



Istituto Superiore di Sanità

**RELAZIONE
AL BILANCIO CONSUNTIVO 2014**

INDICE

Politica della ricerca in ISS	1
Attività di controllo, prevenzione, consulenza	5
Attività di formazione	9
Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica.....	17
Attività internazionali.....	20
ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI	23
Dipartimento Ambiente e connessa prevenzione primaria	23
Dipartimento Biologia cellulare e neuroscienze	28
Dipartimento Ematologia, oncologia e medicina molecolare	30
Dipartimento Farmaco	33
Dipartimento Malattie infettive, parassitarie e immunomediate	37
Dipartimento Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare	41
Dipartimento Tecnologie e salute	44
Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS	57
Centro Nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute	60
Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei prodotti Immunobiologici	85
Centro Nazionale Malattie Rare.....	88
Centro Nazionale Sostanze chimiche.....	97
Centro Nazionale Sangue.....	107
Centro Nazionale Trapianti.....	126
Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici	130
Servizio Biologico e per la gestione della sperimentazione animale	133
Servizio Informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali	136
Ufficio per le Relazioni Esterne.....	144
PROGETTI SPECIALI	147
Accordo di collaborazione Italia-USA.....	149
Malattie rare.....	149
Oncoproteomica.....	151
Archivi sostanze e preparati pericolosi.....	152
Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale.....	155
Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all'infrastruttura europea per la ricerca clinica (European Clinical Research Infrastructures Network – ECRIN)	157
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I.....	158
Banca di campioni biologici.....	160
Bioinformatica: messa a punto e sviluppo di software e sistemi, ottimizzazione delle risorse hardware utilizzate nella ricerca e di tool per l'analisi in particolar modo nell'ambito del sequenziamento del DNA, analisi delle immagini, data mining.....	163

Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia.....	164
Controllo dei dispositivi medici.....	164
Coordinamento della rete di epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei Paesi dell'area del Mediterraneo (Sud Europa, Balcani, Medio Oriente e Nord Africa): la rete EPISOUTH.....	165
EU Joint Action: Health Examination Survey.....	167
Il nodo nazionale di Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI) e la rete italiana delle biobanche.....	169
Il nodo nazionale di European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS) e la rete italiana IATRIS.....	171
Il sistema di sorveglianza PASSI.....	173
Il volo di Pegaso.....	176
Incidenti in ambienti di civile abitazione.....	177
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali.....	178
Lotta al doping sportivo.....	184
OKKIO alla salute.....	185
Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia.....	187
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.....	189
Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie.....	191
Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER).....	192
Progetto EUROCARE.....	195
Programma di monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in selezionate popolazioni in Italia.....	196
Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV&AIDS.....	199
Programmi di prevenzione dell'infezione da HIV.....	201
Registro nazionale AIDS (RAIDS).....	204
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita.....	205
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori.....	207
Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC).....	210
Registro nazionale della legionellosi.....	212
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate.....	213
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.....	216
Registro nazionale gemelli.....	218
Registro nazionale malattie rare.....	221
Ricerca per la Salute Globale.....	223
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA.....	227
Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA).....	228
Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS.....	230
Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP).....	232
Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario.....	234

Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto	
Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net).....	237
Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir	238
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia.....	240
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti	241
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita	243
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini	245

Politica della ricerca in ISS

L'impegno sul versante della ricerca a fini di tutela della salute pubblica, sancito dalla Legge di riforma 519/1973 come compito fondamentale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), ha rappresentato negli anni un imperativo costante per l'ISS. Esso ha comunque dovuto cedere spazi progressivi di intervento ad attività di controllo, ispezione, vigilanza, consulenza, formazione, elaborazione di normativa tecnica e definizione di protocolli sperimentali per assicurare un'attenzione costante da parte dell'autorità centrale rispetto sia alle esigenze correnti che ai problemi emergenti del sistema sanitario pubblico.

Del resto, fin dalla sua fondazione, l'Istituto ha assunto la ricerca scientifica quale attività indispensabile per fornire supporto a decisioni operative nei grandi settori di intervento in cui veniva proiettata la realtà sanitaria del Paese: Malattie, Farmaci, Alimenti e Ambiente. L'attività di ricerca effettuata in Istituto, oltre a tradursi in un diretto investimento sociale grazie ai suoi risvolti applicativi, continua a garantire l'acquisizione di rigore metodologico e competenza professionale mirati a una sempre migliore qualificazione tecnico-scientifica dei ricercatori.

Gli stessi interventi di emergenza hanno sempre dimostrato la necessità di intense attività di ricerca a supporto della consulenza tecnica. Essi sono serviti inoltre a mettere in evidenza che qualsiasi forma di sorveglianza a tutela della salute richiede una efficiente organizzazione sanitaria periferica in grado di interagire operativamente sia nella rilevazione dei dati che nell'applicazione dei risultati delle azioni messe in atto dall'Istituto.

La realtà sanitaria del Paese è proiettata dalla Legge di riforma 519/1973 in quattro grandi settori (Malattie, Farmaci, Alimenti e Ambiente) che divengono gli ambiti tradizionali di attività dell'ISS quale organo tecnico centrale di programmazione e coordinamento di tutte le istituzioni nazionali e regionali operanti per la tutela della salute pubblica.

Coerentemente con gli sviluppi della politica sanitaria e gli obiettivi del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), l'Istituto ha costruito una griglia di riferimento per le componenti periferiche dello stesso SSN costituita dai propri progetti di ricerca, vagliati in base alle attività di rilevanza scientifico-sanitaria del Paese. I progetti sono: Malattie infettive, Patologia non infettiva, Ambiente, Farmaci, Alimenti e salute, Valutazione e pianificazione dei servizi sanitari. I progetti hanno integrato tra loro competenze scientifiche spesso molto diverse, accentuando il carattere multidisciplinare e le collaborazioni con altre strutture di ricerca. Questo tipo di programmazione dell'attività di ricerca è stata, infatti, la valvola che ha permesso di superare la settorialità e la rigidità delle strutture di laboratorio presenti in Istituto.

Del resto, una tendenza maturata dall'Istituto soprattutto a seguito della legge istitutiva dell'SSN è stata proprio l'integrazione di competenze scientifiche diverse, il che ha generato flessibilità nella struttura e incrementi di produttività nelle varie attività istituzionali, anche a fronte di quote di bilancio rimaste sostanzialmente invariate per alcuni anni.

Dalla metà degli anni '80 fino al 1995 le ricerche sono organizzate in un sistema di piani quinquennali che hanno portato al conseguimento di risultati scientifici di rilievo. L'attività risulta suddivisa in sei progetti:

1. Ambiente
2. Farmaci
3. Patologia infettiva
4. Patologia non infettiva
5. Pianificazione e valutazione dei servizi sanitari
6. Sicurezza d'uso degli alimenti

per i quali i rispettivi Piani fissano gli obiettivi scientifici, unitamente al bilancio preventivo e gli aspetti di spesa riferiti a ciascuno dei cinque anni. I programmi sono costruiti entro linee

autonomamente proposte e discusse tra le varie componenti dell'Istituto per essere poi validate dal Comitato scientifico.

Questi progetti si differenziano notevolmente rispetto ai precedenti, in quanto sono articolati in numerosi sottoprogetti di nuova formulazione, istituiti allo scopo di approfondire con maggiore efficacia le tematiche più rilevanti e i problemi scientifici di maggiore attualità in campo sanitario. L'impegno in tal senso dà la misura del continuo sforzo di aggiornamento e potenziamento del personale e delle strutture di ricerca attivato dall'ISS per adempiere al suo ruolo di organo tecnico-scientifico dell'SSN.

Successivamente, con l'entrata in vigore del DPR 754/1994, l'attività dell'Istituto viene indirizzata da un piano triennale che introduce una ripartizione del bilancio per programmi, corredato dall'identificazione di risorse umane e finanziarie per l'attuazione degli stessi. Sul piano della ricerca si passa da programmi scientifici basati su linee di ricerca autonomamente proposte a programmi per obiettivi.

La programmazione della ricerca su base quinquennale si esaurisce con il piano 1991-1995, completato nel 1996, per aprirsi nel 1997 all'impostazione di nuovi progetti di ricerca di durata triennale. L'esperienza maturata con i tradizionali progetti di ricerca d'Istituto suggerisce infatti di limitare la durata dei progetti e di stimolare la presentazione delle nuove proposte di ricerca non all'interno di un quadro preformato di progetti e sottoprogetti, ma all'interno di grandi aree tematiche. Esse riflettono le esigenze sanitarie del Paese e corrispondono a quelle individuate dal Piano Sanitario Nazionale (PSN) e dai programmi di ricerca biomedici e ambientali dell'Unione Europea (UE).

Tali aree sono così identificate:

- Area 1: Farmaci
- Area 2: Tecnologie biomediche
- Area 3: Disturbi mentali e neurologici
- Area 4: Tumori
- Area 5: Malattie infettive e parassitarie
- Area 6: Malattie metaboliche, cronico-degenerative e cardiovascolari
- Area 7: Genetica umana
- Area 8: Sangue
- Area 9: Salute della popolazione e servizi sanitari
- Area 10: Salute e ambiente
- Area 11: Radiazioni
- Area 12: Alimenti, nutrizione e sanità pubblica veterinaria
- Area 13: Garanzia della qualità
- Area 14: Valorizzazione delle risorse tecniche (già Altro: formazione, bioetica, ecc.)

I progetti afferenti alle aree hanno come requisito quello di presentare un insieme coerente di attività, allo scopo di apportare soluzioni a problematiche generali di interesse sanitario e di raccogliere una massa critica di personale e risorse adeguata al raggiungimento dell'obiettivo proposto.

I progetti del triennio 1997-1999 hanno ottenuto la proroga di un anno, mentre a partire dal 2001, in concomitanza con le trasformazioni che l'Ente si apprestava a mettere in atto, i progetti d'Istituto hanno acquistato un respiro biennale con possibilità di proroga.

Sulla scia del processo di razionalizzazione dell'SSN promosso dai decreti legislativi di riforma 502/1992 e 229/1999, l'Istituto ha elaborato piani di ricerca in linea con le finalità del PSN e con gli obiettivi del Programma Nazionale per la Ricerca (PNR). In particolare, in risposta ai fabbisogni operativi della sanità pubblica e quindi allo scopo di dare attuazione diretta degli obiettivi del PSN, l'ISS partecipa ai programmi della ricerca sanitaria finalizzata e è tra i destinatari istituzionali dei finanziamenti del Ministero della Salute.

Sulla base dei fondi stanziati sul Fondo Sanitario Nazionale (FSN), di cui all'art. 12 del DL.vo 502/1992, l'Istituto ha avviato dal 1993 le procedure per lo sviluppo di attività di ricerca corrente e finalizzata e di intervento sul territorio. In tal modo si è attuato l'effettivo orientamento della ricerca italiana verso gli obiettivi del PSN, attraverso progetti pluriennali di interesse nazionale che hanno avuto l'effetto di impegnare il Governo in una politica di erogazione continuativa di finanziamenti per la ricerca.

Per il periodo 1993-1997 i finanziamenti sono stati assegnati direttamente all'Istituto sul FSN. Dal 1997, con la costituzione della Commissione per la ricerca sanitaria del Ministero della Sanità, l'attività di programmazione e di valutazione degli interventi sul FSN è passata direttamente alla Commissione con l'obiettivo di coordinare le ricerche su tutto il territorio nazionale.

L'Istituto ha sempre mantenuto viva la necessità di operare uno sforzo tecnico nell'organizzazione dei progetti. Questo impegno si è concretizzato nella cooperazione attiva e nel coordinamento tra istituzioni di ricerca, Regioni e enti locali per raggiungere il livello più alto di qualità della ricerca, evitare duplicazioni di iniziative e spreco di risorse e garantire meccanismi fluidi di trasferimento dei risultati.

Una crescita scientifica e culturale del nostro sistema sanitario è rappresentata proprio dall'interazione positiva tra istituzioni diverse, quali, in particolare, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali (IZS), le Università e altre istituzioni. Tali collaborazioni rappresentano l'elemento trainante della ricerca sanitaria e assicurano il rapido trasferimento dei risultati a livello dell'SSN grazie all'interscambio tecnologico e metodologico tra settori diversi.

Un esempio da cui risulta l'importanza delle cosiddette azioni coordinate e multicentriche, nelle quali già esiste un'integrazione tra ricerca degli IRCCS, delle Università e dell'ISS, riguarda il settore della "ricerca su argomenti ad alto rischio" che difficilmente può essere affrontata, in termini di costo-efficacia, da una singola istituzione, poiché necessita di uno sforzo finanziario spesso superiore ai risultati attesi a breve termine.

Tradurre la ricerca in risultati clinici e sostenere l'attività e gli obiettivi dell'SSN è lo scopo principale del nuovo ISS, anche dopo la riforma iniziata nel 2001 che lo ha dotato di autonomia amministrativa e organizzativa. Pur restando l'organo tecnico-scientifico dell'SSN, l'ISS apre il suo ventaglio di collaborazioni anche all'esterno di questa rete. Infatti, molti dei nuovi filoni di studi condotti in Istituto derivano da co-finanziamenti tra i fondi messi a disposizione dal Ministero della Salute e enti privati interessati a sviluppare l'applicazione delle ricerche.

In particolare, in collaborazione con importanti centri clinici italiani l'Istituto conduce la sperimentazione del vaccino basato sulla proteina TAT che ha già trovato applicazione sull'uomo con il completamento della Fase I. I finanziamenti assicurati da parte del Ministero della Salute e da parte del Ministero Affari Esteri (MAE) permetteranno di iniziare la Fase II sia in Italia che in Africa.

L'Istituto partecipa, inoltre, alle sperimentazioni cliniche più avanzate per l'utilizzazione di nuovi farmaci antiretrovirali e alla definizione della loro migliore combinazione in termini di efficacia e di sicurezza. Importanti risultati si sono poi ottenuti nella ricerca dei meccanismi della trasmissione materno-infantile dell'*HIV*.

Le ricerche sul cancro, originate in seguito all'accordo Italia-USA, siglato nel marzo 2003 dal Ministro della Salute e dal Segretario del Dipartimento della sanità e dei servizi umani degli Stati Uniti, rappresentano una delle frontiere più promettenti e avanzate della ricerca contro i tumori. La collaborazione ha sortito importanti risultati sia nei termini di un sistema nazionale che agisce in maniera coordinata sia nei termini di obiettivi scientifici che fanno intravedere dallo studio dei MiR la generazione di una nuova famiglia di farmaci ad attività antineoplastica

e dallo studio della siero- e fosfo-proteomica la possibilità di identificare nuovi marcatori precoci di diagnosi dei tumori.

Altro importante capitolo della lotta contro il cancro è rappresentato dalla sperimentazione clinica, italiana e europea, coordinata dall'ISS, di vaccini per curare e prevenire il cancro. Si tratta di preparati in grado di indurre un'efficace risposta immunitaria o contro le cellule di un tumore già presente o contro virus coinvolti nella formazione di alcuni tipi di tumore. Di questa area di ricerca fa parte anche il brevetto dell'Istituto delle cellule dendritiche, che sono particolari tipi di cellule capaci di innescare la risposta immune e che possono essere pertanto impiegate in strategie di vaccinazione terapeutica in pazienti affetti da tumore.

Tra i nuovissimi ambiti di ricerca in medicina l'ISS è impegnato nel coordinamento della ricerca nazionale sulle cellule staminali. Questo programma prevede ricerche sperimentali cliniche, precliniche e cliniche, in particolare per quanto riguarda gli studi sulle cellule staminali post-natali e adulte. Queste ricerche hanno come obiettivo la rigenerazione di tessuti irreversibilmente degenerati da patologie come le malattie neurodegenerative o le miocardiopatie coronariche, e saranno condotte, oltre che da ricercatori dell'ISS, anche dai gruppi di ricerca nazionali più qualificati.

La ricerca dell'ISS nel settore della lotta alle malattie infettive si distingue per la generazione di vaccini e terapie antinfettive. Avanzate biotecnologie mediche hanno condotto all'uso degli inibitori delle proteasi e di anticorpi umani, capaci di contrastare efficacemente la cura di patologie opportunistiche nel soggetto HIV positivo come la candidosi o il sarcoma di Kaposi. Anche SARS, altri agenti infettivi di probabile uso bioterroristico e influenza aviaria sono oggetto di studio da parte dei ricercatori dell'ISS, con particolare riguardo alla diagnostica rapida di questi patogeni. Un'importante ricerca multicentrica, condotta dall'ISS in collaborazione con il Ministero della Salute, ha avuto come obiettivo primario la definizione di una mappa sul territorio nazionale delle principali patologie infettive gravi associate all'incidenza degli agenti patogeni e della loro sensibilità e resistenza agli antibiotici.

Un'altra importante ricerca portata avanti dall'Istituto si è rivolta alla caratterizzazione dei differenti ceppi virali dell'encefalopatia spongiforme bovina (*Bovine Spongiform Encephalopathy* – BSE), lo stesso ceppo virale che causa la variante umana della malattia di *Creutzfeldt-Jakob* (*Creutzfeldt-Jakob Disease*, MCJ CJD): tra i risultati c'è stato anche un brevetto dell'ISS di un test diagnostico capace di inattivare i prioni nei cibi precotti.

Il Ministero della Salute ha inoltre affidato all'ISS la valutazione degli esiti di alcune prestazioni sanitarie effettuate nelle diverse strutture pubbliche italiane: esiti di *by-pass* aorto-coronarico, di artroprotesi d'anca, di radioterapia del carcinoma mammario e di trapianto di organo. Scopo principale di tali studi è stimolare il miglioramento di tutti i centri attraverso la comparazione dei risultati.

Attività di eccellenza dell'ISS è rappresentata anche da studi sulla sicurezza alimentare e ambientale. In Istituto vengono studiati i metodi più efficaci e più sensibili per rivelare l'eventuale tossicità di sostanze o agenti batterici o virali presenti nel mare, nei laghi, nei fiumi o ancora di sostanze presenti nelle acque destinate al consumo umano.

Diversi filoni di ricerca si occupano delle sostanze presenti nell'aria, nel terreno, nell'ambiente domestico, il cosiddetto "inquinamento *indoor*" per cercare di capire come e se influiscono nell'insorgenza di diverse patologie, in particolare quelle della riproduzione.

Su incarico del Ministero della Salute dall'anno 2010 l'ISS ha il compito di coordinare il processo di partecipazione italiana nei progetti per le fasi preparatorie per la creazione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (*European Strategy Forum on Research Infrastructures*, ESFRI), con un particolare impegno nel settore della ricerca traslazionale in biomedicina (progetto *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*, EATRIS), della ricerca clinica (*European Clinical Research Infrastructure Network*, ECRIN) e

delle biobanche (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*; BBMRI), armonizzando lo sviluppo e le attività dei relativi nodi nazionali.

Una menzione particolare meritano poi le attività svolte a livello internazionale, in quanto l'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche e promuove e realizza progetti finanziati da enti multilaterali (es. *World Health Organization*, WHO; *United Nations Children's Fund*, UNICEF; UE) o dal Governo italiano (MAE) in Paesi prioritari per il Governo stesso. Tra le attività internazionali c'è anche quella della formazione di quadri dirigenti manageriali a livello internazionale, con il finanziamento del MAE e un'importante presenza della WHO, di cui l'Istituto è centro collaborativo. L'ISS, inoltre, contribuisce fattivamente alla progettazione e alla realizzazione di iniziative scientifiche e divulgative in vari Paesi attraverso la rete degli addetti scientifici italiani.

È pertanto un doppio binario quello che attraversa la vita dell'ISS e è quello che coniuga ricerca e servizio nel tutelare la salute della collettività attraverso la ricerca da portare sul letto del paziente, ma anche dell'attività di valutazione e di controllo sanitario tesa alla prevenzione e alla protezione della salute pubblica. Una missione che oggi, per volontà del Ministero della Salute, si arricchisce dello studio della valutazione degli esiti delle applicazioni terapeutiche in modo da orientare e stimolare la qualità dei servizi sanitari.

L'attività di ricerca effettuata in Istituto, dunque, oltre a tradursi in un diretto investimento sociale grazie ai suoi risvolti applicativi, continua a garantire l'acquisizione di rigore metodologico e competenza professionale mirati a una sempre migliore qualificazione tecnico-scientifica dei ricercatori dando luogo a una considerevole produzione di articoli su riviste scientifiche nazionali e internazionali, di comunicazioni a congressi, di rapporti tecnici, di opere monografiche e capitoli di monografie.

Attività di controllo, prevenzione, consulenza

L'Istituto svolge dalla sua fondazione attività di controllo, consulenza e ispezione nei settori di sua competenza: dalla patologia infettiva (identificazione e tipizzazione di virus, sorveglianza delle malattie infettive, ecc.) ai settori dell'ambiente (controllo sul territorio e negli ambienti confinati), degli alimenti (conservazione o contaminazione di cibi, nuove tecnologie alimentari, valutazione della sicurezza d'uso e delle piante transgeniche, ecc.), dei farmaci (medicinali, sieri e vaccini per uso umano e veterinario) e delle tecnologie biomediche.

Tale attività, svolta dall'Istituto in qualità di massimo organo centrale di consulenza scientifico-tecnica dello Stato, si è andata progressivamente ampliando, sia in riferimento alla quantità degli interventi, sia in relazione all'evoluzione degli ambiti di indagine riferiti al comparto della sanità pubblica.

Questo tipo di azioni, in merito alle quali l'ISS svolge per legge compiti di indirizzo e di coordinamento, continua a rappresentare occasione di stimolo per le strutture periferiche dell'SSN e di potenziamento degli organi tecnici presenti sul territorio nell'azione di sorveglianza e tutela dell'ambiente di vita.

I servizi prestati dall'Istituto nei settori istituzionali, oltre a dare conto delle specifiche competenze professionali del personale, costituiscono un consistente afflusso di entrate la cui entità si è accresciuta negli anni sia in relazione a un sempre più cospicuo numero di interventi, sia in corrispondenza degli aggiornamenti tariffari delle prestazioni.

Tutti i Dipartimenti/Centri/Servizi, in misura maggiore o minore, erogano attività di controllo, valutazione e parere, alcune volte anche in conseguenza alla partecipazione di esperti ISS a commissioni, gruppi di studio, gruppi di lavoro, ecc.

Alle attività ordinarie effettuate dall'Istituto si sono sempre affiancati interventi di carattere straordinario legati a emergenze sanitarie, su richiesta delle amministrazioni centrali o regionali, per la messa a punto di metodi di analisi, linee guida e sistemi di sorveglianza.

Nella mappa degli eventi storici che hanno coinvolto l'iniziativa dell'Istituto, spesso con ingente impiego di risorse umane e di tempo, si evidenziano, tra gli altri, alcuni episodi che hanno registrato una forte ricaduta sul piano sanitario e ambientale.

Nel 1976 l'inquinamento da diossina a Seveso ha determinato la creazione *in loco* di una sezione distaccata dell'Istituto per il controllo della sostanza inquinante nell'ambiente.

Nel 1986, a seguito dei fenomeni di contaminazione radioattiva provocata dall'evento di Chernobyl, si è originata un'intensa attività di ricerca a supporto della consulenza tecnica necessaria per i provvedimenti di emergenza.

Più recentemente, altri scenari di rischio sanitario hanno investito l'azione di accertamento e monitoraggio dell'Istituto. Nel 1998 l'ISS, coadiuvato da un comitato di esperti internazionali, ha coordinato un programma di sperimentazioni multicentriche a livello nazionale sul ruolo in campo oncologico dei medicinali impiegati nel Multitratamento Di Bella.

Nel 1999 l'episodio, registrato in Belgio, di contaminazione da xenobiotici in alcuni alimenti per uso umano e zootecnico ha visto l'intervento operativo dell'Istituto nell'elaborazione di linee guida per l'individuazione di rischi tossicologici reali nella produzione e distribuzione alimentare in Italia.

Nel 2001, in conseguenza dell'emergenza antrace e nell'ipotesi di un'immissione volontaria di spore nell'ambiente, l'Istituto ha dato corso allo sviluppo di un protocollo diagnostico per l'identificazione di questo microrganismo. Parallelamente è stata avviata una approfondita riflessione sulle tematiche della biosicurezza.

Nel 2005, la minaccia reale per una nuova pandemia influenzale rappresentata dalla diffusione e aggressività del virus influenzale H5N1 (influenza aviaria), che potrebbe essere una conseguenza di mutazioni o ricombinazioni fra questo virus aviario e uno umano stagionale. Contro questa possibile evenienza le uniche armi specifiche di contrasto sono costituite da farmaci antivirali e soprattutto un nuovo vaccino specificamente diretto contro l'emergere di un nuovo virus pandemico.

Per quanto attiene ai farmaci antivirali, l'ISS, anche in collaborazione con varie università, sta saggiando le attività antivirali di composti efficaci e poco costosi appartenenti alla famiglia delle clorochine nonché l'uso antinfluenzale di peptidi derivanti da anticorpi inibitori dell'emoagglutinina virale. I risultati preliminari di queste ricerche hanno già offerto dati incoraggianti. Mentre per quanto attiene al vaccino, l'ISS è parte di un progetto europeo che in prima linea sta costruendo un vaccino ottenuto esclusivamente su colture cellulari senza l'uso di uova embrionate di pollo (progetto FLUPAN).

L'ISS coordina anche la rete nazionale dei laboratori dell'influenza che, come centro di riferimento, assicura la rapidità e la qualità della diagnosi di virus influenzali nel nostro Paese, costituendo questo un caposaldo per la preparazione a un'eventuale pandemia.

Infine, nei mesi di luglio e agosto del 2007 le autorità sanitarie locali della provincia di Ravenna hanno osservato un insolito numero di casi febbrili che nei media venivano attribuiti a casi di febbre da pappataci. Le autorità sanitarie locali chiedevano allora l'intervento dell'Istituto che dimostrava che tali casi erano originati da un'epidemia di febbre Chikungunya, probabilmente trasmessa da *Aedes albopictus*, cioè la cosiddetta zanzara tigre. All'interno dell'ISS veniva organizzato un gruppo *ad hoc* di epidemiologi, virologi e parassitologi per seguire l'evoluzione dell'epidemia, assicurare il sostegno diagnostico e formativo e offrire specifica e continua consulenza alle autorità locali per il controllo dell'epidemia stessa. Tale gruppo ha contribuito ad elaborare sia strategie di intervento e linee guida per combattere la virosi Chikungunya e per il controllo del vettore che un protocollo operativo di interventi di

disinfestazione al fine di isolare e circoscrivere l'area dove si è verificato uno o più casi di febbre da Chikungunya virus.

Il 2008 è stato un anno cruciale per l'Istituto e per tutto il Paese. L'emergenza dei rifiuti in Campania ha attratto molta attenzione per cercare di risolvere un problema scottante da vari punti di vista da quello sanitario a quello ambientale, da quello politico a quello sociale. Gli sforzi congiunti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'ISS, della Regione Campania e di tutti gli altri attori coinvolti hanno portato all'elaborazione di un "Piano di intervento operativo sulla salute per l'emergenza rifiuti in Campania", nel quale sono state individuate tre principali linee di attività: i) la corretta informazione al pubblico su eventuali rischi per la salute derivanti dall'accumulo dei rifiuti e del loro smaltimento; ii) l'aggiornamento permanente degli operatori sanitari; iii) il monitoraggio di salute, ambiente e alimenti. Il problema dei rifiuti in Campania ha continuato ad avere una rilevanza di carattere nazionale che ha richiesto ancora interventi di carattere straordinario. Sono stati emessi pareri anche di natura tossicologica, effettuati sopralluoghi, svolte indagini analitiche e monitoraggi soprattutto per la ricerca di microinquinanti quali diossina e metalli pesanti e specifiche indagini epidemiologiche. Inoltre sono state condotte indagini per la ricerca di sostanze volatili in prossimità di discariche.

Nell'estate del 2008 si è vissuta anche l'emergenza provocata dall'insorgenza, nella Regione Emilia-Romagna e in Veneto, di alcuni casi umani di meningo-encefalite da *West Nile Virus* (WNV). Il WNV è stato isolato per la prima volta in Uganda, nel distretto del West Nile, da cui prende il nome, nel 1937. La circolazione del virus nell'ambito territoriale delle Regioni coinvolte è stata confermata dalla segnalazione di casi negli equidi e nei volatili; anche in questo caso l'Istituto ha messo a disposizione un team di ricercatori epidemiologi, virologi e parassitologi per le opportune indagini da condurre *in loco*.

Nel corso del 2012 si è fatto ancora fronte ad emergenze relative a focolai epidemici causati da WNV, che hanno richiesto attività di tipo diagnostico e di controllo, nonché la messa a punto di reti di sorveglianza eziologica.

Altrettanto importante, nell'ambito dell'attività di prevenzione e controllo, è stata la determinazione che ha portato all'istituzione dei Registri nazionali epidemiologici. I Registri nazionali sono strutture epidemiologiche che realizzano la raccolta, continua e completa, la registrazione, la conservazione e l'elaborazione dei dati relativi ai pazienti affetti da determinate patologie, identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di ricerca epidemiologica permette di conoscere l'incidenza della patologia, nonché le sue fluttuazioni nello spazio e nel tempo. I registri consentono di verificare l'efficienza, in termini di organizzazione e di funzionamento, sia dell'efficacia delle azioni di prevenzione intraprese sia delle scelte sanitarie effettuate. Si tratta di reti di sorveglianza di eccellenza, come quella del Centro Operativo AIDS (COA) che ogni anno segue l'andamento dell'infezione nel Paese disegnando una mappa della diffusione del virus in tutta Italia. Tra le più recenti reti epidemiologiche occorre citare il Registro della MCJ, in cui vengono segnalati tutti i casi della patologia presenti in Italia e dei relativi decessi, e quello delle malattie rare, che stima l'incidenza di patologie a bassa prevalenza e che ha di conseguenza una particolare valenza socio-sanitaria per la valutazione dei bisogni e dell'assistenza di queste patologie poco conosciute e quindi di difficile gestione.

Importanti studi epidemiologici esistono anche sui fattori di rischio ambientali con l'obiettivo della tutela della sicurezza dei lavoratori (studio sulla correlazione tra l'insorgenza di patologie oncologiche e esposizione all'amianto o a sorgenti elettromagnetiche).

Sono nate poi due importanti Carte del rischio, quella cardiovascolare e quella del rischio polmonare, per calcolare la possibilità di contrarre patologie cardiovascolari o respiratorie in dipendenza dagli stili di vita e dai fattori di rischio individuali.

Con l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga l'Istituto mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN 2002-2004 sulla promozione degli stili di vita salutari attraverso la diffusione di attività di controllo e di riduzione dei fattori di rischio.

In ottemperanza al mandato della Legge 40/2004 (art. n. 11 e 15) è stato avviato Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime. Esso svolge diverse attività: censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale; censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti; raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime; esegue studi di *follow up* a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute e il benessere.

Nel corso del 2012 l'Istituto ha partecipato a numerose "emergenze" sanitarie che hanno colpito il Paese, emettendo pareri e offrendo supporto tecnico-scientifico agli Enti territoriali. Tra tali emergenze si sono affrontate quelle relative al naufragio presso l'isola del Giglio della nave da crociera "Costa Concordia" e al caso dell'azienda siderurgica ILVA di Taranto, effettuando specifiche valutazioni di rischio igienico-sanitario.

Si è conclusa inoltre l'analisi dei risultati provenienti dallo studio CometeS condotto per valutare, attraverso la sorveglianza PASSI, gli effetti a distanza del terremoto all'Aquila del 2009 sulla salute della popolazione colpita e destinato a ricavare indicazioni per orientare meglio le politiche e i servizi sanitari e per migliorare le conoscenze su gli effetti dei disastri naturali che durano nel tempo.

In relazione alla richiesta di effettuare una valutazione del rischio connesso all'utilizzo delle sigarette elettroniche contenenti nicotina, in particolare sui minori, l'Istituto ha emesso un parere alla luce delle informazioni disponibili affermando che, ad oggi, gli studi sull'efficacia delle sigarette elettroniche contenenti nicotina utilizzate per la disassuefazione da fumo di tabacco non possono essere ritenuti conclusivi.

Anche nel corso del 2013 si è registrato un incremento di tutte le attività sia sul piano strettamente istituzionale che su quello della ricerca, partecipando a emergenze sanitarie emerse nel paese nel corso dell'anno, tra cui quella relativa alla cosiddetta "Terra dei Fuochi" (Napoli e Caserta) caratterizzata dalla presenza di roghi di rifiuti. Nel corso del 2013 è stato anche affrontato il problema della qualità delle acque reflue e sono stati svolti studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, ecc.) in varie aree italiane (Brescia, Porto Scuso, Taranto, Torino). Inoltre, nel 2013 l'ISS ha avuto l'incarico di svolgere un'indagine sull'impatto ambientale e sanitario del sistema MUOS (*Mobile User Objective System*) nel sito della Marina Militare USA presso il Comune di Niscemi (CL) e, a tale scopo, ha costituito un Gruppo di Lavoro interdipartimentale che ha agito in sinergia con altre istituzioni centrali (ISPRA) e locali (Arpa Sicilia).

Riguardo alla problematica della sigaretta elettronica e alla pericolosità dei liquidi di ricarica contenenti nicotina e alla conformità della loro classificazione ed etichettatura alle norme vigenti, è stata elaborata una Linea Guida sulla classificazione ed etichettatura per le attività di controllo.

A partire da gennaio 2013, attraverso i dati del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA), in Italia è stato osservato un aumento del numero di casi di epatite A rispetto allo stesso periodo degli anni precedenti. A partire dal mese di aprile è stato chiesto a tutti i referenti SEIEVA attivi sul territorio di chiedere informazioni sull'eventuale consumo di frutti di bosco a tutti i casi di epatite A che arrivassero alla loro osservazione. Per rafforzare la sorveglianza sui casi, avviare indagini epidemiologiche mirate a individuare i veicoli di infezione e la fonte primaria della contaminazione alimentare, il Ministero della

Salute ha attivato una *task force* coinvolgendo esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'IZS della Lombardia e dell'Emilia-Romagna, Centro di referenza nazionale dei rischi emergenti in sicurezza alimentare.

Nel corso del 2013 l'ISS ha affrontato le numerose problematiche emerse a seguito del parere negativo espresso dal Comitato Scientifico per la sperimentazione del Metodo Stamina, la cui presidenza era stata affidata al Presidente dell'ISS e il cui compito principale, stabilito dal DM 18 luglio 2013, era di valutare la affidabilità scientifica del metodo.

Attività di formazione

Accreditamento dell'Istituto come Provider del progetto ECM

Le attività dell'anno 2014 sono state caratterizzate dalle seguenti linee d'azione e relative attività.

A seguito della visita di *audit* condotta dall'Agenas in data 13 giugno 2014, l'ISS ha acquisito lo status di *Provider Standard* a far data dal 27 luglio 2014, per una durata di 48 mesi.

Le attività di formazione dell'anno 2014 sono state accreditate secondo le procedure richieste dal sistema ECM. È stata prodotta una relazione ufficiale di attività qui di seguito riassunta. Gli eventi ECM (corsi e convegni) dichiarati nel piano formativo 2014 sono stati 20, dei quali ne sono stati effettivamente svolti 14. Il totale degli eventi ECM, considerando i nuovi eventi aggiuntisi al piano formativo durante l'arco dell'anno 2014, è stato pari a 67 eventi di cui 8 di tipo congressuale.

I dati relativi al rilascio di crediti ECM agli aventi diritto sono descritti nelle seguenti tabelle:

PARTECIPANTI CUMULATIVI*		PARTECIPAZIONI DISTINTI*	
Numero	Tipo	Numero	Tipo
7566	partecipante	6538	partecipante
244	docente	147	docente
4	relatore	4	relatore

* Per *partecipanti cumulativi* si intende il totale degli iscritti ai vari eventi svolti; per *partecipanti distinti* si intende il numero di partecipanti netto, a prescindere dal numero di eventi cui hanno partecipato. Parimenti, nei *distinti* si rileva il numero totale netto di docenti e relatori.

Con il supporto di gestione in qualità dell'URE (SGQ a norma ISO 9001:2008), nell'anno 2014 i Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 84 corsi di formazione, con o senza crediti ECM, per un totale di 2.042 partecipanti. Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2014, sono state organizzate 40 manifestazioni con un'affluenza di circa 3.800 partecipanti. Nel mese di dicembre 2014 si è svolta, con valutazione positiva, la visita annuale di *audit* sull'SGQ dei Corsi e Convegni con la riconferma della certificazione ISO 9001:2008 anche per l'anno 2014-2015.

In relazione alla norma ISO, si segnala un prossimo aggiornamento alla norma ISO 9001:2015 e successiva applicazione.

Attività di formazione in collaborazione con Ministero della salute, Regioni, Aziende sanitarie, strutture ISS, Università e società scientifiche.

Ministero della Salute

È stato siglato un accordo di collaborazione tra il Ministero della salute (Direzione Generale del Personale, Organizzazione e Bilancio) e l'Istituto (Ufficio Relazioni Esterne) avente per

oggetto la progettazione e realizzazione di una serie di interventi formativi da realizzare nell'ambito della tematica di salute pubblica individuati tenuto conto sia del piano generale di formazione del triennio 2014-2016, sia dell'esito di una specifica rilevazione dei fabbisogni formativi da condurre come parte integrante della collaborazione.

Il progetto CCM "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'ISS costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione", approvato nel 2011, è stato attivato nel maggio 2012. Al progetto hanno aderito 13 Regioni e 1 Provincia Autonoma. Il progetto si è concluso nel 2014 con l'organizzazione di un convegno finale dove sono stati presentati i risultati ottenuti a una platea prevalentemente composta di Direttori dei Dipartimenti di Prevenzione di varie regioni italiane. In particolare sono stati presentati e discussi:

- strategie organizzative per erogare percorsi di formazione dell'ISS trasferibili alle strutture sanitarie territoriali per il tramite delle Regioni e valutabili negli effetti sulla base di indicatori sviluppati di concerto con le Regioni;
- strategie organizzative per promuovere la sostenibilità del confronto tra Regioni e ISS in ambito di formazione continua in sanità pubblica del personale dei servizi di prevenzione a livello territoriale e regionale;
- Due percorsi formativi attinenti alle attività di prevenzione delle strutture sanitarie dal titolo:
 - corso di formazione manageriale per l'esercizio delle funzioni di Direzione di Struttura Complessa del Dipartimento di Prevenzione/Sanità Pubblica in adempimento del DPR 484/97 orientato alla prevenzione;
 - percorso formativo orientato a valorizzare il ruolo di prevenzione tra i dipendenti del Dipartimento di Prevenzione.

Gli atti del convegno con tutti i risultati del Progetto sono in via di pubblicazione con una pubblicazione ISS dedicata (Rapporto ISTISAN).

Il Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria) ha attivato nel 2013 un contratto di servizio con l'ISS per una collaborazione all'interno del progetto EU SHIPSAN ACT, una *Joint-Action* della Commissione Europea dove il Ministero ha in carico il Work Package 3 sulla valutazione del progetto, comprese le azioni formative. L'EU SHIPSAN ACT ha per focus il controllo della diffusione di rischi biologici, chimici e radioattivi veicolati dalle navi nella regione europea e vi partecipano 23 paesi membri. Nel contratto di servizio è stato identificato un valutatore esterno di rinomata esperienza internazionale e un valutatore tra il personale esperto dell'URE. Tra le attività valutate nel corso del 2014 sono stati ricompresi i corsi di formazione per le autorità portuali e per il personale di bordo per l'attuazione delle procedure individuate nell'apposito Manuale *European Manual for Hygiene Standards and Communicable Diseases Surveillance on Passenger Ships*.

Nel 2014 sono stati pubblicati gli atti del Convegno organizzato con il Ministero della salute (Direzione Generale della Prevenzione) dal titolo "Lo stato dell'arte e le prospettive nella gestione dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) a un anno dalla Conferenza nazionale di consenso" allo scopo di valutare le ricadute a livello regionale e aziendale delle raccomandazioni emerse dalla suddetta conferenza tenutasi a Roma il 24 e 25 ottobre 2012. Tra le raccomandazioni sono comprese proposte di formazione che potrebbero essere organizzate dall'ISS a livello nazionale per le figure professionali impiegate nei Centri DCA.

Regione Piemonte

La Regione Piemonte con propria determina del 19 giugno 2013 ha istituito un corso di formazione denominato "Corso di formazione manageriale per l'esercizio delle funzioni di

direzione di Struttura Complessa” organizzato da ASL di Vercelli in collaborazione con il Centro di Eccellenza Interdipartimentale di Servizi per il Management Sanitario (CEIMS) dell’Università del Piemonte Orientale “A. Avogadro” e con l’ISS.

Il progetto formativo ha come obiettivo l’accrescimento e la qualificazione della professionalità sul piano manageriale e gestionale, degli operatori del servizio sanitario ai quali sono affidate, o potranno esserlo, responsabilità di direzione e coordinamento di strutture complesse. L’attività formativa consente ai partecipanti di acquisire le competenze utili a gestire e risolvere problemi organizzativi, economici e gestionali ed a conoscere ed utilizzare gli strumenti di valutazione degli esiti delle scelte intraprese anche in termini di qualità dei servizi erogati.

Nel corso del 2014 sono state completate due delle quattro edizioni previste e licenziati 60 partecipanti. Il personale ISS (URE) contribuisce con un proprio Responsabile scientifico, due coordinatori di modulo, facilitatori specializzati nel metodo *Problem-Based Learning*, tutor per le tesi e un valutatore per la commissione d’esame finale.

Regione Sardegna

L’URE è stato inserito come unità operativa nel progetto a finanziamento CCM – Ministero della salute dal titolo: “La vigilanza delle malattie croniche, la prevenzione delle complicanze e la gestione dei pazienti con dolore cronico nelle modalità organizzative della Casa della Salute (costruzione di un sistema informativo)”. Il responsabile scientifico dell’URE è membro del Comitato scientifico del progetto e contribuisce in particolare sugli aspetti di formazione degli operatori. Nel corso del 2014 ha avuto inizio la progettazione di un corso di formazione a distanza sull’informatizzazione del CdS (a cura del Gruppo FAD dell’URE) e la predisposizione del Convegno finale del progetto che si terrà in Istituto in data 24 aprile 2015. Sia il corso che il Convegno sono accreditati ECM a cura dell’ISS.

Regione Toscana

L’URE è stato inserito come unità operativa nel progetto a finanziamento CCM – Ministero della salute della Regione Toscana dal titolo: “La vigilanza delle malattie croniche, la prevenzione delle complicanze e la gestione dei pazienti con dolore cronico nelle modalità organizzative della Casa della Salute (costruzione di un sistema informativo)”. Il responsabile scientifico dell’URE è membro del Comitato scientifico del progetto e contribuisce in particolare sugli aspetti di formazione degli operatori. Durante l’anno 2013 si è prospettata l’organizzazione di un workshop in ISS per delineare i requisiti del sistema informativo delle case della salute e, a seguire, disegnare ed attuare un corso di formazione generalizzabile alle Regioni che hanno attivato strutture simili alla casa della salute. Workshop e corso sono programmati per l’anno 2014.

ASL di Carbonia

Nell’ambito dell’accordo di collaborazione tra ISS e ASL di Carbonia (Regione Sardegna), si è concluso il “Progetto di sviluppo delle competenze manageriali e progettuali per la tutela della salute pubblica nel Dipartimento di Prevenzione della ASL di Carbonia”. Il progetto, finalizzato a sviluppare competenze di progettazione, gestione e valutazione di interventi per la tutela della salute pubblica, ha previsto un percorso di formazione-azione con un primo incontro in plenaria con i partecipanti, un periodo di Formazione sul Campo (FSC) con sviluppo di progetti di intervento (*Project Work*) a cura di gruppi di lavoro costituiti durante la prima giornata residenziale e un incontro finale in plenaria, a distanza di sei mesi dal primo incontro, per la presentazione dei progetti sviluppati dai gruppi di lavoro. Il percorso formativo ha coinvolto tutti gli operatori del Dipartimento di Prevenzione della ASL ricompresi nelle Aree di Sanità Pubblica e Veterinaria, SIAN e SPRESAL, per un totale di 70 unità. Il progetto ha consentito di focalizzare l’attenzione sugli aspetti del Piano Nazionale della Prevenzione miranti

a migliorare la componente di costo-efficacia dell'organizzazione, sul modello di gestione adottato dal Piano Regionale della Prevenzione, sullo sviluppo di un metodo di programmazione partecipata per contrastare il lavoro "a compartimenti stagni" e che, al contrario, si è incentrata su un modello a rete con una cabina di regia per assicurare una conduzione integrata e coerente dei progetti atta a valorizzare le funzioni di promozione della salute.

FADOI

All'interno dell'accordo di collaborazione tra ISS e Fondazione FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti) che ha previsto la realizzazione di due corsi *e-learning*, è stata conclusa la sperimentazione diretta a facilitare i docenti nella fase di preparazione di materiali appropriati al contesto didattico del PBL in Moodle. I docenti hanno così lavorato a distanza, usando gli strumenti messi a disposizione dalla piattaforma utilizzata per l'erogazione dei corsi stessi.

L'erogazione dei corsi, conclusa il 23 marzo 2014, ha visto un'offerta formativa a pagamento per l'importo di 80€ ciascuno, volta al recupero di parte dei costi sostenuti per la preparazione dei materiali, gestione della piattaforma e facilitazione del processo formativo. Il numero di iscritti è stato di 80 partecipanti, di questi l'82% ha concluso positivamente il percorso formativo con un punteggio medio complessivo di 85/100.

Nello specifico, il punteggio medio delle proposte di soluzione è stato di 87/100. Il punteggio medio dei test finali ha raggiunto 83/100.

I questionari di gradimento hanno mostrato un elevato apprezzamento dei corsi, sia dal punto di vista contenutistico, sia metodologico. In particolare, nelle domande aperte, è stata valutata molto positivamente l'acquisizione di capacità di *case management*, di gestione dei rapporti con il territorio, l'interazione con i tutor e, aspetto ritenuto innovativo, il poter ricoprire un ruolo attivo nella propria formazione, proponendo la propria prospettiva attraverso la soluzione del problema.

LIUC

La collaborazione già decennale con la Libera Università Carlo Cattaneo di Castellanza (LIUC) ha portato all'identificazione, nel X accordo, di una nuova collaborazione per la realizzazione di un nuovo percorso Master universitario di II livello: "Gestione delle Aggregazioni Funzionali Territoriali e Unità complesse di cure primarie" in collaborazione anche con la SIFMED (Scuola Italiana di Ricerca e Formazione in Medicina di Famiglia) in fase di pianificazione. Per questa attività di collaborazione l'ISS percepisce dalla LIUC un contributo finanziario derivato dalle quote di iscrizione.

Università La Sapienza

È proseguita la collaborazione con l'Università "Sapienza" di Roma (Facoltà di Medicina e Psicologia) per la gestione delle attività di tirocinio e stage. I percorsi di ospitalità presso l'ISS offrono la possibilità ai neolaureati di intraprendere un percorso di crescita professionale - di durata variabile in base al tipo di laurea posseduta - nella gestione degli aspetti sia organizzativi (es. coordinamento dei processi) che economici (efficienza e ottimizzazione) delle pratiche socio sanitarie, sia nel contesto nazionale che in quello internazionale.

Nel corso del 2014 è stato organizzato il "V seminario sulle esperienze del dottorato di ricerca in scienze di sanità pubblica e microbiologia e del dottorato di ricerca in scienze infettivologiche, microbiologiche e di sanità pubblica", nell'ambito della collaborazione esistente tra l'Università "Sapienza" e l'Istituto.

L'evento ha visto la presenza di oltre ottanta partecipanti. È stato organizzato con l'attiva collaborazione dei dottorandi del triennio e si è incentrato sul tema dei determinanti di salute, ponendo in rilievo nuovi percorsi di Salute Pubblica.

Sono state presentate le nuove linee di ricerca dei dottorandi in ingresso del 2013/2014, i partecipanti del dottorato del secondo anno hanno presentato poster e risposto a domande del pubblico, diviso in gruppi, sullo stato di avanzamento dei rispettivi studi; mentre i dottorandi del III anno, in prossimità della conclusione dei rispettivi percorsi formativi, hanno presentato lo stato di avanzamento delle rispettive linee di ricerca nelle due aree: microbiologico-chimica e di salute pubblica.

