quello di rifiuto del 10%.

#### *Il network*

##### *Formazione:*

È stato organizzato 1 workshop, accreditati ECM, rivolto ai Coordinatori/Referenti regionali del sistema PASSI e PASSI d'Argento il 7-8 febbraio 2017, per fare il punto sullo stato dell'arte delle attività 2016 e condividere la programmazione delle attività 2017 e presentare i primi risultati inediti relative ad alcune nuove tematiche: il consumo e la percezione del rischio per la salute legato al consumo di sodio e sale iodato, la prevalenza di artrite e artrosi, comorbidità, la mobilità attiva e conoscenze/consapevolezze in tema di fertilità; nella giornata dedicata a Passi d'Argento sono stati presentati risultati preliminari su cadute negli anziani.

È stato organizzato un incontro con i referenti e coordinatori locali delle aree terremotate per la valutazione di iniziative di approfondimento d'indagine fra i residenti delle aree colpite dal sisma.

Nel corso del 2017 è stato organizzato, in collaborazione con il Ministero della salute un convegno dedicato al decennale di PASSI, svoltosi il 9 gennaio 2018 a Roma presso il Ministero della Salute, in cui sono stati coinvolti diversi soggetti, a vario titolo impegnati nell'azione e nel governo della Sanità, per riflettere sui risultati raggiunti in dieci anni di attività di sorveglianza e sulle prospettive di utilizzo e valorizzazione dei dati Passi; il tutto alla luce del nuovo quadro normativo dettato sia dal DPCM del 12 gennaio 2017 sui nuovi LEA-Livelli Essenziali di Assistenza, sia dal DPCM del 3 marzo 2017 sui Registri e sorveglianze

##### *Collaborazione con gruppi/centri di competenza e approfondimenti tematici:*

Nel corso del 2017 sono proseguite le collaborazioni con gruppi/centri di competenza e enti di ricerca su diverse tematiche indagate dalle sorveglianze, fra questi: l'Osservatorio Nazionale Screening su i dati relativi alla partecipazione spontanea agli screening oncologici; IGEA sul Diabete; AIE Università di Torino e INMP su disuguaglianze di salute ed effetti della crisi economica sulla salute; CPO Piemonte e ISPO Toscana su fumo; SIPREC su malattie cerebro e cardiovascolari); Medici del lavoro, Epi Piemonte e CeRIMP su salute occupazionale, Rete CittàSane e AIRTUM, che ha dedicato una sessione al contributo dei dati dei sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento all'epidemiologia dei tumori in occasione della XXI Riunione scientifica annuale AIRTUM del 5-7 aprile a Catanzaro 2017 e ha organizzato il 30 maggio a Bologna, un workshop interamente dedicato alla potenzialità di integrazione fra fonti (Registri tumori e dalle sorveglianze).

Tali proficue collaborazioni rappresentano il riconoscimento in ambito professionale e scientifico dei dati di sorveglianza rafforzandone l'attendibilità e quindi la spendibilità per l'azione.

##### *La comunicazione dei risultati*

##### *Website:*

Sul website dedicato a PASSI <http://www.epicentro.iss.it/passi/>, la sezione dedicata alla diffusione dei risultati ristrutturata nel 2015 (*Passionline*) è stata messa a regime e implementata con tutti i risultati relativi alla raccolta di dati 2016. Questo nuovo sistema di diffusione dei risultati, disegnato per rendere più fruibili e ancor più tempestivi i risultati PASSI anche a livello locale, si è dimostrato efficace a questo scopo e tutte le sezioni tematiche aggiornate con i dati della raccolta 2016 sono state pubblicate fra giugno e ottobre 2017 (21 sezioni tematiche

per circa 70 pag web per ogni sezione) favorendo anche la stesura di contributi locali che numerosi sono stati segnalati e sullo stesso portale. Lo stesso sito, ospita anche contributi e approfondimenti su tematiche particolari o di interesse nazionale elaborate a partire dai dati PASSI, nel 2017 sono stati pubblicati 2 focus, i) Donne e diabete, ii) *Sigaretta elettronica e tentativi di smettere di fumare*.

Inoltre questo website ospita contributi e articoli scientifici pubblicati su riviste scientifiche nazionali e internazionali sui risultati PASSI e le relazioni presentate a convegni e conferenze nazionali/internazionali e dal territorio (ASL e regioni)

*Regioni e Ministero: gli indicatori PASSI per la prevenzione (PRP e l'indicatore di prevenzione LEA su stili di vita):*

Nel corso del 2017 in collaborazione con ISTAT e su mandato del Ministero della Salute (nota del 22 febbraio 2016 (DGPRES-COD\_UO-P 0004967) sono proseguiti i lavori, già avviati nel 2012, finalizzati alla ridefinizione di alcuni aspetti del protocollo operativo, per la definizione dell'indicatore di prevenzione sugli stili di vita, inserito nella nuova griglia LEA (Livelli Essenziali di Assistenza). La definizione e metodologia di calcolo di tale indicatore sono frutto di un Gruppo di Lavoro, istituito con decreto dirigenziale del Direttore Generale della Prevenzione del Ministero della Salute in data 2 novembre 2012 (DGPRES/25068) rinnovato con nota del 2 marzo 2016 (Prot 02/03/2016-000625), del quale hanno fatto parte rappresentanti dell'ISTAT e del Gruppo Tecnico Nazionale PASSI per l'ISS. Con nota del 3 luglio 2014 (id.142427502) e successiva la Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute ha chiesto di procedere all'elaborazione e fornitura dell'indicatore a fonte PASSI. Per gli anni 2013-2014 l'indicatore composito è stato inserito nell'Addendum della griglia LEA, non impattante su gli esiti di valutazione ai fini della certificazione delle Regioni, nel 2015 è stato introdotto nella griglia LEA come valutativo e confermato per il 2016 e per il 2017.

Nel corso del 2017 sono state fornite al Ministero della Salute le stime regionali dell'indicatore composito stili di vita, di fonte PASSI, rivisti e aggiornati per gli anni 2013, 2014, 2015 e 2016, secondo le modalità concordate con il Ministero della Salute.

*Comunicazione scientifica:*

Diversi i contributi a cura del personale ISS, membri del gruppo tecnico nazionale, su riviste scientifiche e partecipazione a convegni fra i quali:

- 6 Articoli internazionali (sulle riviste: PLoS ONE; Med Lav; Preventive Medicine; Nicotine& Tobacco Research; European Journal of Public Health; Epidemiol Prev).
- 3 Contributi su Osservasalute 2016 su screening oncologici.
- Contributo alla stesura del Rapporto "L'Italia per l'equità nella salute" a cura di INMP, ISS, Age.Nas, AIFA.
- Partecipazioni al convegno AIE e AIRTUM.

## Il volo di Pegaso

Dal 2008, il CNMR promuove il Concorso artistico-letterario “Il Volo di Pegaso. Malattie rare: parole e immagini”. Obiettivi principali di questa attività di sensibilizzazione sono: i) promuovere e diffondere la conoscenza delle malattie rare e ii) fornire uno spazio di espressione e visibilità per le persone con malattie rare, così come per tutti i cittadini che intendono partecipare.

Ogni anno gli organizzatori propongono un tema legato al mondo delle malattie rare: il concorso è aperto a tutti e chi intende partecipare può presentare un’opera nelle sezioni previste (es. narrativa, poesia, arti visive), che sono valutate da giurie indipendenti. Isolamento e abbandono, indifferenza, ma anche forte volontà e coraggio, condivisione e tolleranza: molteplici e diversi sono le emozioni, i sentimenti, i vissuti che le opere in concorso veicolano.

Per ogni edizione è organizzata una Cerimonia di Premiazione e un’esposizione delle opere, che hanno luogo in occasione della Giornata Mondiale delle Malattie Rare (ultimo giorno di febbraio), ed è elaborato e pubblicato un catalogo delle opere.

Tramite i *social network* dedicati e nel sito web ([www.iss.it/pega](http://www.iss.it/pega)) sono disponibili informazioni per ciascuna delle edizioni realizzate e per l’ultima in programma: regolamento per partecipare, catalogo delle opere, giuria e vincitori.

## **Incidenti in ambienti di civile abitazione - Sistema SINIACA**

L'attività primaria del sistema consiste: a) raccolta dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione; b) la valutazione e l'elaborazione dei predetti dati; c) la valutazione dell'efficacia delle misure di prevenzione e di educazione sanitaria; d) la redazione di piani mirati ai rischi più gravi e diffusi per prevenire i fenomeni e rimuovere le cause di nocività; e) la stesura di una relazione annuale sul numero degli infortuni e sulle loro cause.

Sono attribuite al reparto Ambiente e Traumi le competenze relative all'attuazione dell'art. 4 Legge n. 493, 3 dicembre 1999 (Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambiente di Civile Abitazione - SINIACA) e allo svolgimento del compito di National Database Administrator per l'Italia dell'Injury Database europeo (IDB), previsto dalla Risoluzione del Parlamento Europeo del 8 marzo 2011 sulla revisione della Direttiva generale sulla sicurezza dei prodotti e la sorveglianza di mercato [2010/2085 (INI). Par. sorveglianza di mercato, punto 9] e detenuto dalla Commissione Europea ai sensi della Decisione della Commissione Europea n. C (2016) 1158 del 1 marzo 2016.

### **Resoconto attività 2017**

Il sistema SINIACA, in accordo con la propria *mission*, nel corso dell'anno 2017 si è occupato principalmente della sorveglianza degli infortuni domestici e dell'attuazione di progetti nazionali di promozione della salute mirati ai rischi principali d'incidente domestico sulla base delle evidenze prodotte dal sistema di sorveglianza.

Queste attività sono state svolte in stretto coordinamento con quelle del progetto del progetto UE Bridge Health il Working Package WP-7 Injury Surveillance Platform, di cui il SINIACA è partner country. Questo mediante il consolidamento del Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambienti di civile Abitazione (SINIACA ex art. 4 Legge 493/99) e la sua integrazione nel sistema europeo IDB, in attuazione della raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea n. 2007/C 164/01 sulla prevenzione degli infortuni e la promozione della sicurezza.

Nel corso del 2017 le attività del progetto speciale SINIACA, previste dalla normativa vigente (Legge 493/99), sono state svolte in stretto coordinamento con quelle dell'Injury Database europeo (EU-IDB), detenuto dalla Commissione Europea, di cui il reparto è National Database Administrator (NDA) per l'Italia.

Nell'ambito di queste attività di sorveglianza degli incidenti e della violenza opera una rete campionaria di pronto soccorso ospedaliero (PS) di rilevazione degli infortuni.

La rete opera a due livelli: analitico e sintetico. Al primo livello una vasta rete di ospedali distribuiti sul territorio nazionale ha rilevato con una codifica di elevato dettaglio le cause esterne di traumatismo o avvelenamento (dinamica, ambiente, attività infortunato, prodotti coinvolti), in conformità con le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sulla sorveglianza degli infortuni. La rilevazione analitica ha luogo in ospedali di 8 Regioni: Piemonte, Valle d'Aosta, P.A. Trento, Liguria, Emilia-Romagna, Umbria, Marche, Sardegna.

Al secondo livello tutti gli ospedali di intere Regioni campione hanno rilevato tutti gli accessi in PS secondo la sola tipologia generale d'incidente o evento violento (domestico, stradale, aggressione, etc.) e la diagnosi principale codificata in formato ICD-9-CM (*International Classification of Diseases 9<sup>th</sup> Revision - Clinical Modification*) a partire dalle

codifiche dei flussi informativi nazionali EMUR (EMergenza Urgenza). Questa rilevazione si è svolta in 4 Regioni: Piemonte, Toscana, Abruzzo, Sardegna.

Le casistiche rilevate a livello nazionale sono state verificate per qualità e convertite in formato europeo per la trasmissione dei dati ai competenti uffici della Commissione Europea (DG SANCO).

Parallelamente, sono state condotte le attività relative a un progetto dedicato alla prevenzione degli incidenti in età pediatrica (progetto CCM SEPES: Sicurezza in Età Pediatrica Educazione a Scuola). Il progetto, dopo l'analisi epidemiologica, sulla base dei dati di sorveglianza SINIACA e IDB, dei principali gruppi di popolazione e fattori di rischio d'incidente ha portato allo sviluppo di un kit didattico-educativo mirato, mediante idonee tecniche di comunicazione visuale, al target dei bambini più piccoli delle scuole d'infanzia e primaria. Nell'ambito delle proprie competenze l'ISS ha fornito supporto tecnico e consulenza al Ministero della Salute sui temi degli incidenti domestici. Inoltre, è stata effettuata attività di promozione della salute mediante divulgazione dei risultati delle ricerche al pubblico sul sito tematico ISS sulla sicurezza domestica e attraverso i mass-media.

Nell'ambito della rete SINIACA-IDB è stata svolta un'attività di sorveglianza degli eventi di violenza domestica, ai fini del progetto CCMREVAMP "Controllo e risposta alla violenza su persone vulnerabili: la donna e il bambino, modelli d'intervento nelle reti ospedaliere e nei servizi socio-sanitari in una prospettiva europea". Hanno partecipato alla sorveglianza 21 centri di pronto soccorso ospedaliero distribuiti sul territorio nazionale.

## Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

L'Unione Europea ha scelto di perseguire un elevato livello di tutela della salute nel settore alimentare (Reg. CE 178/2002). Per far ciò si è dotata di una legislazione estremamente avanzata, costituita da un quadro armonizzato di norme per l'organizzazione dell'intero settore della sicurezza alimentare. In questo contesto, la designazione di Laboratori di Riferimento Europei (EURL) e Nazionali (LNR) di comprovato valore tecnico-scientifico e organizzativo ha l'obiettivo di contribuire ad assicurare un'elevata qualità e uniformità dei risultati analitici a livello europeo, funzionale ad un approccio armonizzato in materia di controlli ufficiali degli alimenti.

Il Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e sanità pubblica Veterinaria (DSANV) svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nel settore della sanità pubblica veterinaria e della sicurezza alimentare. Grazie all'eccellenza scientifica raggiunta, presso il DSANV operano numerosi laboratori e centri di referenza nazionali e internazionali. In particolare, presso il DSANV sono collocati due dei tre Laboratori Europei di Riferimento presenti in Italia:

- European Union Reference Laboratory (EURL) for *Escherichia coli*, including Verotoxigenic *E.coli* (VTEC);
- European Union Reference Laboratory (EURL) for Chemical Elements in Food of Animal Origin (CEFAO).

Questi operano su incarico della DG SANCO della Commissione Europea, in base al Reg. CE 882/2004.

A livello nazionale, presso il DSANV sono collocati i seguenti Laboratori e Centri Nazionali di Riferimento, istituiti dal Ministero della Salute, sia in applicazione del Reg. CE 882/2004, che con specifici provvedimenti:

- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per le infezioni da *Escherichia coli*
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per il controllo della contaminazione virale dei molluschi bivalvi
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per il latte e i prodotti a base di latte
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA)
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per gli additivi nei mangimi
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per i residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per i metalli pesanti negli alimenti
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per le micotossine
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB)
- Laboratorio Nazionale di Riferimento OGM ai sensi del Regolamento UE 1981/2006

I laboratori di riferimento operano in conformità alla norma UNI EN ISO/IEC 17025 nell'ambito del Sistema di Gestione della Qualità del Dipartimento (n. accreditamento ACCREDIA 0779).

*Laboratorio Europeo di Riferimento per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale (EURL-CEFAO)*

Il Laboratorio Europeo di Riferimento per gli elementi chimici in alimenti di origine animale (EURL-CEFAO) è responsabile per i residui del gruppo B3c elencati nella Direttiva 96/23/CE.

Dal 2004 l'EURL-CEFAO è accreditato quale laboratorio di prova secondo la norma ISO/IEC 17025; per fronteggiare più tempestivamente le necessità derivanti dall'aggiornamento della legislazione di riferimento (CR 1881/2006) o da problematiche emergenti, dal 2010 ha ampliato il suo accreditamento acquisendo lo "scopo flessibile".

Dal 2010, il laboratorio è inoltre accreditato come PT provider inizialmente in accordo con la ISO Guide 43-1 e successivamente secondo la ISO/IEC 17043. Tale accreditamento costituisce una ulteriore qualifica quale organizzatore di esercizi inter laboratorio, ed un valore aggiunto alle prove valutative fornite al network in quanto organizzate secondo uno schema accreditato. Nell'articolo 32 del Regolamento (CE) 882/2004 sono definiti i principali compiti degli EURL, che consistono principalmente nel:

- fornire ai laboratori nazionali di riferimento dell'Unione Europea (EU LNR) linee guida e supporto tecnico sui metodi analitici;
- organizzare prove valutative inter laboratorio (Proficiency Test, PT);
- fornire supporto tecnico scientifico alla CE;
- condurre training per personale degli LNR e/o esperti dei Paesi Terzi.

Per quanto attiene lo sviluppo di metodi analitici di supporto all'attività degli EU LNR, per adempiere al meglio a tale compito nel laboratorio sono presenti tutte le principali tecniche analitiche del settore che permettono di affrontare le problematiche proposte. In conformità a quanto richiesto dal suo ruolo i metodi sviluppati vengono poi pubblicati, in forma di linee guida, nell'area libera del sito dell'EURL-CEFAO per renderli fruibili agli utenti.

L'EURL-CEFAO, nell'organizzare prove valutative inter laboratorio, persegue l'intento di fornire al proprio network esercizi più attinenti alle analisi svolte dai LNR rispetto a quelli commercialmente disponibili. Per svolgere al meglio tale attività l'EURL-CEFAO ha acquisito una notevole specializzazione nella preparazione di materiali in diverse forme fisiche (liquidi, liofilizzati o congelati) avendo cura di proporre livelli di concentrazione degli analiti scelti in base a specifiche esigenze, a problematiche emergenti e/o agli esiti dei precedenti esercizi.

Nell'ambito dell'attività di supporto agli LNR, L'EURL-CEFAO prevede la possibilità che gli EU LNR organizzino PTs per i laboratori ufficiali di loro pertinenza. A tal proposito i campioni prodotti dall'EURL sono stati utilizzati dagli EU LNR italiano, francese e tedesco per organizzare prove valutative a beneficio dei propri laboratori ufficiali nazionali.

L'EURL-CEFAO annualmente organizza training presso la propria struttura per permettere ai rappresentanti degli LNR e/o ad esperti dei Paesi Terzi di affrontare problematiche analitiche di loro interesse.

L'EURL-CEFAO fornisce inoltre assistenza scientifica e tecnica alla Commissione Europea per pareri istituzionali su revisioni di limiti di legge per le combinazioni elementi/matrici di sua competenza e nel caso di revisioni delle legislazioni del settore. Compito dell'EURL-CEFAO è inoltre la valutazione del Piano Nazionale di Monitoraggio dei Residui (Gruppo B3c) annualmente presentato da ogni stato membro.

#### *Laboratorio Europeo e LNR per Escherichia coli*

Le infezioni da *E.coli*-VTEC costituiscono un grave problema di sanità pubblica e sono incluse dalla UE nella lista ad elevata priorità delle zoonosi da sorvegliare e controllare (Direttiva 2003/99 EC). Nel 2006, il Dipartimento è stato designato dal Ministero della Salute Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per questi patogeni e dalla Commissione Europea Laboratorio Europeo di Riferimento (EURL) per *E.coli*. Le attività includono la tipizzazione fenotipica degli stipiti a fini diagnostici ed epidemiologici, la messa a punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la ricerca negli alimenti, l'organizzazione di prove inter-laboratorio e la somministrazione di formazione specializzata a

livello comunitario e nazionale. Le attività di sorveglianza includono la partecipazione al sistema nazionale di sorveglianza della sindrome emolitico-uremica (SEU), e la partecipazione a quello europeo, gestito dall'ECDC, come laboratorio di riferimento italiano per le infezioni da VTEC. I risultati della sorveglianza sono disponibili per la consultazione attraverso il portale WEB dell'ISS. In ambito veterinario vengono condotti studi sulla prevalenza dei VTEC nelle popolazioni animali e nei prodotti di origine animale, insieme alla tipizzazione molecolare dei ceppi isolati. Tali studi forniscono le informazioni di base per tracciare le principali vie di trasmissione dell'infezione lungo la filiera di produzione degli alimenti.

Il laboratorio partecipa alla attività del Registro Nazionale della Sindrome emolitico uremica, grave complicanza pediatrica delle infezioni da coli-VTEC, collocato presso il Dipartimento SPVSA che, in questo ambito, funge da collegamento tra l'ambito umano e quello della medicina veterinaria.

Il laboratorio Europeo e Nazionale di riferimento per *E.coli* inoltre svolge attività di coordinamento della rete dei Laboratori Nazionali di Riferimento per *E.coli* negli stati membri UE e degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali a livello nazionale relativamente alle attività di ricerca, caratterizzazione e controllo dei ceppi patogeni di *E.coli*.

Attività svolta nel 2017

Formazione/training.

- Training: on the use of bioinformatics tools for Next Generation Sequencing data mining for typing pathogenic *E.coli*, 19-21 giugno 2017. Partecipanti dai Laboratori Ufficiali (LU) in Italia: IZS Sardegna – Sassari; IZS Puglia e Basilicata – Putignano.
- Training: applicazione della ISO TS 13136 per la ricerca di VTEC in alimenti: ARPA Lazio, Roma, 23-25 Ottobre 2017; ARPA Lazio, Roma, 23-25 Ottobre 2017.
- Training: applicazione della ISO TS 13136 per la ricerca di VTEC in alimenti e caratterizzazione di ceppi VTEC: ATS Città Metropolitana di Milano, 6-10 marzo 2017; Lab. Sanità Pubblica Area Vasta Centro, Firenze, 6-10 marzo 2017; IZS LT, Pisa, 8-12 maggio 2017; IZS LT, Pisa, 8-12 maggio 2017; IZS LT, Pisa, 8-12 maggio 2017; IZS LER, Brescia, 15-19 maggio 2017; IZS Teramo, 15-19 maggio 2017.

Partecipazione ai seguenti circuiti inter laboratorio organizzati dall'EURL VTEC.

- 19° studio inter-laboratorio (PT19) sull'identificazione della presenza di ceppi di *E.coli* produttori di verocitotossina (VTEC) in campioni di acqua di germogliazione; 3 campioni costituiti da 200 ml di acqua di germogliazione; aprile-maggio 2017. Esito Positivo.
- 20° studio inter-laboratorio (PT20) sull'identificazione della presenza di ceppi di *E.coli* produttori di verocitotossina (VTEC) in campioni di vegetali; 3 campioni costituiti da 25 g di rucola (novembre-dicembre 2017).
- Sesto studio inter-laboratorio (PT-PFGE6) sulla tipizzazione molecolare di ceppi VTEC mediante elettroforesi in campo pulsato; sei ceppi VTEC test (novembre-gennaio 2018).
- Primo studio inter-laboratorio (PT-WGS1) sulla tipizzazione molecolare di ceppi VTEC mediante NGS; sei ceppi VTEC test (novembre-febbraio 2018).
- Proficiency Tests organizzati direttamente dal LNR sul territorio nazionale destinati ai Laboratori Ufficiali (indicare la tipologia di prova, analita/parametro/matrice, elenco partecipanti e periodo svolgimento).
- 19° studio inter-laboratorio (PT19) sull'identificazione della presenza di ceppi di *E.coli* produttori di verocitotossina (VTEC) in campioni di acqua di germogliazione; 3 campioni costituiti da 200 ml di acqua di germogliazione; aprile-maggio 2017.

Elenco partecipanti:

- ATS della Brianza, Laboratorio di Prevenzione, Oggiono (LC)
- ATS della Città Metropolitana di Milano, Laboratorio di Prevenzione, Sezioni Biologia Molecolare e Microbiologia Clinica, Milano

- IZS Abruzzo e Molise "G. Caporale", Reparto Igiene degli Alimenti, Teramo
- IZS Puglia e Basilicata, UO Ricerca e Sviluppo Scientifico, Foggia
- IZS Lombardia ed Emilia Romagna, Reparto Microbiologia, Brescia
- IZS Lombardia ed Emilia Romagna, Sezione di Bologna
- IZS Lazio e Toscana, Dir. Op. Controllo degli Alimenti, Roma
- IZS del Mezzogiorno, UO Microbiologia degli Alimenti, Sezione di Salerno, Fuorni (SA)
- IZS Piemonte, Liguria e Valle D'Aosta, Laboratorio Controllo Alimenti, Torino
- IZS Piemonte Liguria e Valle d'Aosta, S.C. Biotecnologie, Torino
- IZS Piemonte Liguria e Valle D'Aosta, Sezione di Genova
- IZS della Sicilia, Area Microbiologia degli Alimenti, Palermo
- IZS Sardegna, Laboratorio di Microbiologia e Terreni Colturali, Sassari
- IZS Umbria e Marche, Laboratorio Contaminanti Biologici, Perugia
- IZS delle Venezie, Sezione di Pordenone, Cordenons (PN)
- 20° studio inter-laboratorio (PT20) sull'identificazione della presenza di ceppi di *E.coli* produttori di verocitotossina (VTEC) in campioni di vegetali; 3 campioni costituiti da 25 g di rucola (novembre-dicembre 2017-In corso).

Elenco partecipanti:

- ARPA Lazio, Roma
- ATS della Brianza, Laboratorio di Prevenzione, Oggiono (LC)
- ATS della Città Metropolitana di Milano, Laboratorio di Prevenzione, Milano
- Laboratorio di Sanità Pubblica Area Vasta Toscana Centro, Firenze
- IZS Abruzzo e Molise "G. Caporale", Reparto Igiene delle tecnologie alimentari, Teramo
- IZS Puglia e Basilicata, UO Ricerca e Sviluppo Scientifico, Foggia
- IZS Lombardia ed Emilia Romagna, Reparto Microbiologia, Brescia
- IZS Lombardia ed Emilia Romagna, Sezione di Bologna
- IZS Lazio e Toscana, Dir. Op. Controllo degli Alimenti, Roma
- IZS Lazio e Toscana, Sezione di Pisa
- IZS del Mezzogiorno, UO Microbiologia degli Alimenti, Sezione di Salerno, Fuorni (SA)
- IZS del Mezzogiorno, UO Biotecnologie applicate agli alimenti-OGM, Portici (NA)
- IZS della Sicilia, Laboratorio alimenti a uso zootecnico, Palermo
- IZS della Sicilia, Dip. Sanità Territoriale Interprovinciale CT-RG, Catania
- IZS Sardegna, Laboratorio di Microbiologia e Terreni Colturali, Sassari
- IZS Piemonte, Liguria e Valle D'Aosta, Laboratorio Controllo Alimenti, Torino
- IZS Piemonte, Liguria e Valle D'Aosta, Laboratorio Microbiologia molecolare e Analisi genomiche, Torino
- IZS Umbria e Marche, Centro di Riferimento Patogeni Rnterici CRRPE5, Perugia
- IZS Umbria e Marche, Laboratorio Controllo Alimenti, Sezione di Fermo
- IZS Umbria e Marche, Laboratorio Controllo Alimenti, Sezione di Pesaro
- IZS delle Venezie, Sezione di Pordenone, Cordenons (PN)
- IZS delle Venezie, Sezione di Legnaro (PD)
- Sesto studio inter-laboratorio (PT-PFGE6) sulla tipizzazione molecolare di ceppi VTEC mediante elettroforesi in campo pulsato; sei ceppi VTEC test (novembre 2017-gennaio 2018-In corso).