Università della Tuscia

Nel corso del secondo semestre 2014 la collaborazione con l'Università della Tuscia (Dipartimento di scienze e tecnologie per l'Agricoltura, le Foreste, la Natura e l'Energia, DAFNE) si è svolta nell'ambito della formazione di dottorandi presso l'ISS e delle attività del Collegio dei Docenti del corso di dottorato di ricerca in Scienze delle produzioni animali e vegetali.

Università del Molise

Nel corso del secondo semestre 2014 la collaborazione con l'Università del Molise (Dipartimento di scienze e tecnologie per l'Agricoltura, le Foreste, la Natura e l'Energia, DAFNE) si è svolta nell'ambito della formazione di dottorandi presso l'ISS e delle attività del Collegio dei Docenti del corso di dottorato di ricerca in biotecnologie alimentari.

SELS (Servizio di e-Learning per la Salute)

In base all'esperienza maturata e grazie allo sviluppo delle nuove tecnologie, l'URE ha attivato un Servizio di *e-learning* per concretizzare un modello di formazione continua in grado di realizzare una copertura territoriale completa ancorché virtuale, utilizzando al meglio la tecnologia e le capacità tecniche e scientifiche reperite attraverso il ricorso alle risorse innanzitutto interne e a quelle del Sistema Sanitario del Paese, a partire dalla definizione dei bisogni formativi, facendo in particolare ricorso ai punti di snodo regionali fino a considerare i piani delocalizzati aziendali.

In tale contesto si è dato inizio a una serie di incontri con diversi gruppi di formatori dell'Istituto per presentare le modalità di produzione di eventi formativi in FAD, finalizzati alla progettazione ed alla realizzazione di moduli didattici strutturati con metodologia formativa in grado di supportare lo sviluppo di competenze tecnico professionali (obiettivi individuali), di competenze organizzativo gestionali (obiettivi di sistema) e di competenze comunicativo relazionali (obiettivi di processo) utili allo svolgimento del ruolo professionale (Dossier formativo) dei singoli fruitori e, al contempo, il conseguimento degli obiettivi dei piani sanitari aziendali e regionali confluenti nel PSN. I corsi FAD possono originare da eventi formativi già realizzati in forma residenziale, o da apposite analisi di fabbisogno. È stata inoltre proposta la sperimentazione di eventi formativi a distanza per il coinvolgimento dei cittadini su tematiche inerenti la promozione della salute.

Incontri sulle modalità di produzione di eventi formativi in FAD, 2014

Mese	N° Partecipanti	Tema dell'incontro
Luglio	29	Esperienze realizzate e possibilità di sviluppo
Settembre	23	Analisi dei bisogni formativi e progettazione
Ottobre	18	L'erogazione di un corso
Novembre	18	Il monitoraggio e la valutazione

Il lavoro sviluppato in FAD a partire dal 2004 ha portato alla presentazione dei risultati conseguiti al Forum ECM 2014 con la presentazione dal titolo: "Educazione Continua in Medicina - La formazione a distanza in salute pubblica: esperienze e prospettive all'ISS" e alla pubblicazione di diversi articoli divulgativi e scientifici, in particolare sulla validità della metodologia formativa utilizzata dall'ISS.

È stato presentato il progetto per lo sviluppo organico di un Servizio per l'*e-learning* dell'Istituto.

Sono stati realizzati tre eventi formativi FAD in collaborazione con altrettanti altri centri e/o Dipartimenti dell'Istituto qui di seguito descritti.

Terapie educative del sovrappeso e dell'obesità in età evolutiva (15 aprile-15 dicembre 2014).

Organizzato dal Dipartimento del Farmaco, Reparto Farmacodipendenza Tossicodipendenza e Doping e URE.

Il corso di aggiornamento, inserito nell'ambito di iniziative rivolte alla realizzazione di progetti aventi l'obiettivo di sostenere la salute e il benessere dei giovani, ha previsto l'aggiornamento attraverso la formazione a distanza del personale sanitario che si occupa di diagnosi e terapia del sovrappeso in età evolutiva.

Il corso a bassa interazione è stato strutturato in tre unità, ciascuna di 16 ore con rilascio di 16 crediti ECM. Il metodo didattico si è ispirato all'apprendimento per problemi (*Problem-Based Learning*, PBL) e si è avvalso di presentazioni di esperti e di materiali di lettura per approfondire le tematiche oggetto del corso. Il Corso ha inteso formare professionisti sanitari esperti in tematiche inerenti la prevenzione dell'obesità in età evolutiva ed ha avuto i seguenti destinatari: Medici chirurghi (per le specifiche discipline accreditate), Educatori Professionali, Psicologi, Infermieri, Infermieri Pediatrici, Terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, Fisioterapisti, Dietisti, Biologi, Assistenti Sanitari e Terapisti Occupazionali per un numero complessivo di oltre 6000 partecipanti. Il numero di partecipanti che hanno conseguito crediti ECM, avendo superato le prove di valutazione previste, è stato di 4171 utenti.

Scenari di sistemi integrati: la promozione della salute e la gestione delle patologie croniche in età adulta (18 giugno - 18 dicembre 2014).

Organizzato dal CNESPS e URE, nel contesto dell'accordo di collaborazione ISS/Ministero della Salute "Sistema per l'integrazione delle cure e dell'assistenza per le persone con malattie croniche". Il corso, strutturato in una unità formativa di 16 ore (rilascio di 16 crediti ECM). Le risorse rese disponibili ai partecipanti hanno compreso una bacheca news per l'aggiornamento sulle comunicazioni generali relative all'erogazione del corso, la guida al partecipante, la guida alla piattaforma. Il metodo didattico si è ispirato all'apprendimento per problemi (*Problem-Based Learning*, PBL) e si è avvalso di presentazioni di esperti e di materiali di lettura per approfondire le tematiche oggetto del corso. Il percorso formativo a distanza, inserito nell'ambito delle iniziative del Sistema IGEA, si è posto come obiettivo la creazione di una cultura diffusa e la promozione di atteggiamenti favorevoli la salute e la gestione integrata della cronicità, prevedendo che al termine del corso i partecipanti fossero in grado di promuovere conoscenza e consapevolezza sui modelli di gestione della cronicità basati su prove di efficacia e centrati sulla persona e di creare una cultura diffusa e un linguaggio comune sulla gestione della cronicità. Il corso, destinato a tutte le figure professionali, ha visto un numero complessivo di 2403 iscritti. Il numero di partecipanti che ha conseguito crediti ECM, avendo superato le prove di valutazione previste, è stato di 1544 utenti.

Utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l'ormone della crescita al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (16 novembre 2014 - 16 luglio 2015).

Organizzato dal Dipartimento di BCN e URE nel contesto del Progetto/Convenzione "Il Registro Informatizzato del trattamento con Ormone della Crescita: uno strumento innovativo per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva".

Obiettivo del progetto è di implementare l'adesione e l'uso del Registro Informatizzato del trattamento con GH, attraverso il sostegno delle attività delle Commissioni regionali e di favorire l'inserimento dei dati richiesti dalla normativa vigente che regola la prescrizione di tale

terapia, anche riguardo la casistica preesistente l'attivazione del registro web. Il corso a media interazione, strutturato in tre unità formative di 16 ore ha previsto il rilascio di 24 crediti ECM. Le risorse rese disponibili ai partecipanti hanno compreso una bacheca news per l'aggiornamento sulle comunicazioni generali relative all'erogazione del corso, la guida al partecipante, la guida alla piattaforma. Il metodo didattico è stato basato su interazioni tra partecipanti e tutor, esercitazioni pratiche, simulazioni. L'evento formativo ha previsto che al termine del corso i partecipanti fossero in grado di utilizzare correttamente l'applicativo web del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormonone della Crescita comprendendone criticità e vantaggi. Il corso, destinato alle sole figure professionali attualmente abilitate a prescrivere il GH, prevede un numero massimo di 500 partecipanti.

Di concerto con i ricercatori di diverse strutture ISS, per l'anno 2015 sono stati proposti i percorsi formativi FAD descritti nella seguente tabella.

Titolo del corso	Attivato	ECM	Dip/Cen	Finanziatore
Lo Screening Neonatale Esteso	Sì	Sì	URE	CCM – MdS
Evoluzione prospettica dei sistemi informativi e informatici a supporto delle case della salute	Sì	Sì	CNMR	CCM – MdS
DCA: diagnosi precoce e appropriatezza delle cure	Sì	Sì	F- FTeD	MdS
Violenza di genere	Valutazione	Sì	MIPI	MdS
Sicurezza sul lavoro	Valutazione	Sì	SPeP	Reg. Sardegna
La contraffazione in ambito sanitario	Valutazione	Sì	F – QFC	MdS
Sicurezza alimentare	-	Sì	SPVSA	MdS
Valutazione del rischio ambientale	Valutazione	Sì	SPVSA	
Antibioticoresistenza	Valutazione	Sì	SPVSA	
Ricerca in rete	-	Sì	SIDBAE	ISS
Fertilità oncologica	-	Sì	CNESP	
Safety food	-	Sì	SPVSA	FAO
La ricerca dell'informazione biomedica di qualità	Valutazione	Sì	SIDBAE	ISS
Olii essenziali per la salute dell'uomo e la salvaguardia dell'ambiente	-	Sì	MIPI	SIROE
Esposizione ad alcool e pericoli per la salute della donna.	-	Sì	CNSC	ISS
Corso di aggiornamento in BPL. Buone pratiche di laboratorio	-	Sì	CNSC	ISS

Attività di formazione a livello internazionale

Continuano le attività di ricerca e formazione attraverso il Laboratorio Congiunto “1 Billion” costituito con l'Università di Harvard attraverso il Program on Refugee Trauma, per quanto concerne l'impatto di breve e medio termine sui profili di mortalità e di morbosità diretti e indotti delle popolazioni e delle comunità colpite da catastrofi e disastri naturali o generati dall'uomo.

Sulla base dell'accordo sottoscritto con la St. John's University di New York è proseguita la collaborazione nell'ambito del Master *Global Development and Social Justice* che prevede la formazione biennale post-laurea di studenti provenienti da Paesi in transizione e in via di sviluppo.

È stato esteso il supporto di esperti ISS alla commissione di valutazione del MAE per i Progetti tecnico-scientifici nell'ambito degli Accordi bilaterali tra Italia ed Israele e assicurata la partecipazione di esperti ISS ai tavoli di lavoro convocati dal MAE durante l'anno 2014.

Sono state avviate azioni importanti nell'ambito del laboratorio congiunto PENTA sottoscritto da ISS e Università Ben Gurion del Negev con il supporto del MAE (durata iniziale di cinque anni con termine al 2017). Il laboratorio congiunto mira a costruire un partenariato su base bilaterale e multilaterale per la promozione della sicurezza globale ed affrontare congiuntamente i rischi potenziali per la salute nell'area del Mediterraneo. L'iniziativa presentata al MAE per l'ottenimento di finanziamento si prefigge di generare uno *spin-off* esteso ai paesi afferenti all'area mediterranea. Le attività prevedono scambi di ricercatori, costituzione di programmi congiunti di formazione e uso di strumenti ICT (ad esempio, simulatori, gestione a distanza e l'apprendimento a distanza, telemedicina, telerilevamento e tecnologie digitali) per garantire il massimo risultato in termini di sostenibilità e di accessibilità alle aree limitrofe e confinanti alla UE.

Sempre con lo stato di Israele sottoscritto proseguono i due accordi sottoscrizione sottoscritti con il MATIMOP (per la promozione industriale) e con la *Hebrew University* per lo sviluppo di azioni congiunte di ricerca e formazione e relativa erogazione di Borse di studio post-doc (finanziate dal MAE) nel settore delle basi molecolari delle malattie umane.

Relativamente al Progetto *Health Governance Unit*, finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, nel corso del 2014 si è replicato il corso in *Health Governance* per il personale dei servizi sanitari del Direttorato di Alessandria, che hanno manifestato interesse a completare la propria formazione manageriale. Il corso è stato replicato dalla *Health Governance Unit* con la selezione di ulteriore personale e nelle identiche modalità didattiche (*Problem-Based Learning*). Sono stati inoltre svolte attività formative su tematiche specifiche dal personale dell'HGU nell'ambito del progetto: *clinical governance, institutional governance, qualità dei servizi sanitari*.

Strutture per la formazione in ISS e in URE

La piattaforma www.eduiss.it *open source* in uso dal 2005, Moodle, è stata fruita nell'ultimo triennio in modo esponenziale ed ha già raggiunto oltre 12.000 destinatari, che costituiscono un bacino di utenza preferenziale per i corsi FAD dell'ISS. Gli iscritti in piattaforma, infatti, ricevono in automatico le news, come l'avvio di nuovi corsi o gli aggiornamenti tecnici.

La piattaforma ospitata su server esterni all'ISS, che garantiscono assistenza h24, sicurezza, aggiornamenti e *backup* quotidiano è basata sui principi del costruttivismo e offre strumenti idonei alla realizzazione di corsi FAD ispirati ai principi di formazione incentrata sul partecipante come il PBL. Nel 2011 è stata realizzata la migrazione dalla versione 1.9 di Moodle alla 2.2, che ha determinato un netto avanzamento rispetto alla fruibilità e disponibilità di risorse didattiche. In questo momento è in uso la versione 2.7, ovvero la più recente versione stabile di Moodle.

Negli anni, inoltre, sono stati sviluppati strumenti specifici che hanno permesso il miglioramento della gestione degli iscritti e delle attività formative, come ad esempio con il modulo di iscrizione comprendente tutti i campi previsti per l'erogazione dei crediti ECM e funzionali a una successiva analisi dei dati, un plug-in che permette l'iscrizione ai corsi sulla base di diversi parametri, la possibilità di erogare direttamente in piattaforma l'attestato ECM. La reportistica generata dalla piattaforma, sempre a seguito di precise personalizzazioni, risponde pienamente a quanto necessario ai fini della rendicontazione Agenas e dell'analisi dei risultati.

È allo studio il nuovo tema responsive per facilitare la fruizione tramite dispositivi mobili e si sta valutando la possibilità di fruizione della piattaforma www.eduiss.it anche per facilitare e automatizzare la gestione degli eventi formativi residenziali.

Nel corso dell'anno 2014 sono stati svolti i seguenti lavori di ammodernamento delle aule:

- Aula Pocchiari:
 - realizzazione di un nuovo impianto audio/video tramite l'utilizzo di nuovi cavi cat.5 e 6, installazione dei nuovi scaler ed extender audio/video VGA/HDMI, capaci di supportare segnali ad alta definizione attraverso l'utilizzo di una nuova matrice HDMI 8x8, installazione di n.3 nuovi monitor 21" di preview in regia, per la visualizzazione dei segnali video CV, VGA e HDMI, nel podio del leggio palco relatori è stato installato e adattato un nuovo monitor 21".
 - Installazione n.6 nuovi microfoni a stelo lungo completi di base e antilarsen sul palco relatori, in sostituzione dei 3 vecchi microfoni precedenti.
 - Installazione di n.6 nuovi diffusori audio a colonna, e dei relativi n.3 nuovi finali di potenza da 150Watt, in sostituzione dei precedenti.
 - Installazione di un nuovo mixer da banco 24 canali e dotato di 6 aux, (sostituzione resa necessaria vista la mancanza di altre uscite audio sul mixer precedente).
 - Installazione presso l'uscita posteriore dell'aula lato regia, di scatole a parete con connessioni provenienti dalla regia, VGA/CV, e rispettivi segnali audio di input e output provenienti dal mixer audio, a disposizione per una postazione di lavoro dedicata ai service esterni.
 - Installazione nella regia di un nuovo registratore audio digitale da rack, in sostituzione della vecchia piastra tape, che permette la registrazione audio degli eventi su pen-drive e schede di memoria SD.
 - Rinnovo del rivestimento in moquette della pedana palco relatori.
- Aula Rossi:
 - Sostituzione del proiettore Panasonic non più funzionante con un nuovo proiettore da soffitto EPSON EB-6350 ad alta luminosità, 3LCD, contrasto 5000:1 e 7000 ansi Lumen.

Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica

L'ISS ha raggiunto, nell'ambito delle sue strutture tecnico-scientifiche, livelli di eccellenza in molti settori.

La sua tradizione nel combinare l'eccellenza nella ricerca e il servizio prestato in molteplici forme allo Stato, alle Regioni, alle ASL e agli altri enti locali ha permesso di rafforzare le competenze scientifiche grazie ad applicazioni sul campo.

È di notevole rilevanza osservare quanto il suddetto patrimonio di conoscenze scientifiche e di competenze operative rappresenti un ingente valore per la collettività, che ne fruisce sia attraverso la valorizzazione dei risultati derivanti dalla ricerca scientifica, che dalla loro diretta applicazione ai diversi campi della medicina clinica o preventiva.

Pertanto, l'ISS ha avviato e sostenuto una proficua attività di valorizzazione dei risultati di ricerca, che ha portato alla creazione di un nutrito portafoglio di proprietà brevettali e a una vivace attività di partnership e collaborazioni con istituzioni e società nazionali e internazionali, attivi nel settore della salute.

Proprietà intellettuale

Il portafoglio delle proprietà intellettuali dell'Istituto, al 31 dicembre 2014, risulta essere composto da 71 famiglie di brevetti, per un totale di 490 domande di brevetto a livello nazionale e internazionale; di queste, ben 42 sono in cotitolarità con altri enti di ricerca o società, a testimonianza dell'intensa attività di collaborazione scientifica dell'ente a livello internazionale. In particolare, con la George Mason University (GMU), Maryland, USA, l'ISS ha in cotitolarità ben 25 famiglie di brevetti.

Molte domande di brevetto sono state concesse o sono in fase d'internazionalizzazione attiva nei più importanti mercati internazionali.

Si descrivono, di seguito, le citate famiglie di brevetto suddivise per aree di applicazione.

Nuovi usi di farmaci/prodotti già in commercio

- Uso di inibitori della pompa protonica in oncologia; uno studio di fase I/II in pazienti affetti da melanoma e un secondo studio di fase I/II in pazienti affetti da osteosarcoma sono stati completati con buoni risultati; ulteriori studi clinici per il tumore alla mammella e allo stomaco con nuove combinazioni comprendenti l'uso di inibitori della pompa protonica sono stati completati e sono in corso, rispettivamente.
- Uso degli inibitori della trascrittasi inversa in oncologia; uno studio di fase II in pazienti affetti da tumore alla prostata ha fatto registrare sorprendenti risultati positivi; ulteriori studi di fase I/II per il tumore del pancreas, la sindrome mielosplastica e il linfoma negli anziani sono in corso di svolgimento.
- Uso del fattore di crescita delle cellule staminali quale co-trattamento protettivo contro gli effetti nocivi del trattamento con chemioterapici.
- Uso della tossina batterica attivante RHO Gtpasi come medicamento mediante somministrazione oculare o nasale.

Tecnologie per malattie infettive

- Una nuova classe di prodotti biofarmaceutici (proteine, peptidi, e monoclonali) con forte attività antivirale, antimicrobica e antifungina.
- Una serie di brevetti e domande di brevetto per vaccini specifici per le infezioni da *Candida Albicans* e altri patogeni fungini d'interesse per la salute della donna e per soggetti immunodepressi. Nel corso del 2014, l'Istituto ha intrapreso una collaborazione con NovaDigm (concessionaria di una licenza ISS e proprietaria di un brevetto attinente la materia de qua) per consolidare i risultati positivi di sicurezza e immunogenicità ottenuti contro la proteina SAP 2 di *Candida Albicans* in donne affette da infezioni vaginali, refrattarie al trattamento con i farmaci antifungini sinora utilizzati.
- Una nuova classe di piccole molecole sintetiche con forte attività antifungina.

Tecnologie fisico-chimiche

- Nel 2014 è stato brevettato un ritrovato, relativo ad una nuova classe di molecole chirali cicliche a base di tiofene, nato dal progetto finanziato dalla Fondazione Cariplo nell'ambito del Bando nuovi materiali 2011.

Tecnologie oncologiche

- Biomarker per uso diagnostico e terapeutico, molti a titolarità congiunta con prestigiose istituzioni di ricerca pubblica statunitensi, quali gli NIH e la GMU, e coprenti nuovi biomarker per il melanoma, diabete, carcinoma del colon, mammella, prostata e polmone.

- Cellule staminali tumorali per uso diagnostico, screening farmaceutico e target terapeutico per vari tumori tra cui carcinoma del colon, del polmone e diversi tumori del sangue.
- Terapie basate sull'uso di microRNA e di inibitori di RNA per uso oncologico e ematologico.
- Monoclonali per l'imaging diagnostico e l'uso terapeutico per vari tipi di tumori solidi, oggetto di una recente licenza ad una biotech italiana.
- Combinazione di differenti e di interferoni di tipo I, che offre nuove strategie terapeutiche per il trattamento di tumori ematologici e solidi da utilizzare negli stadi precoci della malattia, e che pone le basi per ridurre drasticamente gli effetti tossici associati alle alte dosi dei suddetti farmaci.
- Ceppi attenuati di salmonella enterica per l'uso nel trattamento del cancro.

Tecnologie vaccinali

Nel corso del 2014 è continuata l'attività di gestione e mantenimento di:

- brevetti basati sulla proteina Tat (Trans-Activator of Transcription) per la ricerca contro l'HIV:
 - Use of biologically active HIV-1 TAT, fragments or derivatives thereof, to target and/or to activate antigen-presenting cells, and/or to deliver cargo molecules for preventive or therapeutic vaccination and/or to treat other diseases;
 - Tat di HIV-1 o suoi derivati, da soli od in combinazione, a scopo vaccinale, profilattico e terapeutico, contro l'AIDS, i tumori e le sindromi associate;
 - Novel TAT complexes and vaccines comprising them;
 - Industrial process for the production of the biologically active Tat protein (in contitolarità con l'Università di Urbino).
- brevetti e domande di brevetti per l'uso di interferone per vaccini antitumorali e la rapida generazione di cellule dendritiche altamente attive;
- domanda di brevetto per la terapia del cancro alla cervice basata su protocolli terapeutici con immunoterapia combinata con chemioterapia;
- brevetti e domande di brevetto per sostanze adiuvanti per vaccini e vettori adenovirali.

Terapie innovative del trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti

Nel corso del 2014 è, inoltre, continuata la ricerca e il mantenimento delle domande di brevetto internazionali che rivendicano l'uso di combinazioni di terapie innovative per il trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti.

Biomarker diagnostici, prognostici e teranostici; terapie personalizzate

È proseguita anche l'attività di collaborazione sulla gestione dei 25 brevetti in contitolarità con la GMU (nati da un progetto sull'oncoproteomica), e che hanno per oggetto nuovi bio-indicatori tumorali per gran parte dei tumori più importanti e nuovi protocolli di terapia personalizzata basata sull'inibizione di pathway.

Molti dei brevetti sono stati concessi in licenza a due spin-off della GMU (*Ceres Nanosciences* e *Theranostics Health*) che li stanno industrializzando e dalle quali l'Istituto riceve annualmente delle royalty.

Tecnologie biomedicali

- Dispositivo per il controllo automatico in-line su tutta la filiera produttiva (dalla stalla alla confezione) della qualità del latte (basato su brevetto ISS).
- Dispositivo per la rivelazione di piccoli tumori nella diagnosi del cancro della mammella mediante imaging molecular con radionuclidi sviluppato in ISS.

- Dispositivo robotizzato per controllo visuale al microscopio di colture di cellule e tessuti, che consente l'osservazione remota, senza dover estrarre per la manipolazione il campione dalla camera di incubazione.

Attività internazionali

Le attività che hanno caratterizzato l'anno 2014 si sono svolte nel quadro delle collaborazioni tecnico-scientifiche con Paesi in transizione, in via di sviluppo e industrializzati. Pur continuando i progetti intrapresi precedentemente, si è incominciato ad esplorare potenziali collaborazioni nel settore di tecnologie altamente specializzate per la gestione dei servizi sanitari con particolare riguardo a tematiche di interesse globale: dal controllo della trasmissione e diffusione di patologie infettive endemiche ed emergenti allo sviluppo e sperimentazione di percorsi di formazione a distanza e mista ad alta interattività (formazione andragogica) e la formazione di alta specializzazione manageriale destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica. Sono state condotte missioni in loco per promuovere lo sviluppo di collaborazioni su queste tematiche con i Paesi membri dell'UE, dell'area del mediterraneo, dei Balcani e dell'Europa dell'Est riconoscendo e valorizzando il ruolo di snodo culturale, scientifico ed economico che l'Italia riveste tra i Paesi dell'Europa del Nord e i Paesi del Sud e dell'Est. Si è continuato, come di consueto, la partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione con i Paesi ritenuti prioritari come pure la partecipazione ai tavoli di lavoro attivati del MAE per attività relative a collaborazioni internazionali. Sono state organizzate, anche in diretta collaborazione con il Ministero della Salute, visite di delegazioni estere.

Progetti di cooperazione con Paesi in transizione e Paesi in via di sviluppo

- Relativamente al Progetto Health Governance Unit, finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, per la costituzione di unità di supporto al processo di riforma sanitaria in Egitto e la costruzione di un laboratorio di biosicurezza di 3° livello presso il Medical Research Institute (MRI) dell'Università di Alessandria, sono continuate le attività programmate con il supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso il MRI una struttura di laboratorio altamente specializzata e di formare personale in grado di sostenere il Ministero della Salute e della Popolazione egiziano ed il Governatorato di Alessandria nell'opera di monitoraggio ed attuazione delle politiche sanitarie. Nel corso del 2014 si è completato il corso in Health Governance per il personale selezionato della Health Governance Unit. Il corso è stato replicato dalla Health Governance Unit con la selezione di ulteriore personale e nelle identiche modalità didattiche (Problem-Based Learning).
- Relativamente al Programma EUROsociAL II le attività dell'URE si sono concentrate sull'assistenza tecnica per il monitoraggio delle disuguaglianze in salute a livello regionale, assumendo il sistema elaborato dal Ministero della Salute dell'Uruguay come base di partenza per lo sviluppo di un sistema di monitoraggio delle disuguaglianze in salute a carattere regionale e valenza internazionale. L'assistenza tecnica fornita al Ministero della Salute dell'Uruguay ha consentito la realizzazione di uno studio descrittivo del sistema informativo e della qualità dei dati raccolti per la misurazione delle disuguaglianze di salute nel Paese. Si è organizzato e condotto un incontro regionale con i Paesi partecipanti a EUROsociAL in cui si sono affrontate le tematiche relative alle disuguaglianze di salute nei rispettivi Paesi e alle iniziative da intraprendere per contrastarle.

- Si è svolta attività di knowledge and technology transfer e managerial training and research on food safety systems in emerging and developing food producing areas con particolare riguardo ai paesi dell’Africa sub-Sahariana e al Vietnam e all’attività di networking nord-sud, sud-sud della rete Nutrition & food safety and wholesomeness. Prevention, education and research network (NOODLES).

Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati e in transizione

Il Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria) ha attivato nel 2013 un contratto di servizio con l’ISS per una collaborazione all’interno del progetto EU SHIPSAN ACT, una *Joint-Action* della Commissione Europea dove il Ministero ha in carico il Work Package 3 sulla valutazione del progetto, comprese le azioni formative. L’EU SHIPSAN ACT ha per focus il controllo della diffusione di rischi biologici, chimici e radioattivi veicolati dalle navi nella regione europea e vi partecipano 23 paesi membri. Nel contratto di servizio è stato identificato un valutatore esterno di rinomata esperienza internazionale e un valutatore tra il personale esperto dell’URE. Tra le attività valutate nel corso del 2014 sono ricompresi i corsi di formazione per le autorità portuali e per il personale di bordo per l’attuazione delle procedure individuate nell’apposito Manuale *European Manual for Hygiene Standards and Communicable Diseases Surveillance on Passenger Ships*. Il personale ISS ha partecipato attivamente alla Assemblea Generale della *Joint Action* tenutasi in Lussemburgo nell’ottobre 2014: sono stati presentati i risultati delle attività di valutazione e contribuito alle delibere assembleari per l’ottimale avanzamento e implementazione della JA.

Nel secondo semestre 2014 è partita la partecipazione al programma europeo di cooperazione scientifica transnazionale denominato COST (*European Co-operation in Science and Technology*). In particolare, si partecipa a due working group (*NEOH framework application* e *Stakeholder engagement, dissemination and policy*) della COST Action Network for the evaluation of One health (NEOH) e ad un working group (*Systems-level Welfare Technologies*) della COST Action *Dairycare*.

Il networking scientifico in ambito europeo ha inoltre prodotto:

- L’approvazione della proposta di COST Action Network on technology-critical elements - from environmental processes to human health threats (NOTICE) alla quale si parteciperà come membro del comitato di gestione;
- La partecipazione in seno al Comitato scientifico internazionale per la organizzazione del Congresso internazionale Food and Biosystems Engineering (I.C. FaBE) che si terrà in Grecia nel maggio 2015.

È stata attuata la seconda fase per la registrazione in Europa del brevetto italiano dell’ISS denominato BEST, nonché la internazionalizzazione della già premiata (Start Cup CNR-II Sole24Ore 2011) idea di *spin-off* dell’ISS denominata Milknet in collaborazione con esperti di trasferimento tecnologico ed economisti della Università Bocconi.

Sono proseguite le attività di studio al progetto di particolare rilevanza scientifica sulla valutazione dell’impatto delle nuove tecnologie formative sui profili di competenza del personale medico in collaborazione con l’Università McGill di Montreal (Quebec, Canada). In particolare si è continuato a sostenere studi di settore per la sperimentazione in modalità FAD (o mista) di metodologie didattiche innovative di tipo induttivo (come ad es. PBL/PBeL) sulla base di quanto fin qui prodotto dalle due istituzioni.

Continuano le attività di ricerca e formazione attraverso il Laboratorio Congiunto “1 Billion” costituito con l’Università di Harvard attraverso il Program on Refugee Trauma, per quanto concerne l’impatto di breve e medio termine sui profili di mortalità e di morbosità diretti e indiretti delle popolazioni e delle comunità colpite da catastrofi e disastri naturali o generati dall’uomo.

Sulla base dell'accordo sottoscritto con la *St. John's University* di New York è proseguita la collaborazione nell'ambito del Master *Global Development and Social Justice* che prevede la formazione biennale *post-lauream* di studenti provenienti da Paesi in transizione e in via di sviluppo.

È stato esteso il supporto di esperti ISS alla commissione di valutazione del MAE per i Progetti tecnico-scientifici nell'ambito degli accordi bilaterali tra Italia ed Israele e assicurata la partecipazione di esperti ISS ai tavoli di lavoro convocati dal MAE durante l'anno 2013.

Sono state avviate azioni importanti nell'ambito del laboratorio congiunto PENTA sottoscritto da ISS e Università Ben Gurion del Negev con il supporto del MAE (durata iniziale di cinque anni con termine al 2017). Il laboratorio congiunto mira a costruire un partenariato su base bilaterale e multilaterale per la promozione della sicurezza globale ed affrontare congiuntamente i rischi potenziali per la salute nell'area del Mediterraneo. L'iniziativa presentata al MAE per l'ottenimento di finanziamento si prefigge di generare uno *spin-off* esteso ai paesi afferenti all'area mediterranea. Le attività prevedono scambi di ricercatori, costituzione di programmi congiunti di formazione e uso di strumenti ICT (ad esempio, simulatori, gestione a distanza e l'apprendimento a distanza, telemedicina, telerilevamento e tecnologie digitali) per garantire il massimo risultato in termini di sostenibilità e di accessibilità alle aree limitrofe e confinanti alla UE. Sempre con lo Stato di Israele proseguono i due accordi sottoscritti con il MATIMOP (per la promozione industriale) e con la *Hebrew University* per lo sviluppo di azioni congiunte di ricerca e formazione e relativa erogazione di Borse di studio post-doc (finanziate dal MAE) nel settore delle basi molecolari delle malattie umane.

È proseguita la collaborazione con il Karolinska Institutet e con l'Università di Stoccolma per la messa a punto di sistemi di formazione innovativa in ambito campo biomedico e psico-sociale attraverso la creazione e l'utilizzo di pazienti virtuali utilizzabili in ambiente web per garantire la massima flessibilità e diffusione sul territorio nell'ambito della formazione professionale.

Dall'anno 2011 l'URE è stato incluso nella *EUCERD-Joint Action*, in collaborazione con il CNMR-ISS nel work package relativo allo sviluppo di piani nazionali per le malattie rare per i Paesi dell'UE: nel corso del 2014 si è proseguita l'attività di *capacity building* per lo sviluppo di piani nazionali con la conduzione di sessioni di definizione del fabbisogno e di identificazione di iniziative idonee nei Paesi ospitanti Conferenze Nazionali di Associazioni di Pazienti. Il processo di selezione di un numero ristretto di indicatori essenziali per i piani sanitari nazionali si è concluso con l'adozione degli indicatori da parte del Comitato di Esperti dell'UE in Malattie Rare (EUCERD).

Sono proseguite le attività del Laboratorio Congiunto Sino-Italiano per la Medicina Tradizionale Cinese (JoSIL-TCM), una piattaforma tecnica per la promozione dell'evidenza scientifica relativa alla Medicina Tradizionale Cinese (MTC) che vede la collaborazione dell'ISS con la *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*.

Gli studi suddetti rientrano nelle attività sul tema della scientificità della MTC previste per l'ISS e in particolare:

- sono proseguiti i lavori per il rinnovo del Piano d'Azione del Protocollo intergovernativo italo-cinese per la collaborazione nel campo della salute e delle scienze mediche per gli anni 2015-2017 presso il Ministero della Salute
- sono proseguiti i lavori per il rinnovo del Protocollo Esecutivo bilaterale di cooperazione scientifica e tecnologica presso il Ministero Affari Esteri e Cooperazione Internazionale per gli anni 2015-2017.
- è ancora in vigore il *Memorandum of Understanding* firmato dall'ISS e il China National Health Development Research Centre nel giugno 2011 al fine di promuovere la cooperazione nel settore della ricerca sulla salute e dello sviluppo delle scienze mediche e dei sistemi sanitari, promuovendo lo scambio reciproco di esperienze e programmi su argomenti prioritari della riforma sanitaria cinese.

Attività di Dipartimenti, Centri e Servizi

Dipartimento Ambiente e connessa prevenzione primaria

Il Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria (AMPP) ha carattere multidisciplinare e effettua valutazioni quali/quantitative dei rischi per la salute umana e per l'ambiente, integrando competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico e epidemiologico, svolgendo molteplici indagini nell'ambito della problematica "Ambiente e Salute".

L'attività del Dipartimento definisce e attua piani di (bio) monitoraggio della popolazione e dell'ambiente, e identifica misure preventive per la gestione e la riduzione dei rischi.

L'attività include studi di esposizione ad agenti chimici e biologici, e studi degli effetti di tale esposizione sulla salute e sull'ambiente nei tre comparti acqua, aria e suolo. Inoltre nel dipartimento si sta sviluppando una intensa attività in relazione ai rischi sanitari connessi a fenomeni di contaminazione dell'ambiente *indoor*.

In funzione delle loro particolari caratteristiche, sono oggetto della massima attenzione: contaminanti persistenti (es. idrocarburi policiclici aromatici – IPA, "diossine", policlorobifenili – PCB, perfluorurati persistenti, ritardanti di fiamma); fitofarmaci e i loro residui negli animali e nell'ambiente; biocidi, anche alla luce delle rivalutazioni previste dalle nuove normative; metalli; polveri, fibre e nanomateriali; tossine naturali; sostanze ad attività endocrina, mutagena e cancerogena; cosmetici; materiali a contatto con alimenti e oggetti per l'infanzia in funzione della potenziale migrabilità di sostanze contenute essenzialmente nei materiali di sintesi; rifiuti.

La ricerca dei meccanismi di tossicità, mediante tecnologie avanzate, metodi alternativi (in particolare saggi in vitro e modellistica QSAR), studi di chemiobiocinetica e identificazione di biomarcatori, è finalizzata alla caratterizzazione del rischio nella popolazione con attenzione particolare ai gruppi vulnerabili (es. bambini, donne in gravidanza) e ai gruppi a rischio per fattori genetici e/o acquisiti. Nel Dipartimento si svolgono anche attività di ricerca in merito al comportamento tossicologico di nanomateriali.

Altro piano sul quale il Dipartimento è fortemente impegnato è l'attività ispettiva e di controllo, di documentazione, di formazione nelle tematiche sopra elencate.

Inoltre il Dipartimento elabora valutazioni e consulenze scientifiche in ambito nazionale e internazionale (es. *International Agency for Research on Cancer* – IARC; *North Atlantic Treaty Organization* – NATO; *Organization for Economic Co-operation and Development* – OECD; *United Nations Environment Programme* – UNEP; WHO). Notevole contributo viene fornito alle attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie.

Presso il Dipartimento inoltre viene svolto il coordinamento nazionale di attività dell'OECD *Environment Directorate*. Il Dipartimento è sede del WHO *Collaborating Center for Environmental Health in Contaminated Sites*.

Nel Dipartimento Ambiente trova collocamento anche il Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di fitofarmaci in matrici alimentari e vegetali e il Laboratorio Nazionale di Riferimento per i materiali a contatto con gli alimenti.

Il Dipartimento, per le sue caratteristiche, interviene spesso e in maniera non prevedibile, in situazioni di emergenza ambientale e ove si presentino problematiche di tipo tossicologico.

L'attività svolta comporta partecipazioni a commissioni, riunioni nazionali e internazionali, ispezioni, partecipazioni a convegni e congressi e a corsi di formazione attiva e passiva. Nel corso di ogni anno, vengono prodotti pareri, elaborati di servizio e numerose pubblicazioni e svolti progetti di ricerca a carattere nazionale e internazionale.

Resoconto attività 2014

Il Dipartimento AMPP si occupa del grande tema “Ambiente e Salute”, nell’accezione ampia che oggi viene data a tale tematica (valutazione dell’esposizione, studio dei meccanismi di tossicità e degli effetti tossici ed eco tossicologi, modelli sperimentali e indagini di popolazione); esso ha un carattere spiccatamente multidisciplinare, che si palesa soprattutto nell’attività istituzionale, nell’ambito della quale si formulano valutazioni che tengono conto delle evidenze scientifiche attinenti l’esposizione umana agli agenti in studio, l’impatto sanitario investigato con approccio sperimentale ed epidemiologico e la modellizzazione del rischio. L’integrazione dei dati epidemiologici, tossicologici, ambientali e relativi all’esposizione è particolarmente rilevante nelle situazioni di crisi ambientale, reali o percepite. Alcuni Reparti svolgono prevalentemente attività di ricerca ed altri prevalentemente attività a carattere istituzionale in coordinamento tra loro al fine di poter rispondere in modo esaustivo alle esigenze sanitarie che via via si presentano.

Per quanto riguarda l’attività istituzionale nel 2014, il Dipartimento ha partecipato a numerose emergenze sanitarie emerse nel paese, emettendo pareri e offrendo supporto tecnico-scientifico ai Ministeri Salute e Ambiente ed a Enti territoriali. Tra tali “emergenze” a livello nazionale, si sono affrontate quelle relative al caso ILVA di Taranto, alla “Terra dei fuochi” (Napoli e Caserta), ai giocattoli, alla presenza di contaminanti in acque potabili, in ambienti acquatici quali laghi e mare, nei suoli, agli inchiostri per tatuaggi, alle acque per uso irriguo, alla contaminazione atmosferica, ai siti contaminati, alla gestione dei rifiuti, alla qualità dell’aria indoor, alla presenza di fibre di amianto aereo disperse, ecc., effettuando specifiche valutazioni di rischio igienico sanitario e indagini epidemiologiche.

Nel corso del 2014 è proseguita l’attività del Gruppo di lavoro interdipartimentale sui nano materiali e sui cosmetici e l’attività del Gruppo di studio nazionale “Inquinamento *indoor*”. È proseguita altresì l’attività di supporto al Ministero dell’ambiente e della salute in tema di bonifica dei suoli e acque contaminate.

Sono stati svolti estesi studi di biomonitoraggio inerenti il rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, etc.) in varie aree italiane (Brescia, Porto Scuso, Taranto, Torino), caratterizzate da fenomeni di contaminazione acclarata o percepita.

Sempre nell’ambito degli interventi nel settore della contaminazione ambientale si è proseguita l’attività tesa alla individuazione di situazioni di rischio per l’uomo e per la fauna ittica determinata dalla presenza, in acque di mare e interne, di tossine algali (es. cianotossine) e di altri contaminanti chimici, alla determinazione di virus a trasmissione oro-fecale mediante la tecnologia del *microarrays*.

Come Laboratorio Nazionale di Riferimento, ampia attività è stata svolta nel settore dei fitofarmaci sia sul piano del controllo che nella messa a punto di metodi analitici, fornendo supporto tecnico scientifico ai Laboratori Ufficiali di analisi italiani. Sono state formulate monografie di principi attivi di biocidi e valutazioni tossicologiche di principi attivi e presidi fitosanitari e di sostanze chimiche di sintesi. È proseguita l’attività del Laboratorio Nazionale di Riferimento sui materiali a contatto con gli alimenti, effettuando anche numerosissime analisi di revisione.

Sono state condotte indagini su prodotti di largo consumo. Anche in funzione di segnalazioni di prodotti irregolari destinati alla prima infanzia è stato svolto un sistematico controllo nei giocattoli. Numerosi accertamenti sono stati effettuati nell’ambito del sistema EU d’allerta rapida RAPEX. Inoltre è stata avviata a livello nazionale una ampia indagine sulla sterilità o meno degli inchiostri per tatuaggi.

Sono stati effettuati studi finalizzati alla identificazione di gruppi di popolazioni a rischio per patologie ad eziologia ambientale tramite indagini epidemiologiche *ad hoc* (Progetto SENTIERI

ed altri). Nel Reparto Epidemiologia ambientale del Dipartimento di AMPP è collocato il WHO *Collaborating Center for Environmental Health in Contaminated Sites*.

È proseguita l'attività di sorveglianza degli incidenti domestici (SINIACA) e traumatismi e avvelenamenti sempre in ambiente domestico con studi che permettano di individuare le cause che maggiormente determinano questi eventi e individuare di conseguenza le misure preventive per la loro riduzione.

Sono state inoltre attivate ed aggiornate banche dati di libero accesso su un'area del sito ISS. Sono state emanate Linee Guida nazionali con il Ministero della salute su *Water Safety Plans* in Italia.

Presso il Dipartimento Ambiente 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.

Inoltre il Dipartimento Ambiente emette pareri anche in merito all'applicazione del DPR 10/09/1990 n. 285 su "Regolamento Polizia Mortuaria".

Per quanto riguarda più propriamente l'attività di ricerca, si sono continuate a svolgere ricerche mirate alla comprensione dei meccanismi molecolari che controllano il mantenimento della stabilità del genoma e sono state studiate allerte strutturali correlate con la cancerogenesi e mutagenesi chimica, anche in relazione ad esposizioni ambientali. Sono stati condotti studi di biologia strutturale su DNA e proteine ricombinanti, studi di genomica funzionale di sindromi genetiche umane in modelli cellulari e sistemi murini e studi computazionali.

Si sono svolte ulteriori ricerche sulla valutazione del potenziale tossico e genotossico in vitro delle nanoparticelle di TiO₂, di Ag e Au.

Nel corso del 2014 sono state condotte ricerche sul ruolo della risposta al danno al DNA e della sua specificità cellulare/tissutale nell'insorgenza di malattie cronico-degenerative e nella risposta ad agenti anti-tumorali e studi sul contributo dei fattori genetici e ambientali nella suscettibilità allo sviluppo di patologie utilizzando biomarcatori di esposizione/effetto in studi di popolazione.

È stata completata la caratterizzazione molecolare delle varianti della glicosilasi umana MUTYH in cellule presenti in pazienti affetti da poliposi familiare del colon. Sono continuati gli studi nell'ambito di progetti AIRC e Telethon.

Sono stati avviati studi sul potenziale genotossico del materiale aereo disperso di alcune aree italiane caratterizzate da crisi ambientale. Sono state studiate le interazioni gene-ambiente tra polimorfismi di CYP ed esposizione a PCB nell'insorgenza dell'endometriosi.

Sono continuati gli studi focalizzati alla identificazione di strategie sperimentali alternative alla sperimentazione animale.

Molti ricercatori del Dipartimento partecipano a Commissioni Tecniche nazionali ed internazionali e coordinano progetti internazionale e nazionali.

Diversi esperti del Dipartimento hanno contribuito ai pareri elaborati in sede EFSA e coordinato gruppi di lavoro in sede OECD.

Dipartimento Biologia cellulare e neuroscienze

Il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze (BCN) svolge attività di ricerca mirata allo sviluppo di nuove tecniche diagnostiche e terapeutiche nell'ambito delle malattie neurologiche, psichiatriche, comportamentali, endocrino-metaboliche, ematologiche e tumorali. Svolge inoltre ricerche nell'ambito biostatistico per il disegno e l'analisi di studi sperimentali, clinici ed epidemiologici.

Nell'ambito delle malattie neurologiche, il Dipartimento BCN svolge attività di ricerca su malattie di particolare rilevanza per la salute pubblica, quali la Sclerosi Multipla (SM), l'Alzheimer, la Sclerosi laterale amiotrofica, la malattia di Parkinson e quelle da prioni per comprenderne i meccanismi eziopatogenetici e identificare nuove strategie terapeutiche. Sviluppa e promuove ricerche sui biomarcatori cellulari e sierici per implementare la diagnosi delle patologie neurodegenerative; sui meccanismi molecolari e cellulari alla base delle patologie acute e croniche del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e della retina; sul ruolo delle cellule gliali e dell'infiammazione nei processi di neurodegenerazione, neuroprotezione e neurogenesi per lo sviluppo di strategie neuroprotettive e rigenerative; sui meccanismi di riparazione del DNA in malattie neurodegenerative; sui fenomeni di plasticità sinaptica e del danno neurogliale indotto dall'iperglicemia; e sul ruolo di infezioni virali nell'induzione di processi neurodegenerativi. Queste ricerche sono mirate allo sviluppo di strategie neuroprotettive e rigenerative.

Nell'ambito delle malattie psichiatriche e comportamentali il Dipartimento BCN studia le basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici in una prospettiva longitudinale, dall'età infantile alla senescenza, e sperimenta prodotti e terapie comportamentali innovative per il contrasto preventivo o la riabilitazione di patologie mentali. Inoltre, studia il ruolo dei fattori ambientali, della vulnerabilità genetica e le loro interazioni in modelli sperimentali.

Nell'ambito delle malattie endocrino-metaboliche l'attività di ricerca è finalizzata all'individuazione dei principali fattori di rischio e allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie tiroidee e delle complicanze neurovascolari del diabete.

Il Dipartimento BCN si occupa, altresì, di ricerche nel campo delle cellule staminali neurali, mesenchimali, ematopoietiche e tumorali; dello studio dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili della disregolazione della risposta immunitaria e individuazioni di nuovi biomarcatori cellulari e/o sierici con significato diagnostico, prognostico e predittivo nelle patologie cronic-degenerative; dell'identificazione di nuovi indicatori di diagnosi e prognosi in differenti patologie, utilizzando approcci di imaging molecolare e cellulare, come base per la possibile realizzazione di percorsi innovativi di medicina traslazionale; e dello studio del controllo del ciclo cellulare in cellule terminalmente differenziate, anche finalizzato alla medicina rigenerativa.

Il Dipartimento BCN svolge inoltre attività istituzionale e di controllo attraverso quattro registri/osservatori nazionali, il coordinamento del Gruppo di Lavoro Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili dell'ISS (GESTISS) e di studi clinico-epidemiologici nei disturbi dello spettro autistico e da deficit d'attenzione e iperattività (*Attention deficit-hyperactivity disorder*, ADHD), il coordinamento del nodo nazionale dell'infrastruttura europea per la ricerca clinica ECRIN-ERIC (*European Clinical Research Infrastructures Network - European Research Infrastructure Consortium*).

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, attivo dal 1987, realizza la raccolta di dati che si riferiscono a bambini affetti da questa patologia mediante screening neonatale; il Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita, attivo dal 1993, raccoglie le segnalazioni di

trattamento con ormone somatotropo; il Registro Nazionale della MCJ e sindromi correlate, attivo dal 1993, attua la sorveglianza obbligatoria delle malattie da prioni dell'uomo in accordo con l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) e, oltre al monitoraggio clinico-epidemiologico, fornisce un qualificato supporto diagnostico, studia le forme familiari e raccoglie materiale biologico dei casi segnalati per costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici; l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia, attivo dal 2009, garantisce la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione previsto dalla Legge del 2005 n. 55 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica". Il GESTISS fornisce pareri per minimizzare il rischio di trasmissione dei prioni all'uomo; ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica nazionale no-profit, favorendo la partecipazione a studi internazionali e si propone di sostenere progetti di ricerca multinazionale fornendo attività di informazione, consulenza e servizi specificatamente dedicati.

Il Dipartimento BCN partecipa, infine, con propri esperti alla commissione per la Valutazione dell'Ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I, a commissioni AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e a commissioni delle agenzie europee EMA (*European Medicines Agency*), EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare*) e EFSA (*European Food Safety Agency*).

Resoconto attività 2014

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2014 si è focalizzata nelle aree delle malattie neurologiche, psichiatriche e del comportamento, endocrino-metaboliche, tumori, e nello sviluppo di tecniche di proteomica e di *imaging* per l'identificazione di *marker* diagnostici.

La ricerca svolta dal Dipartimento BCN, riportata in dettaglio nelle attività di Reparto e svolta in collaborazione con enti nazionali e internazionali, ha prodotto nel 2014 oltre 100 pubblicazioni su riviste scientifiche di alto prestigio internazionale. Queste attività di ricerca hanno anche contribuito a svolgere funzioni di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione dei fattori di rischio genetico e/o ambientale mediante studi clinico-epidemiologici e il coordinamento di registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di alcune patologie neurologiche, psichiatriche, e endocrino-metaboliche.

Nell'ambito delle attività istituzionali e di controllo, il Dipartimento BCN ha svolto attività di valutazioni di dossier autorizzativi per prodotti medicinali, vaccini, emoderivati e per il rilascio della Certificazione CE relativo ai requisiti particolari per i dispositivi medici impiantabili attivi e i dispositivi medici fabbricati con tessuti d'origine animale.

Ha elaborato pareri sulla classificazione dei casi di MCJ, sull'autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiature di risonanza magnetica, sulle autorizzazioni per la sperimentazione animale.

Dipartimento Ematologia, oncologia e medicina molecolare

Il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare (EOMM) svolge attività di ricerca principalmente nel campo dei tumori, delle malattie del sangue e delle cellule staminali, come anche in alcune aree della genetica e della medicina cardiovascolare. La ricerca svolta all'interno del Dipartimento è mirata a comprendere i meccanismi che controllano la crescita, la maturazione e la morte cellulare in condizioni normali e nel corso di malattie. Durante queste ricerche una speciale attenzione è rivolta allo sviluppo di nuovi marcatori diagnostici e terapie e farmaci innovativi, aspetti particolarmente importanti nel caso delle malattie oncologiche e ematologiche a causa della loro diffusione e elevato impatto socio-economico e sanitario.

Nel Dipartimento medici e biologi lavorano fianco a fianco per comprendere i processi che portano le cellule staminali a formare cellule mature specializzate, come quelle che formano il sangue, i muscoli e il sistema nervoso. Infatti, la comprensione di questi processi potrà portare in futuro ad utilizzare le cellule staminali per riparare i tessuti danneggiati o per sostituire organi colpiti da malattie. Nel campo delle cellule staminali una particolare area di ricerca è rappresentata dallo studio delle cellule staminali neoplastiche, che sono state recentemente indicate come responsabili dello sviluppo dei tumori e della resistenza alle terapie antineoplastiche. Le ricerche in atto includono anche studi di validazione di biomarcatori predittivi di risposta, consistenti nell'analisi della risposta alle *targeted therapies* in relazione al profilo molecolare dei tumori di origine, per individuare una relazione fra la responsività alla terapia e lo stato di attivazione di alcune molecole chiave, individuate come potenziali biomarcatori. Altri progetti di ricerca all'interno del Dipartimento sono dedicati allo studio delle nefropatie e di malattie genetiche rare, quali le talassemie, le malattie lisosomiali e la sindrome di *Noonan*. Alcuni progetti saranno finalizzati all'identificazione dei geni-malattia coinvolti in un ampio gruppo di malattie rare (displasie scheletriche, sindromi malformative e malattie neurodegenerative) utilizzando approcci genomici (sequenziamento dell'esoma e del trascrittoma).

Un importante settore di ricerca è costituito dalla genomica e dai microRNA, piccoli geni non codificanti che inibiscono la sintesi di specifiche proteine e che sono alla base di numerosissimi processi fisiologici e patologici.

Nel Dipartimento sono di recente confluiti gruppi di ricerca provenienti dal Dipartimento di BCN impegnati in studi di immunoregolazione, con particolare riferimento al ruolo di citochine e chemochine nella risposta immune innata e acquisita, di immunologia dei tumori e immunoterapia sperimentale e clinica.

Il Dipartimento è quindi ora ulteriormente impegnato nello sviluppo di diverse tipologie di modelli murini rilevanti per studi di patogenesi e terapia delle malattie umane, con particolare riferimento ai tumori.

Inoltre, il Dipartimento è anche direttamente coinvolto nel coordinamento di studi clinici di fase I e di fase II in pazienti con melanoma basati su protocolli derivanti dalle ricerche condotte in Istituto in questi ultimi anni, utilizzando vaccini tumorali o farmaci cellulari (prodotti dell'Officina Farmaceutica "Farmaci Biologici Cellulari" – FaBioCell), da soli o in combinazione con chemioterapia.

Il Dipartimento funge da centro di coordinamento di Programmi di ricerca nazionali e di collaborazione internazionale, che comprendono unità operative intra- e extramurali: in particolare, il Programma Oncotecnologico e quello Italia-USA sulla Oncoproteomica.

Il Dipartimento coordina inoltre il Gruppo Interdipartimentale di Oncologia (GIO) dell'ISS, interagendo con la rete degli IRCCS oncologici di Alleanza contro il Cancro (ACC) e svolgendo

attività di supporto alla rete stessa. In aggiunta, il Dipartimento svolge un'importante attività di supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute per la gestione del progetto TRANSCAN (Ricerca traslazionale in Oncologia), che rappresenta il primo ERA-net nell'area della ricerca biomedica coordinato dall'Italia. Il Dipartimento coordina il nodo nazionale per la partecipazione all'Infrastruttura di Ricerca Europea EATRIS e le attività di partecipazione dell'istituto alle altre infrastrutture di ricerca BBMRI e ECRIN.

Infine, il Dipartimento partecipa ad una serie di valutazioni di grande importanza per la sicurezza dei cittadini. Tra queste, ricordiamo le verifiche di qualità sugli emoderivati, la valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico.

Resoconto attività 2014

Le attività del Dipartimento del 2014 hanno registrato uno sviluppo importante delle principali linee di ricerca e di coordinamento di progetti nazionali ed internazionali già in atto e la continuazione del costante impegno di parte del personale in attività di controllo e istituzionali tipiche della missione del dipartimento stesso. Aspetti rilevanti delle ricerche condotte nel 2014 hanno riguardato i seguenti temi: caratterizzazione di cellule staminali tumorali (CST) in diversi modelli e individuazione di inibitori e anticorpi monoclonali diretti contro tali cellule, anche mediante analisi fosfoproteomica delle vie di trasduzione dei segnali; caratterizzazione delle cellule staminali mesenchimali (CSM) presenti nell'intestino umano e dell'effetto positivo di CSM da cordone ombelicale nell'amplificazione dei progenitori ematopoietici *in vitro* e *in vivo*; studi riguardanti l'isolamento e l'amplificazione di cellule endoteliali da sangue di cordone ombelicale umano; studi di proteomica sui meccanismi di regolazione della crescita e diffusione metastatica del melanoma cutaneo; studi di correlazione malattia renale cronica/malattie cardiovascolari e sugli effetti di diverse tecniche emodialitiche sui livelli di vitamine antiossidanti; studi sui microRNA come potenziali marcatori diagnostici e bersagli terapeutici in tumori solidi (melanoma, glioblastoma e carcinoma del polmone e del colon) e come fattori chiave nel controllo dell'ematopoiesi e dell'eritropoiesi; messa a punto di metodologie per lo studio degli esosomi e del loro ruolo nei fenomeni di comunicazione intercellulare e quali potenziali marcatori diagnostici antitumorali; caratterizzazione del meccanismo d'azione di nuovi farmaci anti-tumorali; studi della relazione fra ematopoiesi ed angiogenesi studiata in modelli sperimentali; identificazione di nuovi geni-malattia implicati nelle RASopatie e in altre malattie dello sviluppo e dei sottostanti meccanismi patogenetici; studi di oncogenomica diretti alla comprensione del significato biologico e della rilevanza clinica delle mutazioni somatiche di JAK3 nelle leucemie linfoblastiche acute e alla caratterizzazione dei profili mutazionali delle CST; studi rivolti alla comprensione dei meccanismi cellulari alla base dell'aumentata autofagia nella malattia di Gaucher; studi dei meccanismi molecolari e cellulari che regolano la risposta immunitaria ed il ruolo di loro alterazioni nella patogenesi di alcune malattie infettive, neoplastiche, infiammatorie ed autoimmuni; studi cellulari e molecolari su cellule dendritiche (*Dendritic Cells, DC*) murine e umane finalizzate allo sviluppo di nuovi farmaci cellulari per l'immunoterapia dei tumori; sviluppo di modelli murini di topi *knock-out*, transgenici e/o immunodeficienti per studi di patogenesi di alcune malattie umane e di terapie innovative contro i tumori; sviluppo di strategie terapeutiche di chemio-immunoterapia in modelli di tumori murini; generazione di anticorpi monoclonali contro antigeni tumorali per lo sviluppo di kit diagnostici nel carcinoma del colon-retto; studi sui meccanismi molecolari alla base del sinergismo tra chemioterapia e immunoterapia in modelli murini e in pazienti con neoplasie ematologiche; identificazione di nuovi biomarcatori immunologici e meccanismi molecolari immuno-mediati nella risposta ad

agenti chemioterapici in modelli murini e nell'uomo. A queste attività di ricerca, si sono aggiunte quelle tese all'attivazione di studi clinici, quali la preparazione di farmaci cellulari all'officina farmaceutica FaBioCell (IFN-DC per uno studio di Fase I in pazienti con melanoma; cellule NK per il trattamento di pazienti con neoplasie ematologiche) e il coordinamento di studi clinici (studio di fase II per la valutazione dell'efficacia di un vaccino peptidico contro antigeni di melanoma in associazione a dacarbazina). Il Dipartimento ha fornito supporto ad alcune iniziative internazionali, quali il KIC sulle tematiche *Healthy Living and Active Aging* e ha svolto attività di consulenza e di formazione nell'ambito del progetto dal titolo "Omica e nanotecnologie applicative agli esseri viventi per la diagnostica delle malattie – ONEV", (Programma Operativo Nazionale "Ricerca & Competitività" 2007-2013).

Inoltre, il Dipartimento ha gestito progetti speciali di valenza nazionale e internazionale, quali il Programma Oncotecnologico, quello Italia-USA sulla Oncoproteomica, il progetto TRAIN co-finanziato dalla Comunità Europea (CE) per progetti di mobilità di giovani ricercatori nel settore dell'oncologia traslazionale, un progetto per l'accreditamento di sistemi di qualità degli IRCCS di ACC mediante il modello dell'OECI, e i progetti per lo sviluppo dei nodi nazionali per le Infrastrutture di Ricerca Europee EATRIS e BBMRI. Infine, il Dipartimento ha svolto diversi tipi di attività istituzionali, quali: i) verifiche di qualità e sicurezza sugli emoderivati; ii) valutazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico; iii) controllo di stato di emoderivati prima dell'immissione in commercio, sorveglianza post-marketing e la farmacovigilanza di medicinali emoderivati; consulenza per l'SSN per la diagnosi di anemie ereditarie da difetto enzimatico e di membrana eritrocitaria; iv) aggiornamento del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite.

Dipartimento Farmaco

La missione del Dipartimento del Farmaco (FARM) è centrata sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso di medicinali e terapie e sulla ricerca di nuovi farmaci e nuove terapie per le malattie che colpiscono l'uomo, al fine di contribuire concretamente a difendere la salute delle persone che vivono nel nostro Paese e a promuovere l'accesso universale alle cure e alle terapie disponibili a livello globale. Oltre a promuovere la ricerca nei settori più innovativi della farmacologia sperimentale, il FARM realizza e coordina iniziative orientate a potenziare la ricerca farmacologica e clinica di tipo pubblico nel nostro Paese, per favorirne l'integrazione, in funzione del comune obiettivo di curare e prevenire le malattie dell'uomo. Prioritario è chiaramente lo sviluppo delle collaborazioni con i centri di ricerca nazionali e internazionali più attivi e qualificati.

Le attività di consulenza tecnico-scientifica sono generalmente svolte su mandato del Ministero della Salute, dell'AIFA e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti, il FARM esegue la valutazione dei dossier regolatori per quanto attiene a qualità, sicurezza d'uso e efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e al mutuo riconoscimento. Il Dipartimento svolge anche una consistente attività di consulenza altamente qualificata per l'EMA (Londra). Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il FARM, in collaborazione con Istituzioni pubbliche nazionali e internazionali, sviluppa programmi per la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici, anche come Laboratorio Ufficiale di Controllo per la qualità dei Medicinali (*Official Medicines Control Laboratories – OMCL-EDQM*). La farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio comprende gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali, con un grande progetto sulla contraffazione dei medicinali (IMPACT), e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazioni avverse e quelli ispettivi sull'osservanza delle norme di Buona Pratica di Laboratorio (BPL, *Good Laboratory Practice – GLP*) e di fabbricazione (GMP). Il FARM svolge anche attività di consulenza su richiesta dall'Autorità Giudiziaria. Tutte le attività di controllo del Dipartimento sono svolte sotto Sistema di Assicurazione di Qualità. Altre attività istituzionali del FARM includono i) il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana che, in quanto Ente deputato alla definizione degli standard di qualità dei prodotti medicinali e delle sostanze usate nella loro fabbricazione, è anche punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; ii) l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga: il Dipartimento si propone l'attività di rilevazione e informazione dei cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze e educarli sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili; iii) la Segreteria della Commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni di fase I, per le quali l'ISS è autorità competente nazionale. Infine, il FARM è impegnato in un'intensa attività di formazione, in particolare su farmaci e terapie, e partecipa alla messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici oltre che svolgere studi su qualità della vita e farmaco-economia. Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani d'intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei paesi del sud del mondo (WHO, *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS – UNAIDS, Global Fund*). Per quanto riguarda i progetti di ricerca, sia clinica che di base, il FARM sviluppa, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero della Salute, con l'AIFA e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e

strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica. Quest'attività viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, Università, ASL e Ospedali, Società scientifiche, Enti di ricerca pubblici e privati) e internazionali in modo da creare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali l'Istituto potrà fornire servizi di supporto e coordinamento. Per incrementare la ricerca clinica nazionale pubblica il FARM si propone di potenziare la ricerca clinico-farmacologica in Italia fin dalle fasi precoci di sviluppo di una nuova molecola e di sviluppare piani di ricerca autonomi, non condizionati da logiche esclusivamente di mercato. L'attività di ricerca del FARM è principalmente orientata verso le seguenti aree cliniche: tumori; malattie cardiovascolari e dismetaboliche; malattie neurodegenerative e psichiatriche; patologie del sistema immunitario; AIDS e malattie di origine virale. Le aree prioritarie di intervento, all'interno delle aree cliniche, includono la salute del bambino, della donna e dell'anziano; la farmacogenomica e la farmacogenetica; la farmacoresistenza; l'aging e fattori di longevità; la farmacodipendenza, tossicodipendenza, sostanze d'abuso; lo sviluppo di farmaci innovativi e di bioterapie. Per quanto riguarda gli aspetti metodologici, lo sforzo del FARM è indirizzato verso la promozione della ricerca traslazionale, verso studi su strategie terapeutiche innovative; sui farmaci e le terapie per i quali non si dispone di informazioni sufficienti; sui farmaci orfani e studi sulle nuove indicazioni; studi comparativi e sulle associazioni e combinazioni di farmaci; studi a lungo termine sull'appropriatezza terapeutica, gli aspetti di costo-efficacia e sulla qualità della vita. Infine, FARM è attivamente impegnato a livello di ricerca su diversi aspetti che riguardano la Salute Globale. In particolare, mette le sue competenze al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle disuguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo. Gli obiettivi prioritari di questo particolare impegno del FARM hanno riguardato l'innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate e il rafforzamento dei sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario attraverso la ricerca operativa. Questa attività, condotta da un gruppo di lavoro direttamente coordinato dalla Direzione del Dipartimento, ha riguardato, in *partnership* con diversi centri di ricerca italiani e africani, numerosi aspetti relativi all'accesso alle cure per l'HIV/AIDS nel Sud del Mondo (in particolare in Uganda, partecipando allo studio Europeo *Earnest*; in Malawi, studiando la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, e in Etiopia, mettendo su un grande studio di coorte sul trattamento antiretrovirale).

Resoconto attività 2014

Numerose sono state nel corso del 2014 le attività del Dipartimento del Farmaco, sia quelle istituzionali che quelle di controllo e consulenza per diverse istituzioni del Paese, primi fra tutti il Ministero della Salute, l'AIFA, i NAS e l'Autorità Giudiziaria.

Per quanto riguarda l'attività di controllo e consulenza:

- la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici; il monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con prodotti di nuova istituzione; la farmacovigilanza; la farmacosorveglianza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio; gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazione avverse; gli accertamenti ispettivi sull'osservanza delle GLP e delle GMP; la consulenza tecnico-scientifica per il Ministero della Salute, l'AIFA e per l'Agenzia

europea di registrazione dei farmaci (EMA); la valutazione di dossier regolativi per quanto attiene alla qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee ed alle norme di mutuo riconoscimento; l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione (fase I) e terapie innovative.

- In aggiunta a queste attività, si segnalano: lo studio sulla sicurezza e la qualità dei prodotti cosmetici in commercio mediante attività di valutazione e controllo, sia a livello Nazionale che Europeo; il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; l'Osservatorio su Fumo, Alcool e Droga e attività di rilevazione e di informazione ai cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze; l'informazione ed educazione ai cittadini sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili; le attività di formazione degli operatori sanitari sul corretto impiego di farmaci e terapie; la messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici; gli studi sull'appropriatezza terapeutica, sulla qualità della vita e di farmaco-economia; la partecipazione attiva di esperti del Dipartimento ai lavori di organismi nazionali ed internazionali, compresi quelli relativi ai piani di intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei paesi del sud del mondo.

Per quanto riguarda l'attività di ricerca, il Dipartimento del Farmaco ha integrato queste attività, che si rinforzano vicendevolmente, all'interno dei 14 reparti nel quale è suddiviso, che hanno realizzato ricerche di alto livello nei seguenti settori:

- costruzione di anticorpi monoclonali umani in forma di single chain fragment variable (scFv) da librerie fagiche come piattaforma biotecnologica per l'isolamento e la produzione di anticorpi neutralizzanti da utilizzare in terapie passive verso patologie infettive conosciute ed emergenti.
- Delucidazione dei processi molecolari che sono alla base del meccanismo d'azione dei farmaci cardiovascolari.
- Identificazione di nuovi target terapeutici e nuove strategie antitumorali basate sullo studio del micro-ambiente tumorale.
- Studio del potenziale patogenetico e del valore diagnostico degli esosomi tumorali.
- Studio e identificazione strutturale di sostanze naturali di origine vegetale, in particolare di metaboliti secondari da piante utilizzate nelle medicine tradizionali, per trovare una rispondenza tra i principi attivi isolati ed il "tradizionale uso medicinale" e per lo sviluppo di nuovi farmaci.
- Caratterizzazione chimica quali-quantitativa dei componenti noti e non-noti delle droghe vegetali per delineare una "impronta digitale" (*fingerprint*) della specie botanica allo studio in relazione a prodotti a base di erbe presenti sul mercato.
- Studio e applicazione dei principi delle medicine tradizionali nello sviluppo di terapie personalizzate.
- Definizione dei meccanismi molecolari e cellulari di prodotti naturali di origine microbica, in particolare tossine batteriche, allo scopo di individuare potenziali nuovi farmaci per patologie legate a processi neurodegenerativi e al cancro.
- Ottimizzazione di strategie preventive e terapeutiche per le infezioni virali, con particolare riferimento all'infezione da HIV, nel nostro paese e nei paesi con risorse limitate.

- Conduzione di studi clinici controllati e di coorte, di progetti di farmacovigilanza e di studi immuno-virologici.
- Studio dei meccanismi patogenetici delle malattie nell'età evolutiva.
- Identificazione di nuovi sistemi ligando/recettore coinvolti nel controllo del dolore/infiammazione, in malattie del Sistema Nervoso Centrale (epilessia, disturbi psichiatrici) e in patologie degenerative dell'età pediatrica. Definire nuove metodologie per le sperimentazioni cliniche in età evolutiva.
- Valutazione dell'efficacia e della sicurezza di farmaci psicoattivi utilizzati in età evolutiva finalizzata all'ottimizzazione dei dosaggi e delle indicazioni terapeutiche.

Dipartimento Malattie infettive, parassitarie e immunomediate

Il Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate (MIPI) ha la missione di combattere le malattie infettive e parassitarie da qualunque agente provocate, sia naturalmente che intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario. A tal fine, il Dipartimento è organizzato in 12 Reparti, il COA, una Unità Operativa “Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF)” all’interno della Direzione del Dipartimento, diverse unità progettuali e Centri di riferimento, Servizi e Segreterie, che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, finanziate dall’ISS stesso ma soprattutto da Istituzioni extra-murali, sono messi a disposizione delle diverse Istituzioni, dal Ministero della Salute alle altre Autorità Sanitarie nazionali e internazionali. Il MIPI si adopera affinché la lotta alle malattie infettive e parassitarie (ivi comprese le malattie tropicali neglette e della povertà), alle allergie e ai fenomeni autoimmunitari sia sempre più qualificata dal punto di vista scientifico e impostata sui rigorosi criteri della *evidence-based medicine*, alla luce dei più recenti progressi nella ricerca biomedica. Integrali e consequenziali alle attività di ricerca sono le attività di controllo, diagnosi, consulenza e pareri, nonché le attività di prevenzione, di comunicazione, di sorveglianza e conferma diagnostica. A tal proposito è opportuno sottolineare che all’interno del MIPI si trovano diversi Centri di Riferimento nazionali, sopranazionali e internazionali (in particolare della WHO e dell’ECDC) per la lotta alle malattie infettive. Il Dipartimento elabora e partecipa con i propri ricercatori e tecnici a Programmi di ricerca nazionali e internazionali, nonché a Commissioni di lavoro, per lo più nell’ambito del Ministero della Salute e di organismi di sanità pubblica internazionali. Il Dipartimento esegue formazione interna e esterna per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private. Il MIPI pubblica i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali qualificate e mette a disposizione di partner pubblici e privati quei prodotti o tecnologie brevettate che conseguono a tali risultati. In anni recenti il MIPI è stato particolarmente impegnato nell’identificazione di focolai epidemici causati da infezioni emergenti e riemergenti, contribuendo al controllo degli stessi. In particolare, si ricordano gli studi e gli interventi attuati nel settore delle infezioni in terapia intensiva, nell’epidemia comunitaria sostenuta da virus Chikungunya, e nel corso della recente ondata pandemica sostenuta dal virus dell’influenza A/H1N1 variante suina, nonché sul virus *West Nile*.

Resoconto attività 2014

Nel 2014, sono proseguite tutte le attività di ricerca e di controllo già programmate dai vari reparti del MIPI, nonché dai Centri di riferimento e dalle reti di sorveglianza microbiologica.

Attività di sorveglianza e controllo nell’ambito di interventi di sanità pubblica

Nel corso del 2014 si è fatto fronte ad emergenze relative a focolai epidemici causati da virus esotici (ad esempio il virus *West Nile*), che hanno richiesto attività di tipo diagnostico e di controllo, nonché la messa a punto di reti di sorveglianza eziologica ed entomologica. Durante il 2014 sono andate rafforzandosi le attività di sorveglianza nei confronti di una serie di infezioni virali, batteriche e protozoarie. A questo proposito, è da sottolineare come il MIPI abbia occupato un posto di particolare rilievo nel contrasto alle epidemie dovute a malattie infettive emergenti e riemergenti affrontando diversi focolai epidemici, quali quelli dovuti al virus influenzale A/H7N7

e MERS-COV. In particolare, le attività dipartimentali includono l'esecuzione di test di conferma diagnostica, il coordinamento dei laboratori regionali, il monitoraggio delle resistenze ai farmaci antimicrobici e delle mutazioni di significato clinico o epidemiologico, nonché la partecipazione alle decisioni di sanità pubblica nell'ambito dell'unità di crisi del Ministero della Salute. Un compito importante viene svolto dai Centri di Riferimento Nazionali, in gran parte finanziati da CCM, attivi nella sorveglianza di MIB, antibiotico resistenza, TBC, legionella, arbovirus, morbillo, influenza, HIV, MST, etc.

Attività di ricerca di base e traslazionale

Durante il 2014 sono proseguiti gli studi e le ricerche sul fenomeno della virulenza batterica, virale, e parassitaria; i risultati di queste ricerche possono contribuire sia al controllo delle malattie infettive umane, che alla loro diagnosi e terapia. Lo stesso dicasi per le ricerche sull'immunità antimicrobica, i vaccini e gli adiuvanti vaccinali, nonché sui fenomeni della disregolazione della risposta immunitaria.

Tra i progetti maggiormente innovativi occorre menzionare quelli relativi a studi sul plasmodio della malaria, finanziati dalla Gates Foundation, progetti sui farmaci antivirali, progetti relativi all'identificazione di fattori di resistenza agli antibiotici e ricerca su vaccini (es. vaccino anti-influenzale universale e adiuvanti vaccinali). Sono stati inoltre finanziati diversi progetti di ricerca sul fondo 1% del Ministero della Salute.

Attività internazionali e relative alle fasce di popolazione 'deboli'

Sempre nel corso dell'ultimo anno, sono stati eseguiti interventi e studi in paesi in via di sviluppo, in particolare nell'area sub-Sahariana, e sono state mantenute numerose relazioni e rapporti di ricerca e consulenza con questi ed altri paesi poveri di risorse. In particolare, esiste un'attività di supporto al *Medical Research Institute* di Alessandria, Egitto, con il quale è in corso un progetto operativo, finanziato con la riduzione del debito che prevede la messa in funzione di un laboratorio BSL-3. Inoltre, sono proseguite le attività nei paesi balcanici e dell'Est Europeo, ed è in corso un accordo di collaborazione con l'Istituto Nazionale di Epidemiologia di Mosca.

Sulla politica sanitaria per i migranti, l'U.O. Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione nell'ambito delle Malattie Infettive, ha svolto un'intensa attività di ricerca principalmente attraverso l'Italian National Focal Point *Infectious Diseases and Migrant* gruppo di esperti, costituitosi nel 1997 all'interno del progetto AIDS & Mobility, impegnati nell'ambito della prevenzione, diagnosi, cura e assistenza delle malattie infettive nelle popolazioni migranti.

Altre attività di ricerca e istituzionali

È continuata l'attività di ricerca sui Progetti speciali e sono stati ottenuti successi nelle *applications* per i nuovi Progetti Europei del VII Programma Quadro. A tale proposito il MIPI coordina un progetto EFSA ed uno europeo FP7 sull'echinococcosi. Altri progetti a carattere nazionale sono stati finanziati dal Ministero della Salute e dal MIUR. Spiccano in questo contesto le attività di ricerca e sorveglianza virologica e batteriologica finanziate dal Centro di Controllo delle Malattie presso il Ministero della Salute. In particolare, le azioni centrali riguardano le grandi reti (es. "Influnet", "Arbonet", Enternet", MIB, HIV, etc.), e una serie di attività di sorveglianza (es. meningiti ed altre malattie batteriche invasive, malattie infettive da importazione, etc.), attraverso le quali il MIPI coordina i laboratori regionali al fine di migliorare la qualità diagnostica e le attività di sorveglianza microbiologica.

Sono stati inoltre costanti e serrati i rapporti con le Autorità Sanitarie e di Controllo Internazionali, in particolare il WHO e l'ECDC. È proseguita infine l'attività di formazione esterna ed interna, nonché l'organizzazione di corsi e convegni.

Nel complesso, pur nei limiti determinati dalle risorse finanziarie e dalle problematiche strutturali, il MIPI ha mostrato un'enorme capacità scientifica e di intervento, con risultati pienamente apprezzabili ai fini della tutela della salute pubblica e dell'avanzamento delle conoscenze nel settore delle malattie infettive.

Per quanto riguarda il dettaglio sulle attività di sorveglianza e ricerca si rimanda ai capitoli relativi ai diversi Reparti del Dipartimento MIPI.

Le diverse attività dell'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF)

L'U.O. RCF, costituitasi nell'ottobre dell'anno 2011 (già denominata Telefono Verde AIDS dal 1987), integra l'attività di *counselling* telefonico sull'infezione da HIV/AIDS e sulle IST, con l'attività di ricerca scientifica in campo psico-socio-comportamentale. Significative sono anche le attività di formazione intra ed extra murale, di consulenza scientifica e di coordinamento di Reti nazionali.

Nell'anno 2014, le diverse attività dell'UO RCF sono state finalizzate a:

- Integrare l'approccio psico-sociale con quello biomedico al fine di cogliere i bisogni di salute della popolazione e fornire risposte adeguate in merito alle malattie infettive. In quest'area si collocano alcuni progetti di ricerca promossi e finanziati dal Ministero della Salute e dal Dipartimento Politiche Antidroga tra i quali:
 - Valutazione dell'efficacia di un Modello comunicativo-relazionale per la prevenzione dell'HIV nella popolazione migrante presente in alcune aree regionali italiane;
 - Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili;
 - Rilevazione delle pratiche in uso in materia di gestione dei dati sanitari relativi all'HIV/AIDS, con particolare riguardo alla registrazione dei codici di esenzione per patologia e alla gestione dei dati confluenti nel Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE);
 - Progetto per la creazione di un coordinamento nazionale sulla riduzione dei rischi e dei danni per la prevenzione delle patologie correlate all'uso di sostanze stupefacenti - PPC 2 LEARNING.
- Trasformare i risultati di studi e ricerche sulle malattie infettive, con particolare riferimento all'infezione da HIV e alle IST, in messaggi efficaci in grado di attivare nelle persone comportamenti e stili di vita funzionali alla promozione della salute e al miglioramento della qualità di vita. Nel 2014 l'UO RCF ha continuato a gestire il sito web 2.0 "www.uniticontrolaids.it" mirato a soddisfare il bisogno di salute del cittadino e, al contempo, motivare più persone possibili ad assumere comportamenti responsabili.
- Erogare un'informazione scientifica e personalizzata sull'infezione da HIV e su altre IST, tenendo conto della complessità delle variabili psicologiche, sociali e culturali dei singoli individui. In tale ambito si colloca il Servizio Nazionale Telefono Verde AIDS e IST – 800 861061, che nel 2014 ha ricevuto 13.771 telefonate, rispondendo a 47.605 quesiti. Inoltre è stata offerta consulenza al Ministero della Salute su un Telefono Verde per Ebola.
- Promuovere e divulgare conoscenze e competenze su tematiche inerenti le malattie infettive e gli aspetti comunicativo-relazionali ad esse collegati (modelli operativi e i procedure efficaci). Ciò attraverso percorsi formativi intra ed extra murali rivolti ad operatori dell'SSN, di Organizzazioni non Governative (ONG), di Associazioni di Volontariato (AV) e a Mediatori Linguistico-Culturali e a referenti di Comunità di Stranieri presenti in Italia (CS).

È stato inoltre predisposto l'aggiornamento della Guida "L'accesso alle cure della persona straniera: indicazioni operative", stampata nel 2013. Tale manuale è rivolto agli operatori socio-sanitari, coinvolti nel processo di cura delle persone migranti.

Nel 2014 l'UO RCF, ha proseguito l'attività di coordinamento di due Reti nazionali e ha attivato una nuova Rete:

- *L'Italian National Focal Point - Infectious Diseases and Migrant*, network di esperti di Istituzioni Pubbliche, ONG, Associazioni di Volontariato, Mediatori Linguistico-Culturali e Rappresentanti di Comunità di Stranieri presenti sul territorio nazionale, che si occupano, dal 1997, del fenomeno migratorio e delle esigenze di salute ad esso collegate.
- La ReTe AIDS, attiva dal 2008, che coinvolge 19 Servizi di HIV/AIDS/IST *counselling* telefonico appartenenti ad Aziende Sanitarie Locali e ad Associazioni di volontariato impegnati in interventi di prevenzione dell'HIV e di altre IST.
- La Rete Odontoiatria pubblica e HIV, attiva da maggio 2014, network di odontoiatri operanti all'interno di strutture pubbliche presenti in diverse Regioni italiane, che accolgono persone con patologie infettive le quali necessitano di cure dentali.

Dipartimento Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare

Il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA) si articola su tre aree tematiche: sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e sicurezza nutrizionale.

L'SPVSA ha come missione principale la tutela e la promozione della salute della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza e qualità delle produzioni agroalimentari, alla lotta contro le zoonosi e alla prevenzione delle patologie su base nutrizionale.

L'SPVSA è sede di laboratori e centri di riferimento nazionali e internazionali. I laboratori nominati in base al Regolamento CE882/2004 comprendono: il Laboratorio Comunitario di Riferimento (*Community Reference Laboratory* – CRL) per l'*Escherichia coli* produttore di verocitotossina (VTEC) e otto Laboratori Nazionali di Riferimento (LNR): quattro per i fattori di rischio biologici (Qualità e Sicurezza del latte, Contaminazioni virali dei molluschi, *Escherichia coli* VTEC, OGM) e quattro per i fattori di rischio chimici (Micotossine, Metalli, Residui di farmaci negli alimenti di origine animale e Idrocarburi policiclici aromatici). Il Ministero della Salute ha inoltre designato il Dipartimento SPVSA quale sede dei Laboratori di Riferimento per il Botulismo, la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di prioni, le indagini per la diagnostica e la tipizzazione dei Norovirus in caso di episodi epidemici.

Il Dipartimento SPVSA è inoltre punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point*) nazionale con l'EFSA.

Il Dipartimento SPVSA svolge attività di ricerca nell'ambito della sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione. L'attività istituzionale del Dipartimento SPVSA è rivolta alla valutazione e contenimento dei rischi legati agli alimenti e al miglioramento dello stato di salute della popolazione attraverso una corretta alimentazione.

In tali ambiti, il Dipartimento svolge i seguenti compiti e funzioni:

- realizza e coordina studi su: lo sviluppo di strumenti e strategie di controllo delle zoonosi e delle patologie a trasmissione alimentare; la valutazione del rischio associato alla produzione primaria, alla trasformazione, alla distribuzione e al consumo di alimenti relativamente a pericoli di natura chimica e biologica; i rapporti tra nutrienti, dieta, invecchiamento e insorgenza di patologie ad elevato rischio nutrizionale;
- fornisce pareri e assistenza tecnico-scientifica, anche nella elaborazione delle normative nazionali e europee, l'attuazione di programmi finalizzati all'identificazione dei rischi emergenti, la gestione delle emergenze, in collaborazione con Enti Internazionali (WHO, FAO, Codex Alimentarius, OECD), la CE, il Ministero della Salute e le strutture dell' SSN;
- fornisce consulenza e supporto analitico all'Autorità Giudiziaria e al Nucleo Carabinieri per la tutela della salute;
- produce, raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli IZS;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e dei rapporti rischio-beneficio;
- partecipa alla valutazione dei prodotti immunologici veterinari;
- effettua l'analisi critica del Piano Integrato Annuale dei controlli sugli alimenti e programmazione del *Multi Annual National Control Program* (MANCP);

- partecipa al coordinamento del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, in collaborazione con il Dipartimento MIPI;
- partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della CE per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti;
- esegue revisioni di analisi, ripetizioni di analisi, analisi di consulenza per l’SSN, su richiesta della magistratura e di altri Enti pubblici;
- esercita attività ispettiva presso allevamenti, aziende alimentari, laboratori pubblici e privati coinvolti nel controllo ufficiale e nell’autocontrollo dei prodotti alimentari o che eseguono studi per prove non cliniche volte a valutare gli effetti sull’uomo, sugli animali e sull’ambiente dei prodotti chimici;
- realizza programmi specifici di sorveglianza e monitoraggio sui livelli di additivi e contaminanti chimici e microbiologici;
- è sede del Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica;
- partecipa alle attività dell’EMEA e della Farmacopea Europea per ciò che attiene ai farmaci ad uso veterinario;
- partecipa alle attività delle Commissioni nazionali e comunitarie per la definizione delle normative, per stabilire i parametri di valutazione della qualità igienico-nutrizionale e sicurezza alimentare e per definire i metodi di analisi da utilizzare nel controllo ufficiale degli alimenti;
- svolge attività di formazione rivolta a operatori dell’SSN, anche in ottemperanza a quanto previsto dal D. L.vo 267/1993, art. 2,i e DPR 20/01/01, n.70, art. 2,1.

Resoconto attività 2014

Nel corso dell’anno 2014, il Dipartimento SPVSA ha svolto attività di ricerca, controllo, consulenza, intervento 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 (brucellosi, tubercolosi, salmonellosi, clostridiosi, listeriosi), virali (influenza aviaria e suina) e da prioni (BSE, scrapie) a carattere zoonosico. Sono proseguiti gli studi di caratterizzazione di patogeni batterici trasmessi da alimenti quali *E. coli* VTEC 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 metodologie diagnostiche e profilattiche innovative per il controllo di agenti zoonotici. Sono inoltre proseguite le attività dei laboratori Europeo (EU-RL) e Nazionale 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, i farmaci veterinari, con particolare riferimento ai presidi immunologici.

Nel corso del 2014, è stata condotta una intensa attività di studio e di supporto all’SSN in diversi focolai di malattie a trasmissione alimentare quali salmonella, *E.coli* VTEC ed epatite. In quest’ultimo caso, in particolare, il Dipartimento ha contribuito, attraverso la partecipazione al gruppo di lavoro istituito dalla Presidenza dell’ISS e alla *task force* voluta dal Ministero della Salute, allo sviluppo dei metodi diagnostici, agli studi epidemiologici, all’identificazione delle

cause dell'epidemia nei frutti di bosco e, attualmente, in collaborazione con l'EFSA, alle analisi di trace-back per definire l'origine degli alimenti contaminati.

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 di 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, vibrioni, clostridi neurotossigeni, virus enterici).

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, sulla tossicologia dei nanomateriali e sulla valutazione rischio-beneficio in campo alimentare.

L'attività di consulenza e controllo ha incluso la partecipazione ad attività regolatorie a livello nazionale e 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 EU-RL per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale, dei LNR per la qualità e sicurezza del latte, per la contaminazioni virali dei molluschi, per le micotossine, per i metalli, per i residui e per gli idrocarburi policiclici aromatici, per il botulismo.

Patologie nutrizionali

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.

Si è studiato il rapporto fra dieta e insorgenza/prevenzione di patologie cronico-degenerative legate ad obesità, come diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari, dimostrando: i) il ruolo di lipidi ossidati nello sviluppo di insulino-resistenza e nella degenerazione della placca aterosclerotica; e ii) il ruolo antagonista dei polifenoli, suggerendo un loro possibile uso preventivo/terapeutico.

Sistema di Gestione della Qualità (SGQ)

È stato confermato l'accreditamento secondo norma UNI EN ISO 17025, anche per scopo flessibile. Inoltre è stato ulteriormente incrementato il numero delle prove accreditate. È proseguito in collaborazione con il SIDBAE il processo di informatizzazione e di miglioramento degli applicativi attualmente in uso. Sono stati organizzati corsi di formazione interni per l'aggiornamento del personale inserito nel Sistema di Gestione della Qualità (SGQ). Al fine di migliorare l'efficienza e l'efficacia dell'SGQ, è stato avviato un importante processo di riorganizzazione dell'SGQ che in futuro non sarà più basato sui Reparti, ma su due aree, microbiologia/biologia molecolare e chimica.

Dipartimento Tecnologie e salute

Al Dipartimento Tecnologie e Salute (TES) è attribuita la seguente missione: sviluppo e valutazione delle nuove tecnologie biomediche e impiego di procedure, metodi e strumenti, ivi compresa la valutazione dei rischi fisici, ai fini del miglioramento della salute umana. Tale missione viene assolta attraverso le seguenti azioni inerenti i due settori principali: i) ricerca e sperimentazione; ii) controllo, consulenza e formazione.

Ricerca e sperimentazione

Sviluppo di nuove tecnologie e di nuovi approcci metodologici e loro applicazione per il progresso delle conoscenze in diversi settori della ricerca biomedica e per il miglioramento dei processi diagnostici e terapeutici mediante ricerche finalizzate alla:

- diagnosi e terapia di patologie di rilevante interesse per la sanità pubblica;
- innovazione tecnologica dell'SSN;
- protezione e preservazione della salute del cittadino negli ambienti di vita, mediante procedure di alto valore scientifico e tecnologico, dai rischi derivanti da:
- uso della tecnologia, avvalendosi di metodi di indagine propri delle discipline fisiche ingegneristiche;
- fenomeni naturali o da interventi dell'uomo, con particolare attenzione alle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti.

Controllo, consulenza e formazione

- Coordinamento di piani e progetti nazionali di comunicazione e prevenzione dei rischi connessi all'esposizione della popolazione alle radiazioni.
- Gestione efficiente e sicura delle tecnologie nell'ambito del sistema sanitario.
- Uso appropriato della tecnologia: technology assessment, linee guida e vigilanza del mercato.
- Certificazione CE dei Dispositivi Medici (DM).
- Consulenza ai Ministeri, alle Regioni, alle ASL e agli enti normatori tecnici.
- Consulenza alla CE e ad altri Organismi Internazionali.
- Corsi di formazione per operatori sanitari, utilizzando anche metodologie di e-learning.

Resoconto attività 2014

Reparto Modelli sistemi complessi ed applicazione alla stima dei rischi

Missione

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Valutazione di tecniche speciali per Radioterapia (IMRT, Tomoterapia) attraverso la realizzazione di modelli computazionali (tecniche di simulazione Monte Carlo).
- Attività di consulenza per la tutela della salute pubblica anche in collaborazione con altri enti che si occupano di radiazioni a fini medici e ambientali.
- Aspetti fisico-computazionali legati all'uso delle radiazioni non ionizzanti in campo medico (*High-intensity focused ultrasound*, HIFU).

- Dosimetria computazionale per valutazioni radioprotezionistiche delle radiazioni.
- Sviluppo di modelli matematici e tecniche di simulazione per studi radiobiologici legati agli effetti delle basse dosi di radiazione.
- Progettazione e realizzazione di sistemi elettronici digitali di controllo, di chip elettronici (VLSI), chip neuromorfi e realizzazione di sistemi di calcolo *ad hoc* per applicazioni con necessità computazionali elevate.
- Sviluppo di modelli matematici e computazionali per lo studio dei sistemi neuronali *in vivo* e *in vitro*.
- Tecniche, algoritmi e modelli per l'analisi dei dati sperimentali in elettrofisiologia.
- Studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA.

Attività di ricerca

- Dosimetria computazionale e sviluppo di metodi di calcolo per applicazioni sanitarie:
 - Progetto Monte Carlo-INFN e Progetto *Eurados-Computational Dosimetry*: responsabilità Task LINAC (*LINear Accelerator simulation*).
- Modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane:
 - Responsabilità Task LIBIS (*Low dose/dose rate gamma Irradiation facility for In vitro Biological Systems*) nell'ambito del *Network of Excellence DoReMi (Low Dose Research for Multidisciplinary Integration)*.
- Studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi:
 - Progetto EU CORONET; realizzazione e test di sistemi di registrazione-stimolazione (closed-loop);
 - Progetto EU CORTICONIC e Progetto DYNAMOCORTEX II: *Dynamic and Modulation of Cortical Network Rhythms in different brain states*;
 - Progetto Italia-USA BRUCOS sviluppo di griglie per registrazione e stimolazione in superficie corticale.
- Studi di modelli teorici di sistemi complessi:
 - Iniziative specifiche DISCOSYNP (*Disorder and Complex Systems and Nonequilibrium Phenomena*) e MI41 dell'INFN.

Attività istituzionale, di controllo e formazione

- Partecipazione alla istruttoria per il recepimento della direttiva 2013/59/EURATOM sulle norme fondamentali di sicurezza per la protezione contro i pericoli derivanti dalle esposizioni alle radiazioni ionizzanti (BSS).
- Sono state seguite tesi di laurea specialistica, di dottorato di ricerca e tesi/tirocinii di specializzazione post-laurea.
- È stata svolta attività didattica in modo continuativo presso:
 - la Scuola di Specializzazione in Fisica Medica dell'Università La Sapienza (Tecniche computazionali di simulazione Monte Carlo per applicazioni mediche);
 - il Dipartimento di Fisica dell'Università La Sapienza (Corso Reti Neurali per laurea magistrale).

Reperto di Dosimetria delle Radiazioni e Difetti Radioindotti

Missione

- Valutazione e ottimizzazione della dose di radiazioni ionizzanti (RI), attraverso sviluppo e utilizzo di metodi sperimentali, in ambienti di vita, di cura e di lavoro: radioprotezione del paziente in radioterapia e radiologia interventistica; ottimizzazione

delle terapie con RI; studi epidemiologici per la stima del rischio da RI; risposta sanitaria all'uso accidentale o ostile delle RI; ottimizzazione dei trattamenti industriali con RI di alimenti, farmaci e presidi biomedici; esposizioni di imaging a scopo non medico.

Attività di ricerca

- Sviluppo, caratterizzazione e uso di sistemi e metodi dosimetrici per: tecniche avanzate di radioterapia, quali IMRT e adroterapia (TOP/IMPLART); studi epidemiologici in popolazioni esposte a basse dosi (EU-SOLO, EURADOS-WG10); risposta all'uso accidentale o ostile delle RI (EU-RENEB, EURADOS-WG10; grants del NIH-EPR Pilot Center; WHO-BIODOSNET); effetti delle basse dosi di RI (EU-OPERRA, Platform MELODI); dose ambientale negli esperimenti di radiobiologia presso la *Major Research Infrastructure-LN-INFN* Gran Sasso (INFN “Silenzio Cosmico”)
- Implicazioni radio protezionistiche per: pazienti e operatori nella radiologia interventistica (EURADOS WG12); esposizioni di imaging a scopo non medico; impianti dedicati al trattamento radiogeno di farmaci, alimenti e dispositivi biomedici
- Coordinamento GS Assicurazione di Qualità in Radioterapia. Revisione ISTISAN 02/20.
- Collaborazione con strutture sanitarie e Protezione Civile per la risposta sanitaria a emergenze radiologiche.
- Estensione dei protocolli operativi per controlli ufficiali di identificazione di alimenti irradiati (Ricerca finalizzata, Min Salute).
- Progetto per la realizzazione presso l'IRCCS di Candiolo di un CRN di Termoterapia Oncologica (“Il cancro e il calore”).
- Spettroscopia EPR: Stress ossidativo in sistemi cellulari a basse dosi RI. Metallo proteine. Sviluppo di marker di melanoma.
- Partecipazione al GL ISS per la taratura della sorgente Cs-137.
- Supporto ad attività del dipartimento per misure di dosimetria.
- Partecipazione a comitati editoriali degli Annali ISS e di riviste internazionali.
- Coordinamento gruppo ISO SC2/TC85 *Biodosimetry*.

Attività di controllo

- GL (Ministero Salute, IZS Puglia e Basilicata, ISS) per la “Pianificazione dei controlli ufficiali di alimenti e loro ingredienti trattati con RI”.
- Gruppo di esperti per il recepimento della Direttiva 2013/59/Euratom sulle norme fondamentali per la protezione dalle RI.
- Consulenza/Pareri: autorizzazione in deroga all'art.4, comma 3 (art. 9, comma 1, del D.Lgs. 116 del 27/01/1992); domande di conferimento della qualifica di “sorgente riconosciuta” (art. 26 del D.Lgs. 230/95 e s.m.i.); richieste di enti locali preposti al controllo degli alimenti irradiati.

Attività di docenza

- Scuola Specializzazione Fisica Medica (La Sapienza, Roma); Master II livello “Protezione da Eventi CBRN” (Tor Vergata, Roma); revisione tesi di dottorato, master e scuole di specializzazione nazionali e internazionali.