Elenco partecipanti:

- IZS Abruzzo e Molise "G. Caporale", Reparto Igiene delle produzioni lattiero casearie, Teramo
- IZS Puglia e Basilicata, UO Ricerca e Sviluppo Scientifico, Foggia
- IZS Lombardia ed Emilia Romagna, Reparto Microbiologia, Brescia
- IZS Lazio e Toscana, Dir. Op. Controllo degli Alimenti, Roma

- IZS Sardegna, Laboratorio di Microbiologia e Terreni Colturali, Sassari
- IZS Piemonte, Liguria e Valle D'Aosta, Laboratorio Controllo Alimenti, Torino
- IZS Umbria e Marche, Centro di Riferimento Patogeni Rnterici CRRPE5, Perugia
- Primo esercizio sul Whole Genome Sequencing (WGS) di ceppi VTEC; sei ceppi VTEC test (novembre 2017 - febbraio 2018 - In corso)

Elenco partecipanti:

- IZS Abruzzo e Molise "G. Caporale", Reparto Igiene delle produzioni lattiero casearie, Teramo
- IZS Lombardia ed Emilia Romagna, Reparto Microbiologia, Brescia
- IZS Sardegna, Laboratorio di Microbiologia e Terreni Colturali, Sassari
- IZS Piemonte, Liguria e Valle D'Aosta, Laboratorio Controllo Alimenti, Torino
- Pareri/consulenze ai laboratori ufficiali del controllo:
- Supporto all'IZS di Sassari circa l'accreditamento per il metodo ISO TS 13136:2012 per la ricerca di STEC negli alimenti.

Materiali di riferimento forniti ai Laboratori Ufficiali (LU):

- Laboratorio di Prevenzione, Agenzia di Tutela della Salute (ATS) della Brianza. Ceppo ED 754, controllo positivo per stx2f
- Laboratorio di Microbiologia degli Alimenti, Servizio Ambiente e Salute, ARPA Lazio – Roma. DNA e ceppi di riferimento
- EURL-VTEC A07 (O111 eae)
- EURL-VTEC B07 (O103 eae stx2::IS3)
- EURL-VTEC C07 (O157 eae stx1 stx2)
- EURL-VTEC D07 (O26 eae stx1 stx2)
- EURL-VTEC E07 (O145 eae stx1)
- EF129 (O45 eae)
- 39w (O121)
- Unità Operativa Microbiologia degli Alimenti, IZS del Mezzogiorno, Sezione di Salerno
- Fuorni (SA). DNA e ceppi di riferimento
- Ceppo ED 754, controllo positivo per stx2f
- DNA EURL-VTEC A07 (O111 eae)
- DNA EURL-VTEC B07 (O103 eae stx2::IS3)
- DNA EURL-VTEC C07 (O157 eae stx1 stx2)
- DNA EURL-VTEC D07 (O26 eae stx1 stx2)
- DNA EURL-VTEC E07 (O145 eae stx1)
- Laboratorio di Microbiologia, Laboratorio di Sanità Pubblica Area Vasta Centro, Firenze.

Ceppi di riferimento

- EURL-VTEC A07 (O111 eae),
- EURL-VTEC B07 (O103 eae stx2::IS3)
- EURL-VTEC C07 (O157 eae stx1 stx2)
- EURL-VTEC D07 (O26 eae stx1 stx2)
- EURL-VTEC E07 (O145 eae stx1)
- Istituto Zooprofilattico Sperimentale Lazio e Toscana, Sezione di Pisa. Ceppi di riferimento
- EURL-VTEC A07 (O111 eae)
- EURL-VTEC B07 (O103 eae stx2::IS3)
- EURL-VTEC C07 (O157 eae stx1 stx2)
- EURL-VTEC D07 (O26 eae stx1 stx2)
- EURL-VTEC E07 (O145 eae stx1)
- C679-12 (O104 aggR aaiC)

- Reparto di Igiene delle Tecnologie Alimentari e dell'Alimentazione Animale IZS dell'Abruzzo e del Molise "G. Caporale"
- EURL-VTEC A07 (O111 eae)
- EURL-VTEC B07 (O103 eae stx2::IS3)
- EURL-VTEC C07 (O157 eae stx1 stx2)
- EURL-VTEC D07 (O26 eae stx1 stx2)
- EURL-VTEC E07 (O145 eae stx1)
- C679-12 (O104 aggR aaiC)
- Centro di Riferimento Patogeni Enterici CRRPE5, IZS Umbria e Marche, Perugia. Ceppi di Riferimento
- EURL-VTEC A07 (O111 eae)
- EURL-VTEC B07 (O103 eae stx2::IS3)
- EURL-VTEC C07 (O157 eae stx1 stx2)
- EURL-VTEC D07 (O26 eae stx1 stx2)
- EURL-VTEC E07 (O145 eae stx1)
- C679-12 (O104 aggR aaiC)

Pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL) - indicare personale del LNR impegnato, oggetto della consulenza/parere, denominazione del gruppo di lavoro:

- Supporto al Ministero della Salute in merito alla richiesta di informazioni da parte del CODEX sui piani di monitoraggio per *E.coli* STEC
- Parere al Ministero della Salute sulle linee guida in applicazione dell'articolo 14 del regolamento Europeo 178/2002
- Supporto al Ministero della Salute in merito all'invio di informazioni alla Commissione Europea su *E.coli* STEC relativamente ad un'allerta per presenza di STEC in carne di agnello proveniente dal Regno Unito
- Supporto al Ministero della Salute in merito alla rendicontazione dei dati sulle zoonosi del 2016
- Supporto al Ministero della Salute con parere su esito analitico di un campionamento predisposto dal PIF di Livorno per la ricerca di STEC in carne congelata proveniente dal Brasile
- Supporto al Ministero della Salute in merito alle procedure e metodologie per l'indagine epidemiologica nel corso di un focolaio di casi di infezione da STEC in Puglia
- Supporto al Focal point italiano EFSA attraverso risposta ad un questionario sull'interpretazione dei risultati analitici per STEC in carne ed alimenti carnei proposta dalla Lituania
- Supporto al Ministero della Salute in merito alla situazione epidemiologica relative all'aumento di casi di SEU in Regione Puglia
- Supporto al Ministero della Salute in merito all'interrogazione sui casi di SEU identificati nell'estate 2017 in Puglia.

*LNR per il controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi*

Designato nel 2002 in applicazione del Reg. CE 882/2004, il Laboratorio Nazionale di Riferimento per il controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi svolge le seguenti attività:

- Coordinamento dei laboratori che effettuano i controlli virologici dei molluschi bivalvi;
- Assistenza alle Autorità Competenti dello Stato Membro nell'organizzazione della sorveglianza e del controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi;
- Assistenza tecnico-scientifica alle Autorità Competenti dello Stato Membro sulle problematiche inerenti alla presenza di contaminanti virali nei molluschi;

- Organizzazione di saggi comparativi per i laboratori di controllo ufficiale relativamente ai parametri virologici nei molluschi;
- Fornitura di materiali di riferimento per i saggi analitici per la determinazione dei virus nelle diverse matrici alimentari;
- Sviluppo, ottimizzazione ed armonizzazione di metodiche analitiche per la determinazione di patogeni virali nelle matrici alimentari;
- Formazione del personale del SSN relativamente alle metodiche per la determinazione e caratterizzazione dei virus a trasmissione alimentare;
- Assistenza ai laboratori di controllo sugli aspetti tecnici e metodologici delle analisi virologiche nei molluschi;
- Disseminazione delle informazioni provenienti dal corrispondente EURL (CEFAS - Centre for Environment, Fisheries and Aquaculture Science – UK).

Attività svolta nel 2017:

- Partecipazione all'incontro annuale dei LNR per il controllo delle contaminazioni batteriche e virali nei molluschi (Spalato, 03-05.05.2017);
- Organizzazione, in collaborazione con il LNR per il controllo delle contaminazioni batteriche nei molluschi (I.Z.S. dell'Umbria e della Marche), dell'incontro annuale dei Laboratori operanti nel controllo ufficiale dei molluschi bivalvi (Roma, 05.06.2017);
- Partecipazione ai Proficiency Test organizzati dal EURL-Cefas per la determinazione dei virus nei molluschi (due distribuzioni per un totale di 8 campioni, analizzati per 3 parametri);
- Organizzazione di un Proficiency Test per i laboratori italiani che effettuano controllo ufficiale dei molluschi (1 distribuzione per un totale di 6 campioni da analizzare per 3 differenti analiti; 12 laboratori partecipanti) e successivo follow-up per n. 1 laboratorio non conforme;
- Sviluppo e ottimizzazione di un protocollo per la determinazione del virus dell'Epatite E nelle diverse matrici alimentari di interesse; sviluppo e qualifica dei materiali di riferimento per l'esecuzione della metodica. Distribuzione della metodica e dei relativi standard analitici a n. 5 IIZZSS;
- Distribuzione di materiali di riferimento per la determinazione di Epatite A e Norovirus in alimenti in accordo con la ISO 15216 (27 forniture di RNA di controllo, controlli di processo o standard per qPCR a 15 sezioni territoriali di II.ZZ.SS. e/o ARPA);
- Consulenza tecnica per l'esecuzione delle metodiche analitiche per patogeni virali negli alimenti agli IIZZSS (n. 20 attività effettuate mediante discussione telefonica o discussione tramite email);
- Supporto in attività diagnostiche nel corso di indagini su epidemie ad eziologia virale (analisi di n. 14 campioni);
- Partecipazione alle attività della Survey armonizzata europea sulla presenza di Norovirus nelle ostriche "Technical specifications for the baseline survey of norovirus in oysters" in qualità di laboratorio incaricato delle analisi e di data provider (EU Commission DG SANTE Grant Decision - SI2; Accordo di collaborazione Ministero della Salute – ISS n. prot. Ministero della Salute 0036817-27/09/2016-DGISAN);
- Partecipazione del responsabile del LNR alle attività dei seguenti gruppi per la standardizzazione dei metodi analitici: UNI/CT 003/GL 02, CEN/TC275 WG 6 TAG3, CEN/TC275 WG 6 TAG4, ISO/TC34/SC9/WG27;
- Trasmissione ai laboratori ufficiali di controllo di n. 7 informative tecniche (revisione metodi, attività normative, etc.) ricevute dall'EURL di riferimento.

*LNR per il latte e i prodotti a base di latte*

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per il latte e i prodotti a base di latte, istituito dal 1997 con il DPR n. 54, e riconfermato con il Reg. CE 882/2004, opera secondo i compiti identificati nell'art 33 dello stesso regolamento.

Collabora con il Laboratorio Comunitario di Riferimento per il latte e i prodotti a base di latte (EURL-MMP) e fornisce supporto tecnico scientifico alle strutture periferiche del SSN.

Collabora con il LNR per i residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale relativamente allo screening delle molecole del gruppo B1 (Dir. 96/23/CE).

Attività svolta nel 2017:

- Partecipazione al 20<sup>th</sup> workshop 2017 organizzato da EURL-MMP per i LNR per il latte e al Working Group on Harmonization of conversion factors for total flora of raw milk (Maisons-Alfort, Francia 1-2 giugno 2017); presentazione del lavoro: The Italian experience for alternative method (flow cytometers) for TBC: study of the reproducibility in the years 2003-2016 and focus on the improvement after the implementation of a unique conversion system at national level.
- Partecipazione alle attività dell'EURL-MMP nell'ambito del gruppo "European harmonization of conversion equations between instrumental methods (flow cytometers) and reference method for the determination of total flora in raw cow's milk".
- Partecipazione diretta al PT "Interlaboratory proficiency testing trial on enumeration of microorganisms at 30 °C in raw cow's milk by EN ISO 4833-1 ILPT code: EILA7ANSES LSAI7SBCL/2016/05 (dic 2016); esito positivo.
- Estensione al CRELDOC della partecipazione al PT dell'EURL sulle cellule somatiche nel latte bovino con metodo di riferimento; esito positivo.
- Estensione al CRQLB della partecipazione al PT dell'EURL sulla fosfatasi alcalina nel latte bovino; esito positivo.

Partecipazione ai progetti di Ricerca Corrente:

- IZS LER 012/2017 RC -Pastorizzazione sotto vuoto come tecnologia innovativa nel settore lattiero caseario made-in Italy.
- IZSLT 06/16 RC- Attività della fosfatasi alcalina nel latte di pecora, capra e bufala in relazione al trattamento termico di pastorizzazione: studio sperimentale per un limite di conformità.
- IZSLER 2017/008 RC- Creazione di una modalità unica nazionale per la conversione dei risultati di strumenti a cella di flusso per la determinazione della carica batterica nel latte crudo di bufala.

Formazione, workshop, convegni:

- Aspetti igienico sanitari nelle diverse filiere alimentari alla luce delle attuali normative comunitarie: Settore Lattiero Caseario - Convegno "Tecniche analitiche per la valutazione dei criteri di sicurezza nelle diverse filiere alimentari" Alma Mater Studiorum - Università di Bologna 10 novembre 2017.
- PT as an instrument to assess the analytical performance and the methods routinely implemented: the Italian experience for the screening of antibiotic residues in milk in the official control - 9<sup>th</sup> Eurachem Workshop 9-12<sup>th</sup> October 2017, Portorož, Slovenia.
- Measurement uncertainty for the assigned value of the activity of Alkaline Phosphatase in lyophilized milk - Uncertainty in qualitative and quantitative analysis EURACHEM workshop – Cyprus 29-30 maggio 2017.
- Strategie analitiche per la ricerca di residui di antibiotici nel latte - Presente e futuro delle potenzialità offerte dai parametri analitici del latte. 1° Convegno Analisi Lattiero Casearie Roma 23-24 marzo 2017.

*LNR sugli Idrocarburi Policiclici Aromatici*

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento opera per il coordinamento dei laboratori ufficiali relativamente al controllo del contenuto di Idrocarburi Policiclici Aromatici negli alimenti, in base al dettato del Regolamento della Commissione Europea n. 1881/06/CE che fissa livelli massimi di benzo(a)pirene (BaP) in alcuni alimenti, del Regolamento della Commissione Europea n. 333/07/CE che stabilisce i criteri per il campionamento e le analisi di BaP negli alimenti e della Raccomandazione della Commissione Europea n. 108/05/CE che richiede ulteriori dati sui livelli di IPA in alcuni alimenti.

A questo scopo il LNR:

- collabora con il proprio EURL di riferimento, in particolare partecipando alle prove valutative organizzate dell'EURL, agli incontri promossi dall'EURL e trasmettendo le informazioni ricevute all'autorità competente e ai laboratori per il controllo ufficiale degli alimenti;
- assiste i laboratori per il controllo ufficiale degli alimenti con lo sviluppo e la validazione di metodi analitici per la determinazione degli IPA in matrici alimentari;
- organizza, se necessario, prove valutative tra i laboratori per il controllo ufficiale degli alimenti;
- contribuisce ad armonizzare il controllo ufficiale anche mediante la creazione di un database dei metodi analitici usufruibile dai laboratori ufficiali per il controllo degli alimenti;
- contribuisce a coordinare e promuovere campagne di monitoraggio per la determinazione degli IPA negli alimenti.

L'attività svolta nel 2017 ha riguardato:

- Partecipazione a Proficiency Test - acrylamide in potato chips (Aprile 2017). Esito positivo.
- Partecipazione al 12th EURL Workshop on PAHs - 19<sup>th</sup> October 2017 presso Joint Research Centre in Geel / Belgium.
- Pareri e/o consulenze alla Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti del Ministero della salute e ai laboratori ufficiali nazionali in più occasioni mediante e-mail, telefonate, invio documenti ed incontri informali tenuti presso l'ISS.
- Aggiornamento del database nazionale presente sul sito web del LNR-IPA e concernente i metodi in uso nei laboratori ufficiali nazionali. Il database è accessibile tramite password alla Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti del Ministero della salute e ai laboratori nazionali ufficiali.
- Partecipazione ai lavori del Gruppo Tecnico di Coordinamento – Piano Nazionale Monitoraggio contaminanti ambientali in alimenti di origine animale prodotti nei SIN.

#### *LNR per gli additivi nei mangimi*

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento svolge una duplice attività in ottemperanza a due differenti regolamenti comunitari.

Il LNR per gli additivi nei mangimi è stato istituito dal Ministero della Salute nel 2009 con i compiti identificati nell'art.33 del Regolamento CE 882/2004.

In tale ambito il LNR svolge attività di coordinamento tecnico-scientifico, formazione e aggiornamento del personale dei laboratori ufficiali di controllo nazionali (IIZZSS), di supporto (consulenza/pareri/gruppi di lavoro) al Ministero della Salute relativamente alle questioni inerenti gli additivi nei mangimi. Mantiene contatti diretti con l'EURL-FA (IRMM - Geel, Belgio) partecipando ad incontri organizzati dall'EURL-FA (Official Control).

In accordo al Regolamento CE 1831/2003 e al Regolamento CE 378/2005 (che lo designa), il LNR è parte del "Consortium" dei LNRs con funzione di supporto all'EURL-FA (Authorisation) (IRMM - Geel, Belgio) nella valutazione dei metodi analitici proposti dalle Ditte nei relativi "Feed Additive Dossier" per la richiesta di autorizzazione alla

commercializzazione di un additivo per mangimi. In quest'ambito l'LNR partecipa ad incontri organizzati dall'EURL-FA a cui partecipano tutti gli LNR.

#### Attività 2017

Collaborazione con il Laboratorio Europeo di Riferimento (EURL) nel proprio ambito di competenza e partecipazione al relativo Workshop.

Coordinamento dei laboratori ufficiali attraverso:

- l'organizzazione del VII Workshop dei Laboratori Nazionali di Riferimento per metalli pesanti negli alimenti e nei mangimi e additivi nei mangimi, Roma 6-7 dicembre 2017;
- la diffusione, garantita attraverso avviso nello spazio riservato ai "Proficiency Tests" presente sul sito del LNR additivi nei mangimi o via e-mail, di informazioni relative a Proficiency Test organizzati da altri enti.

Consulenze per il Ministero della Salute relativamente alla programmazione e attuazione del Piano Nazionale Alimentazione Animale.

#### *LNR per i residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale*

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento svolge le attività previste dalla normativa comunitaria sui residui di tutte le sostanze farmacologicamente attive utilizzate legalmente e illegalmente negli allevamenti di animali da reddito. In particolare si occupa delle sostanze ad effetto anabolizzante e sostanze non autorizzate (Cat. A), le sostanze antibatteriche (Cat. B1), altri prodotti medicinali veterinari (Cat. B2) e altre sostanze; per quanto riguarda agenti contaminanti per l'ambiente quali elementi chimici e micotossine (Cat. B3b e B3d) come elencate nell'allegato 1 del D.Lvo 4.8.99 n. 336 (G.U. n. 230 del 30.9.99, recepimento della direttiva 96/23/EC del 29.4.96) le attività sono garantite dai rispettivi LNR. Le attività includono: sviluppo e validazione di metodi di screening, post-screening e conferma per l'analisi di farmaci ad attività antibatterica, di altri farmaci in alimenti di origine animale; assistenza al Ministero della Salute nella stesura annuale dei Piani Nazionali Residui di cui all'art. 13 del citato D.Lvo n. 336; coordinamento delle attività tecnico-scientifiche dei laboratori del SSN; formazione del personale di laboratori ufficiali.

Collabora con i diversi Laboratori Europei di Riferimento anche attraverso la partecipazione a riunioni periodiche e gruppi di lavoro (Workshop 2017 organizzato dall'EURL for residues of veterinary medicines and contaminants in food of animal origin, presso BVL, Berlino; Workshop 2017 organizzato dall'EURL RIKILT, Wageningen).

- Partecipazione ai Proficiency Test (PT) organizzati dai rispettivi EURL.
- Organizzazione di una prova valutativa per la ricerca di sostanze inibenti nel latte.
- Organizzazione di incontri tecnico-operativi con i laboratori ufficiali.
- Pareri/consulenze ai laboratori ufficiali del controllo e alle autorità di controllo.
- Supporto tecnico per la predisposizione del Piano Nazionale Residui 2018.
- Trasmissione delle informative ricevute dall'EURL di competenza sia al Ministero della Salute che ai Laboratori Ufficiali.
- Partecipazione al Meeting Expert Committee "Residues of veterinary medicinal products in food of animal origin", Commissione Europea, Bruxelles.
- Partecipazione ai lavori del Gruppo di lavoro "Residui" tra Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Regioni e un rappresentante degli IZZSS.

#### *LNR per i metalli pesanti negli alimenti*

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per i metalli pesanti negli alimenti è stato istituito nel 2010 con i compiti identificati nell'art. 33 del Regolamento CE 882/2004 che prevede, per ogni Stato Membro, la nomina di LNR a supporto delle attività dei laboratori comunitari di riferimento indicati nel Regolamento CE 776/2006. I metalli pesanti sono disciplinati a livello comunitario dal Regolamento CE 1881/2006 e ss.mm. In tali normative sono definiti i limiti

massimi consentiti nei prodotti alimentari di diversi contaminanti tra cui i metalli pesanti arsenico inorganico (limitatamente alla matrice riso), cadmio, mercurio, piombo e stagno inorganico. La normativa comunitaria prevede inoltre, nel Regolamento CE 333/2007 e ss.mm., le modalità con cui effettuare il campionamento dei prodotti alimentari da sottoporre al controllo e i requisiti dei metodi analitici utilizzati in tale attività. In aggiunta, la Commissione Europea ha richiesto agli Stati Membri di attuare programmi di monitoraggio del contenuto di arsenico inorganico (Raccomandazione (UE) 1381/2015) e di nichel (Raccomandazione (UE) 1111/2016) negli alimenti per aumentare la base dati sulla quale valutare l'esposizione della popolazione.

Il LNR opera per formare e informare coloro che operano nei laboratori ufficiali di controllo nazionali, relativamente al proprio settore di competenza. A tale scopo mantiene strette relazioni con EURL-CEFAO, ISS, Roma; EURL-HM, IRMM, Geel (BE). Nel 2017 è venuta a cessare l'attività dell'EURL-HM, sostituito dal 1° gennaio 2018 dall'EURL MN, Copenhagen (DK).

Il LNR opera al fine di coordinare le attività dei laboratori ufficiali responsabili delle attività analitiche organizzando anche test comparativi tra i laboratori nazionali. È inoltre compito del LNR offrire assistenza tecnico scientifica al Ministero della Salute per l'attuazione dei piani di controllo e per la risoluzione di specifiche questioni attraverso l'emissione di pareri.

Attività svolta nel 2017:

Partecipazione a Workshop organizzati dagli EURL di competenza:

- Centro Comune di Ricerca, Institute for Reference Materials and Measurements, Geel (BE). Annual Workshop dell'EURL for Heavy Metals in Food and Feed (EURL-HM), 26-27 settembre 2017.
- Istituto Superiore di Sanità, Roma. Annual Workshop dell'EURL for Chemical Elements in Food of Animal Origin (EURL-CEFAO), 19-20/10/2017.

Atti di coordinamento:

- Indagini sulla disponibilità di metodiche analitiche mirate nei laboratori incaricati del controllo ufficiale.

In risposta alla comunicazione del Ministero della salute, Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione, Ufficio VI, prot. DGISAN 0031517-P-03/08/2016, con oggetto "Raccomandazione (UE) 2016/1111 relativa al monitoraggio del nichel negli alimenti", nella quale "l'Istituto superiore di sanità è pregato di fornire ai laboratori del controllo ufficiale l'eventuale supporto tecnico" è stata verificata, nell'ambito delle attività di Proficiency Testing, la disponibilità nei laboratori incaricati del controllo ufficiale di metodi per la determinazione del nichel in alimenti di origine animale (10 su 14 laboratori) o vegetale (6 su 11 laboratori). Inoltre sono stati predisposti e concordati con i laboratori i criteri minimi di prestazione dei metodi da utilizzare, in termini di limite di quantificazione (LOQ) e di incertezza massima.

Incontri tecnico-operativi, corsi di formazione, workshop: Corso di formazione "Gli strumenti per l'assicurazione di qualità: costruzione ed utilizzo delle carte di controllo", Sala Biblioteca dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Puglia e della Basilicata, Foggia, 19 aprile 2017.

Corso di formazione "La funzione metrologica e la gestione delle apparecchiature di laboratorio (UNI EN 10012:2004)", Sala Biblioteca dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Puglia e della Basilicata, Foggia, 16 maggio 2017.

Organizzazione, in collaborazione con il Centro di Referenza Nazionale per la Sorveglianza e il Controllo degli Alimenti per gli Animali (C.Re.A.A.), del VII Workshop dei LNR per i metalli pesanti negli alimenti e nei mangimi e per gli additivi nei mangimi", Roma, Istituto Superiore di Sanità, 6 – 7 dicembre 2017. Destinatari: personale degli enti pubblici che opera nell'ambito del controllo ufficiale degli alimenti e dei mangimi.

Informazioni trasferite ai laboratori incaricati del controllo ufficiale:

Pubblicazione sul sito web (<http://old.iss.it/meta/>) della nota “Pubblicazione del Regolamento (UE) n. 2017/625 e abrogazione del Reg. CE 882/2004” e relativo documento. Data di pubblicazione: 10.04.2017.

Pubblicazione sul sito web [www.iss.it/meta](http://www.iss.it/meta) dell’annuncio “VII Workshop dei LNR per i metalli pesanti negli alimenti e nei mangimi e per gli additivi nei mangimi - Roma, 6-7 dicembre 2017”. Data di pubblicazione: 27.08.2017. Pubblicazione sul sito web (<http://old.iss.it/meta/>) della nota “Eurachem Scientific Workshop: Data - Quality, Analysis and Integrity. Dublin, Ireland - 14 to 15 May 2018” e relativo link. Data di pubblicazione: 18.09.2017.

Proficiency Test organizzati dal LNR per i laboratori ufficiali: Sono state organizzate due prove valutative con l’ausilio dell’applicativo informatico appositamente sviluppato, che consente la registrazione on-line dei partecipanti, la trasmissione elettronica dei risultati e la disponibilità on-line dei rapporti conclusivi sulle prove.

La prova valutativa 2017 numero 1 ha riguardato la determinazione delle concentrazioni totali di arsenico (As), cadmio (Cd), mercurio (Hg) e piombo (Pb) in mitili liofilizzati ed esercizi comparativi relativi alla determinazione delle concentrazioni di arsenico inorganico (iAs) e di nichel (Ni) nella stessa matrice. Hanno partecipato 14 laboratori. Tutti i partecipanti hanno ottenuto esito positivo per gli elementi oggetto di controllo ufficiale (cadmio, mercurio e piombo in molluschi bivalvi), tranne uno per il mercurio, e buone prestazioni anche per il nichel, mentre per l’arsenico inorganico sono state evidenziate delle criticità. L’esito negativo della prova è stato comunicato al laboratorio, che ha risposto dando informazioni sulle cause del problema e la programmazione delle azioni correttive intraprese. La verifica della conformità delle prestazioni analitiche indicate dai laboratori per limiti di rivelazione, limiti di quantificazione e incertezza di misura rispetto ai requisiti previsti dal Reg. (CE) 333/2007 e ss.mm.. Non ha messo in evidenza difformità per i metodi accreditati o validati. I risultati della prova sono stati discussi nel workshop annuale.

La prova valutativa 2017 numero 2 è stata svolta in collaborazione con il Centro di Riferenza Nazionale per la Sorveglianza e il Controllo degli Alimenti per gli Animali (C.Re.A.A.) e con il Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL), Berlino (DE). La prova ha riguardato la determinazione delle concentrazioni di arsenico totale (As), arsenico inorganico (iAs), cadmio (Cd), mercurio (Hg), nichel (Ni), piombo (Pb) in alghe in polvere ed esercizi comparativi relativi alla determinazione delle concentrazioni di alluminio (Al), argento (Ag), cobalto (Co), cromo (Cr), ferro (Fe), iodio (I), manganese (Mn), molibdeno (Mo), rame (Cu), selenio (Se), tallio (Tl), uranio (U) e zinco (Zn) nella stessa matrice. Hanno partecipato, in totale, 47 laboratori. Gli 11 laboratori italiani incaricati del controllo ufficiale sugli alimenti hanno ottenuto esito positivo per gli elementi oggetto di controllo ufficiale (cadmio, mercurio e piombo in integratori a base di alghe essiccate), tranne uno per il mercurio, e buone prestazioni anche su tutti gli altri elementi inclusi nella prova. L’esito negativo della prova è stato comunicato al laboratorio, che ha risposto dando informazioni sulle cause del problema e la programmazione delle azioni correttive intraprese. È in corso di attuazione la valutazione, relativamente ai soli oligoelementi oggetto di controllo ufficiale nella matrice considerata, della conformità dei valori riportati per il limite di rivelazione, il limite di quantificazione e l’incertezza di misura ai requisiti del Reg. (CE) 333/2007 e ss.mm.