Reparto di Biomateriali e Materiali Contaminanti

- Nel 2014 il reparto di BMC ha proseguito la collaborazione con l'Università Sapienza di Roma, Facoltà Medicina e Ingegneria, con l'Università TorVergata di Roma, Facoltà

Ing. Medica e Medicina, con l'Università Cattolica S. Cuore, Facoltà Medicina e con l'Università Trieste, Facoltà Medicina, nell'ambito delle attività degli Accordi di Ricerca. In particolare, è stato pubblicato un articolo in un libro, in collaborazione con la Facoltà di Ingegneria della Sapienza per la caratterizzazione morfologica tridimensionale di osso sano e patologico in comparazione con metodiche ad Elementi Finiti.

- Sono terminati i lavori di tesi in collaborazione con la Facoltà di Medicina dell'Università TorVergata ed anche i lavori della tesi in collaborazione con l'Università Cattolica S. Cuore. Tali ricerche sono state eseguite anche con la collaborazione della Fac. di Medicina dell'Università di Trieste.
- È proseguita l'attività di ricerca in collaborazione con la Fac. di Medicina Veterinaria dell'Università di Teramo per la valutazione della rigenerazione ossea di scaffold innovativi drogati con cellule staminali di origine animale, inseriti in modello animale ovino.
- Si è conclusa la collaborazione con il Dipartimento di Scienze, Università degli Studi "Roma Tre" sulla definizione e sull'analisi microtomografica 3D dell'anatomia delle strutture ossee dell'apparato di riproduzione dei primati.
- È iniziato lo studio sulla caratterizzazione microtomografica di elettrocateri per pacemakers nell'ambito di un progetto di Ricerca Finalizzata 2012, giovani ricercatori, del Ministero della Salute.
- È proseguita la collaborazione con il Dipartimento EOMM, Rep. Biotecnologie oncologiche ed ematologiche, per lo studio degli effetti delle terapie oncogeniche su animale e sull'utilizzo di strumentazione microCT per prove *in vivo* ed *in vitro*.
- Sono iniziati i lavori nell'ambito del progetto di Ricerca Finalizzata 2012 con il Dipartimento SPVSA, sugli aspetti etici e screening della popolazione affetta da sclerosi multipla.
- Nel 2014 si è svolta l'attività programmata nell'ambito della Certificazione Europea e dei compiti ispettivi nell'ambito della sorveglianza per l'approvazione del Sistema di Garanzia della Qualità della produzione di DMIA.
- In questo anno è stata svolta, con il Dipartimento Farmaco e l'AIFA, l'attività di controllo per la contaminazione da corpi estranei dei farmaci tramite microscopia elettronica a scansione (SEM). Mentre con il Dipartimento AMPP, è stata svolta l'attività di sorveglianza del mercato riguardante giocattoli e prodotti di consumo nell'ambito della valutazione di prodotti prelevati dal mercato e dalle dogane.
- Sono stati emessi diversi pareri, di competenza, sulla sperimentazione animale in base all'art. 31 del DL.vo n. 26/14.

Reparto Biofisica delle Radiazioni Ionizzanti

Attività di ricerca, istituzionale e di controllo

- Radioprotezione:
 - partecipazione come referente per l'ISS in qualità di partner, membro del Bureau e tesoriere della piattaforma europea MELODI (*Multidisciplinary European Low Dose Initiative*, <http://www.melodi-online.eu/>) per: la realizzazione della Strategic Research Agenda (SRA), l'organizzazione di Workshop dedicati e per attività di coordinamento con altre piattaforme europee (ALLIANCE, NERIS; EURADOS);
 - partecipazione al *Working Group Infrastructure* di MELODI per individuare le necessità ed i criteri di selezione di infrastrutture (*facility* di irradiazione, bio-banche,

- coorti, piattaforme per analisi genomica, proteomica,...) di interesse per la ricerca europea in radioprotezione;
- partecipazione al *Network di Eccellenza* (NoE) europeo DoReMi (*Low Dose Research towards Multidisciplinary Integration*, http://www.doremioe.net/about_doremi.html/): in particolare partecipazione a *Workshop* programmatici e realizzazione tramite il progetto LIBIS, in collaborazione con il Reparto MSC, di una facility per esposizioni protratte a basse dosi di raggi gamma di cellule in coltura;
 - partecipazione alle attività del Progetto Europeo OPERRA (*Open Project for the European Radiation Research Area*) nell'ambito del Programma EURATOM "Nuclear Fission, Safety and Radiation Protection". In particolare, partecipazione al task Group 4.3.2 che ha lo scopo di elaborare un questionario rivolto ai possibili *stakeholder* attivi nel settore della radioprotezione per la raccolta di indicazioni utili ad identificare le priorità di ricerca; partecipazione al processo di elaborazione della seconda OPERRA call (dicembre 2014);
 - a seguito del mandato all'ISS di *Program Manager* da parte del Ministero della Salute, partecipazione all'*European Joint Programme* (EJP) "CONCERT" (*Concerted Program for Integration of Radiation Protection Research*), sottomesso a ottobre 2014 e attualmente in fase di valutazione da parte della EC-EURATOM;
 - progetto Silenzio Cosmico (finanziato dal Centro Fermi e dall'INFN) finalizzato allo studio degli effetti delle condizioni di fondo ambientale di radiazioni ionizzanti sul metabolismo e sulla risposta biologica ad agenti genotossici in sistemi sperimentali in vitro; il progetto è svolto nell'ambito di una collaborazione con i LNGS-INFN, l'Università de L'Aquila, il Centro Fermi e la *Flinders University*, Adelaide, Australia;
 - partecipazione al panel di esperti per il recepimento della nuova "Direttiva europea (*Basic Safety Standards Directive*, BSS) sulle norme fondamentali di sicurezza per la protezione dalle radiazioni ionizzanti" (coinvolgimento del reparto nel Gruppo di Lavoro relativo agli aspetti medici).
 - Ottimizzazione dell'impiego delle radiazioni in campo medico:
 - studio dei meccanismi di risposta radiobiologica a fotoni e a particelle cariche di linee di cellule staminali tumorali (derivate da biopsie di pazienti con glioblastoma multifforme) e da tessuto sano nell'ambito dell'esperimento RADIOSTEM finanziato dall'INFN, svolto in collaborazione con il Dipartimento di EOMM. Gli esperimenti sono condotti con fasci di protoni e ioni carbonio presso i Laboratori Nazionali del Sud-INFN e con fasci terapeutici presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO, <http://www.cnao.it/index.php/it/>);
 - collaborazione con l'IFO-IRE per la caratterizzazione radiobiologica in funzione del rateo di dose dell'acceleratore lineare per radioterapia TrueBeam, per l'ottimizzazione dei piani di trattamento oncologico con il sistema *standard flattened filtered beams and flattening filter-free* (FFF) *beam*; esperimenti effettuati utilizzando come riferimento la linea cellulare murina V79 e cellule staminali da glioblastoma multifforme;
 - partecipazione al progetto TOP-IMPLART, finanziato dalla Regione Lazio, per la realizzazione di un acceleratore per terapia con protoni: attività mirata alla progettazione e realizzazione della linea di fascio per radiobiologia e alla caratterizzazione del fascio nelle diverse condizioni sperimentali;
 - completamento dello studio relativo all'individuazione di biomarcatori di esposizione e di radiosensibilità ematologica in pazienti trattati con terapia radio metabolica per cancro alla tiroide in collaborazione con i colleghi del Policlinico Gemelli.

Reparto di Fisica e Tecnologie Nucleari per la Salute

- è proseguita, nell'ambito del progetto TOP-IMPLART in collaborazione con ENEA e ospedale Regina Elena (IFO), l'attività di sviluppo e implementazione del primo acceleratore lineare di protoni e sue componenti per uso in radioterapia oncologica e radiobiologia.
- Continuazione del progetto MBI (*Molecular Breast Imaging*) per la messa a punto di un sistema di *imaging* molecolare per scintimammografia con brevetto ISS, per diagnosi precoce di tumori alla mammella.
- Prime misure di fotoni di radiazione di frenamento per *imaging* quantitativo nell'ambito del progetto MetroMRT per la determinazione accurata della dose (SPECT quantitativa, progetto MetroMRT) rilasciata in brachiterapia.
- Caratterizzazione di camere in tecnologia GEM per tracciatore di particelle cariche in esperimenti dedicati allo studio dei componenti dei nuclei atomici, con interessanti prospettive di applicazioni mediche.
- Partecipazione alla Commissione esame Esperto Qualificato e al *Committee on Radiation Protection and Public Health* del OCSE/NEA. Supporto alle attività di certificazione del Centro Nazionale di Adronterapia Oncologica (CNAO) di Pavia.

Reparto di Bioingegneria Cardiovascolare

- Nel reparto di Bioingegneria cardiovascolare viene portata avanti una campagna di misure in laboratorio tendente a valutare i rischi per il paziente portatore di dispositivi medici impiantabili attivi (*pacemaker*, defibrillatori, neuro stimolatori, elettrocateri etc.) derivanti dall'ambiente elettromagnetico caratteristico di una struttura sanitaria (sorgenti RFID, WIFI, RMN etc.), è ripreso lo studio della funzione del sistema nervoso autonomo con metodo non invasivo attraverso l'analisi delle fluttuazioni spontanee di alcune grandezze cardiovascolari e *imaging* fMRI; è continuata, per conto del Ministero della Salute, una attività ispettiva di sorveglianza e vigilanza sul mercato, dei fabbricanti di dispositivi medici. Il reparto è inoltre coinvolto nell'attività di certificazione CE, nell'ambito dell'organismo notificato 0373 sezione TESA, per *pacemaker*, neurostimolatori, programmatori.

Reparto di Valutazione e Qualità delle Tecnologie Biomediche

Attività di ricerca

- Rendicontazione finale del programma strategico RF2008 "Sicurezza e Tecnologie Sanitarie" (Programma complessivo, Progetto Capofila ed Unità Operativa).
- Impiego della tecnica di valutazione integrata cinematica-pressione di contatto su pazienti con piede piatto e con paralisi cerebrale infantile.
- Valutazione biomeccanica della funzione e del danno motorio in pazienti diabetici a rischio di ulcera plantare.
- Applicazione di metodi statistici avanzati nella valutazione di segnali ERG sub-microvolt ottenuti in studi clinici finalizzati alla cura di patologie della retina.
- Uso di stimoli luminosi cromatici e tecniche ERG nello studio dell'emigrania.
- Partecipazione al progetto *Health Governance Unit*, ISS-MAE-Egitto (laboratorio BSL3).
- Partecipazione al progetto ALERT 2015. (Sistema integrato di biosensori).
- Formulazione di proposte progettuali (H2020-PHC MOCAN, NET-2013-02355234).

Attività istituzionale di controllo e formazione

- Valutazione tecnica di Centri Trapianto in collaborazione con il CNT.
- Certificazione CE di protesi articolari, revisione generale delle procedure di prova, gruppo di lavoro ON.
- Pareri per autorizzazioni in deroga, procedimenti TAR e laboratori di biosicurezza BSL4.
- Partecipazione a comitati CEI, con emissione di nuova norma CEI 62-236 (dispositivi di misura della pressione plantare) e progetto di guida CEI (software in contesto sanitario).
- Corso residenziale per operatori sanitari: “La misura delle pressioni di contatto nella valutazione del gesto motorio: elaborazione dei segnali acquisiti”.
- Corso esterno per operatori sanitari (Pisa): “Lavorare in sicurezza, Requisiti strutturali, tecnologici e gestionali del Centro Trapianti”.
- Docenza universitaria (bioingegneria) e tesi di laurea.

Reparto di Tecnologie Fisiche in Biomedicina

Nell’ambito della missione del Dipartimento di TES, il reparto di Tecnologie Fisiche in Biomedicina svolge attività di Ricerca, Istituzionale e di controllo nei seguenti ambiti:

- 1) Metabolomica con spettroscopia ^1H NMR di sistemi modello *in vitro* (cellule staminali normali e tumorali) per un approccio innovativo nella comprensione del metabolismo delle cellule staminali che permetta, stabilendo una correlazione tra parametri biologici e dati clinici, una migliore previsione del livello di aggressività del tumore e nuove opportunità per terapie modellate sul paziente.
- 2) Studio degli effetti di radiazioni ionizzanti di diversa qualità (raggi X, fasci di protoni e di adroni) su *pathways* metabolici di cellule (tumorali; staminali normali e staminali tumorali) e relativi mezzi di cultura con particolare riferimento al metabolismo energetico.
- 3) Radioprotezione in campo medico ed Assicurazione di Qualità nell’uso di Tecniche Radiologiche (Radioterapia e Radiologia Interventistica) attraverso il coordinamento di Gruppi di studio per elaborazione di linee guida, organizzazione di corsi, dibattiti e convegni.
- 1) Metabolomica con spettroscopia ^1H NMR
 - Identificazione e caratterizzazione di cluster metabolici per 47 linee di cellule staminali tumorali da reperti chirurgici di Glioblastoma multiforme (Glioblastoma Stem cells, GSCs). Collaborazione con EOMM.
 - Identificazione e prima assegnazione in spettri NMR dell’alfa-aminoacido e correlazione dei dati NMR con Overall Survival e Progression Free Survival. Collaborazione con EOMM.
 - Studio dell’organizzazione e risposta bioenergetica di cellule GSCs (selezionate sulla base della loro appartenenza ai cluster metabolici) e relativi mezzi di coltura dopo stimolo con modulatori della fosforilazione ossidativa e della glicolisi anaerobica (oligomicina e desossiglucosio). Collaborazione con EOMM.
 - Analisi ultrastrutturali delle GSCs dopo stimolo con oligomicina e desossiglucosio per monitorare alterazioni della attività e della struttura mitocondriale in collaborazione con il reparto MUTIA (TES) e con EOMM.
- 2) Ottimizzazione dell’uso delle Radiazioni in campo medico
 - studio dei meccanismi di risposta metabolica a fotoni e a particelle cariche, di linee di cellule staminali tumorali (derivate da biopsie di pazienti con glioblastoma

multiforme) e da tessuto sano, nell'ambito dell'esperimento RADIOSTEM finanziato dall'INFN, svolto in collaborazione con il Dipartimento EOMM e con il reparto BRI (TES). Gli esperimenti sono condotti con fasci di protoni e ioni carbonio presso i Laboratori Nazionali del Sud-INFN e con fasci terapeutici presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO).

- 3) Radioprotezione
 - Conclusione delle attività relative al Progetto del Ministero della Salute "Problematiche connesse alle esposizioni da radiazioni ionizzanti di operatori e pazienti in Radiologia Interventistica"- facente parte del Programma Strategico "Sicurezza e Tecnologie Sanitarie"; stesura di testi e presentazione dei risultati ottenuti a convegni.
 - Progetto Europeo OPERRA (*Open Project for the European Radiation Research Area*) nell'ambito del Programma EURATOM "Nuclear Fission, Safety and Radiation Protection". Partecipazione al task Group 4.3.2, con lo scopo di elaborare un questionario rivolto ai possibili Stakeholder attivi nel settore della radioprotezione per la raccolta di indicazioni utili ad identificare le priorità di ricerca; partecipazione al processo di elaborazione della seconda OPERRA call (dicembre 2014); Analisi dati e criticità.
 - seguito del mandato all'ISS di *Program Manager* da parte del Ministero della Salute, partecipazione all'European Joint Programme (EJP) "CONCERT" (*Concerted Program for Integration of Radiation Protection Research*), sottomesso a ottobre 2014 e attualmente in fase di valutazione da parte della EC-EURATOM.
- Altro
 - Sono proseguite, fino a marzo 2014, le attività connesse alla partecipazione in qualità di membro del Comitato Nazionale di Bioetica (CNB) di un componente del Reparto.

Reparto di Radiazioni Non Ionizzanti

- Sono proseguite le attività di valutazione dei rischi connessi alle esposizioni di popolazione e lavoratori alle radiazioni non ionizzanti negli ambienti di vita e di lavoro, con particolare riferimento alle esposizioni ai campi elettromagnetici nelle strutture sanitarie, alle esposizioni a luce blu emessa da sistemi di illuminazione pubblica a LED, alle esposizioni alle radiazioni non ionizzanti nell'ambito di trattamenti estetici. Conclusi due studi epidemiologici sui rischi per la salute connessi alle esposizioni residenziali ai campi magnetici a bassa frequenza.

Reparto di Patologia Infettiva Ultrastrutturale

- Analisi tramite approcci multidisciplinari (microbiologici, biochimici, molecolari e ultrastrutturali) dell'attività antivirale della lattoferrina bovina e di peptidi da essa derivati su diversi sistemi virus-cellula.
- Progetto finanziato Peptides from lactoferrin as new therapeutic agents against influenza virus infection.
- Registrazione Brevetto Italiano No. 0001408732 "Peptidi della Lattoferrina per l'uso come inibitori ad ampio spettro dell'infezione da virus dell'influenza" (03 luglio 2014).
- Valutazione degli effetti della lattoferrina bovina sulle proprietà patogene (adesione, invasione, traslocazione, sopravvivenza nei macrofagi, produzione di biofilm) di ceppi di *E. coli* appartenenti al pathovar AIEC (Adhesive Invasive *E. coli*) isolati da pazienti pediatrici affetti da Crohn o colite ulcerosa. Analisi della modulazione della risposta infiammatoria da parte della lattoferrina bovina in presenza o assenza di batteri.
- Progetto finanziato "Lattoferrina bovina e malattie infiammatorie croniche intestinali".

- Ricerche volte all’ottimizzazione della biocompatibilità di materiali nanostrutturati costituenti i dispositivi medici
- Progetto finanziato Novel nanostructured coating for dental implants and prostheses with high osseointegration efficiency.
- Studi sugli effetti dell’interazione di nanoparticelle ingegnerizzate con proteine dell’immunità naturale e con sistemi in vitro. Valutazione degli effetti dell’esposizione a nanoparticelle ingegnerizzate sulla suscettibilità alle infezioni batteriche e virali.
- Caratterizzazione e identificazione di agenti patogeni e di fattori di virulenza tramite immuno-elettromicroscopia anche in collaborazione con altri Dipartimenti dell’ISS e con altre Istituzioni.
- Valutazione di pratiche di autorizzazione in deroga per l’uso di modelli animali riguardanti tematiche di competenza del Reparto e verifiche CE di dispositivi medici non attivi.

Reparto Metodi Ultrastrutturali per Terapie Innovative Antitumorali

Attività di ricerca

- Applicazione delle nanotecnologie per il *delivery* di agenti con potenziale attività terapeutica e per lo studio di nanomateriali impiegati in campo biomedico mediante studi ultrastrutturali, *in vitro*, ed *ex vivo* (in collaborazione con Istituto di Metodologie Chimiche del CNR di Roma; Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell’Università di Tor Vergata, Roma).
- Messa a punto di procedure standardizzate per la valutazione in vitro della tossicità di nanomateriali su colture cellulari (nell’ambito dell’Accordo di Collaborazione tra il Ministero della Salute e l’ISS avente per oggetto lo sviluppo e l’applicazione di metodi di protocolli di prova a supporto dell’attività di vigilanza dei dispositivi medici portatori di nanostrutture e del Progetto Europeo *Q-Nano Infrastructures*).
- Valutazione della nanotossicità e del destino intracellulare mediante analisi ultrastrutturale di nanostrutture a base di grafene, micro/nanostrutture a base di lisozima, polimeri biocompatibili, nanoparticelle di ossido di zinco, nanoparticelle di oro e nanotubi di carbonio. [In collaborazione con: Dipartimento di AMPP (ISS); *Joint Research Centre* (Ispra); Centro di Ricerca sulle Nanotecnologie applicate all’Ingegneria (CNIS) e Laboratorio di Nanotecnologie e Nanoscienze – (SSNlab) dell’Università “Sapienza” di Roma; Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell’Università di Tor Vergata, Roma].
- Messa a punto di nanodispositivi per la rigenerazione tissutale su modelli in vitro ed ex vivo: studi di caratterizzazione al microscopio elettronico a trasmissione di nanostrutture di titanio e silicio (In collaborazione con il Dipartimento di Fisica, Università di Trento)
- Analisi degli effetti di agenti xenobiotici e/o sostanze naturali (liberi e/o veicolati da nanocarriers) su colture 3D di carcinoma mammario mediante indagini ultrastrutturali e biochimiche. [In collaborazione con: Instituto de Investigaciones Biomedicas-Universidad Autonoma di Madrid; Centro di Ricerca sulle Nanotecnologie applicate all’Ingegneria (CNIS) e Laboratorio di Nanotecnologie e Nanoscienze – (SSNlab) dell’Università “Sapienza” di Roma; Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell’Università di Tor Vergata, Roma]
- Studio del meccanismo di azione e dell’attività farmacologica di sostanze di origine naturale, animale e vegetale, su modelli *in vitro* ed *ex vivo* mediante indagini

ultrastrutturali e biochimiche. [In collaborazione con: Dipartimento MIPI (ISS); Dipartimento di Scienze Biochimiche dell'Università "Sapienza"; Istituto di Metodologie Chimiche del CNR di Roma; Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive dell'Università Sapienza di Roma; Istituto di Microbiologia Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma; Istituto di Chimica del Riconoscimento Molecolare (Università Cattolica di Roma); Dipartimento di Scienza della Chimica e della Tecnologia dell'Università di Tor Vergata, Roma; Centro di Ricerca per la frutticoltura; Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute di Università di Camerino; Dipartimento del Farmaco (ISS)].

- Studio della biologia delle cellule tumorali staminali di glioblastoma [In collaborazione con: Dipartimento Ematologia, oncologia e medicina molecolare (ISS); Biologia delle Cellule Staminali Neurali, Fondazione San Raffaele del Monte Tabor, Milano].
- Indagini funzionali e ultrastrutturali su cellule eucariotiche e procariotiche, agenti patogeni, e campioni ex vivo provenienti da donatori sani e/o pazienti affetti da patologie a varia eziologia. [In collaborazione con Istituto di metodologie chimiche del CNR di Roma; Dipartimento di EOMM (ISS); SBGSA (ISS); Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive dell'Università Sapienza di Roma].

Reparto di Biomeccanica e Tecnologie Riabilitative

- Nel campo della bioingegneria cardiovascolare, la collaborazione con la cardiocirurgia dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma nello studio della connessione cavopolmonare totale (circolazione Fontan) nei pazienti univentricolari ha permesso l'uso di pompe assiali per sostenere la circolazione sistemica e polmonare mediante studi in vivo su animale e in silico. In particolare tre pazienti (2 sindromi di Duchenne e una sindrome da piccoli vasi) hanno poi usufruito dei risultati della ricerca avendone la vita salva.
- Caratterizzazione fluidodinamica, sia sperimentale che computazionale, dei dispositivi impiantabili per il sistema cardiovascolare. Tali dispositivi, essendo sempre a contatto con il sangue, richiedono un'accurata caratterizzazione delle loro proprietà di biocompatibilità, fra le quali una grande rilevanza hanno trombogenicità ed emolisi, strettamente associate alla fluidodinamica del dispositivo; il parametro studiato stato il tensore di *Reynolds* degli stress (*Shear Stress*).
- Sempre in linea con la tradizione del reparto, si intende continuare la valutazione dell'uso di protesi e ortesi per l'assistenza sanitaria, anche tramite l'uso di dispositivi indossabili (wireless) sensorizzati, anche sviluppati presso il reparto. È stata messa a punto una valigetta, Kit di analisi delle prestazioni nel passo su superfici varie
- Studio del Telemonitoraggio di pazienti con varie morbilità (scompenso cardiaco, BPCO, Alzheimer) con applicazioni alla ASL Roma D. Sono stati seguiti dopo organizzazione congiunta con la Raider onlus e il CAD della ASL Roma D 33 pazienti riducendo gli accessi al pronto soccorso.
- Continuazione delle attività nel campo dell'ingegneria dei tessuti e nanotecnologie con la messa a punto di nuova strumentazione.
- Continuazione delle attività nel campo della bioinformatica, in collaborazione con Dipartimento MIPI e Centro CNAIDS.

Reparto Tecnologie per la Biologia dei Sistemi

- È stato realizzato il nucleo di un sistema software di supporto alla diagnosi medica basato su tecniche di intelligenza artificiale. La base di conoscenza e il motore inferenziale si basano su una rete cosiddetta *Naive Bayes*. Si è cominciato a popolare il database sintomi/patologie e se ne è progettata una versione che ottimizza la diagnosi

in termini di appropriatezza. Quest'ultima versione è stata oggetto di una domanda di deposito di brevetto in Italia.

- Per quanto riguarda il settore della biofisica, delle neuroscienze e della psicologia cognitiva l'attività di ricerca è stata orientata alla valutazione comparativa di diversi metodi computazionali per la quantificazione della connettività tra aree cerebrali coinvolte in un compito motorio di finger tapping. Inoltre è stata finalmente individuata e caratterizzata da un punto di vista strutturale, la specie neurotossica coinvolta nei meccanismi d'azione di proteine amiloidi coinvolte in importanti malattie neurodegenerative, quali il morbo di Alzheimer o di Parkinson. Questa specie è costituita da oligomeri instabili di basso peso molecolare: dimeri, trimeri e tetrameri.
- È stato potenziato il cluster di calcolo parallelo espandendo un nodo biprocessore della capacità di calcolo di 32 cores HT dotandolo di due moduli GPGPU tesla k40 della capacità di 2880 cores di calcolo ciascuna.

Reparto di Radioattività e suoi effetti sulla Salute

Attività di ricerca

- Valutazione dello stato di salute delle popolazioni dei Comuni sedi di impianti nucleari italiani: analisi dati di mortalità, stima dei casi attesi per diverse ipotesi di esposizione e confronto con gli altri studi epidemiologici (progetto co-finanziato dal CCM; 2 rapporti scientifici inviati al Ministero della Salute).
- Piano Nazionale Radon per la riduzione del rischio di tumore polmonare in Italia, seconda fase di attuazione: attività di ricerca varie, tra cui: 1) stima della mortalità per tumore polmonare attribuibile all'esposizione al radon nelle Regioni italiane; 2) coordinamento e supporto alle attività svolte dalle Regioni (progetto co-finanziato da Min.Salute; 2 rapporti scientifici inviati al Ministero della Salute, 2 rapporti inviati alle Regioni).
- Valutazione dell'esposizione complessiva professionale e non professionale dei lavoratori alla radioattività naturale sul territorio italiano: coordinamento seconda indagine nazionale sull'esposizione al radon nelle abitazioni e inizio analisi dati (progetto co-finanziato da Telecom).
- Esposizione a radon e radiazione gamma in alcuni Paesi europei (Serbia, Kosovo, Macedonia): collaborazione alla pianificazione, realizzazione e analisi dati di alcune survey (4 pubblicazioni su riviste internazionali).
- Protezione dal radon nei Paesi Europei: 1) valutazioni unbiased delle esposizioni e stima della mortalità per tumore polmonare attribuibile all'esposizione al radon per fumatori e non fumatori; 2) sviluppo e valutazione critica di *policy* (2 pubblicazioni su riviste internazionali).
- Collaborazione a studio epidemiologico italiano sui fattori di rischio per leucemie infantili e neuroblastomi (2 pubblicazioni su rivista internazionali).
- Partecipazione al progetto IAEA-MODARIA relativamente ai NORM (*Naturally Occurring Radioactive Materials*).
- Valutazione dell'impatto radiologico dei residui industriali usati nei materiali da costruzione anche nell'ambito della EU COST Action *NORM4Building* (1 pubblicazione su rivista internazionali).
- Partecipazione al progetto INFN "Silenzio cosmico".
- Sviluppo di modelli per la stima della dose da radiazione gamma emessa da materiali da costruzione (1 pubblicazione su rivista internazionali).

Altre attività istituzionali (consulenza, formazione, controllo, ...)

Attività internazionali

- Consulenza in radioprotezione: partecipazione al gruppo di esperti (due per ogni Stato) previsto dall'art.31 del Trattato Euratom (due riunioni a Lussemburgo).
- Consulenza per normative internazionali: contributo all'elaborazione del regolamento europeo su livelli massimi di radioattività in alimenti in caso di incidenti nucleari.
- Consulenza su radioprotezione e ricerca: *deputy* del rappresentante italiano al Comitato di programma di Horizon 2020, sezione Euratom/Fission (2 riunioni a Brussels e 1 in Italia).
- Formazione e consulenza in radioprotezione: 1) partecipazione al progetto europeo *Training Schemes on Nuclear Safety Culture (TRASNUSAFE)*”, 2) partecipazione al network IAEA-ENVIRONET-In Situ, al network EAN-NORM e al *Working Group ALARA Culture*; 3) collaborazione con il CEN/TC 351/WG3 *Dose assessment of emitted gamma radiation* (varie riunioni).
- Radioprotezione (radon): consulenza per l'IAEA e il WHO sulle *radon survey* e sulla protezione dai rischi sanitari da esposizione al radon (due workshop in Europa e uno in Sud America; una guida tecnica IAEA).

Attività nazionali

- Coordinamento del Piano Nazionale Radon (dal 2005): 1) gestione dell'Archivio Nazionale Radon, 2) attivazione del sito web www.iss.it/radon, 3) elaborazione di schede tecniche per sistemi di prevenzione dell'ingresso del radon nei nuovi edifici, 4) elaborazione di linea guida per indagini sulla distribuzione territoriale del radon indoor (diversi rapporti inviati al Ministero Salute e alle Regioni).
- Consulenza su normative in radioprotezione: 1) collaborazione al recepimento interministeriale della Direttiva 2013/59/Euratom sulla radioprotezione, tramite: partecipazione al gruppo redazionale, coordinamento dei GdL sul radon e sui NORM, partecipazione al GdL su protezione dei lavoratori, al GdL su protezione della popolazione, al GdL su emergenze radiologiche e nucleari (14 riunioni); 2) collaborazione col Ministero della Salute al recepimento della Direttiva 2013/51/Euratom su radioattività in acque destinate al consumo umano (11 riunioni).
- Monitoraggio della radioattività in Italia: collaborazione con ISPRA e varie ARPA per l'elaborazione di linee guida in materia, tramite coordinamento della *task* su valutazione delle dosi, partecipazione alle *task* su acque potabili, NORM, radon (elaborazione linee guida per ognuna delle *task*).
- Consulenza (alla Protezione Civile) su emergenze radiologiche e nucleari: partecipazione a esercitazione di incidente simulato, come componenti del CEVaD (Centro di Elaborazione e Valutazione Dati nelle emergenze radiologiche e nucleari).
- Formazione su radon: organizzazione corso nazionale (di 2 giorni) sulla protezione dai rischi da esposizione al radon alla luce della nuova direttiva europea, rivolto al personale ASL.
- Consulenza (alle Regioni e al Ministero Salute) su: problematiche di radioprotezione connesse ai poligoni militari.
- Consulenza (alle Regioni e al Ministero Interno) su: problematiche di radioprotezione connesse a depositi di materiale NORM (fosfogessi).
- Consulenza (ai NAS) su: problematiche di radioprotezione connesse a discariche.

- Consulenza a Ministero Salute per elementi di risposta a interrogazioni parlamentari su: esposizione al radon.
- Pareri alle Regioni su: radioattività in acque potabili, proposta di legge regionale sul radon nelle abitazioni.
- Pareri all'autorità giudiziaria su: esposizione di lavoratori a radon.
- Consulenza (al Ministero Salute) su: "Rapporto 2012-2013 sullo Stato Sanitario del Paese", capitolo "Radiazioni".
- Consulenza (a ISPRA) su: 1) criteri per la localizzazione di un deposito superficiale di smaltimento dei rifiuti radioattivi a bassa e media attività; 2) Annuario 2013 dati ambientali; 3) X Rapporto sulla Qualità dell'ambiente urbano.short term experts

Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS

Il Centro Nazionale AIDS per la Patogenesi e Vaccini contro l'HIV/AIDS (CNAIDS) è stato costituito nel corso del 2005. Il Centro nasce come necessaria strutturazione delle attività istituzionali, scientifiche, progettuali e di coordinamento del Reparto AIDS del Dipartimento MIPI. Missione del Centro è la lotta contro l'HIV/AIDS e le sindromi associate tramite lo sviluppo di vaccini e approcci terapeutici innovativi basati sullo studio dei meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV e della sua progressione. A tale scopo, il Centro è stato strutturato per svolgere una ricerca di tipo "traslazionale", cioè dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica. L'organizzazione dei Reparti riflette questo tipo di approccio, necessario allo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche. Avvalendosi del coordinamento di programmi nazionali ed internazionali e della cooperazione con l'Industria, il Centro vuole assicurare l'implementazione ed il trasferimento dei nuovi presidi preventivi e terapeutici al cittadino, garantendo una corretta sinergia tra Pubblico e Privato. Obiettivo del Centro è, infatti, assicurare i benefici della ricerca non solo ai paesi sviluppati ma, soprattutto, ai paesi dove l'infezione da HIV e l'AIDS rappresentano una grave emergenza socio-sanitaria ed economica. In questo contesto le attività del Centro, con il *know-how* scientifico e tecnologico che ne deriva, la sua leadership in network nazionali ed internazionali e le sue molteplici cooperazioni con i Paesi in via di Sviluppo e con le Agenzie Umanitarie, lo rendono un soggetto di riferimento nazionale e internazionale nella lotta contro l'HIV/AIDS.

Il Centro Nazionale AIDS è strutturato in 5 Reparti: 1) Patogenesi dei Retrovirus, 2) Interazione Virus-ospite (Core Lab di Immunologia), 3) Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani (Core Lab di Virologia), 4) Sperimentazione clinica (Core Lab di Sperimentazione), e 5) Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo.

Resoconto attività 2014

Oltre ai Progetti Speciali, nel 2014 il Centro Nazionale AIDS ha condotto vari altri progetti ed attività.

Sperimentazioni cliniche (finanziate dal Ministero della Salute, dal MAE e dall'AIFA).

Nell'ambito del Programma di sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante, biologicamente attiva, Tat di HIV-1, dopo la conclusione della sperimentazione clinica terapeutica di fase II del vaccino Tat in soggetti HIV+ in terapia HAART (ISS T-002), nel 2013 si è proceduto con l'attivazione degli otto centri clinici coinvolti nello studio osservazionale (ISS T-002 EF-UP) per l'estensione per ulteriori 3 anni del monitoraggio dei pazienti che avevano preso parte allo studio ISS T-002, con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immunovirologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat. In parallelo, il Centro sta sviluppando approcci vaccinali innovativi basati sulla combinazione di Tat con la proteina strutturale Env deleta della regione V2 di HIV, in collaborazione con Novartis. La sicurezza ed immunogenicità di questo nuovo approccio vaccinale sono state valutate in uno studio clinico preventivo di fase I (ISS P-002) in tre centri clinici in Italia che si è concluso ad inizio 2014.

Inoltre il Centro sta continuando le sue attività nell'ambito del "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", finanziato dal MAE. Il trial clinico di fase II terapeutico con il vaccino Tat in Sudafrica è stato completato ed è stato iniziato uno studio osservazionale di follow-up.

Infine nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AIFA si sta proseguendo con la sperimentazione clinica monocentrica volta a studiare l'attività anti-tumorale e la tollerabilità degli HIV-PI (indinavir) in associazione a chemioterapia convenzionale in pazienti sieronegativi affetti da sarcoma di Kaposi classico in stadio avanzato, attivato nel 2008.

New therapeutics and immunogens generated by incorporating short RNAs and protein antigens in exosomes.

Il Progetto approvato nell'ambito della "Ricerca Finalizzata 2010" (con scadenza prorogata al 2016) è finanziato dal Ministero della Salute.

Gli scopi principali del presente progetto sono: a) ingegnerizzare piccoli RNAi allo scopo di ottimizzarne l'incorporazione negli esosomi; b) costruire una piattaforma vaccinale CTL basata sull'utilizzo di esosomi ingegnerizzati.

Riguardo l'incorporazione di RNAi in esosomi, il progetto è stato finora così sviluppato: *Exosome incorporating sequences* (EIS) sono state clonate in un vettore d'espressione eucariotico. Le sequenze eterologhe di RNA sono state clonate nel relativo polylinker in modo da poter generare un singolo trascritto che includa sia EIS che l'RNAi. In particolare, è stata clonata la forma matura delmiR146a (un miR che inibisce la trascrizione dell'mRNA di CXCR4). Il costrutto molecolare è stato trasfettato in cellule 293T e gli esosomi prodotti da queste cellule sono stati purificati. Gli esosomi contenenti sequenze miR146a sono stati utilizzati per trattare cellule della linea umana U937 che esprimono grandi quantità di CXCR4. Abbiamo verificato che le cellule trattate con gli esosomi hanno ridotto significativamente l'espressione di CXCR4. Questi dati rappresentano la prova di principio circa la funzionalità della strategia di incorporazione dei miR tramite EIS.

I risultati circa lo sviluppo della piattaforma vaccinale CTL basata sugli esosomi sono stati:

Proteine eterologhe incorporate negli esosomi ingegnerizzati vengono efficientemente cross-presentate. A questo risultato siamo arrivati per mezzo dell'analisi di cross-presentazione su PBMC da pazienti positivi per HCV trattati con esosomi incorporanti la proteina NS3 di HCV.

Proteine eterologhe incorporate negli esosomi ingegnerizzati sono immunogenici. L'immunogenicità degli antigeni eterologhi è stata valutata mediante inoculo degli esosomi a base Nefmut in topi C57 Black/6, usando esosomi incorporanti l'antigene virale HPV-E7.

Antigeni tumorali associati agli esosomi ingegnerizzati inducono linfociti citotossici (CTL) specifici in grado di bloccare lo sviluppo del tumore in protocolli di immunizzazione sia preventivi che terapeutici.

L'attività antitumorale degli esosomi a base Nefmut è stata valutata inoculando topi C57 Black/6 con cellule tumorali TC-1.

Development of Genetic Antibodies against HIV/AIDS in the Nonhuman Primate Model.

Il progetto finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Progetto Nazionale AIDS.

Nonhuman Primate Model for HIV/AIDS: a platform to evaluate the humoral correlate(s) of protection and to generate therapeutic antibodies against structural and nonstructural HIV-1 proteins.

Progetto finanziato nell'ambito dell'Accordo di collaborazione ITALIA/USA.

Nel corso del 2014 il CNAIDS ha inoltre continuato il lavoro riguardante la generazione e sviluppo di anticorpi ricombinanti a catena singola (scFV) a scopo terapeutico contro HIV/AIDS. In tale ambito, RNA estratto da linee cellulari selezionate di scimmia vaccinate con Tat o Tat/ Δ V2-ENV e producenti in vitro anticorpi anti-Tat e/o Δ V2-Env, è stato amplificato e frammenti di catene VH/VL sono stati assemblati in vettori di espressione. Tramite *phage display* abbiamo ottenuto ad oggi due anticorpi scFV contro Tat che ci proponiamo di caratterizzare estensivamente (legame, mappatura degli epitopi, attività biologiche ed attività antivirali quali ADCVI, neutralizzazione, Tat rescue, saggio della inibizione della fusione cellulare). Nel corso

del 2014, sia in ambito internazionale (AmfAR) che nazionale (Ministero della Salute, Ricerca Sanitaria) sono stati presentati progetti con l'obiettivo di sviluppare un nuovo approccio terapeutico contro HIV/AIDS basato sulla combinazione di scFV e TALEN e mirante alla "cura" contro HIV.

Nel corso del 2014, sulla base di studi precedenti sono stati presentati e finanziati due progetti (vedi attività programmata 2015):

Valore predittivo della proteina CXCL-10 (IP-10) nella progressione dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti HIV-1/HCV.

Progetto finanziato nell'ambito del fellowship program 2014-2016 della *Gilead Science*. L'obiettivo del progetto è di determinare il valore predittivo della proteina CXCL-10 (IP-10) nella progressione dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti HIV-1/HCV ed il ruolo di Tat di HIV nel modulare l'espressione di IL-10 e di DPP4.

Fattori virali e marcatori di infiammazione identificati in pazienti sottoposti a ART e correlati ad una prognosi favorevole della malattia: la popolazione sensibile dei migranti.

Progetto finanziato nell'ambito del *fellowship program* 2014-2016 della *Gilead Science*. L'obiettivo del progetto è dirilevare biomarcatori infiammatori e virali utili per la valutazione, il monitoraggio e la predizione dell'efficacia della terapia antiretrovirale in soggetti HIV+ autoctoni e migranti con un diverso background genetico, immunologico e virologico.

Studi mirati alla caratterizzazione molecolare e di sequenza di regioni variabili e costanti della gp120 di HIV in varianti del virus che si selezionano nei differenti stadi della malattia.

Progetto finanziato dal Ministero della Salute nell'ambito del Progetto Nazionale AIDS.

Nel corso del 2014, sono stati completati studi mirati a caratterizzare le varianti di HIV-1 sottotipo C (il sottotipo più rappresentato a livello globale ed estremamente diffuso in Africa Sub-Sahariana) isolate da individui sudafricani e dello Swaziland a diverso stadio della malattia (stadio di infezione recente, stadio cronico e stadio tardivo). Questi studi hanno dimostrato che nella fase cronica della malattia si selezionano varianti che mostrano un allungamento della sequenza aminoacidica della regione variabile V1 della gp120, insieme ad un aumento dei siti putativi di glicosilazione in questa regione ed una diminuzione della carica elettrica totale della regione V5 che tende a diminuire nella transizione da infezione recente a infezione cronica e ad aumentare nuovamente nel passaggio alla fase tardiva. Anche le regioni costanti della gp120 vanno incontro a cambiamenti nella fase cronica, in particolare vengono selezionate varianti che presentano un aumentato numero di siti sotto pressione selettiva positiva nella regione C3, la maggior parte dei quali costituita da siti putativi di glicosilazione. Questi siti si trovano principalmente nella regione alfa-2 elica della porzione C3 e in prossimità dei siti di legame ai recettori cellulari per le chemochine. L'interpretazione di questi dati è che nella fase cronica della malattia si selezionano, nelle regioni variabili e costanti menzionate, varianti che consentono al virus di eludere il riconoscimento da parte della risposta immunitaria specifica per HIV. I risultati ottenuti sono stati pubblicati in riviste scientifiche *peer reviewed*, ad alto *Impact Factor*.

Centro Nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) si caratterizza e qualifica per l'approccio disciplinare e l'applicazione ad argomenti di salute rilevanti per la popolazione italiana. Questa ultima caratteristica rende conto dell'ampia varietà di temi affrontati e di attività condotte.

Il Centro opera attraverso l'integrazione di attività di servizio e di ricerca epidemiologica applicata nella sanità pubblica, con speciale attenzione a fornire risposte ai problemi scientifici dell'SSN, del Ministero della Salute, dell'AIFA, degli Assessorati Regionali alla Salute e delle ASL.

È da sottolineare l'elevato grado di interazione presente tra il CNESPS e le strutture territoriali, oltre che centrali, dell'SSN dovuta allo svolgimento di attività di ricerca e servizio in molti ambiti di competenza dei Dipartimenti di Prevenzione delle regioni e province autonome e che i tre settori di attività che caratterizzano il CNESPS quali l'epidemiologia, la sorveglianza e la promozione della salute per definizione richiedono studi di popolazione e quindi la collaborazione degli operatori di strutture territoriali.

Nel Centro vengono condotte attività di consulenza e avvio di rilevazioni ad hoc in risposta a richieste provenienti dall'SSN. Tale tipo di attività è documentata nel consistente elenco di occasioni nazionali e internazionali in cui il personale del Centro è chiamato ad agire come consulente o esperto.

Il CNESPS svolge da anni attività di formazione rivolta al personale dell'SSN sia con corsi brevi di tipo frontale nella propria sede che nelle regioni che ne fanno richiesta. Nel 2014 è proseguita l'attività di realizzazione del Master Universitario di II livello in Epidemiologia Applicata nella Regione Calabria e sono state avviate le attività per rispondere ad un'analoga richiesta della Regione Sicilia.

Alcuni reparti hanno realizzato corsi ad hoc, altri hanno unito le loro competenze per creare corsi che avessero un approccio multidisciplinare.

Il Centro interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali la WHO, *Regional Office for Europe* – EURO e *Headquarters* – HQ, e le istituzioni statunitensi (CDC, NIH), con l'UE (DGSANCO, *DG Research*, EMA, ECDC).

La maggior parte delle attività vengono condotte su finanziamenti a progetti o su convenzioni i cui committenti principali sono istituzioni europee, altre istituzioni internazionali, regioni, Ministero della Salute. Gran parte delle attività così commissionate prevedono e richiedono il supporto di personale aggiuntivo a progetto, essenziale per il mantenimento degli impegni presi. Le convenzioni e gli accordi di collaborazione così stipulati comportano una notevole mole di attività amministrativo-gestionale espletata nel Centro.

L'attività scientifica del Centro viene condotta in nove Reparti tematici, un Ufficio di Statistica (interlocutore ufficiale del Sistema Statistico Nazionale), una Unità di Formazione e Comunicazione e il Registro di Procreazione Medico Assistita (quest'ultima organizzata dal 2006 come una unità indipendente). La gestione delle attività amministrative e di supporto tecnico alla ricerca e sorveglianza viene condotta da varie segreterie dedicate (amministrativa per contratti, convenzioni e acquisti, per la gestione del personale, per le missioni, per la documentazione, per il supporto editoriale grafico) collocate presso la Direzione in collaborazione con le segreterie dei singoli Reparti e gruppi di attività.

Risorse Umane: all'inizio del 2014 il Centro include circa 152 persone, di cui 90 a tempo indeterminato, più 1 comandato, assegnate alle seguenti strutture:

- Reparto Epidemiologia Clinica e Linee Guida
- Reparto Epidemiologia dei Tumori
- Reparto Epidemiologia delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari
- Reparto Epidemiologia delle Malattie Infettive
- Reparto Epidemiologia Genetica
- Reparto Farmacoepidemiologia
- Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva
- Reparto Salute della Popolazione e suoi Determinanti
- Reparto Salute Mentale
- Ufficio di Statistica
- Registro PMA
- Direzione, Unità di Formazione e Comunicazione e Segreterie

Inoltre nel Centro vi sono 44 unità di personale tempo determinato a carico di progetti di ricerca e sette unità di personale a tempo determinato a carico di fondi ISS.

Ulteriori dieci unità sono presenti nel Centro a vario titolo, tirocinanti, dottorandi, borsisti e contrattisti di collaborazione coordinata e continuativa.

Circa il 65% del personale che opera nel CNESPS ha una laurea come titolo di studio, la laurea più frequente è quella in Medicina e Chirurgia, seguita da statistica e biologia. Circa il 42% dei laureati ha un ulteriore titolo di studio (specializzazione, master, ect). La maggior parte dei diplomati è impegnata in attività amministrative. Circa il 15% del personale del CNESPS è impegnato (anche solo parzialmente) in attività amministrative.

Risorse economiche: la quasi totalità delle risorse economiche gestite nel Centro proviene da accordi di collaborazione con istituzioni esterne. Alla fine del 2014 ne risultano attive nel Centro 132 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca). Il numero di convenzioni per anno di calendario dal 2002 al 2013 è molto variabile e non è proporzionale all'importo generale del finanziamento disponibile. Nel 2014 il Centro ha effettuato 726 procedure per missioni dei propri dipendenti o rimborsi di collaboratori. La disponibilità di risorse economiche da gestire direttamente richiede al Centro una notevole mole di lavoro amministrativo.

Resoconto attività 2014

Per la descrizione delle attività condotte su specifici argomenti di salute si rimanda alla relazione delle singole unità operative presenti nel Centro. In questo resoconto viene invece sintetizzata l'attività condotta nel 2014 classificata per tipologia (ricerca, sorveglianza, formazione, comunicazione) e per interlocutori preferenziali al fine di fornire un quadro generale di come il CNESPS contribuisca in modo istituzionale al ruolo dell'ISS nel SSN. La classificazione delle attività per tipologia in molti casi è arbitraria dato che attività di sorveglianza implicano la formazione e la comunicazione e generano occasioni di ricerca, tuttavia sembra opportuno mettere in evidenza le componenti più rilevanti che caratterizzano l'attività. Un paragrafo a parte è dedicato alle attività che l'Ufficio di Statistica svolge per tutto l'Istituto, mentre le attività scientifiche dello stesso gruppo sono inserite nel rendiconto generale. Inoltre un paragrafo a parte sottolinea le numerose interazioni del CNESPS con altre strutture dell'ISS.

Attività di ricerca epidemiologica

- Rischio cardiovascolare: attraverso la banca dati del Progetto CUORE-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari, in collaborazione con il gruppo

MONICA Brianza è stata realizzata la funzione di rischio CUORE delle malattie cardiovascolari a 20 anni: la popolazione MATISS è stata utilizzata per la validazione della funzione di rischio. In seguito con lo stesso gruppo la funzione di rischio cardiovascolare a 20 anni è stata migliorata attraverso l'inserimento della familiarità e dello stato socio-economico; i risultati ottenuti sono stati pubblicati. È iniziata l'analisi relativa alla associazione fra fattori di rischio cardiovascolare e tumori.

- Studio sulla componente genetica dell'aterosclerosi: ha confermato il ruolo determinante dell'età nei processi di invecchiamento dei vasi sanguigni. Inoltre, si è osservato che i fattori genetici hanno un effetto parziale (32-49%) sulla rigidità e sullo spessore dei vasi sanguigni. Il contributo delle esperienze e abitudini condivise da gemelli, legate principalmente ai primi anni di vita, è marginale, mentre la componente ambientale non condivisa (esperienze individuali, stili di vita o altre esposizioni nei singoli gemelli) spiega una porzione non trascurabile della variabilità delle misure studiate (dal 25% al 37%). Durante il 2014 è terminata anche la seconda fase della ricerca, per cui i gemelli che avevano partecipato nel 2009 sono stati nuovamente sottoposti a visite ed esami ecografici presso 4 ospedali universitari (Padova, Perugia, Terni, Roma) per il follow-up dello studio.
- Epigenetica dell'invecchiamento: sono stati pubblicati i risultati della sopravvivenza degli nonagenari che avevano partecipato al progetto GEHA sulla genetica del *Healthy Aging*. È iniziata una collaborazione con il gruppo spagnolo del *Department of Immunology and Oncology del National Center for Biotechnology, CNB-CSIC*.
- Invecchiamento - Coorti ILSA e IPREA: sono proseguite le attività di gestione, aggiornamento e analisi nell'ambito delle coorti longitudinali ILSA (*Italian Longitudinal Study on Aging*) e IPREA (*Italian PROject on the Epidemiology of Alzheimer's Disease*). Per la coorte ILSA, il follow-up di mortalità totale e per causa dei soggetti copre un periodo di osservazione di oltre 20 anni. Tra le nuove analisi in itinere, particolarmente interessanti appaiono le associazioni tra diabete, consumo di alcol e patologie cardiovascolari. Sono proseguite le attività della Ricerca Finalizzata 2009 (*Impact of neurological aging and cognitive impairment on hospitalization and mortality in an Italian elderly general population cohort*) che integra dinamicamente il progetto IPREA. È stata portata a termine l'indagine sullo stato in vita ed il successivo record linkage dei deceduti con gli archivi ISTAT di mortalità. Sempre nell'ambito della coorte IPREA, è stato condotto uno studio sulla relazione tra deficit cognitivo e atrofia dell'ippocampo, rilevata nel sub-campione IPREA sottoposto a RMN. I risultati dello studio suggeriscono un'associazione tra riduzione del volume dell'ippocampo e disturbi della memoria, supportando la validità dell'utilizzo della volumetria ippocampale come bio-marcatore dei disturbi mnesici.
- È proseguita l'attività del nodo certificato del GARN per la definizione di attività condivise di standardizzazione set comuni di indicatori relativi alle banche dati di studi di popolazione propedeutici ai Progetti JPND e confluenza nel network internazionale LIASA.
- Studio SETIL: sono stati pubblicati i risultati dello studio sull'esposizione personale a benzene in un campione di casi e controlli partecipanti allo studio multicentrico italiano SETIL sui fattori di rischio per la leucemia infantile.
- Studio Transexpo: si è concluso il progetto *Transexpo Feasibility in Italy*, per la valutazione di fattibilità in Italia di uno studio sull'incidenza di leucemia infantile tra i bambini residenti in edifici che ospitano trasformatori elettrici, in modo da poter

- contribuire ad un più ampio studio internazionale. Il progetto italiano si è incentrato sulla realizzazione di studi pilota nelle città di Roma e Milano.
- INTERPHONE: è proseguita la collaborazione nell'ambito del consorzio alle attività di analisi e presentazione dei risultati di tre studi su fattori di rischio per i tumori intracranici: (a) antecedenti clinici (allergie, epilessia, traumi cranici) e rischio di glioma e meningioma; (b) esposizione a rumore e rischio di neurinoma del nervo acustico; (c) esposizione a raggi X e rischio di tumori intracranici. In preparazione i draft dei manoscritti relativi alle analisi (b), non ancora pubblicati.
 - Cosmic: è proseguita l'attività di collaborazione al progetto internazionale COSMIC. Pubblicato un articolo su mortalità per causa in coorti europee e nord-americane di piloti e assistenti di volo esposti a radiazione cosmica.
 - Studio MUBICOS (*MUltiple BIRTH Cohort Study*): si tratta di uno studio che segue per alcuni anni una coorte di gemelli arruolati alla nascita in 8 città italiane e di cui i più grandi hanno ora circa 4 anni. Nello studio sono stati analizzati i dati sulle infezioni respiratorie precoci e stimato l'effetto che l'esposizione al fumo passivo nei primi 2 anni di vita ha sul peso relativo di geni e ambiente nello sviluppo di queste patologie. Lo studio intende arruolare una coorte di neonati gemelli (circa 1000 coppie) e i loro genitori costruendo una risorsa per la ricerca futura su gravidanza gemellare, genetica, epigenetica, sul ruolo che i fattori del periodo prenatale esercitano sulla salute materna, sulla salute del feto e sul suo sviluppo successivo.
 - Assunzione di acido folico e rischio di gravidanze gemellari: sono state arruolate circa 400 mamme di gemelli, circa 300 mamme di non gemelli e raccolti circa 500 campioni di saliva. Dai 550 campioni di saliva è stato estratto il DNA e sono stati genotipizzati 48 SNP che sono coinvolti con il metabolismo dell'acido folico e/o con la gemellarità.
 - Stime meta-analitiche delle componenti genetica ed ambientale della sclerosi multipla: sono state prodotte per la prima volta sulla base di tutti gli studi rilevanti di tipo gemellare pubblicati sull'argomento nella letteratura internazionale.
 - Studi sui determinanti genetici e ambientali del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale: la ricerca sulle basi genetiche del pregiudizio, in collaborazione con il SISSA di Trieste per i gemelli tra i 20 e i 40 anni, e lo studio SPES, sulla prevenzione degli episodi depressivi e psicotici, in collaborazione con l'Università di Udine, che prevede la partecipazione di gemelli dagli 8 ai 30 anni e delle loro famiglie. Entrambi gli studi si stanno svolgendo in Friuli Venezia Giulia, ma lo SPES verrà esteso ad alcune zone della Lombardia. Sono stati pubblicati due studi sulla relazione di alcune caratteristiche della personalità legate al temperamento e al carattere con tratti di tipo schizofrenico e con tratti di tipo autistico. Sono state condotte analisi preliminari sul peso della componente genetica e di quella ambientale dell'empatia misurata tramite la scala *Empathy Quotient* (EQ, *Baron-Cohen*).
 - Studio delle patologie asbesto-correlate: studio sui mesoteliomi anche in collaborazione con ISPELS (ora in INAIL); studio del rischio riproduttivo in aree inquinate in collaborazione con l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa.
 - Antibiotico-resistenza: in collaborazione con Dipartimento MIPI è stato condotto uno studio sull'epidemiologia della resistenza ai carbapenemi di *Klebsiella pneumoniae* ed uno studio clinico sui fattori di rischio per mortalità da *Klebsiella pneumoniae*.
 - Studio caso-controllo sull'epidemia di epatite A: associata al consumo di frutti di bosco congelati, che si è verificata in Italia a partire da gennaio 2013. Le indagini sono state condotte da una task force attivata dal Ministero della Salute in cui erano coinvolti

esperti dello stesso Ministero, dell'ISS e dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna.

- Rarecare: aggiornamento e diffusione delle stime di incidenza, sopravvivenza e prevalenza dei tumori rari in Europa. Analisi preliminari dello studio pilota sulla centralizzazione dei percorsi diagnostici e terapeutici dei tumori rari in Europa. Organizzazione della tavola rotonda su “Tumori rari in Italia: sorveglianza e valutazione dell'accesso a diagnosi e trattamento”. Coordinamento scientifico del Rapporto AIRTUM 2015 su Indicatori epidemiologici dei tumori rari in Italia. Definizione del piano di analisi e raccolta dati.
- Tumori pediatrici: è proseguito il progetto CCM 2012 “I pazienti lungo sopravvivenza per neoplasie in età pediatrica e adolescenziale” che analizza prevalenza e sequele di casi pediatrici rilevati dai registri tumore Italiani. Pubblicata una prima stima dei prevalenti con diagnosi di tumore pediatrico nelle aree dei registri partecipanti allo studio nel Rapporto AIRTUM 2014 su Prevalenza e Guarigione; analizzate le sequele di ricoveri ospedalieri dei sopravvissuti a tumori pediatrici attraverso un record linkage individuale tra i dati dei registri e le schede di dimissione ospedaliera per i registri del Piemonte e del Veneto.
- Mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri nei Siti di Interesse Nazionale per le Bonifiche (SIN): in collaborazione con AIRTUM: pubblicata una monografia che riguarda i 18 SIN afferenti ad aree coperte da Registri Tumore.
- Studio di incidenza di Diabete Mellito di Tipo 1 per i bambini di 0-4 anni basati su fonti di dati correnti: è stato messo a punto un algoritmo di selezione della SDO per la selezione dei nuovi casi che ha consentito, per la prima volta, di stimare, a livello nazionale e per tutte le regioni italiane (anche quelle non coperte da registri di patologia), le prime ospedalizzazioni come *proxy* di incidenza di questa patologia per gli anni 2005-2010.
- Fenomeno Suicidario: studi epidemiologici condotti in collaborazione con NESMOS (U.O.C. di Psichiatria, Centro Studio e Prevenzione dei Disturbi dell'Umore e del Suicidio, Università La Sapienza). In particolare, attraverso l'analisi del dato di mortalità di fonte Istat è stata effettuata un'analisi dell'andamento del fenomeno in relazione alla crisi economica del 2008; è stata inoltre effettuata un'analisi aggiornata della variabilità del fenomeno a livello regionale.
- Studio Observant: è stato aggiornato il follow-up dei pazienti a 1 anno dalla procedura cardiaca di impianto di valvola cardiaca (TAVI o AVR) e sono stati completati alcuni lavori scientifici sull'argomento (1 lavoro pubblicato e 1 lavoro in revisione). Sono state avviate e sono al momento in fase di completamento le attività di monitoraggio clinico previste dalla ricerca finalizzata “TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients”: sono in fase di completamento anche altre attività previste nel progetto. Sono state inoltre implementate le attività di supporto al progetto *Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement* coordinato dalla Regione Emilia Romagna.
- Studio PRIORITY: sono state avviate le prime analisi per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato.
- Studio OPTION: sono state avviate le formalità organizzative necessarie all'avvio dello studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio a cui hanno aderito 60 neurocardiologi

Italiane. È stato prodotto e presentato il software per la realizzazione dell'arruolamento on-line dei pazienti e la raccolta dati.

- Studio gestione dei pazienti nel post-infarto: sono proseguite le attività di collaborazione con il gruppo della Cardiologia Riabilitativa. È stato pubblicato l'articolo riguardante le prime analisi svolte nell'ambito di tale collaborazione.
- Studio su aspetti psicosociali dell'epilessia, per cui è attiva una specifica rete di collaborazione con gli IRCCS di Neurologia e Psichiatria italiani: tale studio si prefigge vari obiettivi, tra i quali: descrivere e caratterizzare i pazienti con epilessia afferenti agli IRCCS nei loro aspetti sia clinici epilettologici, sia di salute mentale, salute fisica, qualità della vita, e carico familiare; raccolta dati su trattamenti e identificare aree critiche oggetto di interventi. Lo studio ha disegno trasversale e viene condotto presso i reparti di degenza, i *day hospital* e gli ambulatori dei sei IRCCS italiani di neurologia e psichiatria. Vengono inclusi nello studio i pazienti non istituzionalizzati con epilessia che afferiscano alle suddette strutture di ciascuno degli IRCCS. Il reclutamento, su base consecutiva, ha già condotto all'arruolamento di circa 800 pazienti.
- Valutazione dell'atteggiamento della popolazione generale a partecipare a studi di ricerca scientifica: nel 2014 è stata effettuata l'analisi della indagine KAP condotta negli anni 2012-13 su 5000 potenziali donatori del Registro Nazionale Gemelli, per endpoints non ancora sufficientemente investigati nel *population-based biobanking*.
- Studi su aspetti etici della ricerca: qualità della normativa etica della ricerca. Storia e aspetti normativi dei conflitti d'interesse nel mondo scientifico ed in particolare in quello clinico.
- Modello per la valutazione dell'impatto delle diverse strategie di vaccinazione per il controllo e l'eliminazione del morbillo: a sostegno dell'impegno per l'eliminazione del morbillo in Italia è stato sviluppato un modello sulla diffusione del morbillo nella popolazione italiana e per la valutazione di effetto di campagne di vaccinazioni su diversi target di età (vaccinazioni *catch-up*).
- Studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 19 anni dalla somministrazione: analisi e diffusione dei risultati dello studio che ha dimostrato la persistenza degli anticorpi a distanza di 19 anni dal ciclo primario di immunizzazione.
- Studio Enfasi scuole: coordinamento del progetto CCM Ministero della Salute Monitoraggio degli effetti della legge 3/2003 e del Decreto Legge 104/2013 "Divieto di Fumo per la tutela della salute nelle scuole". Il progetto svolto in collaborazione con il MIUR e con il coinvolgimento delle Regioni e delle ASL/ASP disponibili. È stato realizzato uno studio multi-regionale e osservazionale per rilevare la linea di base su cui misurare l'effetto della recente norma che vieta il fumo non solo nella scuola ma anche nelle aree circostanti. Lo studio è stato condotto su scuole campione in 12 Regioni.
- Programma di promozione della salute mentale nelle scuole: si sta lavorando, in collaborazione con alcune scuole e Dipartimenti di Salute Mentale, alla messa a punto di un adattamento per le scuole medie inferiori del "Definizione di obiettivi e soluzione di problemi", già disponibile per le scuole medie superiori.
- Studio Prevenzione della depressione post partum: delle 1370 donne sottoposte a screening, 104 (7.6%) sono risultate positive al test di screening per la depressione. I confronti pre-post per i soggetti che hanno concluso il trattamento hanno evidenziato un generale miglioramento della condizione, significativo sotto il profilo statistico oltre che clinico in tutte le dimensioni psicopatologiche e di benessere considerate.

- Costruzione e validazione di strumenti di valutazione di aspetti clinici e di personalità correlati alla salute: sono stati finalizzati e pubblicati alcuni lavori relativi a: la costruzione e validazione di uno strumento per la misurazione della esperienza del clinico nel rapporto medico paziente; la validazione e la valutazione delle proprietà psicometriche della versione italiana della scala di Jefferson per la valutazione dell'empatia; i valori normativi per la popolazione italiana adulta delle forme parallele del più importante test neuropsicologico di memoria verbale, il *Rey Auditory Verbal Learning Test*; l'invarianza di misurazione dello strumento ECR per la valutazione dello stile di attaccamento in diverse popolazioni. Gli strumenti cui si riferiscono i lavori possono essere utilizzati sia nell'ambito di programmi e progetti di ricerca che nella pratica clinica.
- Analisi di aspetti strutturali e modelli assistenziali dei servizi di salute mentale: è stata condotta una rassegna sull'attività di *Health Services Research* svolta in Italia negli ultimi due decenni, che ne descrive i risultati e ne traccia le implicazioni.
- IGEA: (sistema per l'integrazione delle cure e dell'assistenza per le persone con malattie croniche) In collaborazione con il Centro di documentazione della regione Piemonte (DORS) è stata condotta una ricognizione delle esperienze esistenti direttamente riconducibili ai progetti di gestione integrata delle malattie croniche e di alcune patologie specifiche quali diabete, BPCO, scompenso, ictus, demenza. I risultati preliminari dell'indagine sono stati presentati nel corso del Convegno IGEA [www.epicentro.iss.it/igea].
- Studio longitudinale sull'aderenza agli standard di cura in soggetti con epatocarcinoma nella pratica clinica: studio prospettico di 3 anni su 92 pazienti con carcinoma epatocellulare (HCC) con lo scopo di fornire una descrizione del quadro epidemiologico, diagnostico e terapeutico dei pazienti con HCC in un unico centro di riferimento del sud Italia e di valutare la sopravvivenza dei pazienti con HCC, secondo i programmi di sorveglianza e aderenza agli attuali standard di trattamento basati sul sistema di stadiazione BCLC.
- Sterilità, disfunzione sessuale e complicanze endocrino-metaboliche in uomini e donne affetti da patologie oncologiche ed ematologiche: è proseguita l'attività di monitoraggio dell'offerta ed esito nei centri PMA. Censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati con un counselling mirato per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche. Identificazione delle attività di crioconservazione di gameti femminili (ovociti) e di crioconservazione di tessuto ovarico.
- Studio Apache di Profilassi antibiotica in chirurgia elettiva pediatrica: promozione dell'appropriatezza d'uso. L'obiettivo primario dello studio è valutare l'impatto di un programma multidisciplinare e multiprofessionale per l'implementazione delle raccomandazioni delle Linee Guida per la profilassi perioperatoria in chirurgia elettiva pediatrica. Durante il 2014 sono stati conclusi gli interventi di formazione e la rilevazione post-intervento dei dati sulla profilassi antibiotica. I risultati dello studio sono in fase di analisi.
- Studio *ProChange* di coorte sul profilo beneficio-rischio della profilassi con anticoagulanti in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio: obiettivo dello studio è confrontare l'incidenza degli eventi clinici tromboembolici ed emorragici nei pazienti in profilassi con anticoagulanti sottoposti a chirurgia protesica di anca e di ginocchio, rispetto alla popolazione di pazienti inclusa nelle sperimentazioni cliniche, e paragonare il profilo beneficio-rischio degli anticoagulanti nuovi e tradizionali. Nel 2014 è iniziata la raccolta dati attraverso una piattaforma informatica dedicata allo studio.

- Farmaco-utilizzazione, appropriatezza d’uso dei farmaci, valutazione del rischio/beneficio e farmacovigilanza: uso di triptani nella popolazione, uso di tiotropio nelle formulazioni Handihaler e Respimat, farmaci biosimilari, sostituzione tra farmaci equivalenti e adesione alla terapia nelle persone con diabete, uso di farmaci antiipertensivi in gravidanza, uso dei farmaci e allattamento.
- A partire da un segnale di farmacovigilanza emerso a livello europeo, che ha sollevato dubbi sul profilo di sicurezza del tiotropio Respimat, rispetto alla formulazione Handihaler, è stato condotto nella popolazione della regione Umbria lo studio sui fattori prognostici, associati all’uso di ciascuna formulazione, che possono spiegare almeno in parte il segnale osservato. Lo studio è in corso di pubblicazione nella rivista *BMJ open*.
- La cefalea da abuso di farmaci (*medication-overuse headache*) è una patologia che ha nel sintomo “mal di testa” la sua manifestazione principale e nell’utilizzo di farmaci anti-emicrania la sua causa. Con l’obiettivo di descrivere l’utilizzo dei triptani nella popolazione e di quantificare il fenomeno del sovra utilizzo è stato condotto uno studio nella popolazione della Regione Umbria e della ASL di Vercelli. I risultati di questo studio hanno consentito di quantificare il fenomeno dell’overuse da triptani nella popolazione e di valutarne il rischio per singola molecola.
- Analisi della prescrizione farmaceutica nella regione Umbria: in particolare è stato valutato l’andamento temporale e geografico delle categorie terapeutiche a maggior prescrizione nella popolazione.
- Analisi della sostituzione tra farmaci equivalenti e adesione alla terapia nelle persone con diabete nella popolazione residente nella Regione Umbria: con l’obiettivo di verificare se la sostituzione tra differenti prodotti contenenti lo stesso principio attivo possa modificare l’adesione alla terapia.
- Farmaci biosimilari: allo scopo di indagare la frequenza con la quale, nella pratica clinica, si verifica una sostituzione fra prodotti biologici di una categoria terapeutica è stata condotta, nella Regione Umbria, un’analisi preliminare sul fenomeno dello switch nei pazienti utilizzatori di eritropoietine.
- Studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria: attualmente partecipano allo studio 11 centri clinici (ospedali pediatrici, o dipartimenti universitari di pediatria) di 8 Regioni italiane. Obiettivo dello studio è stimare il rischio di ospedalizzazione associato all’assunzione di farmaci e/o vaccini per le seguenti patologie: piastrinopenie; lesioni esofago–gastroduodenali; problemi neurologici; malattie muco–cutanee non infettive e vasculiti.
- Uso dei farmaci e allattamento: è stato condotto uno studio descrittivo multicentrico sui contenuti informativi dei cartellini di dimissione neonatali; studio multicentrico sugli effetti delle pubblicità delle formule di proseguimento, in collaborazione con l’IRCCS Burlo Garofolo di Trieste; uno studio quali-quantitativo di Conoscenze, Atteggiamenti e Pratiche (CAP) sull’uso dei farmaci in allattamento, farmacovigilanza e fitosorveglianza.
- È stato condotto uno studio per confrontare i modelli d’uso dei farmaci antiipertensivi nelle donne in gravidanza con le raccomandazioni della linea guida europea ESH-ESC (*European Society of Hypertension & European Society of Cardiology*). È stata anche valutata l’associazione tra l’uso di farmaci non raccomandati e fattori di salute e socio-demografici.
- Classificazione delle esposizioni a pesticidi (fitofarmaci e biocidi): messa a punto di un sistema armonizzato condivisibile a livello europeo, a supporto degli stati membri per la

rilevazione e trasmissione alla CE dei dati sui casi di intossicazione acuta associati a questa categoria di agenti, come previsto da specifica norma.

- Revisione della letteratura per la stesura di protocolli per il miglioramento delle coperture vaccinali nei soggetti con patologie croniche a livello nazionale.

Progetti e Joint Actions Europei ed internazionali

- TELL ME: nel 2014 il Progetto europeo Transparent communication in Epidemics: Learning Lessons from experience, delivering effective Messages, providing Evidence finanziato da EU (Seventh Framework Programme) è giunto al suo terzo e ultimo anno di attività. È stata messa a punto una guida sulla comunicazione del rischio dedicata ad attori istituzionali che contiene un set integrato di tecniche, strumenti e strategie da utilizzare nella gestione dei processi comunicativi attraverso le fasi pandemiche verso i principali gruppi target di riferimento identificati nel modello di comunicazione elaborato in TELL ME.
- ASSET: nel corso dell'anno 2014 è stato assunto il Coordinamento Scientifico del Progetto Europeo, acronimo di *Action plan on Science in Society related issues in Epidemics and Total pandemics* che combina saperi propri della sanità pubblica (dalla ricerca epidemiologica a quelle sui vaccini) con scienze sociali e di comunicazione condotto da un Consorzio di 14 partner di diversa natura, enti governativi, istituzioni, associazioni, agenzie.
- EURO MoMiH e Rete MedPreMIER: è stato avviato lo studio per l'identificazione di indicatori da introdurre nella sorveglianza epidemiologica a livello europeo per il monitoraggio delle malattie infettive nelle popolazioni migranti. Indagine sulle procedure e attività di screening per i migranti in entrata nei Paesi Europei e nei Paesi del Mediterraneo e del Mar Nero per la Preparazione e Controllo delle Malattie Infettive Emergenti e Riemergenti.
- *MediLabSecure*: nell'ambito delle attività di preparedness alla risposta a emergenze è stata condotta un'indagine sul coordinamento tra i sistemi di sorveglianza ai punti di ingresso e i sistemi di sorveglianza nazionale in 4 Paesi del Mediterraneo nel quadro delle *International Health Regulation 2005*. Inoltre si è partecipato all'indagine nei Paesi Europei sulla intersectorialità dei piani di preparazione alle emergenze nel quadro della nuova Decisione Europea sulle minacce transfrontaliere per la salute (consorzio europeo CELESTE). È stata svolta la valutazione del livello di integrazione della sorveglianza delle malattie emergenti virali (virus respiratori e arbovirus) nei tre settori del progetto (virologia umana, animale ed entomologia medica) nei Paesi del Mediterraneo e Mar Nero.
- VENICE 3: indagine tra gli esperti in vaccinologia dei paesi europei finalizzata a valutare la qualità e la completezza dei dati di copertura vaccinale raccolti e pubblicati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità al fine di migliorarne la fruibilità.
- *HProImmune*: indagine sugli ostacoli alla vaccinazione e sulle migliori pratiche per promuovere l'adesione alle vaccinazioni negli operatori sanitari.
- IMOVE: valutazione dell'efficacia del vaccino antiinfluenzale stagionale a livello nazionale e invio dei dati per l'analisi a livello europeo.
- CHRODIS-JA: partecipazione alla *European Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle*, programma europeo *Health programme 2008-2013*. Rappresenta un'azione congiunta europea dedicata alle malattie croniche e alla promozione dell'invecchiamento "in salute" nel corso della vita, mira a promuovere lo scambio di buone pratiche tra i Paesi europei. Il progetto ha avuto inizio

il primo gennaio 2014 e ha la durata di 39 mesi. Il WP7, *Diabetes: a case study on strengthening health care for people with chronic diseases*, coordinato dall'ISS, affronta tutti gli aspetti relativi a una patologia complessa come il diabete, dalla prevenzione al management, al miglioramento della cooperazione fra Stati per un'azione efficace di contrasto alla cronicità. Al WP7 partecipano 35 partner di 17 Nazioni.

- EUROTRACS: (EUROpean Treatment & Reduction of Acute Coronary Syndromes cost analysis): coordinamento del WP2 (dissemination).
- HEPCOM: partecipazione al progetto della Comunità Europea (DGSANCO) *Promoting healthy eating and physical activity in local communities*.
- JA RARHA (*Joint Action on Reducing Alcohol Related Harm*) e ITA-RARHA: l'Osservatorio Nazionale Alcol, (ONA) prende parte alla JA europea come WP leader e presentare in ambito europeo l'*Evaluation Plan* dell'intera JA. È stata avviata l'indagine pilota nazionale per la *survey* europea rivolta alla rilevazione di consumo di alcol e rischi correlati rilevati con metodologia standardizzata CAPI. Sono state realizzate due *survey*, è stata prodotta la revisione delle attuali linee guida nell'ambito dell'identificazione precoce del consumo rischioso e dannoso di alcol e dell'intervento breve. I risultati sono stati condivisi nell'*European Expert Meeting Low risk drinking guidelines and standard drink definitions* organizzato a Roma e nella sesta *European Conference on Alcohol* a Bruxelles *Low risk drinking guidelines. Science underpinnings and public health policy implications for alcohol related harm reduction* I report sono stati adottati formalmente dal *Management Group Meeting* della JA. L'attività internazionale è allineata ad attività nazionali di supporto al Progetto Europeo (ITA-RARHA) con un accordo CCM – Ministero della Salute).
- BISTAIRS Project - *Good practice on Brief InterventionS in the Treatment of Alcohol use disorders In Relevant Setting*: nel 2014 nell'ambito del WP7 – *Guidelines* (ISS leader) è stata avviata la Delphy Survey nei contesti di Assistenza Sanitaria Primaria, Pronto Soccorso, Luoghi di Lavoro e Servizi Sociali. Tutti i risultati finora raggiunti sono disponibili sul sito web dedicato <http://www.bistairs.eu/>.
- ODHIN Project – *Optimizing delivery of health care interventions*: l'obiettivo del progetto è migliorare l'erogazione degli interventi sanitari attraverso una miglior comprensione delle modalità di trasferimento dei risultati della ricerca clinica nella pratica quotidiana. I programmi di Identificazione Precoce del consumo rischioso e dannoso di alcol ed Intervento Breve (IPIB) nei contesti di Assistenza Sanitaria Primaria sono stati analizzati come casi di studio per sviluppare uno strumento per la valutazione della loro attuazione nella pratica clinica. Tutti i risultati delle attività sono stati presentati nel corso del workshop conclusivo del progetto che si è svolto nell'ambito della 6th *European Alcohol Policy Conference* (Bruxelles, 27-28 novembre 2014) e sono disponibili sul sito <https://sites.google.com/site/odhinproject/>.
- ALICE RAP Project – *Addiction and Life Styles in contemporary Europe reframing addiction project*: le attività del progetto sono rivolte a promuovere sinergie tra le scienze relative all'uso di sostanze ed i comportamenti di dipendenza. I risultati conseguiti e le pubblicazioni prodotte nel corso del 2014 sono disponibili sul sito web <http://www.alicerap.eu/>. Altre iniziative e protocolli di studio inerenti l'alcol sono stati rivolti a: disseminazione dei risultati della JA ECHIM (*European Community Health Indicators Monitoring*); proseguimento della collaborazione con la rete internazionale INEBRIA (*International Network on Brief Intervention for Alcohol & Other Drugs*, www.inebria.net) di cui l'ONA è membro, per l'implementazione e la diffusione delle

strategie di identificazione precoce del consumo rischioso e dannoso di alcol; verifica dei dati per i *Country Reports* nazionali nell'ambito del *Global Survey on Alcohol* del WHO di Ginevra per il quale il WHO CC (ISS) ha collaborato nella fase pilota di sperimentazione e validazione internazionale; contributo epidemiologico, di prevenzione, monitoraggio e confronto fra indicatori nazionali, europei ed internazionali (*WHO Alcohol Control Database, WHO Global Alcohol Survey and status report*).

- EUROCARE: la sopravvivenza dei pazienti oncologici in Europa: nell'ambito della *Joint Action EPAAC (European Partnership Against Cancer)* e del collegato Progetto Ministeriale (Ricerca Finalizzata 2009) sono stati pubblicati sulla rivista *Lancet Oncology* i primi tre studi EUROCARE-5 sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici in 30 paesi europei. Analizzati differenze geografiche e andamenti temporali 1995-2008 per: 1) principali tumori negli adulti; 2) tumori pediatrici; 3) tumori del sistema ematolinfopoietico.
- *AtheroTwin: join collaboration* tra Italia e Ungheria, nell'ambito dello studio (Finanziamento Ministero degli Esteri per) sono state valutate le componenti genetiche ed ambientali, variabili con l'età, di alcuni parametri associati a cambiamenti strutturali dell'aterosclerosi.
- HEALS (*Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys*): nell'ambito del progetto europeo, il CNESPS collabora con i Dipartimenti di BCN e di AMPP all'armonizzazione dei dati esistenti nelle diverse coorti europee.
- ASHTIII (*Project on Multisectorial Preparedness and Health Security: Allerting Reporting and Surveillance System for Chemical Health Threats Phase III (ASHTIII)*): partecipazione in qualità operative al progetto europeo, funded by the *Health Programme of the European Union*.
- "ECHENET": partecipazione al progetto *European Chemical Emergency Network to Protect Citizen against Health Threats*, finanziato dall'*Health Programme of the European Union*.

Attività di sorveglianza - Registro Nazionale Gemelli e Banca Biologica

Il CNESPS coordina sistemi di sorveglianza e Registri su diversi eventi molti dei quali sono stati inseriti nella bozza di DPCM attuativo della Legge 221/2012.

- Centro Operativo Adempimenti Legge 40/2004, 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 dei compiti istituzionali: ha aggiornato costantemente le liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa; ha raccolto, analizzato e valutato i dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2012; ha predisposto schede per la raccolta dati relativa all'importazione ed all'esportazione di gameti ed embrioni; ha fornito risposte ad interrogazioni parlamentari e a pareri tecnici richiesti dalla Guardia di Finanza.
- SEIEVA – Sistema epidemiologico integrato dell'epatite virale acuta: raccolta dei casi di epatite virale acuta diagnosticati presso le ASL che aderiscono volontariamente alla sorveglianza (~ 76% delle ASL italiane). Sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia. Sorveglianza rafforzata dell'epidemia di epatite A associata al consumo di frutti di bosco congelati, che si è verificata in Italia a partire da gennaio 2013, da parte della task force attivata dal Ministero della Salute in

- cui erano coinvolti esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'Istituto zooprofilattico sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna.
- Estrazione per la trasmissione dati alla *enhanced surveillance for hepatitis B and C* gestita dall'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), attraverso la piattaforma *ECDC/Tessy*.
 - Sistemi nazionali di sorveglianza di particolari malattie infettive: attività di coordinamento di sistemi per legionellosi, malattie batteriche invasive, rosolia in gravidanza e congenita, morbillo e rosolia post natale, malattie trasmesse da vettori, antibiotico-resistenza, influenza.
 - Sistemi di sorveglianza sindromica: coordinamento di sistemi basati sugli accessi ai Pronto Soccorso e degli immigrati nei Centri di Prima Accoglienza.
 - Sviluppo di un Sistema di Allerta Rapido (SAR): per informazioni tempestive sui rischi infettivi per la sanità pubblica, anche attraverso la partecipazione alla piattaforma sovranazionale GHSAG-EAR.
 - Monitoraggio della copertura per la vaccinazione HPV: ricognizione periodica delle decisioni regionali in merito alle strategie vaccinali per l'HPV.
 - Sistema di sorveglianza nazionale sull'Interruzione Volontaria di Gravidanza: è stato coordinato e gestito per la raccolta dati del 2012-13, fornendo i dati per la relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento.
 - Sorveglianza della mortalità materna: è stato implementato il progetto pilota in 6 Regioni italiane del Nord, Centro e Sud Italia.
 - *International Obstetric Survey System* (INOSS): l'ISS ha partecipato in rappresentanza dell'Italia con il nome di *Italian Obstetric Surveillance System* (ItOSS) coordinato dal Regno Unito.
 - Progetto PICCOLI+: si tratta della costruzione di una coorte nazionale di nati, circa 3000 arruolati in 6 punti nascita sul territorio nazionale, di cui è disponibile, stoccato presso la banca biologica del CNESPS, materiale biologico delle mamme e dei bambini.
 - Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey*: è stata descritta la salute cardiovascolare degli italiani, la prevalenza e la descrizione del rischio cardiovascolare in coloro che sono affetti da malattia renale cronica, la stagionalità dei fattori di rischio cardiovascolare, la sottostima dei dati autoriporati di peso e altezza rispetto ai dati misurati, la salute cardiovascolare per livello di istruzione. È stata realizzata a Seriate (Bergamo) l'indagine sul campo per la valutazione del consumo di sale nella popolazione generale attraverso l'esame e la raccolta delle urine delle 24h su 200 persone di età 35-74 anni. I campioni biologici sono stati stoccati nella banca biologica CNESPS.
 - Sistema di sorveglianza sugli otto determinanti di salute del bambino: è stata coordinata e gestita la sperimentazione del sistema dal concepimento ai due anni di vita, basato su l'esperienza di Genitori Più.
 - Sorveglianze su stili vita e determinanti di malattie croniche in diverse età: nei primi mesi dell'anno è stato avviato il processo di integrazione delle sorveglianze PASSI e PASSI d'Argento formalizzato con il passaggio di quattro membri del Gruppo Tecnico (GT) Passi d'Argento (PdA) nel GT PASSI, che coordina le sorveglianze. Per la comunicazione dei risultati da parte delle Regioni è stato rilasciato il Kit per le analisi regionali. Sulla scia del processo di integrazione delle due sorveglianze, sono state

- ridisegnate le pagine di epicentro relative a Passi d'Argento disponibili all'indirizzo: <http://www.epicentro.iss.it/passi-argento/default.asp>. I dati raccolti sono stati oggetti di diversi approfondimenti su aspetti specifici della salute e della prevenzione.
- È stata avviata e completata nell'ambito del Sistema di Sorveglianza su Sovrappeso e Obesità nei bambini "OKkio alla SALUTE" la diffusione dei risultati della terza raccolta dati, sia a livello nazionale che a livello locale; è stata messa a punto la preparazione di materiali per la quarta raccolta; partecipazione italiana al progetto *Childhood Obesity Surveillance Initiative* della *WHO*/Regione Europea.
 - Alcol-MIA-PNAS: le attività di monitoraggio alcol svolte formalmente dall'Osservatorio Nazionale Alcol sono state acquisite nel Piano Statistico Nazionale (PSN) in qualità di statistiche derivate o rielaborazioni (Monitoraggio dell'impatto del consumo di Alcol sulla salute in Italia in supporto all'implementazione del Piano Nazionale Alcol e Salute, MIA-PNAS). I dati aggiornati ed elaborati confluiscono nella Relazione annuale al Parlamento del Ministro della Salute (Legge 125/2001) e costituiscono la base di dati per lo sviluppo delle attività del progetto CCM-Ministero della Salute "Alcol in Italia e nelle Regioni" le cui attività sono state completate nei primi mesi del 2014 al fine di valutare gli attuali sistemi di monitoraggio e di reporting epidemiologico e definire uno standard nazionale e regionale che consentisse una valutazione e comparazione europea e internazionale attraverso indicatori, metodologie e operazionalizzazioni di un core set di indicatori condivisi, idonei a monitorare i trend temporali utili a identificare i bisogni futuri, valutare nuove politiche da adottare e offrire la possibilità di raggiungere mediante interventi di prevenzione, formazione e comunicazione, equità di accesso ad identificazione e interventi specifici per la tutela della salute e per un'adeguata assistenza sanitaria. È stata creata una pagina web <http://www.epicentro.iss.it/alcol/dati.asp> e le analisi preliminari delle attività specifiche del progetto sono state pubblicate ed inviate al Ministro della Salute, per essere integrate nella Relazione annuale al Parlamento (Legge 125/2001).
 - Elementare ma non troppo: sono proseguite ancora nel 2014 attività di valutazione e di disseminazione del progetto (Dipartimento Politiche Antidroga - Presidenza del Consiglio dei Ministri).
 - Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SIN-SEPI), delle Intossicazioni Acute da Biocidi (SNIAB), delle Intossicazioni Acute da Fitofarmaci (SNIAB), degli errori terapeutici e delle reazioni avverse esaminate dai CAV (FarViCAV), delle Esposizioni Pericolose in Ambiente Domestico (SNEP-AD): basato sui dati raccolti dai Centri Antiveneni (CAV) delle segnalazioni registrate nel periodo 2011, completamento del controllo di qualità dei dati relativi ai casi esposti nel 2012 e avvio delle attività di analisi, revisione e controllo di qualità dei casi di esposizione pericolosa a farmaci e/o non-farmaci verificatisi nel 2013. Le attività sono svolte in riferimento al Regolamento EU 528/2012, alla Direttiva 2009/128/CE, DL.vo n. 150 del 14 agosto 2012 e Decreto ministeriale del 22 gennaio 2014, alla Direttiva 2010/84/EU: alla Legge n. 493/1999 e alla Raccomandazione UE del 31 maggio 2007.
 - Sorveglianza Nazionale delle intossicazioni da detergenti in eco-dosi (SNID-EcoDosi): controllo di qualità, classificazione e analisi dei dati sui casi esposti a detergenti in eco-dosi rilevati dal CAV di Milano nel 2010-2014. Problematica emergente a livello nazionale ed internazionale, svolta nell'ambito di progetto CCM sugli incidenti domestici (U.O. incidenti da agenti chimici, fasc. 3M61); studio per la valutazione di impatto di interventi per la prevenzione degli incidenti causati da esposizioni a

- detergenti in eco-dosi rilevati nel corso della sorveglianza SNID-EcoDosi, tramite l'analisi dell'andamento temporale di misure di occorrenza e stime di rischio relativo prima e dopo l'implementazione di detti interventi (in corso di svolgimento).
- Sorveglianza nazionale delle intossicazioni da liquidi per sigarette elettroniche (SNID-ESig): acquisizione, controllo di qualità, classificazione e analisi dei casi rilevati dal CAV di Milano a seguito di esposizione a liquidi per sigarette elettroniche verificatesi nel 2013, acquisizione e revisione dei dati rilevati nel 2014. Problematica emergente a livello nazionale e internazionale, svolta nell'ambito di progetto CCM sugli incidenti domestici.
 - Studio per la valutazione di impatto delle misure adottate per la prevenzione delle esposizioni a metil-ergometrina maleato nei primi mesi di vita: è stato concluso lo studio per la messa a punto di un sistema di classificazione delle esposizioni a pesticidi condivisibile a livello europeo, a supporto delle attività di sorveglianza e documentazione degli incidenti da fitosanitari e biocidi rilevati dagli Stati membri, secondo quanto previsto dalla Direttiva 2009/128/CE e dal Regolamento (EU) 528/2012, rispettivamente.
 - Registro Italiano per la Fibrosi Cistica: svolto in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare e i Centri di riferimento regionali per la fibrosi cistica.
 - Registro Italiano ArthroProtesi: istituito in attuazione del DM 221, raccoglie dati su anca, ginocchio e spalla. Ha implementato procedure per l'identificazione e la caratterizzazione del dispositivo medico e la valutazione dell'esito mediante misura della qualità della vita. Supporto all'organizzazione del registro delle protesi mammarie. È stato prodotto un volume con i primi risultati.
 - Sorveglianza della sicurezza dei prodotti di origine naturale: svolto in collaborazione con il Ministero della salute e l'AIFA. Il sistema di sorveglianza si basa sulla raccolta e valutazione di segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse insorte dopo l'assunzione/somministrazione di: integratori alimentari; preparazioni galeniche a base di piante officinali; altri preparati a base di piante officinali e altri preparati di origine naturale non vegetale (es. propoli, estratti di lumaca, etc); medicinali omeopatici.
 - Sorveglianza *post-marketing* dei vaccini: analisi delle segnalazioni spontanee a vaccini: in collaborazione con l'AIFA.
 - Registro Nazionale Gemelli (RNG): la popolazione gemellare afferente al RNG (26mila gemelli) è una "popolazione sentinella" ideale. Attualmente coppie di gemelli vengono arruolate per specifici studi etiologici e con campagne di arruolamento volontario. Ai gemelli arruolati viene anche richiesto di donare un campione di saliva che alimenta la banca biologica del CNESPS con lo slogan "Mettili in banca il tuo DNA". Il RNG da strumento di ricerca potrebbe diventare un osservatorio per la valutazione dei bisogni socio-sanitari della popolazione generale: potendo disporre del consenso individuale al trattamento dei dati autoriferiti, rilevati direttamente in *examination surveys* e provenienti da fonti sanitarie correnti.
 - Banca Biologica: avviata nel 2005, con risorse proprie, raccoglie e crioconserva da allora i campioni biologici raccolti in occasione di grandi studi epidemiologici longitudinali e trasversali condotti nell'ambito del Progetto Cuore (Matiss, Monica-Latina, Oec 1998-2002 e Oec/Hes 2008-2012, Fine); studi sugli anziani (Iprea e registro demenze); studi di genetica ed epigenetica (Registro Gemelli); studi di valutazione immunitaria verso malattie prevedibili con vaccino (Esen); studi di sorveglianza sui nuovi nati e loro madri (Piccoli+). La banca fa parte dello Hub Italiano delle biobanche

di popolazione, progetto del CCM del Ministero della Salute; 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 del progetto europeo *BBMRI-LP*, catalogazione degli studi longitudinali comprensivi di banca biologica. Al 2014 la biobanca contiene più di 290.000 campioni raccolti da circa 40.000 persone di tutte le età, linkati con i dati raccolti al momento del prelievo (stili di vita, fattori di rischio, condizioni a rischio, patologie, fattori ambientali) e seguiti nel tempo per morbosità e mortalità.

- Produzione di documenti *Evidence based medicine* sotto l'egida del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG):
- *Consensus conference* "Linee di indirizzo per l'utilizzo della Medicina Narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative". La consensus conference è stata celebrata presso l'ISS nei giorni 11-13 giugno 2014 e il testo definitivo è stato successivamente pubblicata sui Quaderni di Medicina de "Il Sole 24 ore".
- Pianificazione di un accordi di collaborazione con l'Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti ed il contrasto delle malattie della Povertà (INMP) per l'elaborazione di documenti evidence-based su argomenti sanitari connessi alle popolazioni migranti.
- Partecipazione al progetto del Ministero della Salute - Commissione per la Vigilanza ed il controllo sul Doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD) per l'elaborazione di una "Linea guida italiana sull'uso del passaporto biologico negli atleti". L'elaborazione prevede un adattamento delle linee guida della *World Anti-Doping Agency* (WADA) alla realtà italiana e un aggiornamento delle evidenze scientifiche disponibili sul tema.

Collaborazioni con altre strutture dell'ISS

- Con il Centro Nazionale Malattie Rare:
 - nell'ambito della produzione di Linee Guida è stata realizzata la Consensus Conference sulla Medicina Narrativa.
 - è a regime l'attività del Registro per la Fibrosi Cistica.
 - studi sull'occorrenza delle malattie rare, basati su dati correnti (Schede di Dimissione Ospedaliera).
- Con il Dipartimento del Farmaco:
 - è stata avviata l'elaborazione di una "Linea guida italiana sull'uso del passaporto biologico negli atleti".
 - "Progetto Salute e Benessere Dei Giovani", con la consulenza scientifica di risposta alle domande sulle problematiche inerenti l'affettività e la sessualità dei giovani utenti.
- Con Dipartimento Malattie Infettive Parassitarie e Immunomediate (MIPI):
 - si collabora strettamente con i diversi reparti del Dipartimento per attività di sorveglianza speciale di diverse patologie rilevanti.
- Con il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze:
 - è stata condotta in collaborazione Registro Nazionale Ipotiroidismo Congenito un'indagine on line sul livello di conoscenza dell'importanza della riduzione del sale e per l'utilizzo del sale iodato.
 - per il progetto europeo HEALS (Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys)
 - si è collaborato alla redazione della proposta di ricerca europea sull'autismo

- collaborazione in tema di diabete e malattie croniche
- Con il Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria:
 - per la redazione della valutazione istituzionale sull'impianto MUOS in Sicilia (la collaborazione ha incluso anche il Dipartimento TESA).
 - per il proseguimento dello studio SENTIERI, sulla mortalità, ospedalizzazione e laddove presenti i dati, di incidenza oncologica, nei Siti di Interesse Nazionale per le Bonifiche (SIN).
 - per lo studio delle patologie asbesto-correlate e dell'impatto sulla salute dell'esposizione a fluoro-edenite.
 - sulla situazione dell'area del Poligono di tiro Salto di Quirra.
 - sulla valutazione degli studi sull'effetto sulla salute della Centrale di Vado Ligure.
 - sui profili di salute in aree a forte pressione ambientale come quella di Taranto e Statte.
 - sulla descrizione dello stato di salute e supporto a maggiore offerta di prevenzione e assistenza nella cosiddetta Terra dei Fuochi in Campania.
 - partecipazione come Unità Operativa al Progetto "Comunicazione del rischio in tema di analisi del rischio delle acque potabili".
 - indagine sul contributo del background genetico e di specifici fattori ambientali nei meccanismi di danno e di riparazione del DNA.
 - collaborazione all'armonizzazione dei dati esistenti nelle diverse coorti europee per le esposizioni e gli outcome previsti dal progetto *Heals*.
- Con il Dipartimento Tecnologia e Salute:
 - per la produzione della relazione sullo stato di salute della popolazione nei comuni sedi di impianti nucleari.
 - per la redazione della valutazione istituzionale sull'impianto MUOS in Sicilia (la collaborazione ha incluso anche il Dipartimento AMPP).
- Con il Dipartimento per la Salute Veterinaria e Sicurezza Alimentare
 - per le indagini relative a epidemie di origine alimentare (HAV e frutti di bosco).
- Con il Servizio Prevenzione, Direzione Generale dell'ISS
 - per la formazione dei Rappresentanti dei Lavoratori per la Sicurezza (RLS) e del personale dell'ISS sui temi della comunicazione e del rischio stress lavoro correlato (Art.37 Dlgs 81/08).
- Con il Servizio di Attività Editoriali
 - per la produzione del Bollettino Epidemiologico Nazionale come supplemento al Notiziario ISS.

Attività istituzionali condotte su incarico del Ministero della Salute

- 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.
- Contributi a 49 argomenti della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2012-13.
- 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 2013. Preparazione entro il 28 Febbraio della relazione al Ministro della Salute. Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2013.
- Revisione dei sistemi di sorveglianza e registri presenti in Italia come lavoro istruttorio alla redazione di apposito DPCM previa Intesa Stato-Regioni. Partecipazione al coordinamento nazionale della revisione e pubblicazione dei risultati.