L’attività di Proficiency Test svolta nel 2017 ha consentito:

- di continuare il monitoraggio in atto dal 2009 delle prestazioni dei laboratori incaricati del controllo ufficiale relativamente ai metalli pesanti (cadmio, mercurio e piombo) per i quali sono stabiliti tenori massimi per il contenuto negli alimenti ai sensi del Reg. CE 1881/2006 e ss.mm., estendendolo a nuove matrici di particolare interesse (mitili; alghe).

- di fornire supporto, per quanto riguarda la validazione di metodi analitici e il controllo della qualità dei risultati, ai laboratori incaricati del controllo ufficiale che partecipano anche alle attività di monitoraggio previste dalla Raccomandazione (UE) 2015/1381, relativa al monitoraggio dell'arsenico negli alimenti (con particolare riguardo all'arsenico inorganico) e dalla Raccomandazione (UE) 2016/1111, relativa al monitoraggio del nichel negli alimenti.
- I risultati ottenuti hanno consentito di evidenziare che il sistema dimostra in generale buone prestazioni, relativamente ai metalli pesanti già soggetti a controllo ufficiale, sia in termini di comparabilità dei risultati, sia in termini di rispetto delle prescrizioni per le prestazioni dei metodi analitici da applicare nel controllo ufficiale stabilite nel Regolamento (CE) 333/2007 e ss.mm., in particolare tenendo conto delle modifiche ai requisiti di prestazione per i limiti di rivelazione e quantificazione entrate in vigore nel 2016.

Pareri, consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestatati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL):

- Richiesta di consulenza per email del 03/01/2017, da parte di ARPAL- Agenzia Regionale Protezione Ambiente Ligure Dipartimento di Genova U.O. Laboratorio - Chimica Analitica, su "Contenuto di Iodio in un sale iodato".
- Richiesta di parere prot 0008536 del 23/03/2017, da parte di Comando Carabinieri per la Tutela della Salute - Ufficio Comando - Sezione Addestramento e studi, su "Presenza di piombo nelle carni derivanti da attività venatorie".
- Richiesta di parere per email del 06/04/2017, da parte di Ufficio di Sanità Marittima Aerea e di Frontiera di Genova Unità Territoriale di Genova, su "Limiti per il contenuto di manganese".
- Richiesta di consulenza per email del 29/06/2017, da parte di Laboratorio di Sanità Pubblica USL Toscana Centro, Firenze, su "Campionamento per metalli".
- Richiesta di consulenza per email del 03/07/2017, da parte di Laboratorio di Sanità Pubblica USL Toscana Centro, Firenze, su "Campionamento per il piombo nel vino".
- Richiesta di consulenza per email del 31/07/2017, da parte di Laboratorio di Sanità Pubblica USL Toscana Centro, Firenze, su "Richiesta informazioni (strategie generali per il campionamento di alimenti per il controllo del tenore di metalli)".
- Richiesta di consulenza per email del 04/08/2017, da parte di C.Re.A.A., Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta, Torino, su "Richiesta informazioni in merito a modalità pre-trattamento campioni vegetali".
- Richiesta di consulenza per email del 05/09/2017, da parte di C.Re.A.A., Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta, Torino, su "Chiarimento su tenori massimi di piombo (funghi)".
- Richiesta di parere prot 29481/DSAV01.10 del 05/10/2017, da parte di Azienda USL 4 - Dip. Prev.Ne - S.I.A.N., su "Riscontro di piombo e cadmio su matrici non tabellate".
- Richiesta di consulenza per email del 20/10/2017, da parte di Laboratorio di Sanità Pubblica USL Toscana Centro, Firenze, su "Informazioni su limite di piombo nei funghi".
- Richiesta di parere prot. 0024967-02/11/2017-DGSAF-MDS-P, da parte di Ministero della Salute, Direzione Generale della Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari, Uff. 8 DGSAF, in merito a "Rapporto di prova 2017/299567 dell'IZS della Lombardia e dell'Emilia Romagna – Richiesta di parere (arsenico)".

Gruppi di lavoro:

- Partecipazione su designazione del Ministero della salute alla riunione del Comitato Esperti della Commissione Europea “Contaminanti ambientali ed industriali – ENVI”. Brussels, 11.12.2017.

#### *LNR per le micotossine*

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Micotossine, come da regolamento CE/882/2004, svolge la propria attività, dal 2007, con la finalità di i) formare ed informare i laboratori ufficiali (LU) che operano sul territorio nazionale relativamente alle attività di controllo ufficiale effettuate sugli alimenti e sui mangimi per il controllo delle micotossine, ii) organizzare studi interlaboratorio, iii) supportare il Ministero della Salute nello sviluppo di attività legate alla valutazione del rischio da micotossine derivante dal consumo di alimenti e mangimi.

Nel 2017, il LNR ha svolto le seguenti attività:

- Organizzazione di una riunione annuale con i LU.
- Finalizzazione dello studio di validazione interlaboratorio del metodo di analisi per la determinazione della ocratossina A nel vino rosso.
- Progetto per la valutazione del contenuto di deossinivalenolo in farine di grano tenero selezionate per il consumo da parte di fasce di consumatori sensibili.
- Progetto per la caratterizzazione di materiali di riferimento certificati (ENEA).
- Progetto relativo al Monitoraggio della presenza di tossine T2 ed HT2 in cereali e mangimi con tecniche di screening ELISA e di conferma HPLC-FLD e valutazione della esposizione (IZS Foggia).
- Partecipazione alle riunioni a Geel (Belgio) dell'EURL.
- Corso di formazione per la rete LU per una corretta interpretazione e svolgimento delle attività che fanno capo al nuovo Piano Nazionale di Controllo delle Micotossine nei Prodotti Alimentari (PNCMA).

Partecipazione diretta a Proficiency Tests (PT) dell'EURL:

- Alcaloidi dell'ergot nella segale (PT-2017 ERGOT ALKALOIDS) in attesa di esito
- Deossinivalenolo nel grano (EURL PT 2017 on the determination of deoxynivalenol in wheat) in attesa di esito.

Partecipazione diretta a Proficiency Tests (PT) organizzati da altri enti:

- Deossinivalenolo e zearalenone nel grano (ROMER).

Proficiency Test organizzati direttamente dal LNR sul territorio nazionale destinati ai Laboratori Ufficiali:

- Proficiency Test per la determinazione della ocratossina A nel vino.

Estensione ai laboratori ufficiali italiani dell'invito alla partecipazione al PT dell'EURL:

- Alcaloidi dell'ergot nella segale (PT-2017 ERGOT ALKALOIDS) in attesa di esito.
- Deossinivalenolo nel grano (EURL PT 2017 on the determination of deoxynivalenol in wheat) in attesa di esito.

Invito esteso a tutti i laboratori ufficiali italiani alla partecipazione ai seguenti studi di validazione di metodo (SVM) secondo il mandato CEN mandate M/520:

- Determinazione del gossipolo nei mangimi (pre-trial).
- Determination of pyrrolizidine alkaloids in animal feedingstuffs by LC-MS/MS.

Atti di coordinamento

Metodiche trasferite:

Il LNR distribuisce i metodi messi a disposizione dall'EURL ai laboratori incaricati del controllo ufficiale che ne facciano richiesta.

Richiesta di informazioni:

- Metodo per la determinazione del deossinivalenolo e delle sue forme modificate in campioni di grano.
  - Metodo per la determinazione della citrinina in campioni a base di riso rosso fermentato
- Pareri/consulenze ai laboratori ufficiali del controllo:
- Richiesta parere in relazione alla interpretazione dei risultati analitici in autocontrollo e controllo ufficiale per aflatoxina M1 nel latte.

Altro:

- Censimento delle attività analitiche per le micotossine dei laboratori ufficiali italiani (Anno 2017).

Pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestatati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL):

Gruppi di lavoro:

- Predisposizione Piano Nazionale Controllo Micotossine.
- Gruppo di lavoro NSIS per attività di flusso dati del controllo ufficiale per le micotossine

Pareri:

- Richiesta di chiarimento per l'interpretazione di conformità dei rapporti di prova per la presenza di aflatoxina B1 nei mangimi.
- Fattori di concentrazione per l'aflatoxina M1 nei formaggi. Criteri oggettivi per la classificazione dei formaggi (Art. 2 Regolamento CE/1881/2006).

#### *LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali*

La scrapie, EST propria dei piccoli ruminanti e ampiamente diffusa in Italia, si è aggiunta alla BSE tra le malattie ritenute di interesse prioritario per l'UE (Reg. CE/999/2001). Accanto ai test rapidi, la sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Reg. CE/36/2005) prevede la conduzione di approfondimenti analitici mirati alla caratterizzazione dei ceppi di prione e allo studio del gene della proteina prionica di tutti i casi di EST confermati. La sorveglianza della BSE nella popolazione ovi-caprina europea ha portato all'identificazione in Francia e Regno Unito di due casi di BSE in due capre. Inoltre a fronte della scoperta di diversi ceppi di BSE bovina dal 2014 la sorveglianza prevede anche la tipizzazione dei ceppi da tutti i casi di EST bovina. La normativa ha introdotto ulteriori elementi di forte novità individuando nella selezione dei caratteri di resistenza genetica alle malattie da prioni l'asse portante delle strategie di profilassi e controllo di tali patologie negli ovini. La realizzazione dei piani di selezione genetica nei Paesi europei (Reg. CE/999/2001) rappresenta una strategia innovativa e di enormi proporzioni nella gestione di una malattia trasmissibile. Tuttavia proprio in quanto ambiziosa e innovativa, tale strategia pone la necessità di accompagnare la sorveglianza ad un attento governo sanitario e ad una qualificata attività di ricerca. In quest'ambito il Decreto 25/12/2015 pubblicato in G.U. n. 21 del 27/01/2016, definisce le "Misure di prevenzione su base genetica per l'eradicazione della scrapie ovina classica, finalizzate all'incremento dell'allele di resistenza della proteina prionica (ARR) nell'intero patrimonio ovino nazionale" e attribuisce al Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) specifiche competenze di governo sanitario.

Nel corso del 2106 il LNR ha svolto attività di sorveglianza e supporto alla profilassi conducendo 746 analisi del gene della proteina prionica nei piccoli ruminanti e indagini di caratterizzazione molecolare su 146 casi di malattia. L'NRL ha inoltre espresso pareri per il Ministero della Salute, partecipato alle attività dello Strain typing expert group sorto in seno al Laboratorio di riferimento europeo (EU-RL STEG) per le malattie da prioni degli animali su mandato della Commissione Europea per l'approfondimento di casi atipici, svolto attività di ricerca.

#### *CNR per il Botulismo*

Il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) svolge principalmente attività di:

- consulenza e supporto al SSN 24 ore al giorno -- tutti i giorni dell'anno -- per la gestione dei casi e dei focolai di botulismo umano ed animale che si verificano sul territorio nazionale;
- diagnosi di laboratorio dei sospetti clinici;
- raccolta ed elaborazioni di informazioni e dati demografici, clinici, microbiologici, e biomolecolari sui casi umani ed animali nonché sui ceppi microbici isolati durante le attività di sorveglianza ad essi associati;
- sviluppo, validazione e diffusione di metodiche analitiche rapide ed alternative all'uso degli animali da laboratorio;
- formazione per il personale del SSN coinvolto nella gestione dei casi e dei focolai di botulismo e del personale afferente agli IZZSS coinvolto nelle indagini di laboratorio;
- ricerca tesa all'identificazione dei nuovi fattori di rischio per la malattia umana ed animale e alle strategie per mitigare il rischio botulismo.

Attività di sorveglianza dei casi e dei focolai di botulismo umano

Nel 2017 il CNRB ha ricevuto la notifica di 32 sospetti incidenti di botulismo alimentare costituiti da 26 casi sporadici e 6 focolai (19 casi), per un totale di 45 persone coinvolte. Di questi sono stati confermati in laboratorio 11 casi sporadici e 5 focolai per un totale di 23 persone coinvolte. Un caso è stato fatale. In 6 incidenti è stato possibile identificare la fonte alimentare. Solo in un caso sporadico l'alimento identificato era di produzione industriale, mentre negli altri sempre di produzione domestica. Considerato l'impatto mediatico dei casi di botulismo in cui è implicata una conserva di produzione industriale, il personale del CNRB è stato invitato a partecipare alla trasmissione televisiva "Mi manda Rai "3 e ha rilasciato un'intervista dal titolo "Le conserve fatte in casa: tutti i segreti per prepararle in piena sicurezza" alla rivista periodica "Insieme".

Sono inoltre stati studiati 5 sospetti casi di botulismo infantile (2 confermati in laboratorio) ed un caso di botulismo iatrogeno non confermato in laboratorio.

Pareri e position paper:

- Parere su richiesta del Dipartimento di Prevenzione U.O.C. Servizio Igiene degli Alimenti e della Nutrizione di Pomigliano d'Arco in merito alla validità scientifica e di tutela della salute pubblica dell'analisi di acqua erogata dalla casetta dell'acqua in casi di botulismo infantile.
- Parere su richiesta dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana in merito alla plausibilità scientifica della determinazione delle tossine botuliniche nel miele.
- Parere con campione in riferimento al procedimento penale 15747/16 della Procura della Repubblica presso il Tribunale di Firenze.
- Parere su richiesta del Ministero della Salute – DG Sanità Animale e Farmaci Veterinari in merito alla possibilità di utilizzare uova provenienti da allevamenti affetti da botulismo aviario per la produzione di ovoprodotti.
- Valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31 comma 3 e dell'art. 33 comma 2 del D.Lgs. 26/2014. Progetto D2784.36.
- Valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31 comma 3 e dell'art. 33 comma 2 del D.Lgs. 26/2014. Progetto 7F31D.3.
- Valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31 comma 3 e dell'art. 33 comma 2 del D.Lgs. 26/2014. Progetto 4E432.3.

Partecipazione a riunioni e gruppi di lavoro

- 20-22.07.2017. UNSGM Designated Laboratory – Spiez, Switzerland. Workshop organizzato nell’ambito delle attività di cui alla Conferenza di riesame della convenzione sulle armi biologiche e tossiniche.
- 27.11.2017: Gruppo di esperti coordinato dal Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale, Conferenza di riesame della convenzione sulle armi biologiche e tossiniche. Riunione di coordinamento presso il MAECI.

Attività di docenza e partecipazione a convegni nazionali in qualità di relatore:

- 06.03.2017. Relazione a convegno: From foodborne botulism to the investigation on animal as source of infection: multidisciplinary network in AniBotNet project. In 4° Convegno nazionale sulla ricerca in Sanità Pubblica Veterinaria. Roma.
- 19.04.17: Università degli Studi di Roma Tor Vergata. Lecture: Clostridi patogeni degli alimenti..
- 19.04.17: Università degli Studi di Roma Tor Vergata. Lecture: Bacillus cereus..
- 15-16.06.2017. Corso: Il piano di autocontrollo delle imprese alimentari, la valutazione sul campo. Lecce.
- 05.06.2017. Relazione a convegno. Diagnostica di laboratorio (parte umana). In: food safety events – Approccio alla gestione degli incidenti, delle emergenze e delle crisi nel campo della sicurezza alimentare. Trento.
- 06-08.06.2017. Corso: Controllo e gestione degli eventi nel campo della sicurezza alimentare: dagli incidenti alle situazioni di crisi. Trento.
- 18.10.2017. Corso: Risk factors and analytical approaches for the determination of botulinum in food. In: Risk assessment and analytical topics for food supply chain. Modena.
- 08-10.11.2017. Corso: Controllo e gestione degli eventi nel campo della sicurezza alimentare: dagli incidenti alle situazioni di crisi. Genova.
- 20.12.2017. Corso: Gestione di un focolaio di botulismo: le attività di controllo in campo ed il prelievo dei campioni. In: giornata di studio sul sistema di allerta rapido, la gestione di un focolaio di botulismo e l’esposizione del consumatore a residui di antiparassitari negli alimenti. Roma
- 20.12.2017. Corso: Gestione di un focolaio di botulismo: sistema di notifica e indagine epidemiologica. In: giornata di studio sul sistema di allerta rapido, la gestione di un focolaio di botulismo e l’esposizione del consumatore a residui di antiparassitari negli alimenti. Roma.

Partner nazionali ed internazionali

Nell’ambito delle attività nazionali ed internazionali il CNRB collabora costantemente con:

- Università degli Studi di Teramo - Facoltà di Bioscienze e tecnologie agro-alimentari e ambientali.
- Università degli Studi di Padova - Dipartimento di scienze biomediche.
- Policlinico Militare di Roma - Dipartimento Scientifico.
- Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS: Centro antiveleni di Pavia e centro nazionale di informazione tossicologica.
- Integrated Toxicology Division of Medical Institute of Infectious Diseases - United States Army (USAMRIID). USA.
- Centers for Disease Control and Prevention ñ Enteric Diseases Laboratory Branch - National Botulism Laboratory. USA.
- Health Canada – Botulism reference Service for Canada. Canada
- Food and Drug Administration. USA - Center for Food Safety and Applied Nutrition. USA
- University of Helsinki. Faculty of Veterinary medicine. Helsinki. Finlandia.

- Robert Koch- Institut. Unit of bacterial toxins. Germania.
- Institut Pasteur. Laboratory for anaerobic microorganisms and for botulism. Francia.
- French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety ANSES. Francia.
- National Veterinary Institute. SVA. Svezia.
- Friedrich Loeffler Institut. Germania.
- Central Veterinary Institute of Wageningen. Olanda.
- Institute of Public Health M. Batut. Serbia.
- Sciensano. Belgio.
- Centro Calidad Avicola de la Comunidad Valenciana – Cecav. Spagna.

#### Progetti di ricerca

- Sviluppo e validazione di approcci analitici in vitro per la determinazione delle tossine botuliniche a scopi diagnostici. Ente finanziatore: Ministero della Salute.
- Animal botulism: innovative tools for diagnosis, prevention, control and epidemiological investigation. Anihwa-ERA-Net.
- EuroBioTox – European program for the establishment of validated procedures for the detection and identification of biological toxin. Network partner.

Pubblicazioni scientifiche, Interventi a convegni internazionali in qualità di relatore, Poster presentati a convegni:

- Anniballi F, Auricchio B, Fiore A, Lonati D, Locatelli CA, Lista F, Fillo S, Mandarino G, De Medici D. Botulism in Italy. *Eurosurveillance*. 2017;22(24):30550.
- Peck MW, Smith TJ, Anniballi F, Austin JW, Bano L, Bradshaw M, Cuervo P, Cheng LW, Derman Y, Dorner BG, Fisher A, Hill KK, Kalb SR, Korkeala H, Lindstrom M, Lista F, Luquez C, Mazuet C, Pirazzini M, Popoff MR, Rossetto O, Rummel A, Sesardic D, Singh BR, Stringer SC. Historical perspectives and guidelines for botulinum neurotoxin subtype nomenclature. *Toxins*. 2017;9(1):38.
- Bano L, Drigo I, Tonon E, Pascoletti S, Puiatti C, Anniballi F, Auricchio B, Lista F, Montecucco C, Agnoletti F. Identification and characterization of *Clostridium botulinum* group III field strains by matrix-assisted laser desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF-MS). *Anaerobe*. 2017;48:126-134.
- Anniballi F, De Medici D, Auricchio B. From foodborne botulism to the investigation on animal as source of infection: multidisciplinary network in AniBotNet project. *Veterinaria Italiana*. 2017;26:62-63.
- Auricchio B, Lonati D, Crevani M, Lainu E, Chiara F, Locatelli Ca, Anniballi F. Wound botulism in Italy (1979-2016). *Clinical Toxicology*. 2017;55(5):401.
- Gambassi F, Rotulo A, Anniballi F, Auricchio B, De Medici D, Lonati D, Locatelli CA, Campolmi I, Rinaldi F, Spinicci M, Masini E. An outbreak of foodborne botulism due to stuffed pizza with olive. *Clinical Toxicology*. 2017;55(5):507.
- Lonati D, Auricchio B, Vecchio S, Petrolini VM, Costanzo V, Anniballi F, Locatelli CA. Infant botulism in Italy: antidote treatment consideration from 8 years' experience. *Clinical Toxicology*. 2017;55(5):379.
- Lonati D, Schicchi A, Auricchio B, Petrolini VM, Anniballi F, Locatelli CA. Nosocomial transmission of *Clostridium butyricum* type E responsible for two cases (one outbreak) of infant botulism. *Clinical Toxicology*. 2017;55(5):400.
- Auricchio B, De medici D, Anniballi F. 34 anni di sorveglianza del botulismo in Italia. In: 83 anni di Sanità Pubblica. Un racconto attraverso i Poster; 19-21 aprile, 2017. Roma. Istituto Superiore di Sanità.
- Ferrini AM, Gianfranceschi MV, Anniballi F, Auricchio B, Ciccaglioni G, Cozzi L, Delibato E, Di Pasquale S, Fiore A, Gattuso A, Losardo M, Suffredini E, Appicciafuoco

B, Massaro MR, Pucci E, De Medici D. Sicurezza alimentare in campo microbiologico: l'impegno dell'ISS da oltre 40 anni. In: 83 anni di Sanità Pubblica. Un racconto attraverso i Poster; 19-21 aprile, 2017. Roma. Istituto Superiore di Sanità.

- Woustra C, Le Marechal C, Souillard R, Anniballi F, Auricchio B, Bano L, Bayon-Auboyer MH, Koene M, Mermoud I, Brito RB, Lobato FCF, Silva ROS, Dorner M, Fach P. Mobile genetic elements content in *C. botulinum* group III. Proceeding of 54<sup>th</sup> IBRCC Conference, 22-25 October 2017, San Francisco, CA, USA.

#### *LNR OGM ai sensi del Regolamento UE 1981/2006*

Il reparto OGM e Xenobiotici di origine Fungina, già nominato Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) dal regolamento UE/1981/2006, è stato confermato LNR anche nel nuovo regolamento 120/2014. I laboratori nazionali di riferimento OGM ai sensi della specifica normativa, costituiscono lo European Network GMO Laboratories (ENGL) che ha lo scopo di assistere il l'EURL OGM nella verifica e nella validazione dei metodi di rilevazione OGM, e svolgono funzione di supporto tecnico scientifico per l'ottimizzazione e per l'armonizzazione a livello comunitario delle analisi OGM. Le attività di supporto tecnico vengono realizzate principalmente mediante l'elaborazione di linee guida realizzate da gruppi di lavoro ad hoc e la partecipazione a studi di validazione inter laboratorio.

L'ENGL organizza training, gruppi di lavoro e riunioni plenarie annuali in cui aggiorna il network sulle attività svolte e sulle problematiche tecnico scientifiche emergenti e sulle richieste della Commissione.

Eventi:

- 27<sup>th</sup> plenary meeting 5-7 aprile e 19-22 settembre 2017, Ispra Italia;
- GMFF training on DNA extraction from food and feed (ENGL): 7-9/06/2017JRC, Ispra;

Eventi formativi (in qualità di docente):

- TAIEX Workshop on Official Controls of Genetically Modified Organisms 27/04/2017 Sarajevo;
- Convegno per gli operatori del settore veterinario 'Innovazione tecnologica, uso della digital PCR'.
- Corso per i dipendenti dei Servizi di igiene degli alimenti e della nutrizione e dei servizi veterinari della regione Piemonte 'Analisi del Rischio di alimenti e mangimi geneticamente modificati, 7 giugno 2017.
- Workshop "Next generation sequencing e nuove tecnologie PCR per l'autenticità alimentare", 7.4.2017, COOP Italia, Casalecchio del Reno (BO).

Elaborazione di commenti e/o pareri a dossier in trattazione svolti per il proprio EURL:

- Comparative testings (ILC-EURL-GMFF-CT-02/17). Matrici: mangime per polli e farina di soia" identificazione degli eventi soia MON 40.3.2. e MON 87701.

Contatti interscambiati con l'EURL di competenza ed inviate sia al Ministero della Salute che ai Laboratori Ufficiali L'LNR OGM partecipa alle riunioni annuali con la rete dei laboratori del controllo ufficiale sulle tematiche di analisi e campionamento degli OGM:

- Partecipazione al 9° Workshop dei laboratori nazionali del controllo ufficiale OGM svoltosi il 23 maggio 2017, presso la sede di Roma della Regione Toscana, Roma..

Numero di pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestatati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL):

- Partecipazione in qualità di esperto designato dal Presidente, alle riunioni del gruppo di lavoro del Ministero dell'Ambiente, Direzione Generale per le Valutazioni e le Autorizzazioni Ambientali 'New breeding Techniques'.
- Gruppo di lavoro tecnico scientifico in materia di OGM, 7 novembre 2017 presso il Ministero dell'Ambiente.

- Partecipazione in qualità di esperto per l'Italia al Meeting OCSE della task force for the safety of novel food and feeds, 29-31 marzo 2017, Parigi.
- Gruppo di lavoro EFSA Scientific Network on Risk Assessment of GMOs su nomina del Ministero della Salute: Partecipazione al 8<sup>th</sup> meeting 23-24 maggio 2017, Parma.

## Malattie rare

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica.

Gli Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti d'America e l'ISS della Repubblica italiana, desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel *Memorandum* di Intesa firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali.

Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fatto scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca.

Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- l'organizzazione e l'attuazione congiunta di workshop;
- l'identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i ricercatori provenienti da Paesi in via di sviluppo e da economie in transizione;
- lo scambio di ricercatori;
- lo scambio di informazioni;
- lo scambio di materiali;
- la realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e clinica;
- la conduzione di progetti di ricerca congiunti in Paesi terzi in via di sviluppo e in transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai Paesi in via di sviluppo e in transizione.

## Resoconto attività 2017

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica.

Gli Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti d'America e l'ISS della Repubblica italiana, desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel *Memorandum* di Intesa firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali.

Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fatto scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca.

Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- l'organizzazione e l'attuazione congiunta di workshop;
- l'identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i ricercatori provenienti da Paesi in via di sviluppo e da economie in transizione;
- lo scambio di ricercatori;
- lo scambio di informazioni;
- lo scambio di materiali;
- la realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e clinica;
- la conduzione di progetti di ricerca congiunti in Paesi terzi in via di sviluppo e in transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai Paesi in via di sviluppo e in transizione.

## OKKIO alla salute

OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza nazionale sullo stato ponderale e sugli stili di vita dei bambini tra 6 e 10 anni, promosso nel 2007 dal Ministero della Salute/CCM in collaborazione con il MIUR e coordinato dall'ISS in collaborazione con tutte le Regioni. Rappresenta, nel nostro Paese, il primo monitoraggio condotto sulla popolazione in età evolutiva, con metodologia e strumenti standardizzati su tutto il territorio nazionale e in accordo con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). È stato inserito tra i sistemi di sorveglianza di rilevanza nazionale del DPCM "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie" del 3 marzo 2017 (GU 109 del 12/5/2017).

La raccolta delle informazioni avviene nelle scuole campionate grazie al coinvolgimento di operatori del SSN appositamente formati e la collaborazione degli insegnanti; le misurazioni antropometriche avvengono in tutte le Regioni con gli stessi modelli di bilance e stadiometri al fine di rendere uniformi le stime e permettere confronti tra regioni e, in alcuni casi, tra ASL.

Ad oggi sono state condotte cinque raccolte dati (2008/9, 2010, 2012, 2014, 2016) che hanno visto la partecipazione di tutte le Regioni e Province Autonome; ciascuna rilevazione ha raggiunto un campione di circa 45.000 bambini appartenenti a circa 2.600 classi III delle scuole primarie e 45.000 genitori, con tassi di rifiuto molto bassi (circa il 3%).