- Partecipazione al gruppo di lavoro per la definizione del Piano nazionale malattie croniche.
- Partecipazione al gruppo di lavoro per la definizione del Piano nazionale Demenze.
- Partecipazione al gruppo di lavoro sull’aggiornamento del sistema di garanzia per il monitoraggio dell’assistenza sanitaria.
- Partecipazione al gruppo tecnico “Alcoldipendenza” Stato-Regioni istituito per decreto interdirigenziale del Ministero della Salute per l’attivazione del sistema SIND-Alcol.
- Contributi tecnico-scientifici alla stesura del Piano Nazionale di Prevenzione.
- Supporto al Ministero della Salute e alle Regioni per la redazione e valutazione del Piano Nazionale di Prevenzione e dei relativi Piani Regionali di Prevenzione (PRP). All’inizio del 2014 il CNESPS ha contribuito alla parte metodologica per la preparazione del nuovo Piano (2014-2018) È stata condotta attività di formazione dei referenti regionali sull’approccio metodologico alla programmazione ed è stata attivata una comunità di pratica per la messa in comune di risorse e documenti.
- Partecipazione al Tavolo Tecnico “Piena applicazione legge 194/78 (IVG)” istituito a luglio 2013 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 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”.
- Partecipazione alla stesura della “Relazione del Ministro della Salute sulla attuazione della legge contenente norme per la tutela sociale della maternità e per l’interruzione volontaria di gravidanza (legge 194/78) – Dati Preliminari 2013 e Dati Definitivi 2012” presentata la Parlamento il 15 ottobre 2014.
- Partecipazione al Gruppo di Lavoro ISS sulla Terra dei Fuochi che ha curato tutte le attività che la Legge 6/2/2014, n.6 (cd “Terra dei Fuochi”) per i 55 comuni campani della cd. Terra dei Fuochi nonché dei Comuni pugliesi di Taranto e Statte.
- Partecipazione ai lavori del Gruppo Interregionale Sanità Pubblica e Screening e al tavolo del Coordinamento Interregionale della Prevenzione.
- Produzione di indicatori del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita per i LEA regionali.
- Produzione di stime di indicatori per il tavolo LEA su stili di vita e proporzione di popolazione per regione con comportamenti a rischio identificati come prioritari dal Piano Nazionale di Prevenzione.
- Predisposizione dei documenti istruttori per l’introduzione di nuove vaccinazioni o modifiche dell’offerta vaccinale su richiesta del Ministero della Salute e delle Regioni e PA.
- Supporto alle autorità sanitarie regionali e locali nella realizzazione di indagini di campo di epidemie e relativa risposta, in particolare per il 2014 sono da segnalare le indagini sull’epidemia da Epatite Virale A dovuta ad importazione di frutti di bosco

contaminati, focolai epidemici di legionellosi in strutture ricettive, epidemie di morbillo secondarie ad importazione da una nave da crociera e da una fiera canina.

- Referente per l'Italia presso il Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) per numerose malattie infettive e per *l'Advisory Forum* e predisposizione dei dati nazionali di sorveglianza per l'invio a *The European Surveillance System* (TESSy).
- Produzione del report di Monitoraggio dell'impatto dell'alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute per la relazione annuale al Parlamento in attuazione della Legge 125/2001.
- Caratteristiche cliniche dei pazienti ricoverati negli Ospedali Psichiatrici Giudiziari: l'attività avviata nel 2012, per la realizzazione di un sistema di rilevazione web-based orientato clinicamente, ha fornito informazioni affidabili sulle caratteristiche cliniche e psicosociali della popolazione ricoverata negli OPG.
- Indagine Trasversale sui servizi socio-sanitari territoriali dedicati alle demenze e costruzione di un portale specifico denominato "Osservatorio sulle demenze".
- Consulenza e contributi formali comunitari da parte dell'Osservatorio Nazionale Alcol in qualità di Rappresentante governativo di nomina da parte del Ministro della Salute nell'ambito del *Committee on National Alcohol Policy and Action* (CNAPA), istituita nel 2007 dalla Commissione Europea e composta da delegati nazionali nominati dagli Stati Membri. Nel 2014 sono stati assicurati i contributi nazionali ai Meeting tenuti a Lussemburgo e Bruxelles per la definizione dell'Action Plan sul bere dei giovani e su binge drinking oltre che del documento di scopo per la nuova Community Strategy on.

Contributo ISS al SISTAN (Sistema STATistico Nazionale)

Date le competenze presenti in tutto il Centro, l'Ufficio di Statistica dell'ISS nel SISTAN è collocato nel CNESPS. Nel 2014 l'ISS è stato il secondo contributore al Programma Statistico Nazionale nel settore Sanità (dopo il Ministero della Salute) con 27 lavori statistici: la maggioranza dei lavori statistici proviene dal CNESPS .

In particolare nel 2014 sono state svolte le attività previste dalle normative:

- 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; Rilevazione di Informazioni, Dati e Documenti necessari alla Classificazione di Unità Economiche nei settori istituzionali stabiliti dal Sistema Europeo dei Conti Nazionali e Regionali della Comunità, coordinata dall'ISTAT e molte altre.
- Proposta, istruttoria e coordinamento dei contributi dell'ISS al 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.

- Aggiornamento delle Banche Dati dell'UdS, riguardanti la Mortalità e le Ospedalizzazioni (SDO) con i dati più recenti messi a disposizione rispettivamente dall'Istat (mortalità 2011) e Ministero della Salute (SDO 2012) con produzione del Report annuale sulla Mortalità in Italia.
- Fornitura dei dati di mortalità e SDO ai soggetti interni all'ISS che secondo la normativa vigente hanno facoltà di ottenerli. Tra gli utenti abilitati che utilizzano tali dati da fonti routinarie in ISS, il 64% è personale del CNESPS.
- Produzione dei dati annuali conseguenti alle attività di monitoraggio alcol (MIA-PNAS) sono acquisite nel Piano Statistico Nazionale (PSN) in qualità di statistiche derivate o rielaborazioni (ISS-00034 Monitoraggio dell'Impatto del consumo di Alcol sulla salute in Italia in supporto all'implementazione del Piano Nazionale Alcol e Salute, MIA-PNAS). I dati aggiornati ed elaborati confluiscono nella Relazione annuale al Parlamento del Ministro della Salute (Legge 125/2001) e costituiscono la base di dati per lo sviluppo delle attività del progetto CCM-Ministero della Salute "Alcol in Italia e nelle Regioni".

Attività condotte in collaborazione con altri partner esterni

A livello nazionale il Centro ha accordi formali di collaborazione con: Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM), ISTAT, Istituto Nazionale Tumori, Network di Evidence Based Prevention, AGENAS, Ministero della Salute. Partecipa come interlocutore continuo ai lavori del Coordinamento Interregionale per la Prevenzione e del Gruppo Sanità Pubblica e Screening.

In particolare nel 2014 si è lavorato in collaborazione con:

- Organizzazione Mondiale della Sanità:
 - l'Osservatorio Nazionale Alcol designato WHO Collaborating Centre on Research on Alcohol (WHO-CC) fino al 2017 fornisce consulenza e assistenza al WHO Regional Office for Europe per il Programma Alcol e Droga.
 - Alcohol Policy Network in Europe (APN) costituito nel 2004, nel 2014 sono stati presentati gli aggiornamenti annuali relativi alle politiche sull'alcol e nella ricerca;
 - Mortalità materna: focal point designato WHO per le stime di mortalità materna.
 - Obesità infantile : attività di Principal Investigator per l'Italia per la Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI del WHO Regional Office for Europe.
 - WHO Collaborating Center for Environmental Health in contaminated sites, istituito presso il Dipartimento AMPP e con il WHO European Centre for Environment and Health (ECEH), Bonn.
- Ministero delle Politiche Agricole e Forestali e dal Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare:
 - Partecipazione al Consiglio tecnico-scientifico sull'uso sostenibile dei prodotti fitosanitari, di cui all'art. 5 decreto legislativo 14 agosto 2012 n. 150 e di cui allo stesso art. Gruppo 4 – Informazione e Formazione.
- AIFA:
 - Farmacovigilanza, valutazioni di dati clinici su dossier di registrazione europea e nazionale.
 - Sistema di sorveglianza delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale.
- Regione Lazio:
 - Supporto alla rete regionale di farmacovigilanza della regione Lazio in collaborazione con la Commissione Regionale per la Farmacovigilanza.
 - Elaborazione di un Registro di patologia della SLA nella Regione Lazio.

- Regione Calabria:
 - Master Universitario biennale in collaborazione tra Università di Roma Tor Vergata, CNESPS e Regione Calabria per la costituzione di una rete epidemiologica regionale (2013-2015).
- INMP Istituto Nazionale per la Promozione della salute delle popolazioni Migranti per il contrasto delle malattie della povertà:
 - elaborazione di documenti *evidence-based* su argomenti sanitari connessi alle popolazioni migranti.
- AIRTUM e Istituto Nazionale Tumori Milano (INT):
 - Diffusione attraverso il sito www.tumori.net dei profili regionali di incidenza e prevalenza per tumore in Italia 1970-2015 (stime MIAMOD). Coordinamento scientifico e contributi specifici al rapporto AIRTUM 2014 su Prevalenza e Guarigione. Sviluppo di metodi e indicatori innovativi per la stima della proporzione di pazienti guariti.
 - Sviluppo di metodi per la stima di prevalenza per tumore per fase di malattia (stime PIAMOD), applicazione al tumore della mammella in Australia.
 - Sviluppo di un Sistema Informativo Europeo sul Cancro con partecipazione al Panel Europeo promosso dal *Joint Research Centre* (JRC) e rete Europea dei registri tumori (ENCR) su armonizzazione e qualità dei dati dei registri tumore di popolazione e organizzazione di un Meeting Internazionale.
 - In collaborazione con l'Istituto per la Ricerca sulla Popolazione e le Politiche Sociali del CNR, il National Cancer Institute è stata avviata l'attività di valutazione dei costi diretti correlati alla diagnosi e cura dei pazienti oncologici.
 - In collaborazione con AIRTUM vengono svolti studi sui tumori (mortalità, incidenza, ricoveri ospedalieri) nei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche (SIN).
- IRCCS italiani:
 - Coordinamento programmi di ricerca e studio per la ricerca sull'epilessia.
 - Dalla Stroke Unit alla Neurologia d'Urgenza: verso un modello di integrazione tra alta specialità e sistema dell'emergenza.
 - Attività di ricerca della pratica clinica neurologica.
- Università:
 - Studi su tumori basati sull'analisi di fonti innovative, quali le cause multiple di morte (La Sapienza Dipartimento Scienze Radiologiche, Oncologiche, Anatomopatologiche).
 - Il monitoraggio dei linfomi (La Sapienza, Seconda Facoltà di Medicina e Psicologia Azienda Ospedale Sant'Andrea) collaborazione allo sviluppo di un protocollo di raccolta dati e relativa maschera di inserimento dati on-line per uno studio osservazionale prospettico multicentrico sui linfomi e le malattie linfo-proliferative croniche dei pazienti adulti nella regione Lazio.
- Policlinico di Milano (Casa di cura privata):
 - Attività di epidemiologia clinica nella costruzione delle evidenze scientifiche nel settore della neuroriabilitazione. Conduzione di revisioni sistematiche e meta-analisi nel settore della neuroriabilitazione e di studi primari per la valutazione degli interventi neuro riabilitativi.
- Associazione Medici Cardiologi Ospedalieri:
 - Nell'ambito degli studi in collaborazione sono stati pubblicati alcuni risultati relativi al registro IN-ACS; è stato pubblicato il 3° Atlante delle malattie cardiovascolari.
- Federfarma:

- Accordo di collaborazione scientifica per la produzione di materiali di comunicazione per la promozione di una corretta alimentazione e dell'esercizio fisico, rivolti a utenti delle farmacie.

Attività di divulgazione e comunicazione

Nel 2014 risultano pubblicati 132 articoli su riviste straniere indicizzate.

- BEN: procede la pubblicazione del Bollettino Epidemiologico Nazionale (BEN) come inserto del Notiziario dell'ISS. Si è costituito un nuovo Comitato Scientifico (CS) composto da 23 persone. Nel 2014 sono stati pubblicati 22 articoli scientifici.
- Bollettini e rapporti periodici: per la diffusione di dati delle sorveglianze speciali: Influnet e FluNews (settimanale); Sistema di sorveglianza sindromica degli accessi ai PS (settimanale); West Nile News (settimanale); Morbillo & Rosolia News (mensile); malattie batteriche invasive (quadrimestrale); Rosolia congenita e in gravidanza News (semestrale); copertura vaccinale HPV (semestrale); legionellosi (annuale); Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (annuale)
- Epicentro: da 12 anni il CNESPS gestisce il portale web di epidemiologia applicata alla sanità pubblica per gli operatori sanitari, a cui accedono, da 12 anni, circa 10.000 utenti al giorno. In particolare Epicentro riporta i risultati in continuo di molte attività di sorveglianza coordinate dal CNESPS.
- Per PASSI sono stati pubblicati sulle pagine dedicate www.epicentro.iss.it/passi/:
 - 20 sezioni del report nazionale, corredate di grafici, tabelle e commenti ai risultati 2013, molte sezioni sono state arricchite dell'analisi delle serie storiche, e una sezione dedicata a "crisi e salute";
 - 3 schede tematiche su fumo, alcool e obesità con i dati integrati tra Passi e Passi d'Argento, approfondimenti su crisi e salute, su i sintomi depressivi;
 - i risultati del Self Audit 2013, indagine condotta presso le ASL partecipanti alla sorveglianza, come strumento di valutazione dell'intero sistema al fine di misurare il grado di conformità di determinati interventi, processi o strutture a standard che dovrebbero essere garantiti;
 - le relazioni presentate a convegni e conferenze nazionali/internazionali 2014 (AIE, SITI, ONS, SISMEC, EUPHA, IUHPE, SIMM);
 - le sintesi e i contenuti, corredate ove disponibili dei video, delle relazioni presentate ai Workshop tematici 2014 dedicati alla rete dei Coordinatori/Referenti regionali.
- Campi Elettromagnetici: è proseguita l'attività di monitoraggio, sintesi e divulgazione delle evidenze scientifiche sui rischi da esposizione a campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa (ELF) e a radiofrequenza (RF).
- Alcol: in attuazione della Legge 125/2001, l'ONA (Osservatorio Nazionale Alcol) ha realizzato e diffuso iniziative di comunicazione e sensibilizzazione sulle tematiche alcol-correlate quali il Convegno *Alcohol Prevention Day*, 9 aprile 2014.
- Il Centro Servizi documentazione Alcol (CSDA) ha curato il sito web dedicato all'alcol (www.epicentro.it/alcol) e la casella di posta dedicata (alcol@iss.it), oltre a supportare le attività di produzione, aggiornamento e disseminazione di materiale divulgativo rivolto alla popolazione generale e in particolare ai giovani e agli anziani. Il Gruppo Paritetico sull'alcol, composto da esponenti dell'ISS e del Ministero della Salute, ha organizzato nel semestre di presidenza italiana della EU due nuove iniziative dedicate ai giovani: *l'Alcohol Prevention Race* (la prima Run contro l'alcol) e il convegno "Alcol e giovani, famiglia e società. Le priorità della prevenzione integrata sanitaria e sociale tra

- cultura del trattamento e razionalizzazione dei servizi” e predisposto una Campagna pubblicitaria contro l’alcol che prevede la diffusione televisiva e radiofonica di uno spot pubblicitario creato dagli studenti del Centro di Cinematografia Sperimentale di Roma.
- Numerosi sono stati gli incontri con i giovani nelle scuole medie, licei ed università. Gli incontri hanno avuto lo scopo di diffondere una corretta informazione sui rischi e sui danni causati dal bere e rientrano nelle Campagne ‘Io non sbando’ e ‘Non perderti in un bicchiere’ (<http://www.diregiovani.it/istituzioni/campagna-prevenzione-alcolismo/home-alcolismo/30035-alcol-iss-morti-giovani-uomini-anziani-.dg>.)
 - Cuore: nell’ambito del progetto MENO SALE +SALUTE sono state condivise con l’Università di Napoli diverse iniziative nelle località dove si svolge il trattamento comunitario. Inoltre è stato pubblicato il libretto “Basta poco per mantenersi in salute”, Ed. Il Pensiero Scientifico, disponibile in formato sfogliabile sul sito www.cuore.iss.it.
 - Sessualità: si è collaborato al “Progetto Salute e Benessere Dei Giovani”, con la consulenza scientifica di risposta alle domande sulle problematiche inerenti l’affettività e la sessualità dei giovani utenti, tramite lo strumento web del sito www.chiediloqui.it e consulenza on-line con disponibilità chat settimanale. Un interesse particolare è stato rivolto all’abitudine al fumo dei ragazzi e alla proposta di metodi per la disassuefazione dal tabacco.
 - Registro Nazionale Gemelli (RNG): in collaborazione con il Ministero della Salute, è stata avviata una campagna di informazione a livello nazionale per ampliare la conoscenza delle attività svolte dal RNG per promuovere la partecipazione attiva dei gemelli. È stato realizzato uno spot pubblicitario e costruita una pagina fan del RNG sul social network Facebook.
 - Siti web tematici:
 - sito <http://www.guadagnaresalute.it> Continuano le attività avviate nell’ambito del Progetto “Programma d’Informazione e Comunicazione a supporto degli obiettivi di Guadagnare Salute” (PinC) e la diffusione dei materiali di comunicazione realizzati nell’ambito del Progetto stesso. Procede la collaborazione con i sistemi di sorveglianza di popolazione per le attività di comunicazione dei dati per target differenziati.
 - sito <http://www.snlg-iss.it> per favorire la disseminazione delle raccomandazioni e l’informazione sulle attività del Sistema Nazionale Linee Guida, sul sito sono a disposizione tutti i documenti evidence based prodotti dal SNLG, ma anche dalle varie articolazioni del Servizio Sanitario Nazionale e dai Servizi Sanitari Regionali in conformità con il metodo SNLG (descritto nel Manuale metodologico disponibile all’indirizzo <http://www.snlg-iss.it/metodo>);
 - sito <http://www.iss.it/seieva/> dedicato alla diffusione di documenti e risultati derivanti dalla sorveglianza SEIEVA;
 - sito <http://bpac.iss.it> dove sono riportati i risultati dello studio BPAC;
 - sito <http://www.iss.it/site/outcome/BPAC2/> dedicato alla raccolta dati e alla diffusione dei risultati dello studio Mattone Outcome – BYPASS;
 - sito <http://www.outcomeresearch.it/> a cui afferiscono tutti gli studi coordinati dal gruppo responsabile dell’area valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari;
 - sito <http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx> per la diffusione di documenti e risultati che riguardano indicatori di esito calcolati nell’ambito del programma PROGRESSI;

- sito <http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/> dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OBSERVANT;
- sito <http://www.outcomeresearch.it/OPTION/> dedicato alla raccolta dati, diffusione di documenti e risultati dello studio OPTION;
- sito www.iss.it/rpma per l'aggiornamento continuo e implementazione dei contenuti scientifici e divulgativi del sito, per l'implementazione e diffusione delle schede dati e dei profili di caratterizzazione dei centri di procreazione assistita;
- sito dell'Ufficio di Statistica <http://www.iss.it/statistica>, che presenta con aggiornamento continuo sia le attività svolte nell'ambito del Sistema Statistico Nazionale sia di testi e dati esposti in modo divulgativo, riguardanti fenomeni rilevanti attinenti alla salute (quali la mortalità, l'ospedalizzazione, il quadro demografico); dal sito è consultabile al pubblico la Banca Dati della Mortalità in Italia, una delle più visitate dell'ISS.
- sito www.cuore.iss.it per l'aggiornamento e la raccolta dei dati sul progetto Cuore; nell'ambito del progetto MENO SALE +SALUTE sono state condivise con l'Università di Napoli diverse iniziative nelle località dove si svolge il trattamento comunitario. Inoltre è stato pubblicato il libretto "Basta poco per mantenersi in salute" ed. Il pensiero scientifico, disponibile in formato sfogliabile sul sito.
- È stata creata una sezione sul sito web www.genitoripiù.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".
- Continuo aggiornamento del sito www.okkioallasalute.it completamento della pubblicazione dei report aziendali di OKkio alla SALUTE 2012.
- È stato creato il sito web <http://www.iss.it/itoss/per> per promuovere la diffusione delle attività di sorveglianza ostetrica organizzate dall'ISS in collaborazione con le regioni e per promuovere la diffusione di pubblicazioni scientifiche sull'argomento della mortalità e grave morbosità materna.

Attività di formazione

Il CNESPS è impegnato nella formazione degli operatori del Servizio Sanitario Nazionale e di Enti di ricerca (epidemiologi, statistici, biologi molecolari, bioinformatici, matematici e statistici) nel settore dell'epidemiologia genetica; dell'etica nella ricerca scientifica e degli aspetti legali della ricerca osservazionale e del biobanking; svolge un'intensa attività di formazione in presenza e a distanza, rivolta a operatori del Servizio Sanitario Nazionale, sulla metodologia della ricerca e su specifici temi oggetto dell'attività di ricerca.

Inoltre il Centro è sede di tirocinio per borsisti, specializzandi e persone coinvolte in particolari programmi di addestramento a livello nazionale e sede di addestramento nell'ambito del programma europeo di formazione in Epidemiologia di campo (The European Programme for Intervention Epidemiology Training - EPIET).

Nel corso dell'anno 2014 sono stati organizzati ed espletati i seguenti corsi per gli operatori sanitari:

- "Epidemiologia di base: principi e metodi", ISS 17-21 marzo;
- "Valutazione comparativa di efficacia di interventi sanitari: dai *clinical trials* agli studi osservazionali", ISS 5-8 maggio;
- "Le linee guida nell'epidemiologia clinica", ISS 1-5 dicembre;
- "Epidemiologia clinica delle demenze", ISS 13-17 ottobre;
- "XXIII corso Introduttivo di Farmacoepidemiologia", ISS 7-11 novembre;

- “VIII corso Riconoscimento e segnalazione di reazioni avverse da prodotti di origine naturale”, ISS 5-7 maggio;
- “IX corso Strumenti e metodi per l’analisi delle prescrizioni farmaceutiche”, ISS 30 giugno- 2 luglio;
- “Uso delle fonti di dati sanitari correnti per finalità epidemiologiche”, ISS 20-23 ottobre.
- Sono state realizzate repliche del “Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche” in collaborazione rispettivamente con l’Istituto Nazionale dei Tumori di Aviano, la Fondazione di Ricerche e Studi Ginecologici Eva Candela Onlus di Palermo e con l’Azienda Ospedaliera S.G. Moscati di Avellino. Gli obiettivi del corso sono stati quelli di informare e formare il personale medico, oncologi, medici della riproduzione, psicologi ad offrire un corretto counselling sull’argomento; sensibilizzare i medici sulla necessità che le pazienti siano informate tempestivamente della possibilità di accedere ai trattamenti disponibili; diffondere una corretta informazione in merito al supporto psicologico adeguato, e creare un sistema di “RETE” per coordinare l’azione degli oncologi degli esperti di PMA e degli psicologi per offrire una cura globale ed efficiente.
- Per il Progetto EUROMED, rete dei registri tumori nell’Europa Mediterranea, è stato organizzato un corso residenziale rivolto ai registri tumori dei paesi del Mediterraneo su metodi e software per l’analisi epidemiologica dei dati di popolazione, ISS 11-13 marzo;
- Sono state effettuate docenze in corsi di formazione per la valutazione del rischio cardiovascolare e applicazione della carta del rischio, registri di popolazione, associazione tra obesità e rischio cardiovascolare, epidemiologia delle malattie infettive, biostatistica, software per l’analisi dei dati per gli operatori sanitari organizzati dall’ISS, Regioni, ASL, Università e ECDC.
- FAD: corso di Formazione a Distanza sull’emorragia del post partum, corso di formazione a distanza sulla promozione dell’allattamento rivolto a tutti i professionisti e ad altre figure di sostegno; corso di formazione a distanza “Scenari di cronicità” per la promozione di una cultura diffusa sui modelli integrati di gestione delle patologie croniche.

Nel corso dell’anno 2014 sono stati organizzati ed espletati i seguenti convegni e seminari:

- Convegno Nazionale con più di 700 iscritti: III Manifestazione Nazionale del Programma Guadagnare Salute. Costruire insieme la salute. Programmi ed interventi di promozione della salute, tra intrasettorialità, sostenibilità ed efficacia. Orvieto 22-23 ottobre.
- V Conferenza ProFEA per il personale sanitario che ha partecipato alle varie edizioni del Programma di Formazione in Epidemiologia Applicata, organizzato dal CNESPS.
- VIII Convegno “Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell’assistenza dei pazienti con demenza” 7 novembre.
- Convegno IGEA: dal progetto al sistema “L’integrazione delle cure per le persone con malattie croniche”, ISS 25 marzo.
- Convegno “I nuovi farmaci per HCV: frequenza della patologia, evidenze di efficacia e sicurezza, strategie di gestione”, ISS 10 luglio.
- Seminario “Il contributo dell’ISS alla Statistica Pubblica del nostro Paese” ISS 23 ottobre, in occasione della Giornata Italiana della Statistica, in cui si sono evidenziate le

- positive e trasversali interazioni dell'Ufficio di Statistica sia con le varie strutture dell'ISS che con l'ISTAT.
- XXIII Seminario Nazionale di Farmacoepidemiologia “La valutazione dell’uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia”, ISS 9 dicembre.
 - Convegno Alcohol Prevention Day – XIII edizione, ISS 9 aprile.
 - Workshop “Il sistema nazionale delle linee guida – ISS: esperienze del passato e prospettive future” 6 marzo.
 - Workshop “L’impatto della cefalea cronica per la sanità pubblica” 31 marzo.
 - Workshop “Il contributo della sorveglianza Passi al Piano nazionale della prevenzione 2014-2018” ISS 26-27 marzo.
 - Workshop Valore dei dati sulla depressione prodotti dalla sorveglianza PASSI” ISS 24-25 settembre.
 - Workshop “I framework di public health awareness in cui le sorveglianze si inseriscono” ISS 17-18 dicembre.
 - Sono state realizzate quattro giornate di formazione per i referenti aziendali in Basilicata, Veneto, Puglia e Lombardia per l’avvio della IV raccolta dati di OKkio alla SALUTE; inoltre è stato fornito un pacchetto formativo (slide e manuali) disponibile online a tutti gli operatori che lavorano alla sorveglianza.
 - Sono state realizzate attività di formazione per la valutazione dello stato di salute nel Servizio Medicina Preventiva di Comunità della ASL di Bergamo.
 - È stata realizzata presso l’ISS una giornata di formazione per i Referenti delle Unità Operative partecipanti al progetto “Sistema di Sorveglianza sugli otto determinanti di salute del bambino, dal concepimento ai 2 anni di vita, inclusi nel Programma GenitoriPiù” per l’avvio della raccolta dati ed è stato fornito un pacchetto formativo (slide e manuali) disponibile online per tutti gli operatori che sono coinvolti nel progetto
 - Nell’ambito del Progetto “Costituzione e sperimentazione di una rete epidemiologica regionale, basata sulle Unità Operative di Epidemiologia Aziendali, per la sorveglianza della salute della popolazione e la realizzazione degli interventi di prevenzione e il monitoraggio dei risultati” finanziato dalla Regione Calabria, Dipartimento Tutela Salute e Politiche Sanitarie.Tra marzo e settembre 2014 si sono tenuti i 4 corsi residenziali e la formazione sul campo previsti dal cronoprogramma.
 - È stato realizzato il Piano di formazione 2014 per l’aggiornamento del personale sanitario e amministrativo sugli obiettivi strategici della Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute (svolti 4 corsi in presenza).
 - Procede l’attività di formazione dei Rappresentanti dei Lavoratori per la Sicurezza (RLS) e del personale dell’ISS sui temi della comunicazione e del rischio stress lavoro correlato (Art.37 Dlgs 81/08) su richiesta del Servizio Prevenzione della Direzione Generale dell’ISS, sono stati svolti 10 corsi.
 - Nell’ambito dell’attività di supporto alla rete regionale di farmacovigilanza della regione Lazio sono stati condotti incontri di formazione in presenza, presso l’ISS, e azioni formative locali.

Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei prodotti Immunobiologici

Il Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei prodotti Immunobiologici (CRIVIB) è stato istituito dal CdA dell'ISS il 17 luglio 2007 per rendere autonome le attività istituzionali relative al settore dei Farmaci (Prodotti) Immunobiologici. La missione principale del CRIVIB riguarda la Valutazione e il Controllo analitico dei Farmaci Immunobiologici, inclusi i Biotecnologici, e la sorveglianza della loro qualità in ambito nazionale e internazionale; tali attività sono espletate sulla base di normative nazionali, e su specifico mandato dell'AIFA o di altri organismi internazionali.

Il Centro esegue i controlli analitici per il *batch release* su ogni lotto destinato alla commercializzazione di farmaci biologici quali immunoglobuline, vaccini batterici e virali e effettua inoltre il controllo analitico, relativo ai marcatori virologici, dei pool di plasma utilizzati per la produzione di emoderivati (incluso albumine, fattori della coagulazione, ecc.).

Valuta anche le reazioni avverse e partecipa al controllo dei farmaci immunobiologici nell'ambito della sorveglianza *post-marketing* a livello nazionale e europeo. Tale attività, ripartita tra i vari Reparti e unità, riguarda non solo i prodotti per i quali viene effettuato il *batch release* ma anche altri prodotti presenti sul mercato italiano ed europeo, quali vaccini virali per epatite A e B, anti papilloma, anti rotavirus, antipolio inattivato e altri vaccini di natura batterica. Per svolgere le attività sopra descritte, il Centro opera nell'ambito di un Sistema di Assicurazione della Qualità, conforme alle Norme ISO 17025 per i laboratori di taratura e di prova ed è oggetto di ispezioni da parte di autorità europee (EDQM) e internazionali (WHO). Inoltre, gli esperti del CRIVIB partecipano alle attività di organismi nazionali e internazionali quali: Ministero della Salute, AIFA, CCM, EMA, EDQM (Farmacopea Europea, OMCL Network), WHO, CDC, ecc. Il Centro partecipa e/o gestisce studi nazionali e internazionali di standardizzazione di metodi, di reagenti e di preparazione di sostanze di riferimento, nonché *tests di proficiency* e Controlli di Qualità esterni. Infine, il CRIVIB svolge attività di ricerca specifica e finalizzata al settore del controllo, valutazione e standardizzazione dei Farmaci Immunobiologici, (quali Sieri, Vaccini, Allergeni, Immunoglobuline e Anticorpi Monoclonali, Medicinali Biotecnologici) con particolare attenzione allo sviluppo di tecniche per valutarne accuratamente la qualità.

Il CRIVIB, infine, si occupa della sorveglianza di alcune malattie infettive, quali ad esempio la poliomielite, le Paralisi Flaccide Acute (PFA) e le gastroenteriti da Rotavirus.

Il CRIVIB coordina lo svolgimento per quanto concerne il personale dell'Istituto, su mandato dell'AIFA lo svolgimento dell'attività ispettiva alle Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci e di API per il rispetto delle norme delle GMP. Il CRIVIB è organizzato in tre Reparti, una Unità Scientifica (suddivisa in tre Sezioni) alle dirette dipendenze del Direttore del Centro, e una Unità di Assicurazione di Qualità.

Più in dettaglio, il Reparto Prodotti Biologici svolge attività atte a garantire la qualità e la sicurezza di prodotti quali le immunoglobuline e le proteine e peptidi ricombinanti ad uso terapeutico. Il Reparto Vaccini Batterici svolge la sua attività per garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini batterici, utilizzati per la prevenzione delle patologie infettive. Il Reparto Vaccini Virali, infine, ha il compito di valutare la qualità e la sicurezza dei vaccini antipolio sia vivi che inattivati, di effettuare la sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini e di verificare l'efficacia delle vaccinazioni anche attraverso il monitoraggio dei casi di PFA.

In riferimento all'Unità Scientifica, la Sezione Allergeni e Biotecnologici valuta i dossier di registrazione relativi a Estratti Allergenici e Allergeni ricombinanti, Anticorpi Monoclonali e altri prodotti biotecnologici e partecipa alla gestione della Banca Dati delle Sostanze Chimiche

Sensibilizzanti (BDS), in collaborazione con il Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC). La Sezione Influenza esegue attività di controlli analitici di Vaccini Influenzali sia stagionali che pandemici.

La sezione Vaccini per l'Epatite si occupa della valutazione dei vaccini per l'epatite A e B in commercio e della valutazione dei dossier di Autorizzazione di nuovi vaccini per l'epatite.

Tutti i Reparti e le Unità menzionate svolgono anche qualificata attività di ricerca nell'ambito della loro missione. Ad esempio, l'unità che si occupa di vaccini antinfluenzali ha continuato l'attività di ricerca nell'ambito degli studi sui correlati sierologici della protezione dei vaccini, argomento di grande rilevanza internazionale. Parallelamente, l'unità che si occupa di vaccini antiepatite ha continuato la messa a punto di nuovi metodi per la determinazione della potenza del vaccino per epatite A. Il Reparto che si occupa di emoderivati svolge attività di ricerca in collaborazione con il Centro Nazionale Sangue (CNS) relativo alla qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica per prodotti ad uso trasfusionale. Il gruppo coinvolto nella valutazione dei vaccini virali ha svolto numerosi progetti di ricerca relativi alla attività sulle PFA e sui Rotavirus e ha inoltre messo a punto metodi per la determinazione in vitro del contenuto di antigeni virali in preparazioni vaccinali. Per quanto riguarda i vaccini batterici è stato sviluppato un progetto relativo alla sorveglianza della difterite a livello internazionale. Il gruppo che si occupa di prodotti biologici e biotecnologici ha partecipato a progetti relativi a metodi di misura della presenza di allergeni in vari ambienti *indoor* sotto l'egida del Ministero della Salute.

Infine, l'attività della Unità di Assicurazione della Qualità riguarda la definizione e il mantenimento dell'SGQ per tutta l'attività del CRIVIB secondo le indicazioni delle Norme Internazionali UNI EN ISO 9000 e ISO IEC EN 17025 per i laboratori di taratura e di prova.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 il CRIVIB ha continuato a svolgere tutte le attività di controllo, valutazione e ricerca di competenza.

I controlli analitici dei prodotti Immunobiologici e le valutazioni dei dossier di registrazione dei farmaci biologici relative anche ai processi di inattivazione/rimozione virale, sono stati espletati nei limiti di tempo imposti dalle normative o richiesti dai committenti (AIFA, Ministero).

Sono stati formulati/emessi circa 200 Pareri richiesti dall'AIFA come attività di valutazione di dossier di prodotti immunobiologici relativi a procedure di registrazione nazionali, di mutuo riconoscimento e centralizzate e di *scientific advice*. È aumentata la richiesta da parte di AIFA di *Voluntary Harmonized Procedure* sempre per la valutazione della parte di qualità nell'ambito delle sperimentazioni di fase III. Sono stati, inoltre, espletati dal CRIVIB, insieme agli esperti del Dipartimento di EOMM, diversi pareri insieme ad esperti per importazione ed esportazione di sangue umano e dei suoi prodotti ai sensi dell'art. 5 del D.M. 12 aprile 2012.

Sono stati effettuati 860 controlli come servizi dell'ISS a terzi (ditte produttrici) nell'ambito del *Batch Release* di lotti di emoderivati, plasma pool e vaccini batterici e virali.

Sono state effettuate circa 55 analisi di laboratorio su campioni prelevati dai NAS sul territorio nazionale su richiesta dell'AIFA, nell'ambito del Programma Annuale di Controllo (Sorveglianza *Post-Marketing* Nazionale).

Nel corso del 2014 agli esperti del CRIVIB è stato chiesto di effettuare ulteriori controlli analitici per farmacovigilanza (es Fluad, Meningitec) richiesti dall'AIFA e con il coinvolgimento della Magistratura. Sono state eseguite 107 ispezioni su richiesta dell'AIFA nell'ambito dell'Accordo di Collaborazione AIFA-ISS.

Nell'ambito dell'attività di ricerca, sono stati effettuati, oltre a numerosi progetti con l'EDQM di valutazione di *Biological Study Program* per emoderivati, vaccini e allergeni, alcuni studi volti a migliorare la sorveglianza di malattie infettive prevenibili con vaccinazioni, quali la difterite, la polio, le infezioni da Rotavirus, ecc. in cooperazione con il Ministero della Salute e la WHO. Sono stati altresì organizzati Programmi di Valutazione Esterna di Qualità (VEQ) per valutare la *performance* dei Laboratori di Medicina Trasfusionale. Ricercatori del Centro hanno continuato lo sviluppo di metodi per la valutazione della risposta immunitaria al Vaccino anti-Influenza e metodi per la quantizzazione di antigeni presenti nei vaccini anti-Epatite A e B, Hib, nonché di allergeni presenti nelle preparazioni utilizzate in medicina per diagnosi e terapia o contenuti nell'ambiente. In tal senso e come in passato, presso il Centro viene gestita con altri Dipartimenti dell'ISS una banca dati di sostanze sensibilizzanti.

Si è concluso nel corso del 2014 l'attività di trasferimento dei metodi nell'ambito del Progetto di *Twinning* del CRIVIB nei confronti del laboratorio di controllo dei medicinali biologici della Turchia, che prevedeva il trasferimento di 41 metodi dal Laboratorio del CRIVIB, nonché (solo per cinque metodi) dal Laboratorio della Bulgaria.

Importante è stata la partecipazione dei nostri esperti a Commissioni Internazionali e Nazionali. Gli esperti del Reparto Vaccini Batterici, su richiesta del WHO, hanno effettuato, come docenti, corsi (in linea con il sistema di qualità dell'URE) per il *training* su metodiche per il controllo dei vaccini anti-difterite.

Centro Nazionale Malattie Rare

Il CNMR viene istituito mediante GU n. 157 del 7/7/2008.

La struttura si articola nei seguenti Reparti:

- Reparto Test genetici
Identificazione di marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare; assicurazione di qualità dei test genetici.
- Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici
Piattaforme innovative ad alto contenuto tecnologico per l'identificazione di marcatori molecolari per lo sviluppo di modelli biologici di patologie rare (*System Biology for Rare Diseases*) anche attraverso strumenti bioinformatici.
- Reparto Prevenzione, sorveglianza formazione e informazione
Prevenzione delle Malattie rare; Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR); codifica internazionale delle malattie rare; analisi delle fonti correnti e indagini socio-sanitarie. Elaborazione di linee guida diagnostico-terapeutiche. Formazione, documentazione, informazione a popolazione target e popolazione generale; Telefono Verde Malattie Rare (TVMR).
- Reparto Farmaci orfani
Sviluppo di modelli di sperimentazione clinica e medicina traslazionale, sorveglianza dei farmaci orfani; identificazione dei bisogni terapeutici e monitoraggio dell'accessibilità ai farmaci orfani.
- Reparto Reti europee e internazionali per le malattie rare.
Promozione del processo di collaborazione europea e internazionale sulle malattie rare.

Resoconto attività 2014

Reparto Test genetici

Controllo esterno di Qualità dei test genetici (CEQ)

L'attività CEQ svolta presso il reparto Test Genetici del CNMR è stata avviata nel 2001 e, fino al 2009, è stata finanziata da progetti di ricerca del Ministero della Salute.

Dal 2009, tale attività è stata riconosciuta come “servizio reso a terzi” (G.U. n.199 del 28 agosto 2009 serie generale); la partecipazione è aperta sia a laboratori pubblici che privati.

Obiettivo di questa attività è quello di migliorare e standardizzare la qualità nei laboratori italiani di genetica medica che eseguono test genetici.

Nell'arco del 2014, è stato concluso il IX turno di CEQ ed è stato avviato e concluso il X turno.

Nel 2014 hanno partecipato e inviato i dati 109 laboratori i quali hanno aderito a uno o più dei sei schemi proposti (X-Fragile, Beta-Talassemia, Fibrosi Cistica, citogenetica prenatale, postnatale e oncologica); in particolare, hanno partecipato 69 laboratori agli schemi di genetica molecolare e 75 agli schemi di citogenetica.

Qui di seguito in dettaglio le attività svolte durante l'anno:

- gennaio 2014: invio ai laboratori dei risultati del IX turno di Controllo Esterno di Qualità; in particolare sono state preparate e inviate 236 schede di valutazione che i partecipanti hanno ricevuto, tramite la *web-utility*, insieme ad una lettera generale.

- Una lettera di accompagnamento è stata inoltre inviata ai laboratori che hanno ricevuto la valutazione di performance “insufficiente” nello schema di Beta Talassemia.
- gennaio-marzo 2014: preparazione ed elaborazione dati CEQ 2013 per il Workshop tenutosi presso l’ISS il 7 Marzo 2014; revisione dei criteri di valutazione, del manuale d’uso della piattaforma informatica del CEQ e modifiche alla *web-utility*.
- marzo-maggio 2014: registrazione laboratori partecipanti al X turno di CEQ dei test genetici.
- giugno 2014: apertura degli schemi e invio dei campioni ai laboratori partecipanti agli schemi di genetica molecolare; in particolare sono state inviate 384 aliquote di DNA genomico validato a 69 laboratori.
- luglio-settembre 2014: chiusura scaglionata degli schemi.
- settembre-ottobre 2014: valutazione da parte di cinque commissioni di esperti (una per ciascuno schema di genetica molecolare e due per la citogenetica-costituzionale e oncologica) dei dati inviati all’ISS dai partecipanti, dapprima via web e poi in ISS secondo i criteri di valutazione pubblicati sul sito del CNMR (<http://www.iss.it/cnmr/tege/rili/cont.php?id=143&lang=1&tipo=15>).
- novembre-dicembre 2014: elaborazione e invio ai laboratori dei risultati del X turno di CEQ; in particolare, sono state preparate e inviate 238 schede di valutazione che i partecipanti hanno ricevuto insieme ad una lettera generale tramite la *web-utility*.

Programma pilota di controllo esterno di qualità in genetica molecolare oncologica.

Nel 2014, è stato avviato un programma pilota di CEQ in genetica molecolare oncologica che include tre schemi retrospettivi per la diagnosi di poliposi adenomatosa familiare del colon, tumore ereditario della mammella e dell’ovaio e sindrome di Lynch.

Nell’agosto 2014, è stato richiesto l’inserimento del programma in Genetica Molecolare Oncologica nel tariffario conto terzi dell’ISS con la tariffa 42.3.

Qui di seguito in dettaglio le attività svolte durante l’anno:

- giugno 2014: riunione preliminare, in conference call, con due esperti nazioni che già collaboravano con il CEQ in genetica molecolare, per discutere la struttura, la composizione del gruppo di esperti e l’avvio del programma pilota di genetica molecolare oncologica.
- luglio 2014: riunione, in conference call, con il nuovo gruppo di esperti per la discussione e l’approvazione della struttura del programma pilota. Diffusione dell’informazione circa il programma pilota mediante invito a partecipare ai laboratori potenzialmente interessati.
- settembre 2014: ampliamento della piattaforma informatica del CEQ per l’apertura di una nuova area per il programma in genetica molecolare oncologica
- ottobre 2014: riunione in conference call operativa per l’avvio del CEQ. Comunicazione di accettazione dell’iscrizione ai 23 laboratori selezionati.
- novembre 2014: avvio del CEQ con l’apertura di tre nuovi schemi di Genetica Molecolare Oncologica – Poliposi Adenomatosa Familiare del Colon; Tumore ereditario della mammella e dell’ovaio, sindrome di Lynch.
- dicembre 2014: elaborazione dell’area valutatori nella piattaforma informatica, chiusura degli schemi e apertura degli accessi ai valutatori per le valutazioni dei risultati. Organizzazione della prima riunione di valutazione che si è tenuta a gennaio 2015.

Collaborazione con Cytogenetics European Quality Assessment Service (CEQAS).

Il CNMR collabora da anni con il CEQAS, sia a) al fine di armonizzare le strategie e i criteri di valutazione degli schemi di Controllo Esterno di Qualità in citogenetica, sia b) svolgendo attività di valutazione dei risultati dei laboratori partecipanti al CEQAS in citogenetica postnatale su sangue (www.ceqas.org).

Collaborazione con European Molecular Quality Assessment (EMQN).

Il CNMR collabora da anni con l'EMQN, organizzazione europea che offre controlli esterni di qualità in genetica molecolare.

Il Direttore del CNMR è membro del Management Board.

Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici

Attività di ricerca

L'attività di ricerca svolta nel corso del 2014 nel Reparto è stata focalizzata all'individuazione di biomarcatori in alcune malattie rare e alla comprensione del loro ruolo nella regolazione dei pathways molecolari sottesi alle patologie in esame. La caratterizzazione di marcatori nuovi e/o più efficaci, attraverso lo sviluppo di nuovi approcci sperimentali che si avvalgano di tecniche innovative e ad alto profilo tecnologico, è di prioritaria importanza nelle malattie rare per arrivare a una diagnosi rapida che consenta di avviare il miglior trattamento terapeutico oggi disponibile. Tuttora, infatti, circa il 30% delle malattie rare manca di una diagnosi certa. In questo contesto, gli studi condotti nel Reparto hanno individuato come buoni candidati una classe emergente di molecole biologiche implicate nel controllo dell'espressione genica, i microRNA. In particolare, con la collaborazione di clinici e gruppi universitari, sono state oggetto di studio 4 diverse patologie rare: epatoblastoma, labiopalatoschisi, malattia di Hailey-Hailey e osteocondroma.

- Epatoblastoma: lo studio è il risultato della collaborazione con l'Ospedale Le Molinette di Torino, che ha fornito i campioni biologici (biopsie tissutali e sieri), e con il SIOPEL. Le analisi condotte dimostrano un ruolo del microRNA 483 nei soggetti affetti; durante l'anno sono stati raccolti ed analizzati ulteriori campioni allo scopo di aumentare la casistica dei pazienti. Il progetto è stato finanziato nell'ambito del Programma di Collaborazione Italia-USA (scaduto il 30/06/2014).
- Labiopalatoschisi: Lo studio condotto su un campione di 111 pazienti affetti da labiopalatoschisi ha mostrato la presenza di varianti polimorfiche nella sequenza codificante il miR-140, differentemente rappresentate nei pazienti rispetto ai controlli. Uno studio di GWA è stato condotto allo scopo di monitorare la frequenza delle varianti polimorfiche nella popolazione di controllo. Lo studio è condotto in collaborazione con: Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Università "Sapienza", Roma; Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università "Sapienza", Roma; Dipartimento di Medicina Sperimentale e Diagnostica, Università di Ferrara.
- Osteocondroma multiplo: lo studio è condotto in collaborazione con l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, nell'ambito di un progetto finanziato dal Ministero della Salute, Bando Malattie Rare (RF-IOR-2008-1257671). I risultati di questo studio indicano che l'espressione di alcuni microRNA (miR-21, miR-140, miR-145, miR-199a, miR-451, miR-483) è alterata in un campione di pazienti affetti da osteocondromi multipli rispetto al normale tessuto cartilagineo; ulteriori indagini sono in corso per la validazione dei risultati ottenuti.

Molte malattie rare presentano, associate a sintomatologie più specifiche, deficit cognitivi e neurologici. L'attività di ricerca del Reparto si è pertanto focalizzata, nello specifico, sul

coinvolgimento del sistema nervoso in malattie rare, quali la distrofia muscolare di Duchenne. Mutazioni della distrofina causano la distrofia muscolare ma colpiscono anche il sistema nervoso centrale, ivi compreso il processamento dell'informazione visiva nella retina. In particolare, sono attualmente in corso studi sul ruolo del complesso di proteine associate alla distrofina e dei loro partner di interazione nel sistema nervoso, volti a comprendere i meccanismi molecolari alla base dei deficit cognitivi che si manifestano in questa patologia. Fra i partner di interazione di una delle proteine del complesso, la distrobrevina, particolare interesse riveste una proteina, la disbindina, identificata recentemente come il prodotto di uno dei putativi geni di suscettibilità alla schizofrenia. Mutazioni nel gene della disbindina sono alla base di una malattia rara, la sindrome di Hermansky-Pudlak, che si manifesta con un'alterata biogenesi di organelli simili ai lisosomi. Nel corso del 2014, sono proseguiti gli studi sul ruolo funzionale della disbindina nella retina. In collaborazione con colleghi del Dipartimento di BCN dell'ISS, sono stati inoltre condotti studi di espressione genica attraverso microarray nella leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali (MLC) in cellule di glioblastoma over-esprimenti la proteina MLC1 wild type e mutata. Nel corso dell'anno è iniziata una collaborazione con colleghi del Dipartimento AMPP dell'ISS, sulla DNA glicosilasi MUTYH, un enzima coinvolto nel riparo del danno ossidativo al DNA. Mutazioni bialleliche sul gene MUTYH determinano una predisposizione familiare al cancro colon-retto (MUTYH-associated polyposis, MAP).

Registro Italiano Fibrosi Cistica

Il Reparto ha partecipato alle attività di gestione e coordinamento del registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC). In particolare, è stato organizzato uno specifico controllo di qualità per verificare la correttezza dei dati inseriti dai 28 centri Regionali fibrosi cistica (modello successivamente esportato in Europa al Registro FC Europeo). È stato elaborato il report annuale del RIFC che sarà sottomesso (febbraio 2015) alla rivista scientifica peer review Epidemiologia e Prevenzione. Il Reparto ha inoltre partecipato alle attività del Board del Registro Europeo Fibrosi Cistica partecipando ad entrambi gli incontri, a Leuven (Belgio) e Gothemburg (Svezia). In particolare, si è concordata l'adozione del nuovo software Europeo che verrà resa funzionalmente operativa a partire dal 2015 (inserimento dei dati dei pazienti relativi al 2011-13).

Attività istituzionale

Elaborazione risposte ad interrogazioni parlamentari.

Attività di tipo normativo

Il personale del Reparto è inoltre coinvolto in attività di tipo normativo in qualità di rappresentante Italiano al Comitato per i Farmaci Orfani (COMP) presso l'EMA.

Attività di formazione

- Addestramento all'attività sperimentale e supervisione nell'ambito del lavoro di tesi di studenti universitari italiani e stranieri, che hanno contribuito alla realizzazione delle analisi dei livelli di espressione di microRNA in selezionate malattie rare (epatoblastoma e osteocondromi);
- partecipazione a diversi convegni (in qualità di relatori) e a corsi di formazione (in qualità di docenti);

Congressi/Workshop/Board meeting

- In occasione del Semestre di presidenza Italiana della UE, il personale del Reparto, in qualità di Rappresentante Italiano al COMP e SAWP (EMA), ha partecipato all'organizzazione degli eventi presso l'AIFA [Informal meeting SAWP-PDCO (16-17 ottobre 2014) e 1° meeting congiunto CHMP-CAT-COMP (29-30 ottobre 2014)].

- Il personale del Reparto ha partecipato alle riunioni del Management Board dell'EMQN a Leiden (Novembre 2014) e Copenaghen (Aprile 2014).
- Organizzazione di EPIRARE, 3rd International Workshop RARE DISEASE AND ORPHAN DRUG REGISTRIES. ISS, 24 e 25 novembre 2014.

Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione

Prevenzione primaria delle Malformazioni Congenite

Il CNMR, nel 2014, ha proseguito il proprio programma di promozione della supplementazione periconcezionale dell'acido folico per la prevenzione dei Difetti del Tubo Neurale (il CNMR coordina dal 2004 il "Network italiano promozione acido folico"). Allo stesso tempo, ha avviato una serie di attività di prevenzione primaria delle malformazioni congenite a più ampio spettro. Questa attività, sviluppata con la partecipazione del CNMR come coordinatore del work package Primary prevention della European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Joint Action 2011-2013, ha portato alla pubblicazione delle Raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite.

A livello nazionale, le attività sulla prevenzione primaria di malformazioni congenite sono state implementate attraverso il progetto "Valutazione del rischio riproduttivo in aree a forte pressione ambientale (RISCRIPRO_SENTIERI) – Programma CCM 2012". Nell'ambito del progetto il CNMR, come coordinatore dell'UO 3:

- ha redatto il capitolo "Malformazioni congenite" per la "Relazione sullo Stato di Salute del Paese 2012-2013" (<http://www.rssp.salute.gov.it/>) pubblicata dal Ministero della Salute nel 2014;
- ha proseguito il lavoro statistico incluso nel Programma Statistico Nazionale (PSN) 2014-2016 del Sistema Statistico Nazionale (SISTAN) come Statistica da fonte amministrative (SDA) "Integrazione delle fonti di dati per la stima e analisi delle malformazioni congenite".

Prevenzione secondaria di malattie rare

Il CNMR ha portato avanti diverse attività connesse allo screening neonatale esteso delle malattie metaboliche ereditarie per la prevenzione secondaria di malattie rare. Queste attività sono state sviluppate in stretta connessione con il Progetto CCM "Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse regioni - Programma CCM 2011":

- partecipazione alle attività del Gruppo di lavoro AGENAS per la "Elaborazione di linee guida cliniche per l'individuazione di protocolli applicativi per lo screening neonatale esteso";
- partecipazione al Gruppo di lavoro Ministeriale (nominato dal Ministero della Salute) per la stesura del Decreto Ministeriale sullo screening neonatale esteso;
- contributo alla definizione del pannello di patologie metaboliche congenite da includere nello screening neonatale esteso funzionale alla emanazione del decreto ministeriale, di cui sopra;
- progettazione e preparazione, in collaborazione con il Gruppo FAD dell'URE-ISS, di un corso *e-learning* accreditato ECM per 5000 utenti sullo screening neonatale esteso (apertura prevista del corso primo trimestre 2015).

Linee guida

Le attività realizzate nel corso del 2014 sono state articolate come segue:

- lavori di sviluppo della linea guida “Diagnosi e monitoraggio della polimiosite, dermatomiosite e miosite da corpi inclusi”;
- attività di coordinamento di “*RARE-Bestpractices – Platform for sharing best practices for the management of rare diseases*”, progetto quadriennale finanziato nell’ambito del Settimo Programma Quadro dell’UE, che coinvolge 15 istituzioni di 9 paesi europei. Al network si sono aggiunti nel ruolo di associate partner: *l’American Society of Ematology* e il *Murdoch Children Research Institute*, Australia.

Registro Nazionale Malattie Rare

Durante questo periodo, sono state realizzate attività di aggiornamento tecnologico della struttura informatica dell’RNMR; avvio di nuovi registri di patologia specifica con finalità di ricerca e integrazione dei dati dell’RNMR con i flussi amministrativi correnti. In particolare, l’RNMR partecipa alle attività del Programma Statistico Nazionale (PSN) 2014-2016 e queste attività prevedono l’integrazione dei dati dell’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).

RD-Connect e Registri

Nel 2014, vi è stata una intensa attività Nazionale ed Internazionale, soprattutto europea, grazie all’attività dei registri e di progetti come RD-Connect (www.rd-connect.eu), al suo secondo anno di attività, il cui meeting annuale del 2014 si è tenuto ad Heidelberg (DE). Successivamente al meeting annuale, vi è stato a luglio 2014 a Marsiglia il secondo Jamboree di RD-Connect focalizzato su analisi e prioritizzazione delle varianti per l’identificazione di mutazioni causative di malattia.

Tra i diversi obiettivi raggiunti nel 2014:

- creazione di un catalogo online di registri e biobanche rilevanti per le malattie rare,
- redazione di linee guida per il consenso informato dei pazienti-donatori iscritti nei registri e nelle biobanche che partecipano al progetto;
- definizione di procedure operative standard per la registrazione di pazienti senza una diagnosi genetica chiara.

Per il raggiungimento di questi obiettivi, nel 2014, sono stati organizzati i seguenti eventi:

- Workshop sul consenso informato nell’era del *data sharing* globale;
- EPIRARE Workshop *National Registries of Rare Diseases* (04-05.03.14, ISS, Roma);
- First International Rare and Undiagnosed Diseases Conference (29.09.14, ISS, Roma);
- Workshop sul *data linkage* e l’uso delle ontologie (26- 27.11.14, Hotel Globus, Roma);
- 2° International Summer School on Rare Diseases and Orphan Drug Registries (17-19.09.2014, ISS, Roma);
- EPIRARE, 3rd International Workshop RARE DISEASE AND ORPHAN DRUG REGISTRIES. (24-25.11.14, ISS, Roma).

EUROPLAN (European Project for Rare Diseases National Plans Development)

Progetto europeo per lo sviluppo di piani nazionali e strategie per le malattie rare, co-finanziato dalla Commissione Europea (DG-SANCO) e coordinato dal CNMR (www.euoplanproject.eu). Attualmente nella sua seconda fase (2012-2015), il progetto è parte dell’EUCERD Joint Action ed ha l’obiettivo di supportare tecnicamente e scientificamente gli Stati membri nell’elaborazione ed implementazione di piani nazionali e strategie. Nel 2014, proseguendo le attività di capacity building iniziate nel 2013, sono stati realizzati a) uno studio pilota sull’uso dei Core Indicators, elaborati nell’ambito di EUROPLAN nel 2013 e adottati

come Raccomandazione da EUCERD; b) incontri presso gli Stati Membri (SM) per identificare i bisogni specifici (debrief sessions) e relative proposte di azioni; c) supporto agli SM per l'approfondimento di temi specifici relativi all'implementazione di PN/S. In tema di registri nazionali, è stato promosso il sostegno alla partecipazione di rappresentanti degli SM alla II *International Summer School - Rare disease and orphan drug registries*, organizzata dal CNMR; in tema di Centri di expertise, personale CNMR ha attivamente partecipato ad eventi realizzati presso diversi SM; d) organizzazione di workshops dedicati ai rappresentanti dei Ministeri della Salute degli SM, sulle attività di *capacity building*, sulle politiche di coesione, sui fondi strutturali e sugli *European Reference Network* (conducendo uno studio conoscitivo sulle reti già esistenti), in collaborazione con esperti della Commissione Europea. La conoscenza del tema dei fondi strutturali è stata promossa anche a livello nazionale, in collaborazione con esperti del Dipartimento per lo Sviluppo e la Coesione Territoriale, il Ministero della Salute, le Regioni e le Associazioni di pazienti con malattie rare. Sul piano della comunicazione, è continuato l'aggiornamento del sito ed è stato creato un account Twitter dedicato. Nell'ambito del Semestre europeo di Presidenza Italiana, è stata realizzata la brochure *Rare Diseases. Three benefits from international cooperation* (http://www.iss.it/binary/publ/cont/Rare_diseases.pdf), distribuita nel corso dell'evento International Conference-Rare Diseases: Europe's Challenges (31 ottobre 14, Camera dei Deputati, Roma).

Formazione

Da diversi anni, il CNMR progetta e sperimenta modelli di intervento formativo nell'ambito delle malattie rare, per professionisti dell'ambito sanitario (in particolare MMG e PLS) e sociale, pazienti e loro familiari, oltre a partecipare su invito a numerosi corsi e convegni organizzati da terzi. Tra le attività realizzate nel 2014, in collaborazione con la Fondazione W Ale, il CNMR ha organizzato il corso "Le malformazioni vascolari congenite: dal sospetto diagnostico alla comunicazione efficace" e, continuando le attività intraprese nel 2013, il corso di formazione per gli operatori della helpline della Fondazione, un servizio di assistenza telefonica di supporto per angiomi e malformazioni vascolari. Attività di formazione sono state realizzate ed illustrate nell'ambito dei diversi progetti (es. Second International Summer School on Rare Diseases and Orphan Drug Registries, prevenzione secondaria di malattie rare).

Informazione

L'informazione è veicolata tramite più canali, al fine di raggiungere il maggior numero di cittadini (pazienti e familiari, operatori sanitari, sociali e socio-sanitari), come il telefono Verde Malattie Rare ed il sito web www.iss.it/cnmr. Telefono Verde Malattie Rare (TVMR 800.89.69.49): istituito nel febbraio 2008, servizio di orientamento e informazione, gratuito da telefoni fissi e cellulari, attivo dal lunedì al venerdì, ore 9:00-13:00). Un'equipe multidisciplinare, costituita da psicologi e medici, accoglie e risponde alle richieste su malattie rare, centri/presidi di diagnosi e cura per malattie rare, malattie senza diagnosi, esenzioni, sperimentazioni cliniche, associazioni di pazienti, invalidità e disabilità. I destinatari del servizio sono persone con malattia rara e loro familiari, medici e operatori sanitari, sociali e socio-sanitari e popolazione generale. Nel 2014, sono pervenute n. 2.113 richieste di informazioni (su un totale di 19.063 dal 10 marzo 2008 al 31 dicembre 2014).

Nel corso del 2014, l'equipe del TMVR è stata impegnata nelle seguenti attività:

- elaborazione schede per singole malattie rare, comprendenti presidi, articoli scientifici, sperimentazioni cliniche, associazioni di pazienti;
- elaborazione schede di malattie rare per pareri, interrogazioni parlamentari;

- monitoraggio normativa e implementazione database dei presidi della rete nazionale malattie rare;
- monitoraggio e implementazione database associazioni di pazienti;
- aggiornamento informazioni siti dedicati a presidi, associazioni di pazienti, medicina narrativa del portale web www.iss.it/cnmr;
- attività di informazione (incluse richieste per i media) e formazione in corsi e convegni sul territorio nazionale, in collaborazione con enti, istituzioni ed associazioni di pazienti;
- attività di ricerca sui bisogni informativi nell'ambito delle malattie rare. Dal 2012, il TVMR è membro dell'*European network of email and telephone help lines for rare diseases*, coordinato da EURORDIS; contribuendo alla survey pubblicata nel 2014
- Medicina narrativa

Dal 2005, il CNMR promuove lo studio e la diffusione della medicina narrativa nell'ambito delle malattie rare, conducendo una serie di attività, nazionali e internazionali, all'interno del "Laboratorio nazionale di medicina narrativa". La medicina narrativa può essere uno strumento utile, che offre l'opportunità di pensare e affrontare le malattie, rare e croniche, in termini di disease, illness, e sickness e, in tal senso, ben si colloca nell'ambito di un "approccio globale" di sanità pubblica in grado di rispondere ai bisogni delle persone con malattie rare.

Nel 2014, nell'ambito delle attività condotte nel Laboratorio, concernenti documentazione, ricerca, comunicazione e formazione, il personale del CNMR

- ha promosso e celebrato nel 2014 la Conferenza di Consenso "Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative", in collaborazione con colleghi dell'ISS (CNE-Epidemiologia clinica e linee guida; Settore Documentazione; Ufficio Stampa) e molteplici soggetti della comunità scientifica e della società civile. Il documento preliminare delle linee di indirizzo, destinate ad operatori sanitari, sociali e socio-sanitari, è stato diffuso durante il *Second International Congress Narrative Medicine and Rare Diseases*, organizzato dal CNMR (13 giugno 2014, Roma). La documentazione dell'evento, unitamente alle relazioni degli esperti e la rassegna stampa sono disponibili nella sezione "medicina narrativa" del sito del CNMR (www.iss.it/cnmr).
- attività di informazione e formazione, con la partecipazione, su invito, a numerosi convegni (in qualità di relatori) e corsi di formazione e workshop (in qualità di docenti);
- *Story Telling on Record (S.T.o.Re.)*. Progetto di partenariato europeo, finanziata nell'ambito del programma di apprendimento permanente (LLP, Partenariati multilaterali Leonardo da Vinci, agosto 2013-luglio 2015). Il progetto (www.storeproject.eu), coordinato dal CNMR, coinvolge sette partner provenienti da sei Paesi e prevede quattro incontri dei partner e una conferenza finale in Italia. L'obiettivo è progettare una ricerca-azione che comprenda: a) la formazione dei partecipanti, dando loro le conoscenze e le competenze necessarie per progettare, testare e formare le persone nell'uso delle cartelle cliniche integrate (IMRs), e b) l'organizzazione di corsi sull'uso di IMRs per il personale del sistema sanitario. Nel corso del 2014, a) è stata condotta la ricerca in letteratura riguardante l'integrazione della storia scritta dal paziente nella cartella clinica, i cui risultati sono stati presentati nell'ambito del *Second International Congress Narrative Medicine and Rare Diseases*, organizzato dal CNMR, e b) è iniziata la ricerca sul campo, finalizzata ad individuare esperienze concrete di progettazione e utilizzo di tali strumenti.

Nel 2014, il personale del Laboratorio, in collaborazione con colleghi del CNMR e di altri Dipartimenti e Uffici dell'ISS, ha contribuito in attività di progettazione, realizzazione e divulgazione per:

- il Progetto speciale “Il Volo di Pegaso” (www.iss.it/pega/);
- il Progetto “Con gli occhi tuoi” (www.congliocchituo.salute.gov.it).

Reparto dei Farmaci orfani

Ricerca Sperimentale

La ricerca sperimentale del Reparto Farmaci Orfani si è svolta nell'ambito dei seguenti progetti:

- progetto Ricerca Finalizzata 2009: Role of protein misfolding in the pathogenesis of Niemann-Pick C disease: a possible therapeutic target.
- Progetto Italia USA 2010: *Mechanisms of Neuronal Death in Niemann-Pick C Disease: from Molecules to Clinic.*
- Progetto Ricerca Triennale ISS: Ruolo di SHOC2 WT e SHOC2 S2G nella proliferazione e nel differenziamento delle cellule neuronali.
- Progetto scientifico per un Database Nazionale per l'Emoglobinuria Parossistica Notturna. Per approfondire le conoscenze epidemiologiche e cliniche su tale patologia, considerato il limitatissimo numero di casi, lo strumento scientificamente più idoneo è quello di un database nazionale che possa raccogliere dati epidemiologici e clinici dei pazienti da tutti i centri di diagnosi e cura presenti sul territorio nazionale. Ciò consentirà di effettuare analisi statistiche, epidemiologiche e di correlazione genotipo-fenotipo che saranno alla base di un notevole approfondimento delle conoscenze cliniche, scientifiche e terapeutiche, nonché l'individuazione dei più significativi fattori prognostici. Ad oggi, sono stati inseriti 123 pazienti provenienti da 14 centri: Firenze, Milano (2), Napoli, Roma, Vicenza, Verbania, Emilia Romagna. Nel corso dell'anno 4 nuovi centri hanno aderito al Database.
- Progetto Clinical history and long-term cost-effectiveness of Enzyme Replacement Therapy ERT for Gaucher Disease in Italy finanziato dal Ministero della Salute.
- Nell'ambito di questo progetto è stato precedentemente sviluppato il database per la raccolta dei dati retrospettivi dei pazienti volto alla valutazione dell'uso della terapia enzimatica sostitutiva.
- Durante l'anno si è concluso l'inserimento dei dati da parte dei centri aderenti al progetto ed è stata sviluppata l'interfaccia web per l'inserimento dei questionari prospettivi. Il progetto si è concluso.
- E-rare2 (www.erare.eu). Nell'ambito del progetto E-Rare2, è stato scritto un report con i risultati ottenuti nell'ambito dello studio condotto precedentemente per analizzare i sistemi di finanziamento della ricerca sulle malattie rare (in cfr con la ricerca biomedica) nei vari paesi europei e non.
- Inoltre, è stato organizzato a Roma il meeting finale del progetto in cui sono stati presentati i risultati ottenuti dai vari workpackages durante tutto il progetto (30.10.2014, ISS, Roma).

Attività Istituzionali

- Designazione esperto per *site visit* Commissione Ministero Salute in ordine al procedimento di conferma del carattere scientifico dell'Istituto Neurologico Casimiro Mondino 22 aprile 2014.
- Relazione sull'ammissibilità dell'emendamento sostanziale alla sperimentazione clinica ai sensi del DPR 439/2001, del DL.vo 211/2003, del DL.vo 200/2007 e della legge 8.11.2012 n.189.

Centro Nazionale Sostanze chimiche

Il Centro nazionale sostanze chimiche (CSC) è il punto di riferimento del sistema nazionale per la valutazione dei pericoli e rischi connessi ai prodotti chimici, dalle “sostanze chimiche”, alle miscele e articoli. Con le sue elevate e specifiche 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 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 Stato – Regioni n.181/2009).

Il Centro è stato appositamente istituito nel 2007 nell’ambito delle strutture dell’ISS sulla base dall’art. 5 bis della Legge del 6.4.2007, n. 46, con lo scopo di adempiere agli impegni internazionali previsti dalla normativa europea, per l’identificazione dei pericoli, la stima dell’esposizione umana, la caratterizzazione e valutazione dei rischi per la salute umana correlati ai prodotti chimici sia ad uso industriale che diretti al consumatore ed il controllo.

Le attività sono finalizzate al raggiungimento degli obiettivi previsti dal quadro normativo europeo e nazionale riguardanti: la registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze (Regolamento (CE) N.1907/2006 (REACH); la classificazione di pericolo, etichettatura e imballaggio delle sostanze e miscele (Regolamento (CE) N.1272/2008 (CLP), la valutazione delle sostanze e dei prodotti biocidi, dei presidi medico chirurgici e della classificazione dei fitosanitari; il controllo dei rischi connessi ad incidenti rilevanti da sostanze pericolose; l’esposizione agli agenti chimici; la sicurezza generale dei prodotti per la tutela della salute (DL.vo 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); le disposizioni specifiche sulla sicurezza dei preparati pericolosi 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; l’accreditamento e la vigilanza del mercato per l’attuazione dei Piani di controllo.

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 di Controllo annuale nell’ambito del sistema di vigilanza. Con particolare riferimento al Regolamento CLP e ai Preparati pericolosi, il CSC svolge 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.

L’attività del CSC è finalizzata a garantire che i rischi derivanti dalla produzione e l’uso di sostanze, di preparati pericolosi e non pericolosi e di articoli siano adeguatamente controllati e che le sostanze estremamente preoccupanti 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’UE. 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) e 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 e,

nell'ambito della valutazione del rischio nella filiera alimentare, al Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare.

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)" gestito dall'ECHA, il coordinamento delle attività per la selezione delle sostanze potenzialmente identificabili come SVHC da valutare a livello europeo e, su incarico specifico 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'AC 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 e non ed articoli anche nell'ambito del sistema RAPEX e della vigilanza.

Gestisce, in accordo con l'Autorità competente e con le Regioni e PA, il sistema informativo integrato per la gestione dei dati (sistema REACH-IT e la piattaforma RIPE) 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, in merito a iniziative per l'informazione del pubblico 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.

In attuazione all'Accordo Stato Regioni e PA del 2009, fornisce supporto tecnico-scientifico alle strutture competenti per le attività di controllo e alla rete dei laboratori, predisponendo il Protocollo tecnico di campionamento ed analisi, il Piano di controllo analitico annuale e i criteri per l'implementazione dei Sistemi di gestione per la qualità dei laboratori di controllo; partecipa alla rete per lo sviluppo e validazione di metodi alternativi ai test con animali da raccomandare ai centri di saggio per le attività di ricerca. Partecipa con propri esperti alle attività di informazione e formazione in materia REACH e CLP, fornisce supporto tecnico – scientifico alle attività dell'Help Desk nazionale REACH, svolta dal 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'Help Desk nazionale CLP. 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 Convenzione di Rotterdam.

Il CSC ha inoltre il compito di gestire ed aggiornare 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) Banca dati delle Bonifiche; 7) 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 delle sostanze attive antiparassitarie per gli aspetti di classificazione di pericolo, anche attraverso la

partecipazione alla CCPF. Nell'ambito delle attività sopradescritte partecipa alle attività comunitarie e all'OECD sui biocidi.

Altre attività coinvolgono il CSC 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. Per le attività previste dal Regolamento REACH, al CSC 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.

Resoconto attività 2014

Attività di valutazione del rischio e supporto all'Autorità competente nazionale e all'ECHA

Nel 2014 il CSC ha continuato la sua attività di coordinamento nazionale per la valutazione delle sostanze e dei dossier di registrazione in ambito REACH, in particolare per la valutazione tecnico-scientifica delle *Draft Decisions* dell'ECHA, la selezione e predisposizione di dossier tecnico-scientifici per l'identificazione di sostanze estremamente pericolose (SVHC), la gestione delle attività di valutazione nell'ambito del Piano d'azione a rotazione comunitario (CoRAP). Per quanto riguarda le *Draft Decisions* dell'ECHA sono stati valutati n. 85 progetti di decisione relativi ai controlli di conformità ECHA (*Compliance Checks*) e n. 29 progetti di decisione relativi alle proposte di sperimentazione presentate dalle industrie (*Testing Proposals*). Nell'ambito del Piano CoRAP nel 2014 sono state presentate e discusse al *Member State Committee* le tre sostanze assegnate all'Italia nel 2012 (Clorometano, Decanolo, Idrochinone). Per quanto riguarda le sostanze assegnate all'Italia nel 2013 (octabenzene, diisododecilazelato e ter-butilperbenzoato), sono state completate le valutazioni ai commenti delle imprese registranti relativi alle richieste del CSC per quanto riguarda l'octabenzene inviate all'ECHA a gennaio 2015; sono in preparazione le valutazioni sui commenti dei registranti per le altre due sostanze. Per quanto riguarda le sostanze assegnate all'Italia per il 2014, sono state preparate le *Draft Decisions* con le valutazioni degli esperti del CSC. Il CSC ha collaborato anche all'attività di *Manual Screening* coordinata dall'ECHA che ha portato alla selezione delle potenziali sostanze pericolose da includere nel CoRAP, riguardante tutti gli Stati membri, per il periodo 2015-2017. Nell'ambito delle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA sulla valutazione del pericolo per la salute umana, ha iniziato la valutazione in qualità di Rapporteur delle proposte di declassificazione dell'acido borico, dell'octaboratetetrahydrate (DOT) e del Disodiumoctaborateanhydrate (DOA). È stato predisposto e presentato all'ECHA il dossier di revisione della classificazione armonizzata del Metanolo e avviato il processo di revisione del dossier di classificazione di un colorante, secondo il regolamento CLP. L'attività ha riguardato inoltre la valutazione dei dossier di proposte di classificazione, restrizione ed autorizzazione presentati all'ECHA dagli altri Stati membri. In supporto ad ECHA, è stata predisposta la prima *Draft opinion* dell'ECHA sulle sostanze attive ATMAC e Triflumuron.

Nell'ambito delle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA sulla valutazione del pericolo per la salute umana è stata assicurata la partecipazione a tutte le riunioni del *Committee for Risk Assessment* (RAC) contribuendo ai lavori mediante la valutazione in qualità di rapporteur di tre proposte di classificazione armonizzata per le sostanze (Disodioottaborato tetraidrato e Disodioottaborato tetraidrato anidro e benzovindiflupyr) per la revisione dell'allegato VI del regolamento CLP e mediante commenti e opinioni sulle restrizioni, autorizzazioni e classificazioni per le sostanze presentate al RAC da altri Stati Membri. È stato presentato all'ECHA e discusso il Dossier Allegato XV per la riclassificazione del Metanolo, presentato nel 2013, e sono stati valutati i fascicoli presentati dalle imprese per proposta di riclassificazione relative a due sostanze (*Acid Black* e Berillio). Per la sostanza N,N-Dimetilformammide sono stati approntati e presentati il questionario e il dossier di *risk management option analysis*

(RMOAs) e successivamente il dossier Allegato XV di proposta di restrizione. È stato effettuato l'aggiornamento delle n. 250 schede di sicurezza (SDS) nella banca dati di modelli di schede di sicurezza sul sito dell'ISS nell'ambito del progetto "Incremento e mantenimento della banca dati delle schede di sicurezza" e nella banca dati sono state inserite 40 nuove sostanze.

Nanomateriali

A livello europeo, gli esperti designati del CSC sono stati impegnati su aspetti chiave dei nanomateriali, in ambito REACH e CLP, attraverso la partecipazione al *Competent Authorities for REACH and CLP* (CARACAL), nello specifico sottogruppo *SubGroup on nanomaterials* (CASG Nano), coordinato dalla Commissione Europea e al Working Group on Nanomaterials dell'ECHA (ECHA_NMWG). Allo scopo di definire l'applicabilità degli attuali e proposti regimi regolatori e affrontare l'analisi del rischio dei nanomateriali, è stata assicurata la partecipazione agli *Steering Groups* (SGs) 5/6 *Risk Assessment and Regulatory Programmes* del *Working Party on Manufactured Nanomaterials* (OECD WPMN). Una proficua collaborazione con altre unità dell'ISS nell'ambito del progetto FP7 "NANoREG, *A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials* (H2020) e con il Ministero della Salute, in particolare per contribuire ad esplicitare gli interrogativi sugli aspetti regolatori e alle eventuali carenze relative ai nanomateriali e partecipare alle attività di disseminazione e comunicazione. Nell'ambito del Gruppo di Lavoro ISS "Nanomateriali e Salute" è stata condotta anche una intensa attività progettuale che ha avuto esito positivo per il progetto "NMP27-CSA ProSafe" che sarà svolto nel biennio 2015-2016.

REACH-IT- RIPE

L'attività ha riguardato il coordinamento e la gestione *hardware* e *software* degli strumenti informatici del REACH (REACH-IT e IUCLID) per la gestione delle informazioni sulle sostanze chimiche, agendo da interfaccia con l'Agenzia Europea per le sostanze chimiche (ECHA), in particolare attraverso l'attività del *Security Officer* REACH IT nazionale che è sottoposta annualmente ad Audit da parte terza e trasmessa all'Autorità competente e al *Security Officer* ECHA per la valutazione conclusiva. Sono stati attivati due nuovi portali R4BP e PIC rispettivamente per la gestione dell'iter autorizzativo dei prodotti biocidi e delle procedure di autorizzazione alla importazione/esportazione delle sostanze chimiche. È proseguita l'attività di gestione degli aspetti *hardware* e *software* della piattaforma informatica RIPE per il collegamento tra il Forum – ECHA, il Ministero della Salute e il personale delle Regioni/PA per la vigilanza in ambito REACH e CLP.

Help Desk CLP

È stato assicurato il funzionamento dell'*Help Desk* nazionale CLP approntando risposte a n.162 quesiti per l'attuazione del Reg. CLP e partecipando come rappresentanti italiani per l'Helpdesk CLP presso il gruppo Helpnet dell'ECHA.

Attività per il semestre di Presidenza Italiana del Consiglio UE

In riferimento alle attività connesse al semestre di Presidenza italiana del Consiglio dell'UE, il CSC dell'ISS ha fornito il proprio supporto tecnico-scientifico nell'ambito degli argomenti trattati dal Gruppo Ambiente Internazionale del Consiglio dell'UE (*Working Party on International Environment Issues – WPIEI Chemicals*) e nel quadro dei Programmi e delle Convenzioni internazionali in materia di sostanze chimiche. In particolare, tali attività hanno previsto la partecipazione a diverse riunioni internazionali da parte degli esperti del CSC che hanno svolto un ruolo rilevante tra cui quello di co-chair della delegazione della Presidenza italiana per il coordinamento degli stati membri dell'UE al fine di agevolare il raggiungimento

di posizioni armonizzate nel corso dei negoziati. Per lo svolgimento di tali attività di supporto tecnico-scientifico è stato stipulato un accordo di collaborazione con il Ministero dell'Ambiente.

Partecipazione a Comitati a livello nazionale, europeo e internazionale

Al fine di supportare l'Autorità Competente REACH e l'ECHA, ha partecipato ai lavori dei diversi comitati europei e internazionali:

- Comitato RAC (*RiskAssessment Committee*) presso ECHA;
- Comitato degli Stati Membri dell'ECHA;
- Working Party on International Environment Issues – WPIEI Chemicals
- Enforceability of Restrictions del FORUM dell'ECHA;
- Comitato Autorità Competenti del REACH e del CLP (CARACAL);
- Gruppi europei ECHA-Nanomaterial Working Group (NMWG) ed ECHA-Group of Assessment Already Registrant Nanomaterials (GAARN);
- PBT *Expert Group* presso l'ECHA;
- Risk Management Expert Meeting;
- *Cooperative Chemicals Assessment Meeting* (CoCAM) dell'OECD. Per tale attività si è tenuta a settembre 2014 a Parigi n. 1 riunione nel corso della quale è stato presentato il dossier di valutazione tossicologica degli acidi alifatici e dei composti del rame.
- Comitato di valutazione del Concorso REACH-CLP II edizione (task Force del Gruppo formazione e Informazione);
- Task Force on Hazard assessment;
- Task Force on Exposure assessment;
- Task Force on Exposure Assessment – OCSE; Exchange Network on Exposure Scenarios – ECHA);
- VI° riunione del Comitato Negoziabile Intergovernativo (INC6) della Convenzione di Minamata sul mercurio (Bangkok, 3 - 7 novembre 2014 nel semestre europeo di Presidenza Italiana);
- *Task Force on ExposureAssessment* con riunioni presso l'istituto NITE di Tokyo;
- II° riunione del Gruppo (OEWG - *Open-EndedWorking Group*) sullo stato di attuazione del Programma SAICM (*Strategic Approach to International Chemicals Management*) dell'UNEP concernente l'Approccio strategico alla gestione a livello internazionale delle sostanze chimiche – (Ginevra, 15 - 17 dicembre 2014 nel semestre europeo di Presidenza Italiana);
- Comitato tecnico di Coordinamento REACH (CTC);
- Gruppo di Lavoro “Sostegno alle imprese” del CTC;
- Tavolo di Lavoro “Dialogo con le imprese”;
- Comitato Nazionale per la Sicurezza Alimentare nell'ambito della valutazione del rischio nella filiera alimentare;
- PBT *Expert Group* presso l'ECHA nell'ambito dei lavori relativi alla “Roadmap to 2020 per l'identificazione di SVHC”;
- Risk Management Expert Meeting (RiME);
- Gruppo di Lavoro “Attività di valutazione e Supporto ai Comitati dell'ECHA” del CTC del quale l'esperto del reparto Gestione Dati, coordinatore;

- Commissioni istituite dal Ministero del Lavoro per la 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 sicurezza e salute negli ambienti di lavoro; in questo ambito sono state recepite i valori limite di esposizione professionali per n. 19 sostanze pericolose presenti nelle attività lavorative. Sono state inoltre prodotti documenti per la corretta gestione dei rischi nel comparto degli articoli pirotecnici;
- Tavolo di lavoro per l'aggiornamento della circolare del 25 novembre 1991 n. 23 su "Usi delle fibre di vetro isolanti - problematiche igienico-sanitarie, istruzioni per il corretto impiego";
- 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*);
- Gruppi di lavoro sui prodotti biocidi (Coordination Group – UE);
- Technical Meeting on Biocidal Product Directive 98/8/EC;

Controlli e valutazioni del rischio e ai fini autorizzativi per il Ministero della Salute e altre organizzazioni nazionali REACH-CLP-BIOCIDI-FITOSANITARI

- Valutazioni su sostanze, prodotti e articoli
- Sono stati elaborati pareri relativi alla valutazione dei rischi associati a esposizione a prodotti chimici su specifica richiesta del Ministero della Salute, dell'autorità giudiziaria e delle autorità competenti regionali in relazione ad emergenze sul territorio nazionale. In particolare ha elaborato la valutazione dei pericoli e dei rischi associati a sostanze e all'uso di sigarette elettroniche e miscele per ricarica, parametri tossicologici chimici di sostanze, profumatori d'ambiente, articoli vari, preparati pericolosi, detersivi, filiera del tessile, calzature, articoli per l'infanzia, preparati per tatuaggi, sostanze pericolose nei cosmetici, fibre artificiali vetrose (FAV) in pannelli isolanti e discariche, e pareri sulla conformità alle disposizioni dei regolamenti REACH e CLP per un totale di n. 51. Altre valutazioni e controlli analitici hanno riguardato la conformità della classificazione di pericolo delle sostanze chimiche e delle miscele secondo i due sistemi (DSD e CLP) e anche nell'ambito del sistema RAPEX relativo ai prodotti chimici e agli articoli in commercio che rientrano nel campo di applicazione del Codice del consumo (DL.vo 6 settembre 2005, n. 206). In particolare è stata affrontata la problematica relativa alla sigaretta elettronica, alla pericolosità dei liquidi di ricarica contenenti nicotina e alla conformità della classificazione ed etichettatura alle norme vigenti. A tale scopo è stata elaborata una linea guida sulla classificazione ed etichettatura per l'armonizzazione delle attività di controllo. Attività di valutazione ai fini autorizzativi di sostanze e prodotti biocidi In ambito nazionale ha inoltre effettuato attività di valutazione e controllo analitico per l'applicazione dei regolamenti REACH e CLP per la valutazione della sicurezza di preparati e articoli a seguito di sequestri dei NAS e GdF.
- Attività di valutazione ai fini autorizzativi di prodotti biocidi e fitosanitari.
- La valutazione delle domande di autorizzazione dei prodotti biocidi e della documentazione ad esse relativa è finalizzata all'autorizzazione all'immissione sul mercato dei prodotti biocidi ed al riconoscimento reciproco delle autorizzazioni all'interno dell'Unione. Nell'ambito di tale attività, sono stati valutati n.37 fascicoli relativi alle prime autorizzazioni, n.33 fascicoli relativi al mutuo riconoscimento

comunitario, n.1 fascicolo relativo all'autorizzazione di una formulazione quadro, n.4 fascicoli relativi al mutuo riconoscimento di formulazioni quadro, n.2 fascicoli relativi alla modifica dei termini di autorizzazione e n.7 fascicoli relativi alla revisione di un parere, per un totale di 84 fascicoli. Nel settore dei Prodotti Fitosanitari sono stati prodotti n.20 pareri relativi al rischio di esposizione. Nell'ambito del programma di revisione delle sostanze attive biocide, sono state presentate e discusse al *Biocidal Products Committee* (BPC) dell'ECHA i principi attivi biocidi: ATMAC (PT8) e Triflumuron (PT18). A supporto di tale attività sono stati presentati all'ECHA i *Draft Final CARs*, gli *Assessment Reports* e le *Draft Opinions* per suddetti principi attivi. A causa delle problematiche riscontrate a livello di valutazione dei rischi ambientali, il principio attivo Triflumuron (PT18) è stato presentato a due diversi BPC durante i quali l'eCA è stata chiamata a valutare documentazione integrativa presentata dalla Ditta. Inoltre, a supporto della discussione del *Working Groups of the Biocidal Products Committee* (WG BPC) l'eCA ha presentato all'ECHA il *Draft Final CAR* del principio attivo TMAC (PT8) integrato dalla valutazione dei rischi per la salute umana connessa agli effetti locali di irritazione. Attività di valutazione ai fini autorizzativi di PMC e Prodotti Fitosanitari e valutazione del rischio per Preparati pericolosi

- Nel settore dei PMC, attività soggetta a tariffa ai sensi del Decreto del Presidente dell'ISS del 14 maggio 2010, sono stati prodotti n. 380 pareri, mentre nel settore dei Prodotti Fitosanitari le valutazioni hanno riguardato n. 185 prodotti con l'emissione dei pareri relativi alla classificazione ed etichettatura dei principi attivi. Sono stati effettuati n. 12 pareri sulla pericolosità nell'impiego di Preparati pericolosi a seguito di segnalazioni da parte del Ministero della Salute, NAS, Sistema di allerta RAPEX e CAV.
- Attività di valutazione ai fini autorizzativi di PMC e prodotti fitosanitari e valutazione del rischio per preparati pericolosi.
- Nel settore dei PMC, attività soggetta a tariffa ai sensi del Decreto del Presidente dell'ISS del 14 maggio 2010, sono stati prodotti n. 315 pareri, mentre nel settore dei Prodotti Fitosanitari sono stati prodotti n. 174 pareri relativi alla classificazione ed etichettatura. Sono stati effettuati n.8 pareri sulla pericolosità nell'impiego di Preparati pericolosi a seguito di segnalazioni da parte del Ministero della Salute, cittadini, NAS, Sistema di allerta RAPEX e CAV.

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

In attuazione all'art. 10 dell' allegato all'Accordo Conferenza Stato-Regioni n. 181-2009 il CSC su richiesta delle Regioni e Province autonome, ha implementato il Sistema della rete dei laboratori nazionali (ARPA e LSP) e coordinato le attività tecnico – scientifiche per l'armonizzazione dei criteri di campionamento e dei controlli analitici per il Piano di controllo REACH-CLP.

A tale scopo il CSC sulla base del Protocollo tecnico di campionamento e analisi per le attività di controllo REACH-CLP in fase di approvazione alla Conferenza Stato – Regioni, su richiesta dell'ECHA ha ridefinito i criteri dei metodi di prova da adottare a livello nazionale ed europeo per i controlli REACH – CLP e ha elaborato il compendio dei metodi di prova di riferimento e dei metodi normalizzati adottati dalla rete dei laboratori nazionali per il controllo REACH – CLP, con le relative tecniche analitiche, campi di misura e caratteristiche di rendimento rilevanti ai fini dei controlli delle restrizioni. Il documento è stato trasmesso all'ECHA FORUM WG. I lavori hanno previsto anche la valutazione e raccolta delle

informazioni relative ai metodi di prova per la ricerca delle sostanze in restrizione ma applicati su altre matrici per il Piano nazionale di controllo.

Attività di ricerca

L'attività di ricerca nell'ambito di Convenzioni con altri Enti di ricerca e con il Ministero della Salute, progetto CCM sono state focalizzate verso:

- studio dell'efficacia/efficienza diagnostica dei bioindicatori, valutate tramite confronto casi/controlli, differenze di genere e dell'efficacia/efficienza clinica dei bioindicatori per il monitoraggio dello stress ossidativo indotto da agenti chimici esogeni, in pazienti in trattamento;
- validazione di procedure diagnostiche rapide per la valutazione dello stress ossidativo e la comparazione delle nuove procedure con il metodo di riferimento HPLC-UV tramite determinazioni in fluidi biologici da campioni di controllo e pazienti alcolisti esposti a sostanze pericolose, la determinazione di sostanze volatili in gas cromatografia/spazio di testa (HS/GC) con particolare riguardo all'etanolo su prodotti commerciali non destinati ad uso alimentare per la valutazione del pericolo legato all'uso improprio del prodotto;
- sviluppo e la validazione di un metodo analitico per la determinazione degli Idrocarburi policiclici aromatici (IPA) nei granuli di pneumatico in riferimento alle restrizioni REACH;
- studio di un metodo analitico per la misura degli IPA negli oli diluenti utilizzati nella fabbricazione dei pneumatici e battistrada per rigenerazione; in particolare lo studio parte da campioni di olio diluente e di pneumatico prodotto con lo stesso olio;
- sviluppo e implementazione di metodi validati e/o alternativi per la determinazione delle caratteristiche fisico-chimiche e della potenziale attività geno/tossicologica di nanomateriali fabbricati, importati e utilizzati in quanto tali o come componenti di articoli e miscele;
- sono state inoltre sviluppate e validate procedure analitiche in LC-MS/MS e GC-MS per la determinazione di nicotina nei preparati pericolosi per liquidi per sigarette elettroniche per la valutazione del rischio per la salute umana e per la ricerca di benzene e altri COV ai fini della valutazione del rischio correlato all'utilizzo della sigaretta elettronica;
- le ricerche hanno inoltre portato alla validazione di procedure per la determinazione del benzene tramite gas cromatografia/spazio di testa (HS/GC) nei preparati pericolosi, sia mediante GC-MS sia per confronto con tecnica HS-GC ai fini della valutazione del rischio per la salute umana;
- Nell'ambito del progetto CCM su “Aspetti peculiari del lavoro in agricoltura e ricadute sul processo di prevenzione e protezione: scenari di esposizione a prodotti fitosanitari nelle lavorazioni in serra e percezione del rischio per la salute e sicurezza in lavoratori agricoli stranieri” le attività sono state finalizzate a migliorare il processo del rischio nel settore agricoltura in relazione ad alcune criticità legate alle peculiarità degli scenari espositivi delle lavorazioni in serra nel sud Italia e alla percezione di rischio per i lavoratori stranieri; nell'ambito dell'obiettivo generale l'ISS contribuirà alla definizione di una procedura di valutazione del rischio chimico in serra.

Attività di formazione e informazione in ambito REACH e CLP

Gli esperti del CSC effettuato sono stati coinvolti in attività di docenza in diversi Master e Corsi di formazione organizzati da Università e enti nazionali e per il corso di formazione del Gruppo ispettivo centrale per l'attività di controllo sui prodotti chimici organizzato dal

Ministero della Salute e sulla BPL per la certificazione dei centri di saggio. Il CSC ha continuato a collaborare nell'ambito del Comitato di redazione del sito web istituzionale per il REACH (www.reach.gov.it).

Normative e Linee guida

- Sicurezza e CLP
- Il CSC ha continuato a svolgere consulenza per gli aggiornamenti al progresso tecnico del regolamento CLP. Sono state inoltre promosse iniziative di collaborazione con altri enti coinvolti nella gestione e applicazione di normative correlate (luoghi di lavoro, rifiuti, Seveso...)
- Biocidi e Prodotti fitosanitari
- Per quanto concerne gli aggiornamenti di normative ha partecipato alla redazione di linee guida di coadiuvanti, di prodotti per piante ornamentali, ai lavori di gruppi di lavoro inerenti la Sicurezza sul lavoro e fitofarmaci, ha contribuito alla stesura del *Guidance document on TE* dell'ECHA e alla revisione delle linee guida OECD (settore: physical-chemical properties/analytical methods), partecipato ad un *workshop on children exposure to chemicals*.

Attività di supporto tecnico-scientifico, informazione/formazione e audit nel settore dell'accreditamento

Nell'ambito della convenzione tra ISS e Organismo Nazionale di Accreditamento (ACCREDIA), il CSC ha svolto attività di informazione/formazione per i laboratori di prova accreditati che operano nel settore delle prove e nell'ambito della sicurezza dei prodotti e per gli ispettori dell'Ente, relativamente ai rischi emergenti e alle recenti disposizioni in materia di sicurezza nei laboratori di prova e alla norma ISO 17025. In particolare, congiuntamente con ACCREDIA, ha organizzato nel febbraio 2014 un Convegno sui rischi connessi alla sigaretta elettronica. Sono state elaborate linee guida per supportare i laboratori nell'applicazione dei requisiti della norma 17025, con particolare riferimento alla scelta dei metodi di prova, validazione dei metodi, interpretazione del risultato di misura associato all'incertezza e ai criteri per valutare l'equivalenza dei metodi. Prosegue l'attività di audit per l'Organismo nazionale di accreditamento attraverso lo svolgimento di verifiche per accreditamenti e sorveglianze dei laboratori di prova UNI CEI EN ISO/IEC 17025 e la partecipazione all'attività di accreditamento nell'ambito del Comitato Settoriale di accreditamento e del Comitato per l'attività di accreditamento di ACCREDIA.

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.L.vo n. 50 del 02.03.2007). Sono state svolte n. 10 verifiche (ispettive di BPL presso i Centri di saggio certificati dal Ministero della Salute).

Banca dati Archivio Preparati Pericolosi (APP)

Nel corso del 2014 sono stati elaborati dall'APP un totale di n. 5935 file inerenti le notifiche. Il numero delle aziende registrate a tutt'oggi nell'APP è 3505, il numero degli utenti CAV autorizzati è di 75 (CAV n. 9).

Nel mese di marzo 2014 la banca dati si è dotata di una innovazione nella modalità di notifica da parte dell'utente registrato. Il precedente programma di notifica "ISSFormula" è stato sostituito dalla funzione di editing on-line che permette l'inserimento/modifica delle dichiarazioni direttamente via web. È stata comunque mantenuta la possibilità alle aziende di effettuare i propri invii tramite software personalizzati supportati dalle istruzioni tecniche pubblicate. È stata inoltre implementata l'attività di controllo per i files in ingresso con

generazione in automatico di mail di errore. Sono state validate n. 580 nuove ditte e fornite n. 650 risposte a richieste inviate a mezzo e-mail.

Certificazione CE 0373 per dispositivi medici

Attività di valutazione per n. 46 fascicoli tecnici (2014) ai fini della certificazione/rinnovo di prodotti come dispositivi medici ai sensi della direttiva 93/42/CEE e ss.mm.ii e n. 45 verifiche ispettive per la certificazione/sorveglianza/rinnovo di dispositivi medici ai sensi della direttiva 93/42/CE e ss.mm.ii.

Centro Nazionale Sangue

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) è stato istituito presso l'ISS con DM del 26/4/2007, 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 intraregionale 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 219/2005 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 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 Ministero della Salute 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 Ministero della Salute 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 e 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’UE;
- 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.

Resoconto attività 2014

Il 19 maggio 2014 si è svolto presso la prestigiosa sede del Palazzo delle Nazioni Unite a Ginevra, il Side Event su “*Self-sufficiency in safe blood and blood products, based on voluntary non remunerated donation*” a cui hanno partecipato autorevoli esponenti di Istituzioni politiche e scientifiche del settore a livello mondiale.