Nel 2016, ultimi dati disponibili, il campione comprendeva 48.946 bambini e 48.464 genitori (solo il 3,8 % dei genitori ha rifiutato l'adesione dei figli) provenienti da tutte le Regioni italiane. Questi dati confermano livelli preoccupanti di eccesso ponderale, con percentuali più alte nel sud e nel centro. Nel corso degli anni il fenomeno è lievemente diminuito (da 35,2% nel 2008/9 al 30,6% nel 2016), in particolare per quanto riguarda l'obesità; si è passati infatti, dal 12,0% di bambini obesi nel 2008/9 al 9,3% del 2016. Molto frequenti sono risultate anche le abitudini alimentari scorrette e gli stili di vita sedentari, con leggeri miglioramenti nel tempo. L'8% dei bambini non consuma la prima colazione, il 33% non fa una colazione qualitativamente bilanciata e il 53% consuma una merenda di metà mattina abbondante. Inoltre, il 20% dei genitori dichiara che i propri figli non consumano quotidianamente frutta e verdura e che il 36% dei bambini assume quotidianamente bevande zuccherate e/o gassate.

Relativamente all'attività fisica e alla sedentarietà: il 18% dei bambini non ha svolto attività fisica il giorno precedente l'indagine, il 44% ha la TV nella propria camera, il 41% guarda la TV e/o gioca con i videogiochi/tablet/cellulare più di 2 ore al giorno e solo 1 bambino su 4 si reca a scuola a piedi o in bicicletta. Inoltre, come nel passato, emerge che, tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, il 37% ritiene che il proprio figlio sia sotto-normopeso e solo il 30% pensa che la quantità di cibo da lui assunta sia eccessiva. Inoltre, solo il 38% delle madri di bambini fisicamente poco attivi ritiene che il proprio figlio svolga poca attività motoria.

Grazie alla partecipazione del comparto scuola, sono stati raccolti dati anche in 2.374 plessi di scuole primarie italiane: il 72% delle scuole possiede una mensa; il 51% prevede la distribuzione per la merenda di metà mattina di alimenti salutari (frutta, yogurt, ecc.); il 62% delle scuole prevede lo svolgimento di attività motoria extracurricolare, quasi 1 scuola su 2 ha coinvolto i genitori in iniziative favorevoli a una sana alimentazione e 1 scuola su 3 in iniziative sull'attività motoria.

Nel 2016 sono stati prodotti altri importanti indicatori di salute che hanno riguardato le informazioni sui primi mesi di vita del bambino e sul parto e sui comportamenti salutari più frequenti nelle famiglie.

## Resoconto attività 2017

La V raccolta dati di OKkio alla SALUTE si è svolta nel 2016 (marzo-giugno) e il 4 maggio 2017 sono stati presentati, presso il Ministero della Salute, i risultati. Durante il 2017 il gruppo di coordinamento nazionale ha svolto le seguenti attività:

- completamento delle analisi e dei controlli di coerenza delle variabili presenti nel database 2016;
- produzione delle analisi a livello nazionale, regionale e aziendale;
- organizzazione di un incontro con il comitato tecnico della sorveglianza per fare il punto della situazione circa l'andamento dell'ultima rilevazione e le decisioni future da adottare per il proseguo della sorveglianza;
- organizzazione del convegno nazionale di presentazione dei dati;
- restituzione del database e degli output di analisi alle regioni e alle ASL attraverso l'upload di questo materiale in piattaforma;
- assistenza alle regioni per la stesura dei report tecnici regionali e pubblicazione di questi sul sito dedicato alla sorveglianza;
- inizio della stesura del report tecnico nazionale con i dati di OKkio alla SALUTE 2016;
- partecipazione a convegni per la diffusione e condivisione dei risultati.

OKkio alla SALUTE è collegato all'iniziativa dell'OMS Europa "Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)" e durante questo anno si è mantenuto costante il confronto con gli altri paesi partecipanti, attraverso riunioni telefoniche ed incontri in presenza. I ricercatori dell'ISS hanno contribuito alla revisione dei questionari per la prossima raccolta dati, alle analisi dei dati relativi al 2012/13 e alla stesura del relativo report.

Grazie all'expertise acquisita nell'ambito dell'eccesso ponderale dei bambini, il gruppo del CNaPPS ha partecipato alla Joint Action Europea "JANPA-Joint Action on Nutrition and Physical Activity" che ha l'obiettivo di contribuire ad arrestare il sovrappeso e l'obesità nei bambini e negli adolescenti entro il 2020. L'adesione a questa Joint Action ha previsto la partecipazione a work packages specifici: WP2 (coordinandolo), WP4, WP6 e WP7, che hanno prodotto "deliverables" sottomessi alla comunità europea e condivisi con tutti i Paesi partecipanti. Nel novembre 2017 a Parigi si è svolta la conferenza finale di JANPA.

## Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia

Le conseguenze della carenza nutrizionale di iodio costituiscono ancora oggi un grave problema sanitario e sociale che interessa non solo i Paesi in via di sviluppo ma anche i Paesi occidentali. La strategia raccomandata dal WHO a livello mondiale per l'eradicazione dei disturbi da carenza iodica è quella di utilizzare come veicolo il sale alimentare arricchendolo delle opportune quantità di iodio. Tale scelta è giustificata dal fatto che il sale è un alimento consumato da quasi tutta la popolazione e il suo consumo è stabile. Inoltre, risulta un prodotto alimentare sul quale è possibile attuare efficacemente programmi di sorveglianza nei diversi punti critici del sistema di produzione e distribuzione.

L'emanazione nel marzo del 2005 della legge n. 55 "*Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica*" mette a disposizione a livello nazionale un importante strumento legislativo volto ridurre la frequenza dei disordini derivanti dalla carenza di iodio. La normativa prevede infatti, una serie di misure volte a promuovere il consumo di sale arricchito di iodio su tutto il territorio nazionale, quali la presenza obbligatoria di sale iodato nei punti vendita, la fornitura del sale comune soltanto su specifica richiesta dei consumatori, l'uso di sale arricchito di iodio nella ristorazione collettiva e la possibilità di utilizzarlo nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari.

A supporto dello strumento legislativo è stato attivato un idoneo piano di monitoraggio su scala nazionale. Infatti, in virtù dell'Intesa Stato-Regioni del 26 febbraio 2009 (G.U. n. 75 del 31-3-2009), è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia-OSNAMI che ha il compito di coordinare attività finalizzate alla verifica periodica dell'efficienza e dell'efficacia della iodoprofilassi al monitoraggio di eventuali effetti avversi conseguenti all'uso generalizzato di sale arricchito di iodio nella popolazione. In accordo con le linee guida del WHO, l'efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di raggiungere la popolazione e quindi di migliorarne l'apporto iodico, viene valutata attraverso l'analisi dei dati di consumo annuale di sale iodato, del contenuto di iodio nelle confezioni immesse sul mercato ed, infine, attraverso la determinazione della ioduria in campioni rappresentativi di bambini in età scolare e di donne in gravidanza. Diversamente, l'efficacia della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di produrre un effetto positivo sulla popolazione in termini di riduzione delle patologie connesse alla carenza nutrizionale di iodio, viene valutata attraverso l'analisi dei dati del TSH neonatale, che rappresenta un indicatore biologico molto sensibile alla carenza nutrizionale di iodio e che, grazie allo screening neonatale di massa per l'ipotiroidismo congenito, viene determinato in tutti i neonati italiani. L'efficacia della iodoprofilassi è anche valutata verificando l'attesa riduzione della prevalenza del gozzo in età scolare, e dell'incidenza di ipotiroidismo congenito grazie al contributo che viene fornito dal Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti, anch'esso coordinato dall'ISS. Infine viene valutata anche l'occorrenza di eventuali effetti indesiderati della iodoprofilassi. È prevista inoltre, un'attività di sostegno alla campagna di informazione sull'uso di sale arricchito di iodio presso la popolazione, ed un'attività di formazione degli operatori del SSN nell'ambito della prevenzione dei disordini da carenza iodica.

L'OSNAMI oltre a svolgere una attenta attività di monitoraggio su scala nazionale rappresenta anche uno strumento di ricerca epidemiologica che può contribuire ad aumentare le conoscenze su: 1) aspetti ancora poco conosciuti relativi all'intake di iodio a livello di popolazione nel nostro Paese, considerando che il fabbisogno giornaliero di iodio stimato dal

WHO risulta variabile in funzione dell'età (adulto: 150 microg/die; bambino: 90-120 microg/die) e della condizione fisiologica (gravidanza: 250 microg/die); 2) aspetti controversi riguardanti l'utilizzo di alcuni marcatori biologici nel monitoraggio della iodoprofilassi, quale ad esempio l'utilizzo della ioduria spot in gravidanza; 3) evidenze contrastanti relative alla possibile associazione tra iodoprofilassi ed incremento dell'autoimmunità tiroide-specifica, associazione che oggi viene riportata in alcuni Paesi (peres. Cina e Brasile), ma non in altri (per es. Svizzera, Marocco, USA).

Attualmente l'OSNAMI lavora in stretta collaborazione con il Ministero della Salute per l'ottimizzazione dell'adesione, da parte delle Regioni, al nuovo *Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018*, approvato con l'Intesa Stato-Regioni del 13 novembre 2014, che ha incluso tra gli obiettivi di interesse strategico per il Paese la “*riduzione dei disordini da carenza iodica*”.

Relativamente alla diffusione della informazione in tema di iodoprofilassi presso la popolazione, l'ISS, attraverso l'OSNAMI ha siglato per il triennio 2016-2019 un protocollo di intesa con il MIUR, AIT, AME, SIE, SIEDP e CAPE (Comitato Associazioni Pazienti Endocrini) per la realizzazione del progetto “Iodoprofilassi nelle scuole” destinato alla scuola Primaria e Secondaria di primo e Secondo grado.

L'OSNAMI contribuisce anche alla Statistica Ufficiale del Paese, quale lavoro statistico che è parte del Programma Statistico Nazionale in corso e del nuovo Programma Statistico Nazionale 2017-2019.

## **Resoconto attività 2017**

L'attività ha riguardato 4 aspetti:

*Monitoraggio della iodoprofilassi.* Sono stati analizzati i dati di vendita del sale iodato che hanno confermato il trend positivo di vendite su tutto il sale venduto soprattutto nella Grande Distribuzione (60%), mentre la vendita si è mantenuta stabile nella ristorazione collettiva (25%) e in lieve aumento nell'industria alimentare (9%). Inoltre, grazie alla collaborazione con gli Osservatori Regionali per la Prevenzione del Gozzo, è stato possibile dimostrare che la condizione di iodo sufficienza, valutata attraverso la misurazione della ioduria in campioni rappresentativi di bambini in età scolare, è stata ormai raggiunta in Liguria, Toscana, Marche, Lazio e in alcune aree della Sicilia. Anche i dati sul gozzo in età scolare indicano che la frequenza di tale patologia si è notevolmente ridotta nel nostro Paese e oggi si può dichiarare sconfitta in Liguria, Toscana, Lazio e Sicilia. I dati di monitoraggio sono stati trasmessi al WHO.

*Attività in collaborazione con il Ministero della Salute.* Si è concluso il progetto finanziato dalla Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione (DGISAN) “*Iodoprofilassi e monitoraggio della vendita del sale iodato: standardizzazione del flusso dei dati al Ministero della Salute ed OSNAMI e documenti di Consenso*”. Il progetto ha consentito di attivare il flusso di dati dalle regioni al Ministero e all'OSNAMI, relativamente ai controlli ufficiali sul contenuto di iodio nel sale venduto, e al monitoraggio dei SIAN sulla presenza della locandina esplicativa nei punti vendita e sull'utilizzo del sale iodato nella ristorazione collettiva. È stato inoltre prodotto un “*position statement sull'utilizzo del sale iodato in età adulta e in età pediatrica*”, che ha visto il coinvolgimento di 14 tra Società Scientifiche e Associazioni. L'importante implicazione di questa iniziativa risiede nel fatto che la iodoprofilassi oggi non è più solo appannaggio degli endocrinologi, ma è diventata patrimonio anche di ginecologi, pediatri, medici di medicina generale e nutrizionisti, tutti fortemente motivati a diffondere il messaggio POCO SALE MA IODATO per prevenire contemporaneamente le patologie legate all'eccessivo consumo di sale e i disordini da carenza iodica.

*Formazione.* È proseguita l'attività di formazione del personale del SSN sul tema della prevenzione dei disordini da carenza iodica, attraverso la partecipazione a numerosi convegni e corsi accreditati ECM per medici di medicina generale, pediatri, nutrizionisti, dietisti. L'attività è stata svolta in collaborazione SIE, AIT, SIEDP, SINU.

*Informazione.* È continuato il progetto "Iodoprofilassi nelle scuole" in collaborazione con il MIUR, AIT, AME, SIE, SIEDP.

*Pubblicazioni*

Bagnasco M et al. Iodoprofilassi 11 anni dopo: progressi e prospettive. L'endocrinologo DOI 10.1007/s40619-017-0309-z

Olivieri A et al. The way forward in Italy for iodine. Minerva Medica 2017,108:159-68.

## **Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta**

Il progetto “Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta”, approvato dal Ministero della Salute e la cui esecuzione è stata affidata a questo Istituto, ha come fine un aumento del livello di protezione dei cittadini italiani dai rischi dell'eccessiva esposizione alla radiazione ultravioletta (UV) solare e/o artificiale. Gli elementi di valutazione che sono alla base del progetto sono sostanzialmente di ordine scientifico e di ordine socio-economico, e sono tali da far risaltare ampiamente la sua valenza sanitaria.

In sintesi essi sono:

- l'evidenza di effetti sanitari: nel 2009 la radiazione UV è stata classificata dalla IARC come cancerogeno per l'uomo (gruppo 1), ma fin dal 1992 la radiazione solare è nel gruppo 1 della IARC; inoltre sono ben noti altri effetti non cancerogeni, sia a breve che a lungo termine, sulla pelle e sull'occhio esposti alla radiazione UV;
- la notevole rilevanza dei costi umani e sociali associati agli effetti provocati dalla eccessiva esposizione alla radiazione UV solare o artificiale;
- la dimostrazione, fornita dai programmi simili al Progetto, adottati in altri Paesi, che è possibile ridurre in misura tangibile i rischi e i costi ad essi associati con misure di prevenzione primaria.

### **Resoconto attività 2017**

Uno dei principali obiettivi del progetto è la sensibilizzazione della popolazione, soprattutto i giovani e i giovanissimi, sui rischi legati all'eccessiva esposizione a radiazioni UV. A tal fine si è partecipato, nell'ambito dell'Alternanza Scuola Lavoro in ISS, al percorso formativo "Dalla prevenzione alla cura del melanoma cutaneo: fattori di rischio e basi molecolari, per una diagnosi precoce e nuovi approcci terapeutici", nell'ambito del quale è stato curato un modulo relativo alla valutazione dell'esposizione umana a radiazione UV con dosimetri personali. Gli studenti coinvolti hanno partecipato come discenti a lezioni teoriche su caratteristiche fisiche e sorgenti della radiazione UV ed i suoi effetti sulla salute, con particolare riferimento al suo ruolo in un aumentato rischio di insorgenza del melanoma. Per quanto riguarda la radiazione UV solare hanno effettuato misure sperimentali per mezzo di dosimetri UV. Sono stati inoltre forniti elementi conoscitivi relativamente alle lampade abbronzanti per quanto riguarda la prevenzione dei rischi, gli aspetti normativi (in particolare il divieto di utilizzo su soggetti minorenni) e alcune false informazioni, ampiamente diffuse tra la popolazione, su presunti effetti benefici di tali dispositivi.

Si è inoltre partecipato alla Notte Europea dei Ricercatori, durante la quale sono stati distribuiti due opuscoli informativi dedicati rispettivamente ai rischi per la salute connessi alle eccessive esposizioni alla radiazione solare e all'utilizzo di lampade abbronzanti.

## Progetto EUROCARE

EUROCARE è il più vasto studio collaborativo sulla sopravvivenza per tumore in Europa su base di popolazione. Lo studio è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT) e vede la partecipazione di oltre 110 registri tumori di popolazione distribuiti in 30 Paesi europei, la quasi totalità dei paesi UE-28 e EFTA. EUROCARE monitora da oltre 25 anni diseguaglianze e progressi nella sopravvivenza per tumore in Europa. Nell'ultima edizione (EUROCARE-5) lo studio ha raggiunto una copertura pari al 50% della popolazione residente nei 30 Paesi coinvolti, con una solida rappresentatività di tutte le regioni europee (Nord, Centro, Est, Sud, UK e Irlanda) e una banca dati relativa a oltre 21 milioni di pazienti diagnosticati per tumore.

Lo studio EUROCARE ha prodotto oltre 170 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali peer-reviewed con oltre 5000 citazioni complessive (H-index 40). Le prime due monografie EUROCARE sono state pubblicate come Monografie IARC (EUROCARE-1 e -2), le successive su numeri monografici delle riviste *Annals of Oncology* (EUROCARE-3) e *European Journal of Cancer* (EUROCARE-4 nel 2009, EUROCAR-5 nel 2015). L'elenco completo è disponibile al link: <http://www.eurocare.it/Publications/tabid/61/Default.aspx>.

Obiettivo principale di EUROCARE è monitorare nel tempo la sopravvivenza e la prevalenza per tumore in Europa su base di popolazione, cioè a partire dai dati dei registri tumore nazionali o regionali. L'obiettivo ultimo è quello di fornire robuste evidenze scientifiche di supporto alle politiche di controllo del cancro e di contribuire a ridurre le diseguaglianze esistenti tra paesi o all'interno dei paesi. EUROCARE ha evidenziato importanti e continui incrementi di sopravvivenza per le patologie oncologiche, ma ha anche documentato che permangono sostanziali differenze nella sopravvivenza dei pazienti, sia adulti che pediatrici, in particolare tra paesi dell'Est e paesi Occidentali. Nell'ambito dell'Europa Occidentale la comparazione ha evidenziato una sopravvivenza inferiore alla media europea nel Regno Unito e in Danimarca per molti tumori solidi. In questi e in altri paesi i risultati di EUROCARE hanno influenzato l'organizzazione dei servizi sanitari oncologici, contribuendo al disegno dei Piani Oncologici Nazionali e alla valutazione della loro efficacia.

Il valore aggiunto dello studio EUROCARE è quello di fornire indicatori standardizzati, controllati per qualità e realmente comparabili tra paesi. Tutto ciò viene realizzato grazie alla centralizzazione della raccolta dati, dei controlli di qualità e dei metodi di analisi. I dati sono raccolti centralmente in ISS attraverso un unico protocollo di trasmissione, sono controllati e analizzati con procedure standardizzate e validate dai registri stessi. In questo modo si garantisce il massimo livello di comparabilità e qualità dell'informazione prodotta. La banca dati EUROCARE è centralizzata in un server dedicato dove i dati vengono controllati con applicativi software sviluppati ad hoc. Per questa attività il reparto Epidemiologia dei Tumori e Genetica del DOMM, che è responsabile del mantenimento e aggiornamento della banca dati, si avvale della collaborazione del servizio informatico ISS.

La messa in comune di un database così esteso e rappresentativo della popolazione europea ha reso possibile anche la stima di indicatori epidemiologici per entità tumorali di specifico interesse clinico o per i tumori rari, per i quali le informazioni desumibili a livello nazionale o locale sono inesistenti o poco attendibili. Dallo studio EUROCARE sono così scaturiti progetti satellite, finanziati dall'Unione Europea, sullo studio delle tumori ematologici nell'adulto (HAEMACARE) o sui tumori rari in Europa (studi RARECARE e RARECARE-net). Lo studio EUROCARE è finalizzato anche a stimare la quota di casi prevalenti per tumore (prevalenza),

un indicatore di primaria importanza nella valutazione dell'impatto delle patologie oncologiche e nella programmazione sanitaria.

EUROCARE contribuisce alla realizzazione di un Sistema Informativo sul Cancro a livello Europeo (ECIS). La proposta di costituzione dell'ECIS è scaturita dal Work Package su Health Information, coordinato da EUROCARE, nell'ambito della partnership europea EPAAC (European Partnership for Action Against Cancer, 2010-2013). La Commissione Europea nel 2012 ha identificato nell'Institute for Health and Consumer Protection (JRC-IHCP), uno dei sette Joint Research Centers con sede a Ispra (Va), l'organo tecnico scientifico di DG-SANCO a supporto della creazione dell'ECIS. Il JRC-IHCP ha assunto la segreteria della European Network of Cancer Registries (ENCR) ed ha avviato iniziative volte a favorire la standardizzazione dei dati e la collaborazione di tutti i portatori di interesse, tra cui il network EUROCARE. EUROCARE contribuisce al disegno, all'implementazione e alla validazione delle procedure di controllo di qualità dei dati, ed è referente per gli studi di sopravvivenza e prevalenza. La partecipazione dell'ISS all'EPAAC è stata sostenuta da un progetto Ricerca Finalizzata 2009 finanziato dal Ministero della Salute.

Il protocollo della sesta edizione, EUROCARE-6 - attualmente in corso di lavorazione, è stato condiviso per la prima volta con ENCR definendo un unico protocollo di raccolta dati comune a più studi (ENCR-JRC studio di incidenza; EUROCARE-6 studio di sopravvivenza e prevalenza). I dati vengono raccolti a partire dal 2015 in un unico portale di acquisizione via web presso il JRC di Ispra, e reindirizzati agli studi cui i registri europei hanno aderito.

## **Resoconto attività 2017**

Nel corso del 2017 sono stati pubblicati alcuni articoli scientifici previsti nel Piano di Pubblicazione EUROCARE-5 sull'impatto dello stadio alla diagnosi sulle differenze geografiche di sopravvivenza per alcuni tumori solidi (Eur J Cancer), sulla sopravvivenza per tumore della tiroide (Eur J Cancer) e una serie di studi comparativi di sopravvivenza per tumore nei paesi del sud Europa, in collaborazione con l'associazione GRELL (Eur J Cancer Preven). È stato inoltre pubblicato l'articolo principale dello studio satellite RARECARE-net sulla centralizzazione e sull'epidemiologia dei tumori rari in Europa a partire dal dataset EUROCARE-5 (Lancet Oncol 2017).

Nel 2017 è proseguita la fase di acquisizione e controllo di qualità dei dati dello studio EUROCARE-6 sulla sopravvivenza per tumore al 2013 in Europa. Le procedure di controllo di qualità, gestite da ISS, sono state adeguate al nuovo protocollo comune con ENCR-JRC che include un maggiore dettaglio per le variabili cliniche (grading, stadio alla diagnosi e trattamento). Le nuove procedure di controllo di qualità sono state allineate al *Technical Report ENCR2015* pubblicato da ENCR-JRC. Particolare attenzione è stata dedicata all'informazione relativa all'istologia (rilevante per lo studio dei tumori rari e per patologie di interesse clinico) e a stadio e trattamento terapeutico (necessari per interpretare i motivi delle differenze di esito). Le anomalie riscontrate dalle procedure di controllo di qualità (sintattica e semantica) hanno implicato il re-invio dei dati in molti casi. Ad oggi sono stati validati i dati di 23 registri nazionali ed è in corso la valutazione di 7 paesi con registri a copertura parziale, tra cui l'Italia che partecipa con 35 registri locali.

È proseguita la collaborazione con il Joint Research Centre (JRC) di Ispra e la rete europea dei registri tumori (ENCR) e in particolare si è proceduto alla messa in linea nel portale europeo gestito da JRC i risultati di sopravvivenza dello studio EUROCARE-5 per la consultazione pubblica: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>.

Lo studio EUROCARE-6 è stato incluso tra le attività qualificanti previste nella nuova Joint Action europea sul cancro denominata iPAAC (Innovative Partnership for Action Against Cancer) che è stata lanciata a maggio 2017 nell'ambito del Public Health Action Plan 2017. L'ISS (Unità Operativa di Epidemiologia e Genetica, DOMM) è Competent Authority per l'Italia e coordina il Work Package 7 su "*Health Information and registries*" che propone di implementare azioni coordinate tra paesi per rafforzare i sistemi informativi europei sul cancro. Uno degli obiettivi specifici (Task-6) è promuovere l'uso di indicatori innovativi sulla prevalenza per tumore in Europa, che includano la fase di malattia, la distanza dalla diagnosi, la stima dei casi guariti, l'aspettativa di vita dei pazienti. Questa attività poggia sulla banca dati EUROCARE-6 che costituirà la base di calcolo per gli indicatori proposti e sulla collaborazione in essere con la rete europea ENCR e con il JRC.

## **Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV&AIDS**

Il Programma, finanziato dal Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale (MAECI) per 20 milioni di Euro, è iniziato nel 2008 e si è concluso nel febbraio del 2017.

Il progetto prevedeva il supporto ai piani strategici del National Department of Health del Sudafrica nella lotta contro HIV/AIDS ed è stato implementato dall'Istituto Superiore di Sanità, tramite il Centro Nazionale AIDS, in cooperazione con il National Department of Health (NDOH), i Department of Health Provinciali (PDOH), ed il South African Medical Research Council (SAMRC). Il Programma era organizzato in tre componenti, di seguito elencate.

Componente 1 - Rafforzamento dei servizi Sanitari nel Settore HIV/AIDS. Questa componente era volta alla creazione di una rete di siti clinici e di laboratori capaci di fornire servizi sanitari di elevata qualità e di condurre ricerca clinica nel settore pubblico.

Componente 2 - Produzione. Questa componente prevedeva il trasferimento tecnologico al Sudafrica per la creazione di una struttura per la produzione di vaccini secondo standard GMP (Good Manufacturing Practice).

Componente 3 - Sperimentazione Vaccinale. Questa componente prevedeva la conduzione di un trial vaccinale di fase II con il vaccino terapeutico Tat contro l'HIV/AIDS, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS.

L'impatto del Programma è stato valutato dalla United Nations Industrial Development Organizations (UNIDO).

Descrizione delle attività:

Componente 1 - Rafforzamento sei servizi sanitari nel settore HIV/AIDS. L'intervento è stato sviluppato nelle seguenti Provincie: i) Gauteng, con il distretto sanitario "Tswane 1"; ii) Eastern Cape, con il distretto sanitario "OR Thambo"; iii) Mpumalanga, con i distretti Sanitari "Ehlanzeni", "Gert Sibande" e "Nkangala"; iv) Kwazulu Natal (KZN), con il distretto sanitario "Umzinyathi". Il rafforzamento dei servizi sanitari è stato attuato seguendo molteplici direttrici di intervento concordate con le controparti sudafricane.

A. Potenziamento della capacità operativa delle cliniche pubbliche. L'intervento era orientato i) al rafforzamento dell'operatività delle cliniche pubbliche mediante la provvisione di piccole attrezzature e presidi medico-chirurgici; ii) al conseguimento degli standard nazionali di qualità (National Core Standard) mediante il miglioramento delle infrastrutture (sale di attesa, farmacie).

B. Potenziamento della gestione dell'informazione sanitaria. L'intervento prevedeva il supporto al miglioramento della gestione dei dati clinico/sanitari, sia per quanto concerne gli strumenti cartacei (cartelle cliniche) che informatici (registri elettronici "ART e pre-ART" e Sistema Informativo Sanitario Distrettuale). Il programma ha fornito catalogatori blindati anti-incendio a moduli semoventi, computer, unità di back-up esterne, ed ha organizzato sessioni di supporto tecnico on-site e corsi di formazione per il management e per l'uso dell'informazione.

C. Implementazione dei servizi sanitari essenziali in contesti "svantaggiati". Il Programma ha reclutato personale specializzato (medici e assistenti sociali) che è stato organizzato, dopo corsi di orientamento, in team mobili che ruotavano tra le cliniche pubbliche localizzate nelle aree rurali remote o sub-metropolitane.

D. Formazione professionale. L'intervento si è articolato con corsi volti a qualificare e certificare il personale infermieristico alla somministrazione della terapia antiretrovirale (corsi NIMART); ad aggiornare e formare personale medico ed infermieristico nel management dell'infezione da HIV e della terapia antiretrovirale, della tubercolosi e delle malattie sessualmente trasmesse; a qualificare e certificare il personale medico e infermieristico nella dispensazione dei farmaci.

E. Capacity building per la ricerca clinica nel settore pubblico. È stata sviluppata una piattaforma clinica e laboratoristica per la ricerca clinica nel settore pubblico. La piattaforma di avvale di due Unità di Ricerca Clinica (MeCRU, nel Gauteng; WSUHVRU, nell'Eastern Cape) create presso università locali, che sono state dotate di laboratori attrezzati e di farmacie, con personale qualificato secondo i requisiti di Good Clinical Practice (GCP) e Good Clinical Laboratory Practice (GCLP). Le Unità di Ricerca Clinica erano integrate al network di cliniche pubbliche presenti nelle aree di reclutamento e con i laboratori di diagnostica pubblici locali. La piattaforma è stata validata con la conduzione di uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) conclusosi con l'arrolamento di 534 volontari a MeCRU e WSUHVRU.

F. Community Involvement. Il Programma ha implementato vasti programmi di coinvolgimento ed educazione delle comunità locali nel campo dell'HIV/AIDS. Le comunità erano attivamente coinvolte nelle attività relative alla ricerca clinica grazie ai Community Advisory Boards e Groups (CAB/CAG) stabiliti presso le due Unità di Ricerca Clinica.

Componente 2 - Produzione. L'intervento era volto a generare in Sudafrica una struttura GMP per la produzione di vaccini ricombinanti per uso umano. La struttura produttiva è stata realizzata presso "BIOVAC", una Biotech a partecipazione pubblico-privata nel comprensorio di Città del Capo. L'intervento si è concluso con il trasferimento della tecnologia per la produzione della proteina Tat secondo standard GMP.

Componente 3 - sperimentazione clinica. L'intervento prevedeva la preparazione e la conduzione di un trial vaccinale terapeutico di fase II (ISS T-003) presso l'Unità di Ricerca Clinica MeCRU, ed uno studio di follow-up (ISS T-003 EF-UP). Gli studi si sono conclusi nel 2016, con il pieno raggiungimento degli obiettivi primari (sicurezza ed immunogenicità). Il trial, randomizzato, in doppio cieco, ha confermato ed esteso i risultati ottenuti con il trial di fase II ISS T-002 condotto in Italia.

## **Resoconto attività 2017**

Le attività del Programma sono state completate nei mesi di gennaio e febbraio 2017, con termine ufficiale del programma il 28 febbraio 2017. In questi mesi sono state organizzate visite finali ai siti di progetto ed incontri finali con le controparti governative sudafricane. Sono inoltre state effettuate tutte le procedure amministrative relative alla chiusura di tutte le attività. Il personale ISS è definitivamente rientrato in Italia nel marzo 2017. La rendicontazione finanziaria ed il rapporto conclusivo sul programma sono stati consegnati all'Agenzia Italiana per la Cooperazione allo Sviluppo (per il MAECI) nei mesi successivi.

Le attività inerenti la Componente 1 del Programma si erano concluse nel 2016 con il rafforzamento del sistema di raccolta e catalogazione dei dati sanitari nelle cliniche pubbliche della Provincia dell'Eastern Cape e con le visite conclusive di verifica ai siti di progetto.

Le attività relative alla struttura produttiva GMP per vaccini presso BIOVAC si erano concluse nel 2015, nel 2016 BIOVAC ha inoltrato la rendicontazione finanziaria.

Le attività relative alla Componente 3 del Programma si erano concluse nel 2016 con l'invio alle Autorità Regolatore locali (Medicines Control Council) del rapporto finale dello studio di follow-up del trial vaccinale (studio ISS T-003 EF-UP).

La valutazione indipendente del programma era stata affidata dal MAECI ad UNIDO, che ha effettuato le visite di valutazione in due fasi, nel 2014 e nel 2015, stilando un rapporto conclusivo di valutazione assai positivo nel settembre 2015.

Nel maggio 2016, il rapporto è stato appeso al sito web ufficiale di UNIDO (<https://open.unido.org/projects/ZA/projects/100086>, doc:ISACReportFIN30Sept2015.pdf).

## **Programma di monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in selezionate popolazioni in Italia**

Il virus HIV è caratterizzato da un'estesa variabilità genetica, responsabile dell'estrema diversificazione del virus in sottotipi e forme ricombinanti (CRF), che hanno una distribuzione variabile a seconda delle aree geografiche. Sono noti due sierotipi di HIV, denominati HIV-1 e HIV-2 che si differenziano per organizzazione genomica e per virulenza. HIV-2 ha, rispetto ad HIV-1, una più bassa virulenza che gli conferisce un più esteso periodo di latenza clinica e una più bassa infettività. L'HIV-1 è diffuso in tutto il mondo ed è considerato la causa primaria della pandemia di AIDS, mentre l'HIV-2 rimane confinato all'area dell'Africa Occidentale e in paesi con immigrazione di soggetti provenienti da queste aree. L'analisi filogenetica basata sulle sequenze del genoma di questi virus ha permesso di suddividere l'HIV-1 in tre distinti gruppi: M (Major), O (Outlier) e N (Non-M, Non-O o New). Il gruppo M, che da solo sostiene la maggioranza delle infezioni, può essere a sua volta suddiviso in nove sottotipi o clades (A-D, F-H, J e K) e cinque sotto-sottotipi per il ceppo A e due per il ceppo F (A1, A2, A3, A4, A5 e F1, F2). I gruppi O e N sono ancora poco conosciuti e non vengono suddivisi in sottotipi. Allo stesso modo HIV-2 comprende sei sottotipi (A-F). Il sottotipo B di HIV-1 è predominante negli USA, in Europa, inclusa l'Italia, ed in Australia. Il sottotipo C è prevalente nell'area della penisola indiana, dell'Africa Australe e del Corno D'Africa, ma è responsabile di circa il 50% del totale delle infezioni da HIV al mondo. Il sottotipo A è diffuso in Est Europa e in Asia Centrale, mentre il sottotipo D è presente in Africa orientale a sud del Sahara. Questi sottotipi possono ricombinarsi tra loro dando origine a forme ricombinanti (CRF), anche complesse (cpx). Si stima inoltre che il numero delle CRF e delle cpx sia incostante aumento. Attualmente (aprile 2018), sono state identificate 96 forme tra CRF e cpx. La distribuzione geografica dei sottotipi e delle CRF/cpx di HIV-1 è in continua evoluzione ed è favorita da scambi commerciali, viaggi, missioni militari e migrazioni. In particolare nei paesi occidentali, compresa l'Italia, le infezioni da sottotipi non-B sono in continuo aumento. La presenza di numerosi sottotipi e CRF in una data regione geografica può avere importanti ripercussioni per la Sanità Pubblica di quella regione. I differenti sottotipi possono presentare diverse capacità di resistere alla risposta immune dell'ospite e, soprattutto, alla terapia antiretrovirale, a causa di mutazioni che possono conferire resistenza ai farmaci antiretrovirali e minore sensibilità alla risposta immune specifica. Inoltre, diversi sottotipi e CRF possono determinare differenti velocità di progressione della malattia ed essere trasmessi con differente efficienza. Infine, la variabilità genetica del virus può avere impatto sulla diagnosi di laboratorio di infezione da HIV e sulla misurazione della carica virale, con importanti ripercussioni, in termini di sensibilità dei test diagnostici e del monitoraggio della presenza del virus nel sangue. I dati del Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS indicano che in Italia la proporzione di stranieri con infezione da HIV residenti nel nostro paese è andata incrementando dall'11% del 1992 al 35,8% del 2016 (Notiziario ISS, Volume 30 - Numero 9, Supplemento 1 – 2017). Dati in letteratura dimostrano che nella popolazione generale italiana si riscontra un aumento della frequenza delle infezioni dovute a sottotipi non-B di HIV-1, che è passata dal 2,6% del periodo 1985-1992 al 18,9% del periodo 1993-2008. Le ragioni di questo incremento sono probabilmente dovute alla presenza di infezioni acquisite da individui provenienti da aree geografiche in cui sono presenti differenti sottotipi, ma il fenomeno dell'aumento dell'eterogeneità delle forme di HIV è più globale e non comprende solo il nostro paese. Questa tendenza ad una maggiore eterogeneità delle forme di

HIV circolanti nelle popolazioni deve essere tenuta sotto stretto monitoraggio, sia a livello globale, sia a livello locale. Per questo motivo, l'OMS ha da tempo creato un network di laboratori e Istituti di tutto il mondo per la sorveglianza dei ceppi circolanti a livello globale e delle loro dinamiche, di cui il Centro Nazionale è parte integrante.

In linea con questi obiettivi, il Centro, tramite il Gruppo di lavoro "Sorveglianza e patogenesi delle varianti di HIV e delle co-infezioni associate", è promotore di un programma di monitoraggio delle dinamiche dei sottotipi e delle CRF circolanti in selezionate popolazioni nel nostro paese (livello locale), che vede la partecipazione di un numero di Centri clinici italiani in continuo aumento, sparsi sull'intero territorio nazionale e che si propone come il primo programma che indaga sistematicamente questa variabilità su tutto il territorio nazionale, contribuendo a creare, in embrione, un network per una futura sorveglianza coordinata e continuativa della variabilità di HIV in Italia, così come anche suggerito dall'Unione Europea e dall'OMS.

In linea con gli approcci programmatici sopradescritti, il Centro porta avanti programmi mirati a investigare la prevalenza delle diverse forme genetiche di HIV (sottotipi e CRF) e delle varianti del virus portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali in selezionate popolazioni sensibili (tossicodipendenti, omosessuali, detenuti e lavoratrici del sesso) ed a caratterizzare le forme genetiche di virus co-infettanti in individui HIV-infetti, quali HBV e HCV.

### **Resoconto attività 2017**

Nel 2017 il Centro ha iniziato l'analisi dei dati su oltre 700 campioni di individui migranti residenti in territorio italiano ed individui autoctoni, infettati da HIV e afferenti a 15 Centri clinici sparsi sul territorio italiano, con lo scopo di investigare la presenza dei diversi sottotipi e forme ricombinanti circolanti nelle due popolazioni e di identificare quelle varianti virali portatrici di mutazioni che conferiscono resistenza alla terapia antiretrovirale. L'analisi dei dati è ancora in corso. Dai dati preliminari si mette in evidenza la presenza di un'estesa eterogeneità delle forme genetiche di HIV nella popolazione dei migranti e un incremento, nel tempo, di forme non-B, in particolare delle forme ricombinanti, nella popolazione italiana. Inoltre sono state rilevate varianti portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali anche in individui naïve per la terapia per HIV. Questi dati indicano che la distribuzione delle forme genetiche è in continua evoluzione e suggeriscono l'urgente necessità di dotare il nostro Paese di una forma di sorveglianza delle varianti molecolari e genetiche di HIV e dei virus ad esso associati, in analogia a quanto già avviene in altri paesi europei ed extraeuropei.

Sulla scia delle nostre indagini su campioni di sangue di detenuti HIV positivi che avevamo effettuato nel 2016 e che avevano messo in evidenza la presenza di sottotipi non-B di HIV-1 e dei sottotipi 1a e 3a di HCV in questa popolazione, nel 2017 è iniziato un nuovo studio sulle persone detenute HIV-positivo ospitate negli istituti di detenzione di Brescia, Milano, Viterbo, Sassari e Bari per valutare l'eterogeneità genetica del virus HIV e dei virus HBV e HCV strettamente associati all'infezione da HIV e per valutare la prevalenza delle infezioni da HBV e/o HCV nella popolazione dei detenuti HIV-positivi. È stata organizzata la raccolta dei campioni di sangue e sono stati ottenuti i pareri del Comitato Etico dell'ISS e dei Comitati Etici locali.

## **Programma strategico EDCTP “cART intensification in adults, children and adolescents with the HIV-1 Tat therapeutic vaccine in South Africa: efficacy clinical trials and registration by the Medicines Control Council, and capacity building for clinical experimentation in the public sector”**

In Sudafrica le campagne governative per combattere l'infezione da HIV hanno portato ad un aumento del numero di soggetti in trattamento con cART. Tuttavia, ancora adesso oltre il 40% delle persone con infezione da HIV inizia la terapia quando il loro numero di cellule CD4<sup>+</sup> è molto basso ( $\leq 200$  cellule/ $\mu$ l). Questi pazienti sono ad elevato rischio di avere una risposta insufficiente alla terapia. Inoltre, la scarsa aderenza alla terapia, una situazione piuttosto frequente in Sudafrica, compromette la risposta alla cART ed è associata con un'incrementata possibilità di trasmissione del virus e alla generazione di varianti portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali. Infine, anche nei pazienti nei quali la cART è efficace (con completa soppressione virale nel sangue), la terapia non è in grado di ridurre l'immunoattivazione e di ricondurre la risposta immune verso l'omeostasi, né di intervenire sulla replicazione del virus in altri distretti dell'organismo né di attaccare i reservoir virali per l'eradicazione completa dell'infezione. Pertanto, nonostante la migliore accessibilità alla cART, le persone con infezione da HIV possono andare incontro ad un aumentato rischio di trasmissione del virus, allo sviluppo di co-morbilità e ad ospedalizzazioni frequenti, con conseguente aumento dei costi per i sistemi sanitari nazionali.

In questo scenario, i vaccini terapeutici contro l'HIV possono giocare un ruolo fondamentale nel migliorare l'efficacia della cART e la risposta clinica.

Gli studi condotti dal CNAIDS indicano che la proteina Tat di HIV rappresenta un bersaglio ottimale per strategie vaccinali sia preventive che terapeutiche volte a controllare la replicazione di HIV, la sua propagazione nei tessuti e la formazione e mantenimento di serbatoi virali (A Cafaro, Expert Opin Biol Ther, 2015). Nell'ambito dello sviluppo di queste strategie vaccinali, il CNAIDS ha condotto negli anni 5 studi clinici interventistici in Italia e Sudafrica per un totale di 426 volontari con finanziamenti dal Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri e Commissione Europea. Questi studi hanno dimostrato la sicurezza, l'immunogenicità e la capacità del vaccino di intensificare gli effetti della cART, riportando il sistema immune verso l'omeostasi e riducendo l'immunoattivazione e il reservoir virale (B Ensoli, AIDS 2008, Vaccine 2009, PLoS ONE 2010, Retrovirology 2016; O Longo, Vaccine 2009; S Bellino, RRCT 2009; F Ensoli, Retrovirology 2015). Inoltre i risultati di 3 studi osservazionali condotti in Italia e Sudafrica indicano che la presenza di anticorpi anti-Tat naturali è associata ad una più lenta progressione verso l'AIDS e a una più efficace risposta alla terapia (G Rezza, J Inf Dis 2005; S Bellino, Retrovirology 2014; A Cafaro, Expert Opinion Biol Ther, 2015 e manoscritto in preparazione). Da questi risultati emerge l'indicazione a proseguire lo sviluppo clinico del vaccino Tat con studi di efficacia (fase III), finalizzati alla sua approvazione all'uso in pazienti che rispondono male o sono poco aderenti alla terapia, e a valutare il suo impiego nella popolazione pediatrica ed in pazienti alla prima diagnosi di infezione (Test&Treat). I risultati fin qui ottenuti sono stati valutati molto positivamente dal Ministero della Salute del Sudafrica e da

UNIDO (United Nations Industrial Development Organization). Entrambe le organizzazioni hanno incoraggiato il proseguimento degli studi fino a registrazione del vaccino.

È quindi urgente e necessario promuovere e sostenere collaborazioni e progetti internazionali volti a completare il più rapidamente possibile la fase finale di sviluppo del vaccino Tat e perseguirne il pieno inserimento nei network e nelle azioni internazionali volte al raggiungimento dell'Obiettivo UNAIDS "AIDS90-90-90 2020".

## **Resoconto attività 2017**

Nell'ambito del progetto "Vaccines for poverty-related diseases" promosso dall'European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) nel 2017 il CNAIDS ha presentato un progetto mirato a condurre in Sudafrica due trial clinici, uno registrativo di efficacia in adulti HIV+ ed uno di sicurezza e immunogenicità in adolescenti e bambini HIV+, volti a valutare la capacità del vaccino terapeutico Tat di intensificare gli effetti della terapia antiretrovirale mediante aumento del numero assoluto dei linfociti T CD4+, immunoricostruzione, riduzione dell'immunoattivazione e dei reservoir virali, nonché prevenzione di patologie opportunistiche (ad es. tubercolosi) e metaboliche (ad es. malattie cardiovascolari). Ulteriore obiettivo del progetto è migliorare e rinforzare la capacità clinica in siti sudafricani selezionati.

Sempre nell'ambito dei programmi promossi dall'EDCTP, e in particolare all'interno del bando "Strategic actions supporting large-scale clinical trials", nel 2017 il CNAIDS ha presentato la LoI "*TVP-004: A phase IIB/III adaptive trial with the therapeutic Tat vaccine to intensify response to treatment in people living with HIV (PLWH) initiated on ART in South Africa: increasing the effectiveness of "Test & Treat" global intervention. Promoted by the Tat Vaccine Partnership*".

Obiettivo principale del progetto è di portare a registrazione in Sudafrica il vaccino terapeutico Tat per aumentare la risposta alla terapia in pazienti alla prima diagnosi di infezione (Test&Treat).

A sostegno della conduzione di questi studi, il CNAIDS ha promosso, con partner pubblici e privati nazionali ed internazionali, la Tat Vaccine Partnership(TVP), coordinata dal Medical Research Council del Sudafrica (SAMRC) con il supporto del National Department of Health (NDOH) del Sudafrica, per assicurare la sostenibilità dei risultati ottenuti con il precedente Programma Bilaterale Italia-Sudafrica finanziato dal Ministero degli Affari Esteri. La TVP è supportata da Agenzie Internazionali quali *United Nations Industrial Development Organization (UNIDO)*, che, nel suo rapporto di valutazione finale del progetto bilaterale Italia-Sudafrica, ha giudicato assai positivamente i risultati raggiunti raccomandando agli *stakeholder* il completamento della sperimentazione del vaccino terapeutico Tat fino a registrazione. La missione della TVP è, quindi, l'aggregazione di soggetti implementatori e finanziatori pubblici e privati per il completamento della sperimentazione del vaccino Tat e la sua registrazione per la distribuzione alla popolazione.

Nel corso del 2017, infine, il CNAIDS ha presentato questi studi clinici all'Agenzia Regolatoria Sudafricana (Medicines Control Council - MCC) che ha incoraggiato la sottomissione dei relativi dossier e protocolli clinici.

## Registro nazionale AIDS (RAIDS)

La raccolta sistematica dei dati sui casi di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e, nel giugno 1984, è stata formalizzata in un Sistema di Sorveglianza Nazionale attraverso il quale vengono segnalati i casi di malattia diagnosticati dalle strutture cliniche (ad esempio, ospedali, ambulatori medici, cliniche universitarie del Paese. Con il decreto del 28 novembre 1986 (DM n. 288), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di Sorveglianza è gestito dal COA in collaborazione con le Regioni. Il COA provvede alla raccolta, all'analisi periodica dei dati e alla pubblicazione e diffusione di un rapporto annuale sul Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.

I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al gennaio 1993, quelli della definizione di caso dell'World Health Organization (WHO) / Centers for disease control and prevention (CDC) del 1987. A partire dal 1° gennaio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo del WHO. Quest'ultima aggiunge altre tre patologie indicative di AIDS: la tubercolosi polmonare, la polmonite ricorrente e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

La scheda raccolta dati, include informazioni sulle caratteristiche socio-demografiche, sulle modalità di trasmissione del virus HIV, sui parametri immunologici e virologici e sulle patologie indicative di AIDS. Dal 1996 è registrata anche la data del primo test HIV positivo e il tipo di terapia antiretrovirale pre-AIDS effettuata. La sottostima del Registro AIDS è stata stimata intorno al 5%.

I dati del Registro vengono inviati all'European Centre for Disease Prevention and Control insieme a quelli degli altri paesi europei.

L'infezione da HIV è una patologia cronica che si manifesta con un progressivo deterioramento del sistema immunitario e con la conseguente insorgenza di neoplasie e infezioni opportunistiche che conducono generalmente alla morte. L'introduzione delle terapie HAART (*Highly Active Anti Retroviral Therapy*) ha ridotto la progressione della malattia, l'incidenza delle infezioni opportunistiche, i ricoveri e i tempi di degenza e il numero di morti modificando di conseguenza la dinamica di diffusione di questa epidemia e anche il consumo di risorse sanitarie.

In seguito ai cambiamenti avvenuti nell'epidemiologia dell'infezione da HIV, è stato istituito, nel mese di marzo 2008, il Sistema di Sorveglianza Nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV (DM del 31 marzo 2008, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 175 del 28 luglio 2008).

Il Centro Operativo AIDS ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni ed assicurare il ritorno delle informazioni al Ministero della Salute.

Dal 2012 la copertura del sistema di sorveglianza è del 100%.

## **Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita**

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dalla fine degli anni '80 in base al DL 30 ottobre 1987, n. 443, al parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità nelle sedute del 26 gennaio 1989, del 25 settembre e 23 ottobre 1991 e al successivo DM del 29 novembre 1993 (Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 290 dell'11 dicembre 1993), che ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, detto anche ormone della crescita, Growth Hormone (GH) o anche recombinant GH (rGH). Il Registro Nazionale è stato, in seguito, confermato nella sua attività dalle disposizioni della Commissione Unica del Farmaco, prima, e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) dal 2004 ad oggi, attraverso le "Note per la rimborsabilità dei farmaci". Queste disposizioni sono aggiornate periodicamente e attualmente è in vigore la Nota 39 pubblicata nella GU del 5-07-2014 n. 154, come Determina dell'AIFA del 19/06/2014, con cui sono state aggiornate le limitazioni, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione di questa terapia in termini di rimborsabilità, che è subordinata alla registrazione delle prescrizioni. Viene confermato l'incarico all'Istituto Superiore di Sanità della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato, in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni.

Secondo le linee guida del Center of Disease Control (CDC) americano, la sorveglianza epidemiologica è la "sistematica raccolta, archiviazione, analisi e interpretazione di dati, relativa ad un evento rilevante per la salute pubblica (health-related event), seguita da una diffusione delle informazioni a tutte le persone che le hanno fornite e a coloro che devono decidere di intraprendere eventuali interventi". Questa definizione implica che i dati e la loro raccolta sia effettuata mediante strumenti affidabili, validi e condivisibili e che la standardizzazione delle procedure garantisca l'uniformità, la confrontabilità l'archiviazione delle informazioni raccolte, da cui la necessità d'informatizzare.

Il RNAOC si basa su un database prodotto da un applicativo web dedicato e sull'importazione di dati provenienti da altri database regionali.

L'applicativo web è stato progettato e realizzato dal Gruppo di Lavoro del RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA ed è costituito da un modulo on-line il cui accesso è regolato da credenziali personali e articolato in schede che riproducono una cartella clinica specialistica. I dati richiesti come obbligatori sono derivati dalla normativa vigente e risiedono essenzialmente in dati anagrafici, necessari per gli aspetti amministrativi e di controllo su eventuali abusi, e dati clinici, conseguenti alle disposizioni AIFA riguardo le diagnosi per cui è rimborsata la terapia con rGH. L'accesso degli autorizzati all'applicativo avviene con diversi "profili", rappresentati dal "supervisore" e dall'"utente", accessi che consentono di inserire dati, e dall'"esaminatore", che consente solo di visualizzare dati inseriti. L'informatizzazione consente l'inserimento dei dati in maniera facilitata e guidata, l'elaborazione dei dati immessi e la produzione di rapporti, sia da parte delle Regioni che da parte del Registro Nazionale, fornendo gli strumenti per esercitare l'attività di controllo su adeguatezza e sicurezza.

Alcune regioni (Piemonte, Veneto, Lazio e Campania) hanno database regionali per la raccolta delle prescrizioni di terapia con rGH, per cui in tali casi è stata prevista la confluenza nel database nazionale, previa comparazione dei campi obbligatori per il RNAOC.

Il RNAOC, quindi, si presenta come uno strumento di sorveglianza farmacologica e di monitoraggio clinico-epidemiologico del trattamento con ormone della crescita, che provvede alla mancanza di basi dati sufficientemente complete, sia a livello internazionale che nazionale.

È anche importante sottolineare il ruolo del RNAOC come coordinamento e supporto alle attività di farmacovigilanza deputate alle Regioni, con le funzioni aggiuntive della possibilità di elaborare dati a livello nazionale, condizione necessaria considerando che il deficit di GH rappresenta una patologia “rara” e l’importanza di esercitare controllo su eventuali fenomeni di abuso che potrebbero non emergere a livello locale. La funzione del RNAOC come strumento di formazione e informazione è parte integrale delle sue attività e si estrinseca attraverso l’organizzazione di giornate di formazione e informazione, in cui vengono coinvolte tutte le realtà interessate a questo tema, tra cui il convegno annuale, e corsi di formazione finalizzati alla raccolta dei dati e all’utilizzo della scheda web.

Il Registro Nazionale dell’Ormone della Crescita rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di controllare la correttezza diagnostica e l’appropriatezza d’uso dell’ormone, attraverso un costante rapporto con i Centri, le Regioni e le Province autonome, gli operatori sanitari e gli esperti coinvolti nella tematica della terapia con ormone della crescita.

## **Resoconto attività 2017**

Nel 2017 sono proseguite le attività di gestione del RNAOC:

- Aggiornamento dell’applicativo web in relazione alla normativa e alle esigenze degli utenti o alle necessità riscontrate. Tra questi, in particolare è stato aggiornato l’elenco dei farmaci a base di somatostatina autorizzati alla rimborsabilità e la scheda “Terapia” dell’applicativo.
- Accreditazioni: al 2017 aderiscono al registro web 15 regioni e 2 province autonome; con 151 centri e 217 UO. Le autorizzazioni agli accessi raggiungono i 352 accreditamenti, di cui 221 supervisori, 117 utenti e 14 esaminatori regionali. Gli accreditamenti di centri/unità operative e utenti sono stati costantemente aggiornati in base alle disposizioni regionali e agli spostamenti o pensionamenti degli utenti.
- Integrazione dei database regionali: Campania e Lazio hanno comunicato i dati dei propri registri/database, che sono stati elaborati.
- Elaborazioni nazionali: alla fine del 2017 risultano segnalati 5663 soggetti in trattamento e inserite 21950 visite. Nel 2017 hanno iniziato il trattamento con rGH 661 soggetti. Sono stati effettuati i controlli periodici di congruità sul database, per identificare assenze o incongruenze in schede o campi obbligatori, con la conseguente richiesta di integrazione/correzione da parte del centro clinico. Le analisi e elaborazioni statistiche sono state riportate nel rapporto annuale.
- Il sito web del RNAOC (<http://www.iss.it/rnoc>) è stato aggiornato.
- Newsletter: il RNAOC ha inviato newsletter quadrimestrali a tutti gli utenti accreditati al registro, pubblicata anche sul sito web, che aggiornano sulle attività del RNAOC, la normativa, le novità scientifiche e gli appuntamenti nell’area tematica.
- Coordinamento: è stato preparato un secondo documento congiunto, insieme con le Società Scientifiche, che si propone di supportare le Regioni nella definizione dei criteri per l’accredimento dei centri prescrittori di rGH, e finalizzato l’accordo di collaborazione scientifica con la Società di Endocrinologia.

- Formazione: è stato preparato e attivato il secondo corso FAD dal titolo “Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l'ormone della crescita”, presente sulla piattaforma edu.iss, disponibile dal 28/11/2017 al 27/11/2018 gratuitamente agli operatori sanitari accreditati al registro web e accreditato ECM per 24 crediti.
- Come previsto dalla normativa vigente, il RNAOC ha prodotto il rapporto annuale che raccoglie le attività del registro, pubblicato come volume dei Rapporti ISTISAN (Pricci F, et al. Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2016). Rapporti ISTISAN,17/9), inviato all'AIFA e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità e disponibile sul sito web del RNAOC.

## **Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori**

Il Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, fatali e non fatali, in aree geografiche rappresentative del paese. In particolare permette di calcolare indicatori di frequenza di malattia (tasso di attacco di primi eventi e recidive, prevalenza, incidenza dei nuovi eventi, letalità) e di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta, in modo da studiare l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche e l'associazione fra fattori di rischio e gravità della malattia.

Nasce come studio pilota alla fine degli anni '90 grazie all'esperienza del Progetto WHO-MONICA Monitoring Cardiovascular Diseases nelle aree Friuli, Brianza e Latina attraverso la realizzazione di procedure semplificate per la sorveglianza delle malattie cardiovascolari, atte a divenire strumenti agili di impiego corrente in sanità pubblica. Dette procedure semplificate sono state applicate come studio pilota in alcune aree (Caltanissetta, Modena, Napoli, Roma) producendo risultati apprezzabili; questa esperienza ha indicato l'esigenza di sistemi di standardizzazione e validazione che migliorino la comparabilità dei dati. Il sistema semplificato è nato dalla constatazione che i registri MONICA, seppur molto accurati, necessitavano di un sofisticato sistema di validazione degli eventi, eccessivamente dispendioso per una implementazione a livello nazionale. La metodologia oggi applicata, standardizzata e validata, consente la valutazione dell'andamento temporale e del gradiente geografico degli eventi coronarici e cerebrovascolari. L'identificazione degli eventi si basa sull'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera; la validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco dell'anno permette di identificare i valori predittivi positivi (VPP) dei singoli codici delle malattie cerebro e cardiovascolari, al fine di stimare gli eventi coronarici e cerebrovascolari correnti fatali e non fatali, "pesati" secondo coefficienti probabilistici derivati dalla concordanza delle cause di morte e di dimissione ospedaliera con le categorie diagnostiche MONICA e valutarne la letalità a 28 giorni. La procedura è descritta in dettaglio nel rapporto Palmieri L, et al. Registro per gli eventi coronarici e cerebrovascolari. Manuale delle operazioni. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 2003. Rapporti ISTISAN 03/35.

Tale metodologia ha permesso anche di confrontare nuovi e vecchi criteri per la definizione dell'infarto del miocardio basata sui "nuovi" criteri per la definizione epidemiologica della sindrome coronarica acuta che utilizza nuovi marcatori biochimici (CKMB, troponina), e dell'ictus ischemico ed emorragico, grazie all'utilizzo di nuove tecnologie diagnostiche (risonanza magnetica e TAC). In letteratura esiste un dibattito aperto sulla modalità più appropriata di gestione dei dati relativi alla ospedalizzazione degli eventi cerebrovascolari, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia.

Il registro di popolazione non include gli eventi meno gravi che non richiedono ospedalizzazione (angina pectoris). Di qui la necessità di integrare il Registro con i dati raccolti attraverso l'Health Examination Survey (HES). Le HES si basano su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, particolarmente utili per fornire indicazioni sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione vengono raccolte informazioni per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la necessità e l'accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale; il contributo dato al Registro consta nella valutazione degli eventi attraverso questionari standardizzati ed ECG letto con il codice Minnesota introdotto nei criteri diagnostici MONICA. Infine, attraverso il follow-up delle coorti

longitudinali incluse nel progetto CUORE–Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie cardio-cerebrovascolari, l'identificazione degli eventi sospetti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e la loro validazione, è possibile stimare l'incidenza di primo evento nella popolazione italiana adulta.

Il Registro segue la metodologia raccomandata dal progetto EUROCISS-Cardiovascular Indicators Surveillance Set supportato dalla DG SANCO nell'ambito dell'Health Monitoring Programme di cui l'Istituto Superiore di Sanità è stato coordinatore. Nell'ambito del Progetto EUROMED-A population-based AMI Register: assessing the feasibility for a pilot study to implement a surveillance system of acute myocardial infarction in mediterranean countries according to EUROCISS recommendations, coordinato dall'ISS, è stato sviluppato un software, che permette inserendo i dati relativi alla popolazione in osservazione, le SDO, la mortalità di identificare il campione di eventi sospetti da validare, aggiornare il sistema con i valori predittivi positivi dei singoli codici di dimissione ospedaliera e di morte, calcolare gli eventi correnti e la letalità a 28 giorni. Tale software è scaricabile dal sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it). Associato al software è disponibile un pacchetto formativo per gli operatori che si occupano del registro. Il software e il pacchetto formativo sono stati utilizzati per la realizzazione del registro di popolazione degli eventi cardiovascolari nell'area di Zagabria in Croazia.

Recentemente il sistema è stato adottato come riferimento per la sorveglianza delle Malattie cerebro e cardiovascolari nel Progetto Europeo BRIDGE Health-BRIDging Information and Data Generation for Evidence-based health policy and research. Il Progetto aveva l'obiettivo di costruire le basi per un Sistema comprensivo, integrato e sostenibile di Health Information. Il Dipartimento ha coordinato il Working Package 8-Platform for population based registries e l'Horizontal Activity 5 "Data quality".

## **Resoconto attività 2017**

I risultati dello studio pilota sono stati utilizzati per l'implementazione del Registro degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari nella provincia di Latina in cui opera, già da lungo tempo, il Registro Tumori. Il neo-registro utilizza il software sviluppato e messo a punto dal Dipartimento, scaricabile dal sito del progetto CUORE ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)).

Nel merge tra mortalità e SDO, relativamente all'anno 2013, sono state parzialmente implementate alcune attività relative al controllo di qualità: poiché sono emerse diverse incongruenze nei file, è necessario verificare la completezza dei dati di mortalità e delle SDO relative all'area di Latina per poter completare l'analisi pilota per l'anno 2013.

Si sono concluse le attività del Progetto Europeo BRIDGE Health (1 maggio 2015 - 30 ottobre 2017). Attraverso la costituzione di un network di esperti ha avuto l'obiettivo di unificare, armonizzare e diffondere le procedure, i metodi e le migliori pratiche relative ai registri di popolazione in una piattaforma comune per produrre e fornire indicatori di salute sulla occorrenza, la qualità dell'assistenza e gli esiti relativi alle patologie croniche in Europa, partendo dalle esperienze esistenti dei diversi registri di popolazione. Come coordinatore del WP8 e della HA5 l'ISS ha prodotto 2 Report finali del progetto (Report WP8 'Platform of population-based registries'; Report HA5 'Quality methods'), incentrati entrambi sulle esperienze dei registri di popolazione, che sono stati pubblicati sul sito del Progetto CUORE [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it).

Ad ottobre 2017 si è concluso anche il Progetto CCM-BRIDGE "Creazione e sviluppo del Network Italiano a supporto del Progetto Europeo Bridge-Health finalizzato a dare strutturazione e sostenibilità alle attività Europee nel campo della Health Information" finanziato dal CCM del Ministero della Salute e di cui il Dipartimento è stato coordinatore. Tra le attività del progetto si è valutata la possibilità di integrare dati provenienti da studi di

popolazione (coortilongitudinali, HES, registri di popolazione) e dati sull'assistenza sanitaria raccolti in modo rutinario dalle Regioni, come supporto e integrazione ai registri di popolazione. Il Report finale del progetto, tradotto anche in lingua inglese, è stato pubblicato sul sito del Progetto CUORE [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it).

È in via di pubblicazione sulla rivista *Epidemiology Biostatistics and Public Health* l'articolo 'Palmieri L, et al. Acute myocardial infarction and stroke registries. The Italian experience' sui principali risultati del progetto CCM-BRIDGE.

È in via di pubblicazione su *Archives of Public Health* l'articolo 'Palmieri L, et al. Cardiovascular diseases monitoring: lessons from population-based registries to address future opportunities and challenges in Europe' dedicato ai pro e contro dei Registri di popolazione ed i cui contenuti derivano anche dalle attività svolte e dai principali risultati ottenuti nel progetto CCM-BRIDGE.

## Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC) è attivo dal 1987 e ad esso partecipano tutti i Centri di Screening Neonatale ed i centri deputati alla cura e al follow-up dell'ipotiroidismo congenito (IC) che operano nel nostro Paese. Il Registro è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 e, come previsto dal DPCM del 9 luglio 1999 (G.U. n. 170 del 22/7/1999), il suo coordinamento è affidato all'Istituto Superiore di Sanità che ha il compito di raccogliere, conservare ed elaborare dati relativi ai bambini affetti da IC identificati sul territorio nazionale. Il Registro è quindi, parte integrante di un sistema complesso in cui la diagnosi precoce realizzata dal programma nazionale di screening neonatale, il trattamento tempestivo e l'appropriata gestione clinica del bambino con IC eseguiti dai Centri clinici di riferimento, nonché la sorveglianza nazionale costituiscono un approccio integrato alla patologia.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidei viene effettuata tramite schede informatizzate contenenti i risultati dei test di screening, l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita, l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio ed il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow-up ad un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 3 anni di vita. I Centri di Screening attivi sul territorio sono responsabili della accurata compilazione delle schede e del loro invio al Registro che provvede alla elaborazione dei dati ed al ritorno dell'informazione a tutti i partecipanti. Il Registro ad oggi contiene informazioni su circa 6500 nati affetti da forme permanenti e transitorie di IC. Gli obiettivi che il Registro si propone sono: 1) la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di screening neonatale per l'IC; 2) la sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza della patologia; 3) l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia e la promozione di studi multicentrici di tipo eziologico.

L'IC è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all'introduzione, nei Paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello screening tiroideo neonatale (*prevenzione secondaria*) che consente la diagnosi precoce e l'istituzione della terapia sostitutiva nei primi giorni di vita. Tuttavia le cause di questa malattia, che ancora oggi è la più frequente endocrinopatia dell'infanzia, non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola, rilevate fino ad oggi in pazienti con IC, può spiegare soltanto un minimo numero di casi (inferiore al 10%). Pur ipotizzando una sottostima del reale contributo genetico alla eziologia della patologia, gli studi sui gemelli finora condotti, anche dal nostro gruppo, hanno confermato una bassa frequenza di concordanza alla nascita per la patologia. Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari e nonostante il numero sempre crescente di ipotiroidei congeniti diagnosticati mediante screening che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'IC continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Da qui l'esigenza di concentrare gli sforzi della ricerca non solo all'individuazione di nuovi geni coinvolti nell'eziologia dell'IC ma, soprattutto, alla identificazione dei fattori di rischio ambientali (modificabili) sui quali si possa agire per ridurre l'incidenza. Ulteriore punto su cui è focalizzata la comunità scientifica internazionale è l'individuazione di categorie di neonati a maggior rischio sia di forme permanenti che transitorie di IC. A tale proposito va ricordato che, data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un

efficace strumento di sorveglianza, ma anche un potente strumento di ricerca epidemiologica. I dati del Registro infatti, sono stati e continuano ad essere alla base di studi collaborativi e multicentrici che hanno contribuito ad approfondire la conoscenza della storia naturale della malattia, ad individuare i principali fattori di rischio, e ad orientare gli studi molecolari mirati all'individuazione di nuovi geni coinvolti nell'eziopatogenesi di questa patologia. In particolare, dal Registro si sono originati studi che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di IC, hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia, e hanno chiarito quali siano i fattori (riduzione del cutoff del test di screening, aumento dei nati pretermine e della loro sopravvivenza) che negli anni hanno contribuito all'incremento dell'incidenza della patologia in Italia come nel resto del mondo (1:2000 nati vivi).

Il Registro ha collaborato in questi anni con la European Society for Paediatric Endocrinology per la stesura di linee guida internazionali attualmente in vigore per lo screening ed il management clinico del bambino con IC (*J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99:363-384). Il Registro collabora anche con la Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche e lo Screening Neonatale-SIMMESN e la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica-SIEDP per l'ottimizzazione del programma di screening neonatale per l'IC nel nostro Paese.

Il Registro contribuisce alla Statistica Ufficiale del Paese, quale lavoro statistico che è parte del Programma Statistico Nazionale in corso e del nuovo Programma Statistico Nazionale 2017-2019 ed è stato di recente inserito nell'elenco A2 "Registri di patologia di rilevanza nazionale e regionale" del DPCM del 3 marzo 2017 (G.U. n. 109 del 12/5/2017).

## **Resoconto attività 2017**

Sono state condotte parallelamente attività di sorveglianza, attività di ricerca e collaborazioni con le Società Scientifiche:

### *Attività di sorveglianza*

Le analisi realizzate in questo anno di attività hanno evidenziato un ulteriore miglioramento rispetto al passato dei tempi di intervento (diagnosi e presa in carico del bambino con IC) in tutte le Regioni. Tuttavia è stato accertato il permanere di una certa disuguaglianza tra le Regioni del Nord, Centro e Sud Italia. Pertanto, si è dato inizio ad una valutazione dei più importanti indicatori di processo del programma di screening neonatale inteso nel suo complesso per comprendere quali siano, all'interno del percorso diagnostico-terapeutico per l'IC, le fasce presentano le maggiori criticità e, di conseguenza, gli interventi da compiere per ridurre tali disuguaglianze.

### *Attività di ricerca epidemiologica*

È continuato lo studio multicentrico sulle coppie di gemelli discordanti alla nascita per IC, in particolare sono stati completati il follow-up a lungo termine dei gemelli reclutati e la genotipizzazione dei probandi e dei loro cogemelli ed è iniziata l'analisi dei dati.

È stato attivato, uno studio sui dati relativi al periodo 2000-2014 mirato alla caratterizzazione dei neonati con forme permanenti di IC che alla nascita avevano un test di screening lievemente positivo.

In collaborazione con il Centro di Screening Neonatale per l'IC della Regione Lombardia è stato attivato uno studio mirato alla identificazione dei limiti di riferimento del TSH neonatale (biomarcatore utilizzato per il test di screening), al fine di individuare il cutoff ideale per neonati a termine e pretermine.

Infine, in collaborazione con il San Raffaele di Milano e con il Centro di Screening della Regione Lombardia, è stato attivato uno studio finalizzato a verificare l'efficacia di un secondo

cutoff del TSH (utilizzato nel re-screening a 15 giorni di vita in categorie di neonati a rischio) più basso rispetto al primo (utilizzato allo screening a 3-5 giorni di vita).

*Collaborazioni con Società Scientifiche*

È iniziata una collaborazione con La Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica-SIEDP per la stesura del PDTA dell'IC.

*Pubblicazioni*

- Di Frenna M et al. High frequency of in situ thyroid in twins with congenital hypothyroidism: the importance of reevaluation of the diagnosis Hormone research in paediatrics. Hormone Research in Pediatrics 2017; 88(Suppl. 1): P2-1702.
- Samantha Lain et al. Are lower TSH cutoffs in neonatal screening for congenital hypothyroidism warranted? Eur J Endocrinology 2017; 177, D1-D12.

## Registro nazionale della legionellosi

Il Dipartimento Malattie Infettive (DMI), insieme al Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), coordina le attività del Registro Nazionale della Legionellosi, ove vengono raccolte tutte le schede di sorveglianza dei casi attribuiti ad infezioni da *Legionella*.

Funzione primaria del registro è di rilevare cluster epidemici, consentendo un tempestivo intervento sul campo al fine di individuare la sorgente di infezione ed impedire il verificarsi di ulteriori casi attraverso l'adozione di idonei sistemi di controllo e prevenzione.

I dati ottenuti dall'analisi di tali schede consentono inoltre di avere informazioni sull'andamento dei casi, sui fattori di rischio associati alla malattia e sulla distribuzione del microrganismo nell'ambiente.

Nell'ambito dell'attività del Registro Nazionale della Legionellosi, un aspetto curato dal Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Legionelle, presente nel dipartimento DMI è quello relativo alla raccolta di ceppi provenienti da campioni clinici ed ambientali eventualmente associati con i casi, per risalire, quando possibile, all'origine dell'infezione. Le informazioni relative a questa attività consentono inoltre di individuare le specie ed i sero gruppi che sono maggiormente causa di malattia nel nostro paese e la loro distribuzione sul territorio. Inoltre effettuando studi volti alla caratterizzazione di tali ceppi da un punto di vista fenotipico e genomico, è possibile identificare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati.

## Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'Istituto Superiore di Sanità per attuare la sorveglianza delle Encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) dell'uomo su tutto il territorio nazionale. Le TSE sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d'incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perché la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico ed immunoistochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica (sporadici, genetici, iatrogeni e variante MCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica (*MCJ certa*, diagnosi confermata all'esame neuropatologico; *MCJ probabile*, diagnosi basata su segni clinici, tipico elettroencefalogramma e presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano; *MCJ possibile*, diagnosi basata su segni clinici, durata della malattia inferiore a 24 mesi, senza elettroencefalogramma tipico o presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano). Il network di sorveglianza per queste patologie per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche delle TSE in relazione alla Encefalopatia Spongiforme del Bovino (BSE) è attivo in tutti i paesi dell'Unione Europea, Svizzera, Australia e Canada. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la variante MCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la variante MCJ è stata individuata in altri paesi europei, compresa l'Italia (primo caso notificato al Registro nel 2001).

Il Registro della MCJ raccoglie tutti i pazienti sospetti di TSE dell'uomo: MCJ sporadica (sMCJ), MCJ iatrogena (iMCJ), variante MCJ (vMCJ) e TSE genetiche (MCJ genetica, gMCJ; sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, GSS; insonnia fatale familiare, IFF).

Le modalità con cui si effettua la sorveglianza in Italia sono passate dalla segnalazione su base volontaria dei casi sospetti del 1993 alle vigenti disposizioni per le quali le TSE umane sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2001, pubblicato sulla G.U. n. 8 del 10 gennaio 2002).

*Gli obiettivi della sorveglianza sono:*

- identificare tempestivamente i casi di variante MCJ;
- stimare l'incidenza della MCJ e delle sindromi correlate;
- contribuire ad identificare cambiamenti nei modelli di propagazione per sviluppare l'impiego di azioni preventive appropriate e la messa in atto di idonee misure di controllo;
- raccogliere informazioni su eventuali fattori di rischio, inclusi quelli occupazionali;
- valutare i criteri diagnostici per la MCJ;
- valutare i test diagnostici per la MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test).

Il Registro della MCJ attua quindi il monitoraggio clinico-epidemiologico di queste patologie sul territorio nazionale, fornisce un qualificato supporto diagnostico (esami diagnostici effettuati nei nostri laboratori su materiale biologico inviato dai centri neurologici) e studia le forme familiari di queste patologie (indagine genetica effettuata su campioni ematici dei casi segnalati). La raccolta del materiale biologico dei casi segnalati permette inoltre di

costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici.

Il Registro Nazionale della MCJ è continuamente impegnato nella revisione dei criteri classificativi nell'ambito dei progetti di sorveglianza dell'Unione Europea che si rende necessaria man mano che si acquisiscono nuove conoscenze eziopatogenetiche e nuove possibilità di diagnosi per queste patologie.

Il Registro Nazionale della MCJ è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ legge 18 giugno 2002, n. 118 G.U. n. 75 del 31-3-2003.

## **Resoconto attività 2017**

- Sono state raccolte 305 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 305 segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi con sospetto clinico per un iniziale inquadramento diagnostico secondo i criteri di definizione di caso stabiliti dall'Unione Europea; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno, inoltre, aggiornato i casi segnalati in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate;
- la classifica clinica delle 305 nuove segnalazioni: MCJ sporadica certa in 45 casi, MCJ sporadica probabile in 120 casi, MCJ sporadica possibile in 5 casi, casi genetici in 22 casi, MCJ iatrogena probabile 1 caso, altra diagnosi in 112 casi;
- sono stati visitati personalmente dal neurologo del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 7 nuovi casi sospetti ed è stato somministrato ai pazienti o a i loro parenti un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare;
- 18 dei 305 casi segnalati erano pazienti di età inferiore a 50 anni: 1 caso genetico, 3 casi MCJ certa sporadica, 4 casi MCJ probabile sporadica e 10 casi con altra diagnosi clinica (8 in osservazione e 2 deceduti di cui 1 sottoposto a riscontro autoptico). Uno dei 10 casi con altra diagnosi clinica è stato visitato dai neurologi del Registro;
- sono stati visionati i tracciati elettroencefalografici in 107 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 29 casi segnalati;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 44 casi sospetti di MCJ;
- si è proceduto all'inquadramento dei casi segnalati in base alla sintomatologia clinica, agli esami strumentali e di laboratorio secondo i criteri adottati in ambito europeo e quindi alla loro classificazione definitiva;
- si è provveduto all'aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del registro della MCJ dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://old.iss.it/rncj/index.php>) e all'aggiornamento trimestrale dei decessi per MCJ sul sito web della sorveglianza europea (<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>);
- si è provveduto alla richiesta di dati di mortalità presso le Asl competenti per aggiornamento dei dati di mortalità;
- si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2017;
- si è provveduto all'aggiornamento della classifica dei 244 casi segnalati nel 2016 che risulta attualmente la seguente: MCJ certa in 31 casi, MCJ probabile in 76 casi, MCJ possibile in 33 casi, casi genetici in 26 30 casi, altra diagnosi in 74 casi;

- sono stati elaborati 5 pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per l'indennizzo previsto per i casi di variante MCJ dal D.M. del 12 marzo 2003, G.U. n. 75 31-3-2003;
- sono stati richiesti ed effettuati 132 esami diagnostici su liquor e 133 esami diagnostici su sangue dei casi segnalati al Registro con sospetto di MCJ;
- la collaborazione per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquido cefalo-rachidiano di pazienti con sospetta MCJ è continuata anche nel 2017;
- si è continuata la collaborazione con centri italiani ed europei per la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP nel liquor di pazienti con sospetta MCJ e altri biomarcatori liquorali;
- si è continuata la collaborazione con l'Università di Verona e l'ospedale Maria Vittoria di Torino per la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sul brushing della mucosa olfattoria di pazienti con sospetta MCJ. Sono stati eseguiti 4 brushing della mucosa olfattoria in pazienti selezionati e visitati dai neurologi del Registro;
- è stata conclusa una indagine epidemiologica in collaborazione con le Asl di Brindisi, Taranto e Lecce nell'area salentina della Puglia e con il Dipartimento BNC in risposta ad un aumento del numero di casi segnalati in questa area;
- in collaborazione con l'Università di Verona è stata portata avanti l'attività di screening di prevalenza di carrier della mutazione E200K del gene della PrP tra i familiari di casi genetici nell'area di Domodossola. Per tale attività è stata effettuata 1 missione a Domodossola da parte del personale del registro;
- in collaborazione con il Centro Nazionale Sangue è stato segnalato un caso di sospetta MCJ in un donatore di sangue.

## **Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime**

Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della legge 40/2004 (art. 11 e art. 15), denominato anche Centro Operativo Adempimenti Legge 40/2004 svolge diverse attività:

- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale raccogliendone dati identificativi, descrittivi, tecnici, strutturali ed organizzativi e provvede dopo la verifica con la Regione di appartenenza alla loro iscrizione al Registro;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni dei centri e alle loro eventuali sospensioni o revoche da parte delle Regioni;
- raccoglie in maniera centralizzata i dati sulle coppie che accedono alle tecniche di PMA e sui trattamenti effettuati, gli embrioni formati, le gravidanze ottenute e i bambini nati per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti dell'applicazione delle tecniche medesime;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti nei centri di PMA;
- aggiorna e monitorizza il sito web del Registro [www.iss.it/rpma](http://www.iss.it/rpma) situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata e dove sulla home page vi è una sezione dedicata ai cittadini con contenuti specifici sulle tematiche riproduttive, sulle tecniche di PMA, sulle normative specifiche e sui principali eventi scientifici nazionali ed internazionali che riguardano la salute riproduttiva;
- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute ed il benessere;
- collabora costantemente con gli osservatori epidemiologici regionali per raccogliere e diffondere le informazioni per garantire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita e dei risultati conseguiti;
- fornisce pareri tecnici e risposte ad interrogazioni parlamentari inerenti la PMA; fornisce notizie alle Autorità preposte ai Controlli sulla documentazione di attività dei centri PMA per svolgere adeguatamente le azioni ispettive predisposte;
- si interfaccia con le società scientifiche e con le associazioni di pazienti, raccogliendone le istanze, le informazioni, i suggerimenti, le proposte per poter implementare, migliorare ed aggiornare le informazioni raccolte con il sistema di sorveglianza in atto;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva in collaborazione con le società scientifiche, le Regioni e gli Istituti universitari, IRCCS e le aziende ospedaliere;
- stila report ed invia i dati italiani al Registro Europeo all'European IVF Monitoring consortium, EIM, che raccoglie i dati dei Registri di altri 36 paesi europei; e al Registro Mondiale International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies, ICMART per partecipare a studi e confronti internazionali;
- organizza incontri con esperti nazionali ed internazionali per validare e eventualmente implementare i dati annualmente raccolti ed elaborati riguardanti le tecniche di PMA;

- i dati raccolti dal Registro vengono sottoposti al processo di Audit da parte di esperti internazionali (ex-chairman EIM e segretario ICMART);
- redige ed invia entro il 28 febbraio di ogni anno, la relazione annuale per il Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati; che permette al Ministro della Salute di relazionare al Parlamento entro il 30 giugno di ciascun anno;
- nell'ambito delle azioni di promozione della fertilità e prevenzione della infertilità organizza e realizza corsi di formazione ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche in collaborazione con le Regioni e Istituti universitari/IRCCS/aziende ospedaliere che offrono percorsi dedicati/integrati per la Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici; con l'obiettivo della formazione di sistemi di rete per l'assistenza globale al malato oncologico;
- nell'ambito delle attività di implementazione del sistema di raccolta dati, per avere maggiori elementi per valutare approfonditamente la dimensione del fenomeno PMA in tutte le sue applicazioni (omologhe ed eterologhe), la sua rilevanza, le eventuali problematiche correlate all'efficacia dei trattamenti e la loro sicurezza è stato concluso uno studio per implementare il sistema di sorveglianza attuale con una raccolta dati, basata sui singoli cicli di PMA, iniziando dalle tecniche maggiori: fecondazione in vitro con successivo trasferimento di embrione (FIVET) e iniezione intracitoplasmatica di un singolo spermatozoo (ICSI).

## **Resoconto attività 2017**

### *Attività in ambiti istituzionali*

- Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa;
- Analisi e valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2016;
- La raccolta dati viene eseguita attraverso il sito web del Registro Nazionale, [www.iss.it/rpma](http://www.iss.it/rpma), tramite l'area riservata per i centri autorizzati e registrati;
- Preparazione entro il 28 febbraio della relazione al Ministro della Salute. Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2016;
- Implementazione della scheda per la raccolta dati relativa all'importazione ed all'esportazione di gameti ed embrioni (D.M. del 10/10/2012 "Modalità per l'esportazione o l'importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull'uomo" G.U. del 18/10/2013);
- Ideazione e realizzazione del portale web <https://www.registronazionalepma.it/CentroNazionaleTrapianti/IEGE>, in collaborazione con il CNT per l'invio da parte dei centri di PMA della scheda per la raccolta dati relativa all'importazione ed all'esportazione di gameti ed embrioni (D.M. del 10/10/2012 "Modalità per l'esportazione o l'importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull'uomo" G.U. del 18/10/2013);
- Risposte ad interrogazioni parlamentari a pareri tecnici.

### *Attività di comunicazione*

- Aggiornamento continuo e implementazione dei contenuti scientifici e divulgativi del sito web [www.iss.it/rpma](http://www.iss.it/rpma);
- Implementazione e diffusione delle schede dati e dei profili di caratterizzazione dei centri attraverso il sito web del Registro [www.iss.it/rpma](http://www.iss.it/rpma);

- Partecipazione a 35 convegni scientifici nazionali ed internazionali con relazioni sull'attività del Registro Nazionale della PMA e sulla salute riproduttiva;
- Partecipazione attraverso l'invio di Lavori scientifici a convegni internazionali sulle tematiche riproduttive, in particolare alla Procreazione Medicalmente Assistita, alla criobiologia e alla messa a punto di sistemi di sorveglianza e di rete;
- Organizzazione di corsi di formazione rivolti ai care givers per diffondere la conoscenza delle strategie per la preservazione della fertilità nei pazienti oncologici nell'ambito della collaborazione al "Progetto istituzione biobanca del tessuto ovarico e cellule germinali per giovani donne affette da neoplasia o malattie croniche degenerative a rischio di insufficienza ovarica iatrogena" in collaborazione con l'A.O. Moscati di Avellino.

*Attività di ricerca*

- Aggiornamento del censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche. Identificazione delle attività di crioconservazione di gameti femminili (oociti) e di crioconservazione di tessuto ovarico;
- Analisi dei dati e produzione di reportistica relativi al progetto "Implementazione della raccolta dati sui cicli singoli di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) al fine di migliorare l'efficacia del Sistema di Sorveglianza Nazionale/Registro Nazionale PMA";
- Riunioni con il gruppo EIM (European IVF Monitoring Consortium) sulla crioconservazione degli ovociti per una pubblicazione scientifica nell'ambito della crioconservazione ovocitaria e del tessuto ovarico.

## Registro nazionale gemelli

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG), attivo presso il Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale, è uno strumento di ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità, finanziato dal Ministero della Salute nel 2000. Attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, esso consente di stimare il ruolo che fattori ereditari ed ambientali svolgono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali, oppure, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

Il metodo gemellare si basa sull'acquisizione di informazioni gradualmente più approfondite e sull'utilizzo di metodi progressivamente più complessi.

Il confronto statistico tra le correlazioni o le concordanze rispetto a un determinato carattere tra coppie di gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) permette di verificare se l'aggregazione familiare è il risultato di esposizioni ambientali condivise o di un comune background genetico, consentendo quindi di stimarne "l'ereditabilità".

È possibile, inoltre, investigare l'origine della co-morbidità tra più patologie, e stabilire se e in quale misura tale co-morbidità abbia origine da fattori genetici oppure ambientali condivisi dalle patologie in studio. Per questo scopo, il confronto tra gemelli MZ e DZ si avvale della correlazione (cosiddetta cross-twin/cross-trait) tra una patologia osservata in uno dei due gemelli della coppia ed un'altra patologia nell'altro gemello della coppia; se tale correlazione è maggiore nei MZ rispetto ai DZ, ciò indica l'esistenza di una base genetica comune alle due patologie (correlazione genetica), che ne può spiegare almeno in parte la co-occorrenza nell'individuo.

Il confronto poi delle modificazioni epigenetiche tra gemelli MZ discordanti per carattere (o patologia) costituisce la nuova frontiera della ricerca genetica, permettendo di individuare differenti profili di espressione genica all'interno della coppia, possibilmente responsabili delle differenze fenotipiche, e suggerendo il ruolo specifico della struttura, e non della sequenza, dei segmenti di DNA a confronto.

Altre applicazioni del metodo dei gemelli, più interessanti e promettenti in termini di sanità pubblica, sono quelle basate sulle interazioni di tipo geni-ambiente, in cui è possibile identificare esposizioni ambientali (es. stili di vita) in grado di modificare l'ereditabilità di una determinata caratteristica.

Il RNG arruola coppie di gemelli volontari ed è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

Il RNG viene costantemente aggiornato utilizzando varie fonti anagrafiche. Le coppie di gemelli vengono selezionate per la partecipazione a specifici progetti in base al loro anno di nascita o alla loro residenza e contattati direttamente dal RNG. Possono iscriversi al registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia MZ che DZ, dello stesso sesso o di sesso opposto. Una volta firmato il consenso, si autorizza il RNG a inserire in un archivio elettronico le informazioni richieste nel questionario e ad elaborarle per la ricerca scientifica. In questo modo gli iscritti (circa 28.000 a fine 2017) possono essere ricontattati per partecipare a nuovi studi. In caso di partecipazione a studi specifici, può essere richiesto di sottoporsi a visite mediche gratuite o a prelievi (di sangue o di saliva) per l'esame del DNA.

Potendo disporre del consenso individuale al trattamento dei dati i) auto riferiti, ii) rilevati direttamente in examination surveys e iii) provenienti da fonti sanitarie correnti, la popolazione gemellare afferente al RNG potrebbe costituire una "popolazione sentinella", osservatorio per la valutazione dei bisogni sociosanitari della popolazione generale.

La costituzione del RNG ha consentito la partecipazione al network dei registri europei dei gemelli (GenomEUtwin), e a quello globale CODATwins.

Il RNG ha stabilito una fitta rete di collaborazioni con clinici italiani che operano in vari settori della salute. Al percorso scientifico avviato con i colleghi neurologi dell'Università "Sapienza" di Roma, si sono affiancati negli anni numerosi altri specialisti (immunologi, endocrinologi, cardiologi, psichiatri) che hanno riconosciuto nel registro uno strumento importante di ricerca.

Non secondarie sono le collaborazioni che il RNG mantiene con altri gruppi di ricerca dell'ISS, afferenti sia all'area dell'epidemiologia che della ricerca di base. Il RNG dispone di una banca di materiale biologico che prevede la raccolta organizzata di campioni di sangue e/o di saliva e di informazioni sullo stato di salute e sugli stili di vita di gemelli donatori volontari. La costituzione della banca biologica è avvenuta nel rispetto delle raccomandazioni etiche contemplate a livello nazionale ed internazionale, nonché delle disposizioni legali previste dalla normativa italiana: in primis, il decreto legislativo 196/2003 e la recente "Autorizzazione al Trattamento dei Dati Genetici" emessa dall'Autorità Garante del Trattamento Dati Personali nel giugno 2011.

L'attività del RNG è contemplata nella scheda n. 4 del Regolamento ISS denominata "Attività di ricerca scientifica" e descritta in sintesi sia per le finalità, sia per i flussi informativi di acquisizione dati personali dalle Anagrafi italiane. Nel rispetto del principio di pertinenza e non eccedenza, il RNG adotta le misure tecniche per la definizione del/i campione/i di studio, per la messa in sicurezza degli archivi (artt. 31 e seguenti del D.Lgs. 196/03 e art. 15 Codice Deontologico), e pubblicizza lo svolgimento degli studi sul proprio sito istituzionale: [www.iss.it/gemelli](http://www.iss.it/gemelli). L'acquisizione di dati sensibili (art. 4 c. d, D.Lgs. 196/2003) avviene direttamente presso quei soggetti che effettivamente scelgono di entrare nello studio, dietro regolare procedura informativa (art. 13 D.Lgs. 196/03) e sottoscrizione di un consenso informato redatto a norma di legge (artt. 20, 26, 107, 110 D.Lgs. 196/03).

## **Resoconto attività 2017**

Continua l'attività di ricerca sul benessere psicologico e sulla sua correlazione con specifici parametri biologici e outcome di salute. È in corso, in collaborazione con l'Università Statale di Milano, lo studio sull'interazione tra fattori genetici ed eventi psico-sociali stressanti nell'insorgenza delle psicosi.

È stato pubblicato il paper sulla stima della componente genetica ed ambientale dell'empatia, misurata tramite la scala Empathy Quotient di Baron-Cohen. I risultati suggeriscono un possibile effetto genere specifico sulla ereditabilità dell'empatia.

Studio per l'identificazione di biomarcatori e la valutazione del carico allostatico in gemelli soggetti a degenerazione valvolare aortica in collaborazione con l'IRCCS Monzino di Milano.

Nel corso dell'anno 2017 hanno partecipato 15 coppie di gemelli.

Studio in collaborazione con l'IRCCS Humanitas di Rozzano (MI) per gli aspetti clinici e biologici dei gemelli affetti da psoriasi e artrite psoriasica e dei loro co-gemelli con o senza malattia, allo scopo di identificare correlati stressogeni e marcatori per la diagnosi precoce.

Nell'ambito del progetto di Ricerca "CONNECTING DNA REPAIR AND METABOLIC ALTERATIONS OF OBESITY IN SEARCH FOR PREDICTIVE BIOMARKERS (CIDO)" Sono stati raccolti campioni biologici, dati clinici, psicologici e sullo stile di vita di 16 coppie (prima visita e somministrazione di dieta ipocalorica).

Studio di follow-up a 36 mesi sulle malattie respiratorie di gemelli arruolati alla nascita (MUBICOS) con circa 360 coppie arruolate. Per 120 di questi gemelli è stata effettuata una genotipizzazione su tutto il genoma utilizzando l'Infinium Global Screening Array. A dicembre

2017 si è svolto il workshop con la presentazione dei risultati preliminari del progetto. Collaborazione con l'Università Statale di Milano nell'ambito del Progetto CARIPLO sulla valutazione dei "concerns" della popolazione generale rispetto alla donazione del cervello post-mortem per la ricerca scientifica.

È in continuo aggiornamento il sito istituzionale del RNG. La pagina FB del RNG è seguita da 5200 fan. Nel 2017 abbiamo ricevuto 596 richieste di iscrizione tramite questo canale. Il 29 settembre il RNG è stato presente alla Notte dei Ricercatori in ISS presentando un esperimento con i colleghi della ricerca con cui ha vinto l'IgNobel. Per sensibilizzare alla partecipazione allo studio CIDO sono stati creati 12 video ad hoc con le foto scattate durante le visite dei gemelli, ottenendo una media di circa 2000 persone raggiunte per ogni video. Nella strategia di pubblicizzazione abbiamo creato una video-intervista a una coppia di gemelli, ripresa al termine della loro prima visita al Policlinico di Tor Vergata. L'obiettivo era trasmettere ai gemelli l'idea che partecipare al progetto è facile ma anche che avrebbero trovato personale specializzato oltre ad un clima familiare. Il video ha raggiunto 1364 persone.

## Registro nazionale malattie rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l'art. 3 del DM 279/2001, è lo strumento principale di sorveglianza delle Malattie Rare (MR) su scala nazionale in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria e al miglioramento della governance della Rete nazionale, sia a livello nazionale sia a livello regionale.

L'RNMR è stato istituito all'ISS nel 2001 (in attuazione dell'art. 3 del DM 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'art. 5, comma 1, lettera b), del DL.vo 29 aprile 1998, n. 124").

L'RNMR è uno strumento scientifico-istituzionale con importanti potenzialità, in grado di fornire informazioni utili al miglioramento della governance della Rete del Registro sia a livello nazionale che regionale. La sua gestione ottimale, pertanto, può avere forti ricadute anche sulle capacità assistenziali dell'intero sistema.

Il Registro ha come obiettivo generale di effettuare la sorveglianza delle malattie rare e di supportare la programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti affetti da malattie rare (art. 3). Il Registro mira infatti a ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e la relativa distribuzione sul territorio nazionale), utili a definire le dimensioni del problema; si tratta, inoltre, di uno strumento utile per stimare il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei pazienti, per supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

L'attività dell'RNMR è iniziata nel 2001 e, per aumentare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, il CNMR, a partire dall'inizio del 2006, ha realizzato modalità più idonee di raccolta dati, incluso un nuovo software; uno strumento che può essere utilizzato sia dai singoli presidi/centri abilitati alla diagnosi e al trattamento dei pazienti affetti da malattie rare, sia dai Responsabili dei Centri di Coordinamento Regionale che si occupano del monitoraggio e del coordinamento delle attività relative al Registro e fanno da tramite tra il CNMR e i singoli presidi/centri.

Il software è stato sviluppato su piattaforma web, di semplice utilizzo, realizzato rispettando gli standard di sicurezza e di riservatezza per il trattamento dei dati sensibili.

Il CNMR mette a disposizione il software gratuitamente sia alle Regioni che non hanno ancora attivato un proprio Registro Regionale, sia a quelle che ne sono già in possesso.

Il software permette all'RNMR di ricevere i dati da ciascun Responsabile del Centro di Coordinamento per la raccolta dei dati epidemiologici.

Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato, all'interno dell'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007, un elenco di variabili obbligatorie (data set minimo) da inviare all'RNMR.

Il data set minimo prevede campi obbligatori sia per la parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia per la parte relativa alla patologia.

L'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31 marzo 2008 e di garantire il collegamento con l'RNMR.

Infine, il registro ha permesso la realizzazione e lo sviluppo di una rete di collaborazione per iniziative multidisciplinari che vede coinvolte le differenti realtà che operano nel campo delle malattie rare e che comprendono oltre alla comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari. In particolare sono state sviluppate collaborazioni con i registri dei difetti congeniti regionali e con le Associazioni di Pazienti e loro familiari.

## Resoconto attività 2017

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l'art. 3 del DM 279/2001, è lo strumento principale di sorveglianza delle Malattie Rare (MR) su scala nazionale in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria e al miglioramento della governance della Rete nazionale, sia a livello nazionale sia a livello regionale. L'RNMR è stato istituito all'ISS nel 2001 (in attuazione dell'art. 3 del DM 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'art. 5, comma 1, lettera b), del DL.vo 29 aprile 1998, n. 124)". L'RNMR è uno strumento scientifico-istituzionale con importanti potenzialità, in grado di fornire informazioni utili al miglioramento della governance della Rete del Registro sia a livello nazionale che regionale. La sua gestione ottimale, pertanto, può avere forti ricadute anche sulle capacità assistenziali dell'intero sistema. Il Registro ha come obiettivo generale di effettuare la sorveglianza delle malattie rare e di supportare la programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti affetti da malattie rare (art. 3). Il Registro mira infatti a ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e la relativa distribuzione sul territorio nazionale), utili a definire le dimensioni del problema; si tratta, inoltre, di uno strumento utile per stimare il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei pazienti, per supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici. L'attività dell'RNMR è iniziata nel 2001 e, per aumentare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, il CNMR, a partire dall'inizio del 2006, ha realizzato modalità più idonee di raccolta dati, incluso un nuovo software; uno strumento che può essere utilizzato sia dai singoli presidi/centri abilitati alla diagnosi e al trattamento dei pazienti affetti da malattie rare, sia dai Responsabili dei Centri di Coordinamento Regionale che si occupano del monitoraggio e del coordinamento delle attività relative al Registro e fanno da tramite tra il CNMR e i singoli presidi/centri. Il software è stato sviluppato su piattaforma web, di semplice utilizzo, realizzato rispettando gli standard di sicurezza e di riservatezza per il trattamento dei dati sensibili. Il CNMR mette a disposizione il software gratuitamente sia alle Regioni che non hanno ancora attivato un proprio Registro Regionale, sia a quelle che ne sono già in possesso. Il software permette all'RNMR di ricevere i dati da ciascun Responsabile del Centro di Coordinamento per la raccolta dei dati epidemiologici. Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato, all'interno dell'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007, un elenco di variabili obbligatorie (data set minimo) da inviare all'RNMR. Il data set minimo prevede campi obbligatori sia per la parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia per la parte relativa alla patologia. L'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31 marzo 2008 e di garantire il collegamento con l'RNMR. Infine, il registro ha permesso la realizzazione e lo sviluppo di una rete di collaborazione per iniziative multidisciplinari che vede coinvolte le differenti realtà che operano nel campo delle malattie rare e che comprendono oltre alla comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari. In particolare sono state sviluppate collaborazioni con i registri dei difetti congeniti regionali e con le Associazioni di Pazienti e loro familiari.

## **Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)**

Il Sistema informativo dei servizi trasfusionali (SISTRA) è stato istituito con Decreto del Ministro della Salute del 21/12/2007 quale strumento strategico di supporto per il conseguimento degli obiettivi stabiliti dalla Legge 21 ottobre 2005, n. 219 ("*Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati*"): autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti, sicurezza trasfusionale, uniformi livelli essenziali di assistenza (LEA) e sviluppo della medicina trasfusionale.

Il progetto si articola in tre macro aree: 1) attività e programmazione, 2) compensazione emocomponenti e plasmaderivati, 3) emovigilanza.

La macro area Attività e programmazione include l'anagrafica delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle Unità di Raccolta (UdR), e dal 2014, delle articolazioni organizzative pubbliche e associative. Accoglie informazioni sulla raccolta e utilizzo del sangue e dei suoi componenti (raccolta, produzione, lavorazione, trattamento, assegnazione, distribuzione e utilizzo degli emocomponenti omologhi e autologhi), sulla qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi, e sulla programmazione del fabbisogno di sangue e dei suoi componenti. La macro area Compensazione emocomponenti e plasmaderivati comprende il censimento e la gestione delle convenzioni tra regioni, una bacheca elettronica nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari, la gestione e il monitoraggio degli scambi interregionali di emocomponenti. La macro area Emovigilanza si articola nella sorveglianza epidemiologica dei donatori e reazioni indesiderate gravi alla donazione, negli effetti indesiderati gravi alla trasfusione, errori trasfusionali e incidenti gravi.

Il progetto di implementazione del sistema informativo SISTRA è stato affidato al Centro Nazionale Sangue (CNS), coordinatore della rete trasfusionale e dei flussi informativi (art. 12, comma 4, lettera i), Legge 219/2005) con la collaborazione del Gruppo di lavoro per lo sviluppo di SISTRA, definito dalla Consulta Tecnica permanente per il sistema trasfusionale, ora Comitato Tecnico Scientifico – Sezione attività trasfusionali.

SISTRA è sviluppato nel rispetto delle regole tecniche e delle politiche di sicurezza dei sistemi informativi del sistema pubblico di connettività, utilizza il linguaggio di *markup* aperto XML (*eXtensible Markup Language*) ed è predisposto per collegare soggetti pubblici e privati che conferiscono e condividono i dati relativi alle macro aree di attività individuate. Le informazioni sono codificate secondo lo standard UNI 10529, relativo allo scambio di informazioni tra le strutture del sistema trasfusionale, che permette l'identificazione univoca e la tracciabilità delle unità di sangue e emocomponenti. SISTRA accoglie le informazioni secondo un formato elettronico predefinito generabile dai sistemi informativi regionali o direttamente mediante accesso *on-line* e inserimento delle informazioni nel sistema.

SISTRA è uno strumento fondamentale per la *governance* del complesso sistema trasfusionale italiano. L'analisi delle informazioni sulle attività trasfusionali e sull'emovigilanza costituisce un requisito essenziale per il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue e emocomponenti e per mantenere costantemente alti i livelli di qualità e sicurezza della medicina trasfusionale.

### **Resoconto attività 2017**

Nel 2017 la sezione Produzione e Consumo è stata utilizzata per la gestione del monitoraggio trimestrale degli emocomponenti strategici ai fini dell'autosufficienza nazionale.

Le SRC hanno inserito i dati regionali di programmazione annuale relativamente alla previsione del fabbisogno regionale di emocomponenti per l'anno 2018 e hanno utilizzato le funzioni di SISTRA per la verifica degli scostamenti della produzione e del consumo reale rispetto a quanto programmato. La funzione monitorizza il grado di appropriatezza delle previsioni rispetto ai dati raccolti a consuntivo, con la finalità di promuovere il miglioramento continuo delle attività di programmazione. Nell'ambito dei compiti istituzionali del CNS, sono stati effettuati gli incontri propedeutici alla predisposizione del Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2018.

Anche nel 2017, in SISTRA sono stati gestiti 3 programmi di VEQ, a cui hanno partecipato laboratori italiani e internazionali, per l'esecuzione dei test sierologici e molecolari di qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti strategici per il sistema trasfusionale.

Sono state realizzate e rese disponibili in SISTRA le funzioni per la gestione dei flussi informativi relativi alle attività della rete delle Banche di sangue cordonale e per le funzioni di coordinamento affidate al CNS dal Decreto del 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale". La rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale è denominata "*Italian Cord Blood Network (ITCBN)*" ed è finalizzata alla creazione dei necessari collegamenti fra le banche esistenti sul territorio nazionale e tra queste e i *network* internazionali, proponendosi quali obiettivi la standardizzazione delle attività di raccolta, conservazione, distribuzione del sangue cordonale a fini di trapianto ematopoietico.

È stata realizzata una scheda informatica di raccolta dei dati di emovigilanza relativa alle CSE.

Sono state realizzate ulteriori interazioni tra i dati di attività e quelli di emovigilanza e pubblicati report istituzionali relativi alla sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione e all'emovigilanza.

È stata utilizzata da tutte le regioni la bacheca elettronica nazionale per le compensazioni in situazioni di urgenza ed emergenza e per la ricerca di unità di sangue o donatori con fenotipi rari.

## Sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS in Italia e in Sudafrica

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta oltre 36 milioni di infettati nel mondo (UNAIDS Report on the global AIDS epidemics, 2016) ed il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 30 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1, hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (envelope, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di impedire l'entrata del virus nella cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità degli antigeni di superficie del virus non solo nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo a individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base del sostanziale insuccesso di questi approcci. Di qui la crescente considerazione di strategie volte non ad impedire l'infezione ma a controllare la replicazione del virus bloccando così la progressione dell'infezione e lo sviluppo della malattia conclamata (AIDS). Il Centro Nazionale AIDS (CNAIDS) ha basato i propri studi su quest'ultimo rationale, indirizzando la ricerca su un componente virale che rispondesse ai seguenti criteri: essere prodotto subito dopo l'entrata del virus nella cellula, avere un ruolo vitale nella replicazione del virus, essere immunogenico ed essere conservato nei suoi domini funzionali tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie, è stato dimostrato che la proteina Tat del sottotipo B, somministrata come vaccino nella sua forma biologicamente attiva, era innocua, immunogenica, in grado cioè di indurre una risposta immune specifica, ed efficace, perché la risposta immune indotta era in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia. Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato le sperimentazioni cliniche di Fase I del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat per un approccio di tipo sia preventivo (nell'individuo sano) che terapeutico (nell'individuo sieropositivo). I trial clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in 4 centri clinici italiani allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), ed in 27 volontari HIV-1 positivi (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7.5, 15 o 30 µg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutanea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, alle settimane 0, 4, 8, 12, e 16 dello studio. I risultati ottenuti hanno indicato che il vaccino è innocuo ed immunogenico, in quanto capace di indurre sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. Sulla base dei risultati positivi ottenuti è stata completata con successo una sperimentazione clinica terapeutica di fase II, randomizzata e in aperto, (ISS T-002) su 168 soggetti HIV+ in trattamento cART, arruolati in 11 centri clinici in Italia. I risultati di questo studio non solo hanno confermato l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino basato sulla proteina Tat, ma hanno fornito anche importanti indicazioni sulla capacità di Tat di promuovere l'aumento del numero delle cellule T CD4<sup>+</sup>, il bersaglio del virus, e l'immunoricostruzione chela terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire (Ensoli B. et al., PLoS ONE 2010), nonché di ridurre il DNA pro virale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti serbatoi virali (Ensoli F. et al. Retrovirology 2015). Un analogo studio clinico di fase II, questa volta randomizzato, in doppio cieco e controllato da placebo, è stato condotto in 200

pazienti HIV+ in trattamento cART efficace in Sudafrica (ISS T-003). I risultati dello studio hanno confermato la sicurezza, l'immunogenicità e la capacità del vaccino di intensificare gli effetti della cART in una popolazione, quella sudafricana, molto diversa da quella italiana per background genetico, fattori ambientali e sottotipo di virus circolante. Questo studio ha inoltre dimostrato che il vaccino Tat induce anticorpi capaci di riconoscere e neutralizzare Tat di sottotipi virali differenti (Ensoli B. et al *Retrovirology* 2016).

## **Resoconto attività 2017**

Nell'ambito dello studio di nuovi approcci vaccinali terapeutici basati sulla proteina Tat, sono proseguite le analisi dello studio osservazionale per l'estensione del follow-up clinico e immuno-virologico dei pazienti HIV+ in terapia cART vaccinati con Tat arruolati nello studio ISS T-002 (ISS T-002 EF-UP). I risultati di questo studio confermano il persistere fino a 8 anni di anticorpi specifici e dell'immunoricostruzione promossi dal vaccino Tat.

In particolare, i livelli di linfociti T CD4<sup>+</sup> sono risultati significativamente aumentati rispetto ai livelli basali (prima della vaccinazione con Tat) a partire dal 4° anno di follow-up anche in soggetti con un nadir di linfociti T CD4<sup>+</sup>  $\leq 250$  cellule/ $\mu$ l, un marcatore associato con una ridottorecupero immunologico dopo terapia e prognosi infausta sul lungo termine. La stratificazione di questi risultati secondo il livelli di linfociti T CD4<sup>+</sup> al basale indica che il recupero immunologico è particolarmente elevato nei pazienti che partono con livelli di cellule più bassi e quindi più immunocompromessi.

L'immunoricostruzione promossa dal vaccino Tat è seguita da una progressiva riduzione del DNA provirale di HIV a partire dal 3° anno dopo l'immunizzazione, che è continuata per tutti gli 8 anni di follow-up. Il DNA provirale, inoltre, è risultato nonrilevabile nel 34% dei pazienti in più di una determinazione e nel 48% disoggetti a cui è stata somministrata la dose di 30  $\mu$ g, 3X. È interessante osservare che il DNA provirale è significativamente ridotto anche nei pazienti con alti livelli di linfociti T CD4<sup>+</sup> al basale, nei quali le cellule CD4<sup>+</sup> hanno mostrato un andamento stabile durante lo studio.

Nel corso del 2017 sono inoltre proseguite le analisi dello studio osservazionale condotto per monitorare le risposte immuno-virologiche dei pazienti sudafricani arruolati nel trial ISS T-003 (studio ISS T-003 EF-UP). I risultati di questo studio hanno evidenziato un aumento del numero di linfociti T CD4<sup>+</sup> nei soggetti vaccinati, la persistenza a lungo termine di anticorpi specifici anti-Tat capaci di reagire contro diversi ceppi virali (Ensoli B. et al., *Retrovirology* 2016). È inoltre proseguita la valutazione del profilo farmacocinetico e farmacogenetico di farmaci antiretrovirali nei partecipanti ai due studi ISS T-003 e ISS T-003 EF-UP, dato che la valutazione dei livelli plasmatici di ARV è l'unico mezzo affidabile ed obiettivo per identificare pazienti con concentrazioni adeguate, sub-terapeutiche o tossiche di farmaci, come anche ad identificare pazienti non aderenti. Questo studio permetterà inoltre di verificare i range terapeutici in questa popolazione e la loro applicabilità in soggetti infettati con altri sottotipi virali e diverso background genetico.

## **Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)**

L'esigenza dell'istituzione di registri degli impianti protesici, testimoniata anche a livello internazionale (Art. 108 del Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo ai dispositivi medici e recante modifica della direttiva 2001/83/CE, del regolamento (CE) n. 178/2002 e del regolamento (CE) n. 1223/2009), emerge a fronte di richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing e alla valutazione costo-efficacia. In Italia si effettuano ogni anno più di 175.000 interventi di sostituzione protesica articolare.

Dal 2002 l'ISS è stato coinvolto in progetti inerenti a questa tematica. In assenza di un Registro Nazionale delle artroprotesi e di iniziative di Enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato sollecitato dai rappresentanti regionali ad assumere la responsabilità del coordinamento di un'iniziativa nazionale, ritenendolo più idoneo di enti privati a ricoprire tale ruolo. Dal 2006 il Ministero della Salute (DG dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico) ha supportato il progetto Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP) attraverso una serie di accordi di collaborazione con l'ISS su protesi di anca, ginocchio e spalla, studi che hanno permesso di definire gli strumenti per implementare la raccolta dati e di testarli in differenti contesti regionali.

Il RIAP si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di registri regionali. Le attività sono condivise dal Comitato Scientifico che, sotto la direzione dell'ISS, comprende rappresentanti di ISS, Ministero della Salute, CUD, regioni coinvolte, registri regionali esistenti, Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, fabbricanti (Assobiomedica), pazienti (Apmar). Si riunisce mediamente 2 volte all'anno e viene aggiornato periodicamente.

Obiettivo del registro è effettuare valutazioni della performance dei dispositivi impiantati attraverso analisi di sopravvivenza e tracciare tempestivamente i pazienti a cui sia stato impiantato un dispositivo per il quale sia stato necessario avviare una procedura di richiamo. Tali obiettivi sono pienamente raggiungibili solo se la copertura sfiora il 100%. Per tale motivo il RIAP ha implementato procedure che comportano un minimo onere aggiuntivo per gli operatori sanitari preposti alla registrazione e permettono di identificare i dispositivi impiantati in modo preciso e puntuale. Altro elemento dirimente per un completo funzionamento del registro è, infatti, la corretta identificazione del dispositivo impiantato. Grazie al supporto di Assobiomedica, è stato possibile avvalersi della collaborazione dei fabbricanti per costruire il Dizionario RIAP-DM dei codici e delle descrizioni dei dispositivi medici impiantati, strumento indispensabile per la loro corretta identificazione, sviluppato anche come applicazione web (ORT-Medic) e disponibile come webservice. La realizzazione del Dizionario si inserisce come un'attività complementare a quella svolta dalla Banca nazionale dei Dispositivi medici del Ministero della Salute dove, in taluni casi, i dispositivi sono stati registrati come famiglia e non come singoli elementi. Attraverso un minuzioso controllo di qualità dei dati ricevuti e l'invio di un feedback ai fabbricanti, il Dizionario supporta il miglioramento della qualità delle informazioni presenti nella Banca dati ministeriale. La raccolta dati utilizza informazioni già raccolte dai flussi informativi correnti (SDO) integrate da un minimum data set di informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo. Il progetto ha coinvolto fino ad oggi 18 regioni italiane (Lombardia, PA di Bolzano, Emilia Romagna, Puglia - che già dispongono di un registro -, Valle d'Aosta, Piemonte, PA di Trento, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Marche, Lazio, Abruzzo, Molise, Campania, Basilicata, Calabria, Sicilia). Tuttavia, la partecipazione al progetto è ancora su base volontaria e, nel corso del tempo, alcune regioni si sono ritirate, anche

in conseguenza di modifiche politiche e tecniche dell'organizzazione manageriale a livello locale e, quindi, delle strategie sanitarie. Attualmente partecipano 14 regioni (Lombardia, PA di Bolzano, Puglia, PA di Trento, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Marche, Lazio, Abruzzo, Molise, Campania, Basilicata, Calabria, Sicilia) e la Fondazione Lorenzo Spotorno di Pietra Ligure (SV), centro di eccellenza per la chirurgia protesica articolare. Dal 1/7/2013 è disponibile, per le regioni che non possiedono un proprio registro, un'applicazione web che permette l'inserimento dei dati aggiuntivi alla SDO e identifica il dispositivo attraverso interrogazione del dizionario RIAP-DM (applicazione RaDaR, Raccolta Dati Ricoveri). Le regioni e province autonome sono responsabili del linkage tra le SDO e i dati aggiuntivi. I record linkati vengono inviati periodicamente all'ISS attraverso una trasmissione sicura (applicazione SOnAR, Sincronizzazione Online Automatica Ricoveri). Sono stati studiati in maniera approfondita gli aspetti relativi alla Privacy elaborando uno specifico consenso informato; il 21/6/2013 il progetto RIAP è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS. È importante sottolineare che, a seguito della partecipazione al progetto RIAP, la PA di Bolzano ha istituito il registro provinciale, la Regione Puglia e la regione Campania lo hanno reso obbligatorio rispettivamente con L.R. n. 4 del 25 febbraio 2010 (Art. 40) e con Delibera Commissariale n. 168 del 30/11/2016 che subordinano il pagamento del DRG alla registrazione dei dati. È evidente che la stabilità della raccolta dati verrà raggiunta solo nel momento in cui la partecipazione verrà resa obbligatoria. Risulterà pertanto cruciale per la funzionalità del Registro l'approvazione del DPCM attuativo della L221/2012 che all'art. 12 comma 10 fa riferimento all'istituzione dei registri degli impianti protesici e la definizione dei relativi regolamenti attuativi.

## **Resoconto attività 2017**

Attraverso una costante interazione con i fabbricanti e sulla base delle segnalazioni di dispositivi mancanti da parte dei chirurghi continuato l'aggiornamento del Dizionario RIAP-DM che include ora più di 60.000 record da 90 fabbricanti. La qualità dei dati ricevuti è controllata con un apposito algoritmo che li confronta con le analoghe informazioni presenti nella Banca dati ministeriale dei dispositivi e invia ai fabbricanti una sintesi delle anomalie riscontrate. Aggiornato il sito web del progetto. Perfezionati i tracciati record per l'anca, per il ginocchio e per la spalla e finalizzato quello per la caviglia. Avviati i contatti con il National Joint Registry (UK) per condividere i dati del Dizionario RIAP-DM e le tassonomie di descrizione delle protesi. Su richiesta del Ministero è stato effettuato lo studio per l'aggiornamento della CND, categoria Protesi di anca. Sono state organizzate riunioni di coordinamento in alcune delle regioni partecipanti coinvolgendo i referenti informatici per l'integrazione del RIAP nei sistemi informativi locali e includendo un modulo formativo rivolto ai chirurghi. Fornito tutto il supporto tecnico e scientifico per l'implementazione della raccolta dati in Campania che nell'arco di un anno ha superato il 90% di copertura. L'applicazione RaDaR è stata reingegnerizzata e potenziata includendo nuove funzionalità e il modulo per la raccolta dati sulla caviglia. Il Comitato Scientifico del progetto è stato aggiornato e si è riunito 2 volte. Il gruppo di lavoro RIAP ha partecipato in vari eventi congressuali nazionali e internazionali tra cui il 6° Congress of the ISAR, il 102° Congresso nazionale SIOT e la X Conferenza Nazionale sui Dispositivi Medici. Pubblicato il volume "Progetto Registro Italiano Artroprotesi. Potenziare la qualità dei dati per migliorare la sicurezza dei pazienti. Quarto Report". Unico documento di riferimento nazionale sull'attività di chirurgia protesica articolare, descrive la metodologia e i protocolli adottati dal RIAP, le testimonianze delle regioni partecipanti e le analisi effettuate a livello nazionale su SDO e dati raccolti dal progetto. Predisposti articoli scientifici per riviste nazionali e internazionali e prodotti report specifici per

ciascuna regione sulla qualità dei dati trasmessi. Nell'ambito della collaborazione con l'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo (AIAC), impostate le procedure per un'analisi dettagliata degli interventi di impianto e sostituzione di pacemaker e defibrillatori. È stata avviata la collaborazione con il Ministero della Salute per fornire il supporto alla realizzazione del Registro nazionale e registri regionali degli impianti protesici mammari. Il DPCM 3/3/2017 in attuazione della legge 221 del 17/12/2012 è stato divulgato nel network RIAP e sono state avviate le attività per la predisposizione del Regolamento per il Registro delle protesi impiantabili (di cui al n. A 2.4). Partecipazione al Comitato Tecnico Sanitario sez f.

## **Trials clinici per la terapia dei tumori con gli inibitori della proteasi di HIV**

Il progetto implementa una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia di farmaci anti-retrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi (KS) e della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN). La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (cART) contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione, e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il KS ed il CIN. In tale contesto è importante anche notare che con l'avvento delle cART è stata registrata nelle donne sieropositive una significativa riduzione della recidiva post-chirurgica di CIN (Heard et al, J AIDS 2005). Questi effetti delle cART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa dal trattamento anti-retrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che cART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV (Sgadari et al., Lancet Oncol 2003 and Expert Opin Pharmacother 2011; Monini et al., Nat Rev Cancer 2004). Gli studi effettuati presso il CNAIDS indicano che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali grazie alla loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini (Sgadari et al. Nature Medicine 2002 and Lancet Oncol 2003; Toschi et al. Int J Cancer 2011; Barillari et al., AIDS 2012 and Angiogenesis 2014 ). Sulla base di questi dati abbiamo condotto, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico di fase II per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS classico (CKS) (Monini et al., AIDS 2009). L'analisi dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti ed induce un'elevata frequenza di risposta clinica, che sono necessari livelli plasmatici di farmaco superiori ad un certo valore soglia per l'effetto terapeutico (soglia terapeutica), e che la risposta clinica è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale), e alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In virtù delle azioni anti-angiogeniche ed anti-invasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. Sulla base di questa osservazione è stata condotta una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del CKS avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia debulking, in collaborazione con l'Unità di Dermatologia dell'Ospedale Maggiore di Milano. Gli obiettivi dello studio erano la determinazione del numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità ed il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia ed i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio, che ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui

farmaci, ha confermato la sicurezza e l'attività anti-KS di questi farmaci (PMonini, AIDS 2009 e manoscritto in preparazione).

Nonostante l'introduzione dei test di prevenzione di massa, la progressione delle lesioni displastiche della cervice uterina (CIN) in carcinoma cervicale invasivo (CC) rappresenta ancora un'importante causa di malattia e morte fra le donne. Il rischio di progressione di queste lesioni displastiche in CC è, inoltre, fortemente aumentato dall'infezione persistente della mucosa genitale da parte di papillomavirus umani (HPV) ad alto rischio oncogeno. Sulla base di questi risultati sono in corso studi in vitro, preclinici e clinici volti a valutare l'efficacia degli HIV-PI nella progressione e recidiva del CIN, propedeutici per l'organizzazione di una nuova sperimentazione proof-of-concept di fase II in Italia in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione o recidiva di CIN, in collaborazione con l'ospedale S. Orsola di Bologna e gli Spedali Civili di Brescia. I risultati di questi studi preclinici ed epidemiologici, finanziati dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma Straordinario di Ricerca Oncologica, indicano che il CIN rappresenta un ottimo modello per valutare l'attività antitumorale degli HIV-PI in uno studio di tipo proof-of-concept. Poiché gli HIV-PI appartengono ad una classe di farmaci che ha come bersaglio processi che contribuiscono alla progressione tumorale, potrebbero rappresentare una nuova opzione terapeutica di tipo "patogenetico" per i tumori che insorgono sia in pazienti con infezione da HIV che sieronegativi.

## **Resoconto attività 2017**

Il Progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli HIV-PI nella terapia di tumori quali il CKS e il CIN.

Per quanto riguarda il CKS, è stato completato lo studio clinico di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia convenzionale (vinblastina +/- bleomicina) seguita da una fase di mantenimento con Indinavir in monoterapia. I risultati di questo studio indicano che questo approccio terapeutico è sicuro ed efficace e suggeriscono che la chemioterapia convenzionale è necessaria per ridurre la massa tumorale del KS in fase avanzata, e per consentire all'Indinavir di esercitare le sue attività anti-angiogeniche, anti-invasive e anti-infiammatorie.

Per quanto riguarda il programma CIN, i risultati ottenuti confermano che gli HIV-PI hanno una potente azione anti-tumorale ed anti-angiogenica anche in modelli sperimentali in vitro ed in vivo di CIN, suggerendo che questa classe di farmaci potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica per donne affette da CIN ad alto rischio di progressione tumorale sia infettate da HIV che sieronegative. In particolare, sono proseguiti gli studi per identificare i meccanismi molecolari alla base dell'effetto inibitorio esercitato dagli HIV-PI sull'espressione e sull'attività delle MMP in modelli di CIN e CC in vitro. Questi studi confermano che l'inibizione dell'attività e dell'espressione delle MMP sono mediati dal blocco delle vie di trasduzione del segnale (fosforilazione di AKT) attivate dall'epidermal growth factor, e di fattori di trascrizione (localizzazione nucleare di Fos) (Bacigalupo et al., *Oncology Letters* 2016).

Inoltre, in collaborazione con l'IRCCS Istituto di Candiolo - FPO, è in corso la valutazione di questi risultati in un modello di topo transgenico (topi K14-HPV16/E2) che ben ricapitola la progressione del CIN in carcinoma invasivo. I risultati preliminari indicano che gli HIV-PI sono in grado di prevenire sviluppo, crescita e progressione di lesioni CIN. Nell'ambito del bando 2016 per la Ricerca Finalizzata è stato proposto il progetto dal titolo "*Preclinical and clinical studies on the anti-angiogenic and anti-tumor effects of antiretroviral drugs in preventing and blocking cervical cancer*". In collaborazione con l'Ospedale Sacco, Milano è stata anche avviata la valutazione degli effetti di ART contenenti HIV-PI in una coorte di donne HIV+/HPV+ arruolate nello studio osservazionale prospettico VALHIDATE coordinato dall'Osp. Sacco

(Orlando et al., BMC 2012). I dati preliminari indicano che terapie contenenti HIV-PI prevengono la progressione di lesioni CIN rispetto a terapie basate su inibitori della trascrittasi inversa o a donne non trattate.

## **Un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione del problema delle demenze**

Dal 2000 presso il Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute si è costituito un gruppo di lavoro sul progetto CRONOS attivato dal Ministero della Sanità in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità nel momento in cui tre farmaci (donepezil, rivastigmina, galantamina), venivano concessi a carico del SSN per il trattamento della malattia di Alzheimer nella forma lieve e moderata. Il processo registrativo e di rimborso dei farmaci è stato, quindi, integrato con uno studio osservazionale multicentrico per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico. Obiettivo del progetto CRONOS è stato quello di: migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione effettivamente trattata, valutare l'appropriatezza del trattamento, migliorare la definizione dei profili di tollerabilità, riprodurre/valutare i risultati ottenuti negli RCT relativamente ai gruppi di trattati. Il progetto è stato poi inserito in una serie di altre attività, relative alla malattia di Alzheimer. Particolarmente rilevante è l'attività di informazione/comunicazione rivolta ai medici, ai pazienti e ai loro familiari, ai media e ai cittadini che accompagna tutto lo svolgimento del progetto CRONOS. Nell'ambito di questa attività il gruppo di lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità ha fornito, e continua a fornire, tutta la consulenza tecnica necessaria per la realizzazione degli strumenti di comunicazione previsti: sondaggi conoscitivi, newsletter, sito internet.

Inoltre nei successivi 17 anni sono state condotte una serie di attività, finanziate dal CCM, sulla rilevazione dei servizi dedicata alle demenze in Italia, che si sono concretizzate nell'ultimo anno con la costruzione di un sito specifico denominato "Osservatorio demenze" sul portale dell'ISS dedicato a queste tematiche.

È stata condotta una survey dei Servizi per le Demenze: identificati oltre 2000 servizi per le demenze in tutta Italia (CDCD – ex UVA, Centri Diurni, Strutture residenziali), censiti con schede standard con indicatori di struttura, processo ed esito (80 referenti regionali coinvolti). Mappa online dei servizi per le demenze: per la prima volta realizzata una mappa dinamica, disponibile online sul sito Osservatorio Demenze, per consultare, con una ricerca per Regione e Province, indirizzi e informazioni per l'accesso a circa 2521 servizi per le demenze censiti. Sito «Osservatorio Demenze» [www.iss.it/demenze](http://www.iss.it/demenze): sito tematico dell'ISS interamente dedicato alla tematica, rivolto ai cittadini e agli operatori di sanità pubblica.

### **Resoconto attività 2017**

Nel 2017 sono stati organizzati e condotti il XIII Corso di Epidemiologia clinica della demenza e il XI Convegno Nazionale dei Centri per la Diagnosi e dei Disturbi Cognitivi e demenza (CDCD) che hanno visto la partecipazione di centinaia di operatori socio-sanitari impegnati nell'assistenza dei pazienti con demenza e delle loro famiglie. Nell'ambito delle attività dell'Osservatorio Demenze è stata effettuata e pubblicata su una rivista scientifica internazionale (BMJ open) una survey sull'uso dei test neuropsicologici nei CDCD italiani. Il risultato che emerge documenta che nei centri clinici del SUD Italia rispetto a quelli del NORD la valutazione complessiva di tutte le funzioni cognitive, così come prevista dai criteri clinici correnti per la diagnosi di demenza, viene eseguita il 44 % in meno tenuta conto della presenza dello psicologo e della tipologia dei CDCD (universitario, ospedaliero, territoriale). Questo dato ha un notevole valore in sanità pubblica ed implica la necessità di dover rapidamente intervenire per colmare questo gap nella qualità del servizio offerto ai cittadini.

Un'azione prevista dal Piano nazionale Demenze è quella di implementare strategie preventive nel controllo del fenomeno. A tal fine è stata condotta per la prima volta in Italia una stima dei casi evitabili di demenza d'Alzheimer e vascolare in tutte le regioni italiane controllando i sette fattori di rischio conosciuti associati all'insorgenza della patologia quali l'ipertensione, diabete, obesità, bassa scolarità, inattività fisica, depressione e fumo di sigaretta. I dati sulla prevalenza di queste condizioni sono stati forniti dal sistema di sorveglianza PASSI attivo nella stragrande maggioranza delle ASL che documenta l'andamento nel tempo degli stili di vita associati all'insorgenza della demenza. Il lavoro è stato inviato ad una rivista scientifica internazionale (Dementia and Geriatric Cognitive Disorder – EXTRA) per il confronto con analoghe esperienze condotte in altri paesi.

È proseguito il monitoraggio e l'implementazione del PND nelle diverse regioni italiane. Gli atti delle singole regioni sono stati pubblicati sul sito Osservatorio Demenze. Inoltre il Tavolo ministeriale ha portato all'approvazione in Commissione Unificata di due importanti documenti programmatori sul tema delle demenze: il primo relativo alle Linee di indirizzo per la redazione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali nelle demenze, il secondo sull'uso dei sistemi informativi per caratterizzare il fenomeno delle demenze.

Nell'ambito della partecipazione alla Joint action europea sulle demenze è stata condotta una revisione sistematica della letteratura per identificare le best practice sulla demenza sia a livello di organizzazione dei servizi che nella gestione del paziente nella fase acuta che talvolta richiede un accesso al Pronto Soccorso. Inoltre è stata condotta una survey in diversi paesi europei per valutare l'implementazione dei rispettivi Piani Nazionali delle Demenze.

## Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

La valutazione della qualità in ambito sanitario è un'attività centrale nelle politiche di gestione, controllo e di investimento della Sanità Pubblica. La stessa, infatti, oltre a garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria ne promuovere la trasparenza e il buon andamento. La valutazione della qualità nel settore dei trapianti ha quale finalità specifica quella di promuovere lo sviluppo di una cultura di qualità nel trapianto di organi, coinvolgendo direttamente i centri operativi ed i professionisti del settore, attraverso una raccolta e una diffusione degli esiti ottenuti, in modo tale da costituire uno strumento di trasparenza per i cittadini e di stimolo per le strutture affinché si impegnino a migliorare. La valutazione degli esiti avviata nel 2002 è una attività costante del Centro nazionale trapianti e consta sia di una Valutazione e comparazione dei risultati *clinici* e sia della diffusione e pubblicazione dei dati. Con riferimento alla valutazione e comparazione dei risultati clinici, il Centro nazionale trapianti tramite Sistema informativo trapianti raccoglie ed elabora i dati provenienti dai centri secondo metodologie statistiche e di comparazione consolidate. Il sistema informativo che consente dette analisi è stato ideato e costruito in modo tale da rendere accessibile agli operatori della rete, nella sezione dedicata alla reportistica, i dati riguardanti centro trapianti sia come singoli sia in comparazione ai centri della propria regione di appartenenza nonché delle altre regioni. L'accessibilità, anche tramite web, alla valutazione dei dati consente non solo ai singoli centri di misurarsi con gli altri centri ma anche alle istituzioni di monitorare, in tempo reale, la qualità del servizio erogato. Le pagine web dedicate alla qualità sono rese inoltre accessibili anche per i cittadini e per i pazienti tramite il link del ministero della salute <https://trapianti.sanita.it/statistiche/>.

### Resoconto attività 2017

Il Centro nazionale trapianti ha valutato attraverso i dati raccolti tramite il sistema informativo trapianti e secondo i criteri di valutazione della qualità condivisi con la rete nazionale trapianti, gli esiti dei trapianti svolti dai singoli centri riferiti alle attività di: trapianto di CSE; trapianto Cuore; Trapianto Polmone.

## **Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita**

Il Piano nazionale di eliminazione del morbillo, della rosolia e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015, è stato approvato come Intesa Stato-Regioni il 23 marzo 2011, in accordo con gli obiettivi della Regione Europea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di raggiungere l'eliminazione del morbillo e della rosolia e la riduzione dell'incidenza dei casi di rosolia congenita a < 1 caso per 100.000 nati vivi. Gli obiettivi specifici del PNEMoRc sono quelli di:

- 1) Raggiungere e mantenere una copertura vaccinale  $\geq 95\%$  per la 1° dose di MPR, entro i 24 mesi di vita, a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e  $>90\%$  in tutti i distretti;
- 2) Raggiungere una copertura vaccinale  $\geq 95\%$  per la seconda dose di MPR entro il compimento del 12° anno a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e  $>90\%$  in tutti i distretti;
- 3) Mettere in atto iniziative vaccinali supplementari rivolte alle popolazioni suscettibili sopra i 2 anni;
- 4) Ridurre la percentuale di donne in età fertile, suscettibili alla rosolia, a meno del 5%;
- 5) Migliorare la sorveglianza epidemiologica del morbillo, della rosolia, della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita e degli eventi avversi al vaccino;
- 6) Migliorare l'indagine epidemiologica dei casi di morbillo, incluso la gestione dei focolai epidemici;
- 7) Garantire la diffusione del nuovo Piano e migliorare la disponibilità di informazioni scientifiche relative al morbillo e rosolia da diffondere agli operatori sanitari e alla popolazione.

La verifica del raggiungimento dell'eliminazione del morbillo e della rosolia viene effettuata sulla base dei seguenti indicatori e obiettivi, fissati dall'OMS, misurati annualmente e comunicati all'OMS attraverso lo Status Report annuale:

- Coperture vaccinali per vaccino MPR:  $\geq 95\%$  per entrambe le dosi di vaccino
- Incidenza: < 1 caso/milione di abitanti (esclusi i casi importati)
- Tempestività delle notifiche (% di report ricevuti nei tempi previsti):  $\geq 80\%$
- Completezza delle notifiche (% di report mensili ricevuti a livello nazionale):  $\geq 80\%$
- Tasso di indagini di laboratorio (% di casi sospetti per i quali è stato svolto l'accertamento di laboratorio, in un laboratorio di riferimento qualificato):  $\geq 80\%$
- Tasso di casi scartati: almeno 2 casi scartati/100.000 abitanti
- Rappresentatività dei casi scartati notificati:  $\geq 80\%$
- Identificazione virale (% di catene di trasmissione con informazioni sul genotipo):  $\geq 80\%$
- Identificazione dell'origine dell'infezione (% di casi per cui è stata identificata l'origine dell'infezione):  $\geq 80\%$
- Tempestività dell'indagine epidemiologica (% di casi per cui l'indagine epidemiologica è iniziata entro 48 ore dalla notifica):  $\geq 80\%$ .

### **Resoconto attività 2017**

- Sorveglianza epidemiologica e di laboratorio per il perseguimento degli obiettivi previsti dal piano di eliminazione PNEMoRc.

- Accredитamento della Rete Nazionale dei laboratori di riferimento per il morbillo e la rosolia MoRoNet.
- Aggiornamento e monitoraggio delle piattaforme informatiche per il morbillo e la rosolia: sorveglianza integrata e MoRoNet.
- Analisi e valutazione degli indicatori previsti dal PNEMoRc.
- Analisi e valutazione delle coperture vaccinali e delle SIAs.
- Collaborazione con la Commissione Nazionale di verifica nella produzione dello Status Report annuale che viene inviato all'OMS
- Supporto e monitoraggio per il raggiungimento degli indicatori LEA\* per la finalizzazione degli obiettivi previsti del PNEMoRc.

\*

#### U.2.1 Tasso di indagine di laboratorio (morbillo)

- $(\text{numero di casi sospetti di morbillo testati in un laboratorio di riferimento qualificato}) / (\text{numero di casi sospetti di morbillo}) * 100$
- Indicatore tracciante dell'applicazione di interventi di prevenzione nei confronti del morbillo, ovvero di attuazione del PNEMoRc

#### U.2.2 Identificazione virale (morbillo)

- $(\text{Numero di focolai di morbillo genotipizzati}) / (\text{Numero di focolai identificati}) * 100$
- Indicatore tracciante dell'applicazione di interventi di prevenzione nei confronti del morbillo, ovvero di attuazione del PNEMoRc Significato: Percentuale di catene di trasmissione (focolai) confermati in laboratorio, caratterizzati genotipicamente dal laboratorio nazionale di riferimento o da un laboratorio regionale da esso accreditato.

## Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

### *Motivazione Istituzionale*

Gli interferenti endocrini (IE: si veda l'area dedicata del sito dell'ISS <http://www.iss.it/inte>) sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, alcuni metalli pesanti) o di sintesi (ad esempio antiparassitari, contaminanti di origine antropica), accomunate dalla capacità di interferire con il sistema endocrino dei vertebrati, compreso l'essere umano.

La potenziale esposizione umana è notevole, considerando la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, e la diffusa presenza nelle filiere agroalimentari (da diversi gruppi di pesticidi ad alcuni plasticizzanti usati nei materiali a contatto con alimenti). Come indicato dalla WHO nel 2012, i possibili effetti sulla salute, suffragati da studi sperimentali e da un numero crescente di dati epidemiologici, sono molteplici: dalla fertilità allo sviluppo neuro comportamentale e puberale, all'aumentato rischio di patologie croniche (tiroide, diabete) e di alcuni tipi di tumori (mammella, testicolo, ecc.). Gli IE sono un settore di punta per l'avanzamento della valutazione del rischio tossicologico: infatti, il progetto speciale risponde alle richieste da parte delle autorità europee (EFSA, ECHA, DG SANTE) ed internazionali (OECD). In particolare, a livello EFSA è determinante affrontare questioni aperte per la valutazione del rischio, anche con un approccio "One Health" che integri gli aspetti ambiente-popolazioni animali salute; a livello Europeo in generale occorre elaborare criteri condivisi per l'identificazione di IE nonché sviluppare possibili alternative agli IE tuttora utilizzati, ad es., in prodotti di consumo; a livello OECD occorre individuare nuovi test e nuovi obiettivi per le strategie di saggio. Il progetto trova una ulteriore motivazione istituzionale nelle raccomandazioni del documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBB-SV) "Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini" disponibile dal 2010 su <http://www.iss.it/inte>. Il documento propone una piattaforma progettuale integrata sulla valutazione e gestione dei rischi per gli ecosistemi, le filiere agroalimentari e la salute umana da IE, applicabile come modello anche ad altri contaminanti emergenti. La valutazione dei rischi per la salute associati all'esposizione a IE è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, che vedono da sempre in prima linea l'ISS (<http://www.iss.it/inte/>), con l'obiettivo di un'azione coordinata nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca ed analisi del rischio.

### *Obiettivi*

Sulla base delle indicazioni del Gruppo di Lavoro del CNBBSV, che ha visto il contributo determinante dei ricercatori dell'ISS, il principale obiettivo del Progetto Speciale è quello di promuovere la formazione di una rete nazionale che possa produrre competenze e validi dati scientifici per la valutazione del rischio tossicologico, nonché – soprattutto – di favorire il trasferimento di metodologie, approcci e risultati dalla ricerca all'analisi (valutazione/gestione/comunicazione) del rischio. In questo ambito il progetto speciale ha sviluppato una serie di collaborazioni nazionali (IRCCS, mondo universitario) e internazionali intorno ad un gruppo di obiettivi specifici:

- Nuovi approcci e nuove tecnologie per la valutazione di IE.
- Il monitoraggio biologico e la valutazione della esposizione reale nelle popolazioni umane ed animali.
- La possibile associazione fra IE e patologie umane.
- Last but not least, il contributo ad un consenso internazionale sulla identificazione e valutazione degli IE.