L’evento, realizzato in contemporanea alla 67° Assemblea Mondiale della Sanità, è stato organizzato dal CNS in collaborazione con la Rappresentanza Permanente d’Italia presso la WHO, il Dipartimento *Blood and Transfusion Safety* della WHO, nonché i Rappresentati di Commissione Europea, Consiglio d’Europa, *International Society of Blood Transfusion* (ISBT), Giappone, Emirati Arabi Uniti e Tunisia. L’obiettivo della giornata è stato di presentare e dare seguito ai risultati del Forum mondiale tenutosi a Roma in Ottobre 2013, con particolare riferimento alla *Rome Declaration*, documento che esprime l’impegno e il supporto delle autorità nazionali e organizzazioni internazionali ad adottare politiche volte a garantire la disponibilità e l’accesso alla risorsa sangue nonché la salute e sicurezza dei donatori e dei riceventi e la sostenibilità dei sistemi trasfusionali nel mondo.

Nel corso dell’incontro è stato presentato un focus sul valore strategico dell’autosufficienza basata sulla donazione di sangue ed emocomponenti volontaria e non remunerata. Tutti i relatori intervenuti hanno illustrato le situazioni e le prospettive dei rispettivi Paesi ed Organizzazioni. È seguita una discussione in cui sono state approfondite le sfide e gli ostacoli nel perseguimento dell’autosufficienza nonché le strategie e le future azioni da intraprendere sinergicamente al fine di concretizzare gli impegni presi nell’ottobre 2013 a Roma.

Questo incontro ha rappresentato un’opportunità di rilievo strategico per un proficuo scambio di conoscenze e per la definizione delle migliori pratiche di integrazione delle attività di promozione delle donazioni volontarie non retribuite. È stato occasione importante inoltre

per riflettere sull'utilizzo clinico ottimale del sangue, aspetto attuale e decisivo anche ai fini del perseguimento dell'autosufficienza.

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 Ministero della Salute e a supporto delle Regioni e PA. Il CNS è responsabile del monitoraggio dello stato di applicazione dei processi di autorizzazione e accreditamento dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle Unità di Raccolta (UdR) in conformità ai nuovi 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, chiamati ad espletare i processi di verifica e di accreditamento dei ST e delle UdR.

Il CNS ha costantemente sorvegliato lo stato di attuazione nazionale dell'ACSR sopra citato, attraverso la specifica SURVEY "Stato dell'arte del percorso di qualificazione dei Servizi Trasfusionali e delle Unità di Raccolta a gestione associativa". La ricognizione, a cadenza mensile, è stata condotta in collaborazione con le SRC. I risultati sono stati periodicamente analizzati e discussi con le regioni, con particolare riferimento alla data del 31 dicembre 2014, termine previsto dalla normativa come ultimo per il completamento delle procedure di accreditamento delle strutture trasfusionali (Legge 26 febbraio 2011 e Decreto Ministeriale 12 aprile 2012, recante "Modalità transitorie per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale").

Nel corso del 2014, in riferimento a quanto previsto dall'ACSR del 16.12.2010 e dal DM del 26 maggio 2011, il CNS ha organizzato sei edizioni dell'"Evento di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze dei Valutatori Nazionali del Sistema Trasfusionale Italiano (VSTI)" inseriti nell'Elenco nazionale di cui al Decreto del Direttore del CNS del 22 ottobre 2013. I suddetti eventi sono stati realizzati a Roma (4), a Milano (1) e a Caltanissetta (1). La verifica finale delle competenze è stata effettuata, come previsto, dal CNS e dal Ministero della Salute.

Il CNS ha inoltre provveduto ad organizzare, su richiesta della SRC della Regione Lazio, un Corso per nuovi VSTI, finalizzato ad incrementare il numero dei valutatori regionali chiamati a provvedere alle verifiche dei ST e delle UdR, ai sensi del succitato ACSR, in alcune Regioni (Lazio, Campania, Veneto, Toscana, Calabria, Emilia Romagna, Abruzzo, Puglia e Sardegna). Il corso, della durata di 5 giorni con esame finale di qualificazione, si è svolto a Roma a cavallo tra settembre e ottobre.

Nel mese di ottobre, su richiesta dell'AIFA, il CNS ha organizzato il corso "Blood Establishments: organizzazione, processi tecnici e contesto regolatorio", realizzato con l'obiettivo di fornire ai partecipanti (ispettori AIFA) gli elementi conoscitivi di base per l'effettuazione di ispezioni nei *Blood Establishments* (BEs) in merito alla organizzazione e ai processi di tali strutture. Il corso, della durata complessiva di 3 giorni, si è svolto a Roma presso la sede dell'AIFA.

Nel corso del 2014, il CNS ha svolto una serie di attività, di seguito descritte, finalizzate a supportare le Strutture Trasfusionali italiane nell'adempimento degli obblighi, prescritti dalla normativa europea (nell'ambito della produzione di emocomponenti labili ad uso trasfusionale e di plasma umano come materia prima per la produzione di medicinali) e recepiti dall'ACSR del 16 dicembre 2010, in tema di convalida dei processi di erogazione del servizio, di qualificazione/convalida delle loro componenti critiche e di gestione controllata dei cambiamenti (*change control*).

Nel mese di febbraio del 2014, il CNS ha pubblicato un importante ed articolato documento, la “Guida alle attività di convalida dei processi nei Servizi Trasfusionali e nelle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti”, redatto nel corso del 2013 con il coinvolgimento di tutte le parti interessate. Le indicazioni metodologiche della Guida, corredate da esempi e format, hanno costituito un importante riferimento per i ST e le UdR nella pianificazione delle attività inerenti a questo tema poco conosciuto ed applicato nell’ambito della medicina trasfusionale italiana.

Nel secondo semestre del 2014, inoltre, il CNS ha avviato una collaborazione con la SRC del Friuli Venezia Giulia per l’implementazione del progetto “Ricognizione nazionale dello stato dell’arte della applicazione dei requisiti sulla convalida dei processi e delle procedure, con riferimento alla ‘procedura di congelamento del plasma convalidata’ presso le strutture trasfusionali. Supporto ai processi di convalida nelle Regioni italiane”. L’obiettivo di questo progetto è duplice: pervenire alla omogenea e completa ricognizione a livello nazionale del grado di effettiva applicazione delle prescrizioni relative alla convalida dei processi dei ST, con particolare riferimento alla procedura di congelamento del plasma destinato alla trasfusione e alla produzione di farmaci emoderivati e fornire un supporto alle Regioni italiane per la definizione e l’applicazione di un approccio metodologico condiviso all’effettuazione di studi convalida.

In accordo a quanto definito nell’Allegato A dell’ACSR del 16 dicembre 2010, i sistemi gestionali informatizzati impiegati dai ST e dalle UdR devono essere convalidati prima dell’uso, sottoposti a controlli regolari di affidabilità e periodicamente sottoposti a manutenzione ai fini del mantenimento dei requisiti e delle prestazioni previsti. Nel corso del 2014, il CNS ha organizzato incontri con alcune ditte produttrici di tali sistemi al fine di concordare le modalità più idonee a garantire l’allineamento delle ST alle prescrizioni definite dalla normativa vigente in relazione a questo tema.

Nel 2014 il CNS ha avviato i lavori per la revisione ed aggiornamento dell’ACSR del 20 marzo 2008 (Rep atti 115/CSR), ai sensi dell’articolo 6, comma 1, lettera b, relativo alla stipula di convenzioni tra Regioni, PA e Associazioni e Federazioni di donatori di sangue. È stato istituito un apposito gruppo di lavoro, composto da rappresentanti delle SRC e delle Associazioni, che sotto il coordinamento del CNS si è incontrato più volte per condividere la revisione dello schema tipo di convenzione.

Nell’ultimo anno la gran parte delle Regioni/PA, in applicazione ai contenuti dell’ACSR del 16 dicembre 2010, ha realizzato i previsti percorsi ispettivi sulle strutture trasfusionali dei rispettivi territori. Per questa attività il CNS ha messo a disposizione delle Regioni, in difficoltà a costituire team di verifica autonomi o per situazioni di particolare criticità, propri valutatori qualificati, iscritti all’albo nazionale. In questa attività di supporto, richiesta in particolare dalle Regioni Calabria e Lazio, il valutatore CNS ha svolto, in generale, il ruolo di team leader. Per ciascuna visita, sono stati redatti report di verifica recanti le non conformità emerse, classificate, nel rispetto delle procedure regionali, in base alla loro gravità e rilevanza per la sicurezza dei pazienti, dei donatori, dei prodotti trasfusionali e degli operatori. Gli elaborati hanno fornito alle strutture lo strumento di orientamento per la pianificazione degli adeguamenti sulla base della gravità delle deviazioni riscontrate.

Il CNS è stato coinvolto, in qualità di organismo tecnico, in visite di verifica associate a misure di controllo a supporto delle regioni. Le visite hanno riguardato le regioni Toscana e Calabria e sono state condotte ai sensi del comma 4, dell’articolo 5 del DL.vo 261/2007. Alcune visite di verifica associate a misure di controllo hanno riguardato segnalazioni di pool di plasma per frazionamento industriale rilevati positivi ai marcatori infettivi da parte della Azienda di frazionamento.

In relazione all'emergere di ripetuti casi di conferimento di unità di plasma contaminate alla lavorazione industriale, il CNS ha costituito il "Gruppo di lavoro plasma pool HCV-RNA positivi". Il settore è intervenuto nei lavori attraverso visite di verifica in loco e con l'analisi della documentazione del caso, resa progressivamente disponibile dalla Regione coinvolta. Sono stati inoltre elaborati, quali supporti metodologici di approfondimento, "un'analisi teorico-sistematica delle possibili cause che hanno generato la positività dei lotti di plasma pool in esame (diagramma di *Ishikawa*)" e un elenco di punti particolarmente critici del processo in causa, in ordine al quale predisporre un chiarimento prioritario.

Nell'ambito del 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 ha realizzato una Community web-based, dedicata ai 160 valutatori del sistema trasfusionale italiano, iscritti nell'elenco nazionale (ultimo aggiornamento con Decreto Direttore CNS Prot. n. 1909 del 15.10.2014). Operativa su piattaforma NSIS del Ministero della Salute, la community consente aree di discussione e aree per la consultazione di materiale didattico e normativo (regionale, nazionale, europeo).

Nel corso dell'anno 2014, gli ambienti sono stati aggiornati all'evoluzione dei lavori, con la produzione di nuove revisioni della "Guida utente per l'utilizzo della Community VSTI" e del "Manuale utente per la piattaforma Motus". La Community inoltre ha supportato l'impostazione, l'avvio e la conclusione di tutti gli eventi di aggiornamento e di verifica del mantenimento delle competenze dei VSTI di cui sopra ed è stata utilizzata anche per la distribuzione del materiale didattico.

Come dimostra la reportistica, la frequentazione della piattaforma è sostenuta e in progressivo aumento, in relazione allo sviluppo delle attività ispettive regionali e delle attività formative organizzate dal CNS. Le discussioni si concentrano prevalentemente sulla ricerca di consenso interpretativo riguardo requisiti critici o innovativi. Il CNS interviene nell'aggiornamento dei contenuti e nella moderazione dei confronti, sulla base dei riferimenti tecnico – scientifici – normativi del caso.

Il CNS ha, peraltro, utilizzato lo stesso metodo per rispondere alle varie richieste, pervenute da SRC, professionisti, Associazioni di volontariato, riguardo all'impatto applicativo dei contenuti dell'ACSR 16.12.2010. La Community fornisce al CNS anche un feedback sul monitoraggio delle competenze dei VSTI e sull'andamento delle visite di verifica regionali. Al riguardo, nel mese di febbraio, si è aggiunto un questionario conoscitivo ad hoc distribuito a tutti i valutatori, con richiesta di mettere a disposizione un rapporto di visita di verifica effettuato dai valutatori.

Lo sviluppo del progetto REQST "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le UdR associative e presso le AO dei servizi trasfusionali, delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi delle Strutture Trasfusionali (ex artt. 19 e 20 Legge n. 219 del 21 ottobre 2005)", nel corso dell'anno ha richiesto alcuni interventi di supporto. Le attività hanno previsto un approfondimento sull'interpretazione dei requisiti di cui all'ACSR del 16 dicembre 2010 e sull'inquadramento della dotazione tecnologica censita dalle strutture trasfusionali. Successivamente è stata effettuata una valutazione della criticità dei requisiti e della strumentazione ai fini della conformità dei processi. Infine, in preparazione dei lavori conclusivi, è stata fornita collaborazione per la visione finale dei dati di sintesi regionali, presentati a Roma il 10 dicembre 2014.

Nel corso dell'anno, sono proseguite le attività previste per la progettazione del Sistema di gestione per la qualità del CNS sulla base della norma UNI EN ISO 9001. In particolare, è stata

effettuata una mappatura dei prodotti/servizi erogati dal CNS, come base di partenza per la definizione e la gestione controllata dei processi/attività del Centro, e sono state formalizzate alcune procedure e documenti derivati.

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

Settore coordinamento Italian Cord Blood Network

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. In modalità audio conferenza è stato trattato il tema della definizione di Linee Guida per la gestione della donazione di sangue del cordone ombelicale a scopo dedicato. Le indicazioni proposte da un apposito gruppo di lavoro sono state condivise dalla rete in occasione della riunione tecnica annuale, che si è svolta nel mese di giugno a Firenze. Tali indicazioni sono state successivamente condivise con la Commissione nazionale per la valutazione delle richieste di conservazione del sangue cordonale al di fuori delle indicazioni consentite dalle norme (Commissione Dedicato), che le ha accolte e ritenute congrue. La decisione più rilevante è stata quella di considerare “consanguineo” solo i fratelli/sorelle del nascituro e non i genitori come precedentemente stabilito. L’esclusione dei genitori come potenziali utilizzatori delle unità cordonali a scopo terapeutico è da ricondurre alla revisione della letteratura e alla rivalutazione delle richieste di conservazione dedicata introdotte in DEDICO dall’inizio della sua istituzione. Nessuna unità raccolta con queste finalità è stata mai utilizzata ai fini di trapianto. Da questo è scaturito l’immediato aggiornamento del protocollo operativo di accesso alla piattaforma web DEDICO, con l’esclusione dei genitori come destinatari della conservazione a scopo dedicato.

Il CNS e il CNT hanno coordinato incontri periodici della Commissione Dedicato, che hanno condotto, attraverso la revisione sistematica delle richieste di conservazione del sangue cordonale a scopo dedicato e della letteratura in materia, alla decisione di aggiornare la lista GITMO delle indicazioni cliniche appropriate, allegata al Decreto del 18 novembre 2009, con l’inserimento di un nuovo paragrafo denominato “Patologie ad aumentato rischio di neoplasie”, comprendente: Sindrome di Down, Neurofibromatosi di Tipo I, Immunodeficienze acquisite. Tale proposta è stata sottoposta al parere del CSS, su indicazioni del Ministero della Salute e, ottenuto il parere favorevole, è stata successivamente ratificata dal Ministero della Salute con apposito decreto, “Modificazioni all’allegato 1 del decreto ministeriale 18 novembre 2009” del 22 aprile 2014, ratificato in data 20 maggio 2014.

Come condiviso e programmato nella riunione tecnica dell’ottobre 2013, è stata completata la realizzazione della piattaforma web, con base all’interno di SISTRA, per la raccolta dei dati di attività della Rete ITCBN. È stato in particolare sviluppato il formato del rapporto annuale con formule di controllo per facilitare la verifica della congruenza dei dati raccolti dalle singole Banche su base trimestrale. Attraverso il rapporto annuale il CNS è in grado di elaborare il resoconto nazionale delle attività. Tutte le Banche hanno utilizzato la piattaforma nel corso del 2014 per la raccolta dei dati trimestrali.

Nell’ambito delle attività volte a standardizzare l’esecuzione dei test finalizzati al controllo di qualità delle unità cordonali al momento del bancaggio, ha avuto seguito il progetto di ricerca, coordinato con la Banca dell’Emilia-Romagna (ERCBB), per lo svolgimento di esercizi di verifica esterna di qualità dei test di valutazione della concentrazione di cellule CD34+ nell’unità cordonale al momento del rilascio. Sono stati effettuati due esercizi verifica esterna di qualità (VEQ), ai quali hanno partecipato tutte le banche della rete. I risultati dei controlli di qualità (CQ) al rilascio, effettuati su campione di sangue cordonale scongelato come da

protocollo definito, mostrano che la variabilità dei risultati analitici è influenzata dalla metodica di scongelamento: se si elimina questa variabile i dati hanno una minore variabilità e dispersione attorno alla media, fatta eccezione per la vitalità. Da questo è scaturita la necessità di definire una diluizione ottimale del campione post scongelamento e di range comuni di accettabilità dei CQ sullo scongelato. Si è pertanto proposto di ripetere un CQ con metodica di scongelamento comune in modo tale da confermare i risultati ottenuti, e di valutare anche la fattibilità di un invio di un doppio campione derivante dalla stessa unità cordonale da trattare con metodica comune e interna della banca, per confermare che le differenze nei risultati siano da attribuire veramente alle diverse metodiche di scongelamento (nell'esercizio precedente si erano confrontate due unità diverse).

Quattordici delle 19 banche della rete ITCBN hanno portato avanti il progetto di ricerca finalizzata, coordinato dal CNS, per la produzione di gel piastrinico da sangue cordonale. Attraverso il continuo confronto sulle modalità operative di preparazione e sulle rese dei prodotti ottenuti in termini di concentrazione piastrinica, il gruppo di lavoro ha raggiunto il traguardo di standardizzare il prodotto in termini qualitativi e quantitativi. Le Banche hanno poi svolto la produzione fino ad ottenere quantitativi adeguati (più di 1000 unità di concentrato piastrinico per la preparazione di gel) per avviare e sostenere una sperimentazione clinica multicentrica nei pazienti con ulcere da piede diabetico, il cui svolgimento è previsto nel corso del 2015. Il processo di standardizzazione è stato anche condiviso con centri esteri (Spagna e Grecia) che parteciperanno al trial clinico.

Nell'ambito del progetto di analisi dei costi, è stata completata la raccolta dei dati dalle banche. I dati sono stati anche analizzati e le incongruenze/discrepanze risolte attraverso contatti con le singole Banche. È in fase di elaborazione il rapporto finale, volto a definire i costi standard per la complessiva gestione (dalla raccolta al rilascio) di una unità cordonale e per avviare le opportune valutazioni sulla sostenibilità della rete ITCB nell'attuale assetto organizzativo.

Nell'ambito delle attività di vigilanza dei Programmi di Trapianto ematopoietico, il settore ha fornito la sua collaborazione al CNT, in termini di progettazione, docenze e tutoraggio, per la realizzazione di due corsi di aggiornamento degli ispettori nazionali. Sono stati realizzati due corsi residenziali di due giorni, preceduti da una piattaforma e-learning, su temi di particolare rilevanza per le verifiche di conformità dei Programmi Trapianto, quali quello della valutazione di conformità delle convalide dei processi critici, della tracciabilità e della gestione degli eventi avversi. Sempre nell'ambito delle attività di trapianto di cellule staminali emopoietiche da donatore unrelated, il CNS ha continuato a svolgere attività di verifica documentale dei Registri Regionali (RR) e dei Centri Donatori (CD) afferenti all'IBMDR, in qualità di membro di una apposita commissione. Tale attività è ancora in fase di svolgimento.

Settore sicurezza trasfusionale

Nell'ambito del perseguimento della qualità e della sicurezza trasfusionale, il settore, attraverso la stretta collaborazione con il CRIVIB dell'ISS, ha coordinato, anche per l'anno 2014, gli esercizi di VEQ dei test di screening per le malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (HBV, HIV, HCV, sifilide, WNV). Per i test NAT sono stati organizzati 4 esercizi, ciascuno comprendente campioni per i tre marcatori HBV, HCV e HIV; hanno partecipato 77 laboratori di qualificazione biologica degli emocomponenti italiani e 42 centri stranieri, con una performance complessiva superiore al 98%, che conferma il dato degli ultimi due anni. Per tutti i saggi sierologici sono stati organizzati 4 esercizi nel corso dell'anno, con la partecipazione di 130 laboratori dei servizi trasfusionali italiani. La performance complessiva è stata del 95%. Anche per il test NAT per il WNV, anche nel corso del 2014 sono stati organizzati due esercizi VEQ, a cui hanno partecipato 16 laboratori della rete trasfusionale, comprendenti tutti i

laboratori di riferimento delle regioni direttamente interessate dall'outbreak. La performance è stata del 100%.

Il CNS ha coordinato, anche per l'anno 2014, il tavolo tecnico con i servizi di sanità pubblica e di sanità veterinaria delle Regioni Emilia-Romagna, Lombardia, Veneto, Friuli Venezia Giulia e Sardegna, finalizzato ad assumere le decisioni in merito ai provvedimenti per la prevenzione della trasmissione trasfusionale del *West Nile Virus* (WNV). Sulla base dell'esperienza maturata dalla Regione Emilia-Romagna, è stato deciso di avviare lo screening NAT sulle donazioni di sangue ed emocomponenti a partire dalla segnalazione di circolazione virale confermata dalla positività delle catture di zanzare e degli uccelli selvatici, senza attendere il caso umano neuro-invasivo. A questo piano hanno aderito le regioni sopra indicate, previa valutazione da parte del CNS dell'esistenza in queste di piani di sorveglianza entomologica e veterinaria consolidati, ad eccezione della Sardegna, che ha introdotto il test NAT per WNV sulle donazioni dal 1 luglio al 30 novembre. Questa modalità operativa ha consentito in alcune regioni, da un lato di posticipare l'introduzione del NAT testing rispetto alla data del 1 luglio con risparmio di risorse, e dall'altro di anticipare l'intercettazione di alcuni donatori positivi, prevenendo una potenziale trasmissione trasfusionale del virus. Sono state coinvolte nelle misure di sorveglianza molte province delle regioni Lombardia e Emilia-Romagna con evidente spostamento dell'epicentro dell'outbreak verso ovest. Il piano nazionale di sorveglianza del WNV è stato comunicato in sede europea nelle riunioni periodiche delle Autorità Competenti per il settore trasfusionale degli Stati Membri, ed è stato presentato a livello internazionale in occasione del Meeting organizzato da IPFA-PEI a Roma a maggio 2014.

Il settore ha collaborato attivamente con l'Ufficio VIII della Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute sulle problematiche relative alle richieste di risarcimento per danno biologico da trasfusioni. In particolare il CNS ha supportato il Ministero della Salute nella elaborazione/integrazione di pareri tecnici a completamento delle CTU prodotte in conseguenza di procedimenti giudiziari sul tema indicato. Numerosi pareri tecnici sono stati anche rilasciati dal CNS al Ministero della Salute su tematiche relative alla qualità delle prestazioni trasfusionali.

Il CNS ha inoltre supportato il Ministero della Salute nell'iter di revisione dei Decreti Ministeriali del 3 marzo 2005 attraverso il coordinamento di riunioni successive della Consulta tecnica per le attività trasfusionali. Il testo definitivo del decreto ex articolo 21 delle L. 219/2005 e dei 12 allegati tecnici che ne costituiscono parte integrante è stato sottoposto al vaglio del Garante.

Settore di emovigilanza

I dati relativi all'attività di emovigilanza 2012, raccolti secondo lo standard informativo SISTRA, sono stati elaborati, presentati e discussi in apposite Convention organizzate 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) dell'*International Haemovigilance Network*, nel *report template Serious Adverse Reactions and Events* (SARE) della Commissione Europea, nel *Survey* dello *European Directorate for the Quality of Medicine* (EDQM) del Consiglio d'Europa. Sono stati elaborati i report annuali 2012 di emovigilanza (Rapporti ISTISAN 14/5) e sulla sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue ed emocomponenti in Italia (Rapporti ISTISAN 14/4). Il report sull'attività di emovigilanza è stato organizzato illustrando i risultati dell'analisi delle informazioni di notifica degli effetti indesiderati nei riceventi, incidenti trasfusionali gravi e reazioni indesiderate nei donatori. Le reazioni più frequentemente segnalate sono state le reazioni febbrili non emolitiche (34,5%) e le reazioni allergiche (33,3%). Il 7,5% è rappresentato da reazioni che coinvolgono l'apparato respiratorio. Le reazioni indesiderate alla donazione allogenica segnalate sono state 5.480 di cui 1.057 severe pari rispettivamente a 1 ogni

582 donazioni e 1 ogni 3.020 donazioni. Si conferma la più elevata frequenza di reazioni in occasione delle donazioni in aferesi rispetto alle donazioni di sangue intero. Il tipo di reazione più frequentemente segnalato è la reazione vaso-vagale di tipo immediato (3.569 notifiche, pari al 65,1% del totale), di cui tuttavia solo il 5,7% è indicato come severo. 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. 1.998 donatori sono risultati positivi ai marcatori delle malattie trasmissibili con il sangue e emocomponenti: 868 per HBV (Hepatitis B Virus) (42,8%), 351 per HCV (Hepatitis C Virus) (17,3%), 143 per HIV (7,1%) e 666 per TP (*Treponema pallidum*) (32,8%). 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. L'infezione da HBV ha la più elevata prevalenza, mentre la sifilide ha la più alta incidenza.

È proseguito lo studio collaborativo CNS-SIMTI (Società italiana di medicina trasfusionale e di immunoematologia) sulle 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, che si avvale della piattaforma del SISTRA per la raccolta delle informazioni riguardanti i risultati degli esami di follow-up sui donatori positivi agli esami di biologia molecolare e negativi alla ricerca sierologica di antigeni o anticorpi virali. È proseguito inoltre lo “Studio prospettico tra i donatori di sangue in Italia: comportamenti a rischio di infezione da HIV e qualità delle informazioni fornite dal donatore durante la fase di selezione” (Programma ID-15 CCM 2012) coordinato dal Centro Operativo AIDS dell'ISS.

Settore ricerca e formazione

- Nel corso del 2014 sono iniziate o proseguite le attività inerenti i seguenti progetti:
- Progetti di carattere scientifico e tecnologico:
 - Studio multicentrico Italian Platelet Technology Assessment Study (IPTAS), studio randomizzato e a singolo cieco, ha come obiettivo primario la valutazione dell'incidenza del bleeding grado ≥ 2 in pazienti trasfusi con piastrine inattivate vs pazienti trasfusi con piastrine standard. Il progetto si è concluso nel mese di giugno;
 - Studio multicentrico *In vitro* and *in vivo* studies on a new blood component: platelet gel from cord blood (CBPG), studio clinico controllato e randomizzato che vede coinvolte banche di sangue cordonale e unità cliniche allo scopo di confrontare l'efficacia di un nuovo emocomponente ad uso non trasfusionale (CBPG), vs gold standard terapeutici;
 - Progetto di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi della Toscana sull'applicazione della proteomica allo studio degli effetti della lavorazione e conservazione di concentrati eritrocitari refrigerati o crioconservati, al monitoraggio di biomarkers dello stress ossidativo e allo studio di farmaci plasmaderivati e ricombinanti.
 - *Biochemical stabilizing agents to improve RBC additive solution and storage: analyses by proteomics and metabolomics*. Progetto di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi della Toscana;
 - 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 la Società Scientifica SIMTI;

- Sviluppo di progetti di ricerca scientifica volti a migliorare i requisiti di qualità del sangue cordonale, donato a scopo solidaristico e dedicato, e ad omogeneizzare gli standard operativi della Rete. In collaborazione con la Regione Emilia Romagna;
- Progetti di cooperazione internazionale a carattere scientifico e umanitario ai fini di un utilizzo etico e razionale delle eccedenze di Fattore VIII da plasma nazionale. In collaborazione con la Fondazione IRCSS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano;
- Studio prospettico tra i donatori di sangue in Italia: comportamenti a rischio di infezione da HIV e qualità delle informazioni fornite dai donatori durante la fase di selezione. In collaborazione con il Centro Operativo AIDS COA ISS;
- Progetto nazionale per la revisione delle pratiche cliniche di pre-ospedalizzazione (*anemia clinics*) con coinvolgimento dei ST e verifica dello stesso mediante applicazione pratica (*Patient Blood Management*). In collaborazione con principali Società Scientifiche (SIMTI, SIARTI, ANMDO) ed esperti (coagulazione ed emostasi, ortopedia);
- “Programma VEQ interbanche, sangue cordone ombelicale”, finalizzato a distribuire campioni di staminali da sangue cordonale per eseguire contemporaneamente sullo stesso campione aliquotato i test necessari al rilascio per uso clinico delle unità bancate. In collaborazione con l’Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola – Malpighi.
- I progetti di carattere scientifico e tecnologico in collaborazione con l’ISS:
 - Progetto relativo alla caratterizzazione dell’espansione e immunogenicità di cellule eritroidi espanse in vitro da donatori rari, in collaborazione con il Dipartimento di EOMM.
 - Progetto di ricerca in collaborazione con il Reparto di Biochimica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento di EOMM e con il SIMT Azienda Policlinico Umberto I Università di Roma “Sapienza” relativo allo screening dei donatori di sangue per la presenza del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e di sferocitosi ereditaria e valutazione della lesione da conservazione delle emazie per trasfusione normali e con difetto congenito.
 - Progetto di sorveglianza epidemiologica in collaborazione con il Dipartimento di BCN 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 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 e anti-Treponema e VEQ per i marcatori molecolari HCV RNA, HIV RNA ed HBV DNA;
 - Progetto finalizzato a comprendere il meccanismo molecolare alla base della tolleranza dei topi C57bl/6 nei confronti del sovraccarico di ferro. In collaborazione con il Reparto di farmacologia Cardiovascolare, Dipartimento del Farmaco.
- Progetti gestionali:
 - Analisi dei costi complessivi e dettagliati di gestione di una banca di sangue del cordone ombelicale sulla base di un’indagine puntuale di un numero significativo di

- banche del network, mirata ad evidenziare le voci di costo che maggiormente si differenziano tra le differenti banche. In collaborazione con «Sapienza» Università – Roma, Facoltà di Economia e Commercio.
- Definizione di un costo standard e del prezzo unitario di cessione tra aziende sanitarie e tra regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione. In collaborazione con l'Università Cattolica del Sacro Cuore – Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari.
 - Progetto Tracciabilità mirato ad effettuare una ricognizione nazionale dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le unità di raccolta associative e presso le articolazioni organizzative dei ST, delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi dei ST. In collaborazione con i CRS delle Regioni Emilia Romagna e Toscana;
 - Progetto di Full Health Technology Assessment sulle metodiche di inattivazione dei patogeni nel plasma fresco congelato ad uso trasfusionale. In collaborazione con l'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari dell'Università Cattolica del Sacro Cuore e con l'Unità di Valutazione delle Tecnologie (UVT) del Policlinico universitario "A. Gemelli".
 - Progetto di revisione ed aggiornamento dell'ACSR 20.03.2008 (Rep. Atti 115/CSR) recante i principi generali ed i criteri per la regolamentazione dei rapporti tra le Regioni e PA e le Associazioni e Federazioni di donatori di sangue. Nell'ambito del progetto saranno inoltre aggiornate le quote di rimborso per le attività associative e le attività di raccolta spettanti alle Associazioni e Federazioni di donatori di sangue, di cui all'allegato A del suddetto ACSR.
 - Ricognizione nazionale dello stato dell'arte e del funzionamento dei Sistemi regionali di emovigilanza presso le strutture trasfusionali e le unità di raccolta associative;
 - "Studio di nuovi mezzi di comunicazione digitale per la divulgazione della cultura della donazione" in collaborazione con il Politecnico di Milano – Dipartimento di Elettronica, informazione e bioingegneria. Obiettivi perseguiti dal progetto sono la formulazione, implementazione e conduzione di programmi e/o progetti condivisi e finalizzati alla promozione della donazione volontaria, anonima, gratuita, consapevole e periodica del sangue e degli emocomponenti e della ricerca ad essa connessa;
 - "Globulandia. Un'avventura in rosso" in collaborazione con la Rete Italiana Città Sane WHO. Progetti sulle tematiche della salute, della solidarietà e della prevenzione secondo le direttive della WHO.
- Per quanto riguarda l'attività di formazione, nell'anno 2014 sono stati organizzati i seguenti incontri:
- Corso di formazione valutatori nazionali per la Regione Lazio;
 - Evento di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze dei valutatori nazionali del sistema trasfusionale (6 edizioni: 4 a Roma e 2 su iniziative Regione Lombardia e Regione Sicilia);
 - Workshop "La verifica esterna di qualità in immunoematologia".

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:

- in qualità di Unità Operativa di coordinamento, il CNS ha trasmesso al MS la rendicontazione economico-scientifica del progetto CCM sulla “Definizione di un modello di presa in carico del paziente portatore di malattie emorragiche congenite finalizzato alla prevenzione e riduzione dell’impatto socio-sanitario della malattia e delle sue complicanze”. Il progetto ha contribuito a definire il quadro generale degli aspetti organizzativi relativi alla gestione dei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite (MEC), sviluppare un modello per la loro presa in carico, sulla base del quale sono stati identificati specifici indirizzi per la programmazione regionale e l’accreditamento istituzionale dei Centri di diagnosi e cura.
- Ha promosso e contribuito alla realizzazione di una Special Issue della rivista *Blood Transfusion* intitolata “Haemophilia Centre Accreditation Systems and Networks of Centres of Expertise for Rare Diseases in Europe”, che contiene e sviluppa gli atti del Convegno “Haemophilia Centre Certification systems across Europe”, tenutosi a Roma il 13 luglio 2013, a conclusione del progetto CCM di cui al punto precedente.
- Ha perseguito in collaborazione con la Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico Milano gli obiettivi specifici del progetto di ricerca finalizzato alla “Valutazione del percorso assistenziale dei pazienti affetti da emofilia e altre malattie emorragiche congenite”, con particolare riguardo all’appropriatezza di utilizzo del Fattore VIII da plasma nazionale.
- La 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” ha permesso la continuazione dei progetti/protocolli di studio in India e Afghanistan, dove sono stati destinati oltre 4 milioni di U.I. di Fattore VIII ai pazienti di India e Afghanistan.
- Anche attraverso la partecipazione al congresso mondiale a Melbourne, ha promosso e avviato il progetto di collaborazione internazionale di tipo umanitario-scientifico WISH - World Federation of Hemophilia and Italian National Blood Centre for a Sustainable Supply for Haemophilia patients sottoscritto con la World Federation of Haemophilia, organizzazione internazionale non profit che rappresenta le associazioni di pazienti affetti da malattie emorragiche congenite di oltre 120 Paesi. Il progetto, introduce una nuova prospettiva nell’ambito delle collaborazioni umanitarie esistenti prevedendo nel corso degli anni una progressiva diminuzione della quantità di medicinale plasmaderivato donato gratuitamente a fronte di un corrispettivo aumento della quota di prodotto ceduta con il recupero dei costi di produzione.
- Sono stati intrapresi contatti con la Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo - Cooperazione Sanitaria del MAE per lo sviluppo di un partenariato finalizzato al supporto divulgativo nonché logistico delle progettualità afferenti l’attuazione del Decreto Ministeriale 12 aprile 2012 (“Disposizioni sull’importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti”) dell’ACSR del 7 febbraio 2013 (Rep. Atti n. 37/CSR).
- Al fine di assicurare e garantire il maggior grado di robustezza possibile dei dati presentati all’interno del Rapporto ISTISAN “Analisi della domanda dei principali medicinali plasmaderivati in Italia - Report anni 2011-2013” di prossima pubblicazione, è stato intrapreso un percorso di collaborazione e condivisione con il Gruppo Aziende Emoderivati – Farindustria attraverso il confronto dei dati di distribuzione di farmaci plasmaderivati e ricombinanti a fonte Tracciato del farmaco elaborati ai fini della definizione della domanda e dell’autosufficienza nazionale.

- Ha collaborato all'avvio del progetto "Metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati" finanziato dal Ministero della Salute con i fondi del Sistema Trasfusionale per l'anno 2012, di cui al D. Lgs. n. 208/2007, condotto dalla Regione Lombardia in nome e per conto di tutte le Regioni e coordinato dal CNS. Nello specifico, il Settore ha partecipato allo sviluppo dei sistemi informativi regionali al fine di conseguire la definizione di uno o più tracciati standard di scambio di informazioni con la ditta di frazionamento del plasma per rilevare tutti i parametri richiesti dalla normativa vigente e relativamente al plasma consegnato e ai prodotti distribuiti l'inserimento della programmazione di plasma e plasmaderivati per prodotti da contolavoro per l'anno di riferimento e monitoraggio trimestrale e annuale delle distribuzioni intraregionali.
- Ai fini dell'esportazione dei medicinali emoderivati prodotti da plasma nazionale e dei relativi prodotti intermedi di lavorazione eccedenti il fabbisogno nazionale, con particolare riferimento alla cessione di Fattore VIII eccedente il fabbisogno nazionale, nell'ambito sia di progetti di ricerca sia di accordi/programmi a fini umanitari sottoscritti dalle Regioni, sono state espletate le procedure volte al rilascio della dichiarazione di conformità, di cui al Decreto del Ministro della salute 12 aprile 2012 recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti".
- All'interno delle misure messe in atto dalla *Directorate General for Health and Consumers della European Commission* (EC) relativamente all'implementazione dell'*EU Directive on patients' rights in cross-border healthcare* (2011/24/EU), sono stati intrapresi contatti di collaborazione scientifica con il Centro Nazionale Malattie rare dell'ISS per lo sviluppo di *European Reference Networks of Centres of Expertise*. Nello specifico, la collaborazione prevede lo sviluppo e la formalizzazione della *European Haemophilia Network* (euhanet.org), progetto dell'EC finalizzato alla creazione della rete europea di centri emofilia di primo e secondo livello a cui il CNS partecipa in qualità di collaborating partner.

Nell'ambito delle attività previste dalla Legge ed in particolare dal quadro normativo nazionale della plasmaderivazione recentemente modificato (DD.MM. 12 aprile 2012) il CNS:

- ha fornito supporto tecnico-scientifico alle Regioni in materia di coordinamento e supporto tecnico alla programmazione dell'autosufficienza regionale e nazionale di emocomponenti e medicinali plasmaderivati;
- ha espresso valutazioni tecnico-scientifiche inerenti agli aspetti clinici, di qualità e sicurezza dei medicinali plasmaderivati, con particolare riguardo a quelli derivanti dal plasma raccolto sul territorio nazionale, nell'ambito di procedure di registrazione o valutazioni ad hoc, nell'ambito dei rapporti di collaborazione previsti dalla normativa con l'AIFA inclusa la procedura relativa variazione AIC nazionali.
- ha progettato e realizzato in collaborazione con l'Ufficio Ispezioni GMP dell'AIFA un Corso per gli ispettori dell'AIFA e del ISS sui "Blood Establishments (BEs): organizzazione, processi tecnici e contesto regolatorio" ai fini della costituzione di team ispettivi misti per le ispezioni dei BEs all'estero, in attuazione dei decreti sopracitati.
- 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 ST, alla valutazione sullo stato di implementazione delle linee guida prodotte dal CNS e la gestione di eventi avversi gravi che coinvolgono il plasma italiano e i suoi prodotti, in

relazione con le altre Autorità competenti in materia di plasma e farmaci plasmaderivati.

Settore sistemi informativi

Si occupa del coordinamento nazionale dei flussi informativi del Sistema informativo dei ST (SISTRA) e di tutte le attività di analisi, valutazione e formazione ad esso collegate. SISTRA è stato istituito dal Decreto Ministeriale 21/12/2007 quale strumento di imprescindibile rilievo strategico per il sistema trasfusionale nazionale e offre una piattaforma online di monitoraggio e di supporto alle attività trasfusionali. La programmazione annuale di unità di globuli rossi e plasma da avviare all'industria farmaceutica di plasmaderivazione si è basata sull'analisi delle informazioni trasmesse all'interno dell'area di "Programmazione" del SISTRA e sulle dinamiche delle attività produttive e assistenziali che regolano i fabbisogni delle singole regioni. L'analisi di queste variazioni ha consentito di realizzare un governo sullo scambio compensativo interregionale che ha operato secondo un'ottica preventiva e imparziale rispetto alle necessità reali. La donazione periodica, fattore estremamente importante per garantire la disponibilità di sangue e quindi permettere una gestione razionale e flessibile della raccolta nonché un più elevato livello di sicurezza, è promossa attraverso incontri con i responsabili associativi e i tecnici dei coordinamenti trasfusionali sia a livello nazionale che regionale. Nell'ambito dei compiti istituzionali del CNS, è stato predisposto il Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2014 (art. 14 della legge 219 del 21 ottobre 2005). Anche nel 2014 si conferma una rilevante carenza di globuli rossi (GR) a carico di Sardegna e Lazio, cui si aggiungono alcune situazioni di minore criticità. Il fabbisogno compensativo delle regioni carenti ammonta complessivamente a circa 60.000 unità, a fronte del quale esiste un margine complessivo di produzione aggiuntiva, nelle regioni storicamente autosufficienti, di 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 2014, la complessiva autosufficienza nazionale di GR. Le carenze previsionali risultano pressoché integralmente 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 realizzabili. Si ribadisce 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 2007-2011, Rapporti ISTISAN 12/53), si prevede un trend in decremento della domanda di albumina e di antitrombina, 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 relativi agli anni 2009-2013 sono stati validati analizzati e discussi nelle sedi di confronto istituzionali e scientifiche e sono state oggetto di diverse presentazioni in ambito scientifico e istituzionale e saranno oggetto di pubblicazioni a cura del CNS. La sezione di emovigilanza ha consentito, negli ultimi anni, di monitorare le reazioni trasfusionali (donatori e riceventi), gli incidenti gravi e i casi di positività dei donatori ai

marcatori infettivi, con una partecipazione sempre crescente, indice del maggiore coinvolgimento degli attori del sistema. SISTRA è in grado di fornire la maggior parte delle informazioni necessarie a produrre la documentazione per la lavorazione del plasma (Plasma Master File), indispensabile alle industrie di plasmaderivazione.

È stata realizzata, resa disponibile e compilata, nell'area dati di attività in SISTRA, una sezione relativa all'anagrafica dei referenti dell'emovigilanza (in totale 259), dei sistemi di gestione della qualità (176) e dei flussi informativi (175) sia a livello regionale che di singolo ST. Inoltre per le UdR gestite dalle associazioni dei donatori volontari di sangue sono stati inseriti complessivamente 889 tra responsabili, titolari dell'autorizzazione all'esercizio e responsabili della funzione di garanzia di qualità. Sono state rese disponibili aree di consultazione anche per le associazioni di volontariato, tali da consentire analisi di *benchmarking*.

È stata quotidianamente utilizzata la Bacheca nazionale. Nel corso del 2014 sono state richieste attraverso la bacheca 11.384 unità di globuli rossi, il 58% delle quali di gruppo ematico 0 Rh +. Le richieste rendicontate attraverso la Bacheca hanno riguardato 3.291 unità, acquisite da Toscana, Lazio, Marche e Puglia.

Si è concluso il progetto "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le unità di raccolta associative e presso le articolazioni organizzative dei ST, e delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi delle ST (ex artt.19 e 20 della Legge n. 219 del 21 ottobre 2005) e con riferimento ai DD. Lgs. N. 207 e n. 208 del 6 novembre 2007" per il quale era stata rilasciata e resa disponibile a tutte le regioni, PA e ST delle Forze armate la versione del software per la qualità dei dati gestionali per le rilevazioni delle dotazioni tecnologiche e dei requisiti qualitativi. Il progetto, coordinato dalla regione Emilia Romagna e dalla Toscana in sinergia con il CNS, è stato avviato e realizzato nella sua prima fase con il contributo di 11 borse di studio assegnate *ad hoc*. Nel 2014 sono state tenute a Bologna e Roma complessivamente 7 incontri di cui 2 giornate di formazione per i titolari delle borse di studio del progetto e 4 incontri con lo staff direttivo per l'analisi dello stato dell'arte e 1 evento conclusivo con l'analisi dei risultati che si è tenuto a Roma a cui hanno partecipato tutti gli attori del sistema incluse le associazioni di donatori.

Nel maggio del 2014 è stata prodotta e ufficialmente trasmessa agli uffici della mobilità sanitaria la matrice economica per gli scambi interregionali relativi al 2013 nei tempi di legge secondo il testo unico dell'accordo interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria per le attività dell'anno 2013. In particolare sono stati scambiati fra le regioni 78.530 emocomponenti corrispondenti ad un valore economico di 12.995.866 euro. Tutti gli scambi di emocomponenti effettuati nel 2013 sono stati gestiti in SISTRA.

Anche nel 2014, in SISTRA sono stati gestiti 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.

Il sistema SISTRA-ITCBN permette, grazie al coordinamento a livello nazionale, 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 requisiti autorizzativi e di accreditamento; raccolta, bancaggio e conservazione delle unità di sangue di cordone ombelicale per uso allogenico e per uso dedicato; aggiornamento delle caratteristiche dell'inventario nazionale.

L'ambiente di SISTRA ha ospitato una piattaforma informatica temporanea per la raccolta guidata di dati di costo delle attività svolte dalle banche di sangue cordonale della rete italiana.

È stata effettuata una attività di progettazione per la realizzazione di una scheda informatica di raccolta dei dati di emovigilanza relativi alle CSE.

Settore comunicazione e formazione

Nel corso del 2014 sono state svolte le seguenti attività:

- Ristrutturazione del sito web con nuova grafica e nuova alberatura di contenuti progettata per rendere maggiormente fruibili i percorsi di navigazione agli operatori. L'obiettivo principale raggiunto è stato l'incremento e la diversificare dell'offerta di contenuti tecnico-scientifici a partire da un lavoro costante di monitoraggio e condivisione di un comitato scientifico appositamente individuato e composto da membri del CNS e del sistema sangue. In particolare sono state introdotte due sezioni: *Focus on*, per presentare rassegne di letteratura corredate da commenti di esperti su temi di attualità e innovazioni nel campo della medicina trasfusionale e applicazioni sulle staminali emopoietiche; "L'intervista" che mensilmente si rivolge ad un esperto esterno al CNS, con cui dialogare su temi di attualità e che diventi poi "notiziabile" ai fini divulgativi per la trasposizione social. L'intensificazione dell'attività di divulgazione e sensibilizzazione alla cultura del dono è stata realizzata tramite la pagina Facebook, rinnovata e rilanciata anche attraverso campagne per acquisire nuovi fan (ora è stata superata quota 3000) e favorire l'interazione con le associazioni di volontariato e mantenere informata la rete dei non addetti anche su tematiche di affidabile contenuto scientifico. L'account Twitter è stato invece riservato, dopo una prima deludente sperimentazione verso il pubblico generalista, al settore degli operatori della comunicazione medico scientifica, qualificandolo sia in termini di following (persone/enti da seguire), che follower (persone/enti/associazioni che ci seguono); è partita anche la realizzazione di una newsletter periodica (*Check News Summary*) che raggiunge il network della medicina trasfusionale e le associazioni di volontariato (circa 350 indirizzi), focalizzando l'attenzione sulle principali notizie trattate in Home Page ed è strutturata con una *Cover Story* dedicata al tema guida/personaggio del periodo e ad highlights della ricerca, comunicazione, normativa, dati.
- "Globulandia. Un'avventura in rosso". La mostra itinerante, di proprietà del CNS, resta a disposizione per il 2014 dei comuni italiani che vogliano ospitarla. Obiettivi: favorire la movimentazione della mostra in quelle zone d'Italia non comprese dal tour 2012-2013 mettendo a disposizione l'expertise e il supporto del CNS; rinnovare la convenzione con la rete città sane WHO consolidando la sinergia nata per congiungere le attività di divulgazione sui temi della cultura del dono a quelle legate ai corretti stili di vita. In particolare è stata sottoposta all'attenzione delle Regioni del Sud per favorirle in un tour dedicato, partendo da Napoli (si è intrapreso un rapporto con Città della Scienza), Matera (nell'ambito del lancio verso il 2019 come capitale mondiale della

- cultura), Lecce (creando una forte sinergia con l'asset culturale), Reggio Calabria per arrivare in un territorio ove le iniziative verso i giovani sono molto apprezzate.
- Campagna di sensibilizzazione al dono del sangue 2014. In collaborazione con il Ministero della Salute, il CNS ha realizzato la campagna RED(ON)O, DAI POTERE AL TUO SANGUE-ACCENDI IL REDONO. Il focus è stato quello di disegnare una strategia media molto orientata al mondo digitale e declinata su: viralità (buzz strategy sui social network), ambient marketing (eventi in luoghi di aggregazione costruiti attorno ad un pubblico di passaggio, ma attraverso una regia professionale che ha catturato attenzione e coinvolgimento), individuazione di influencer (blogger e siti molto frequentati) che hanno agito da cassa di risonanza per amplificare il messaggio. Sono stati realizzati: spot da 15" passato per 15 giorni (29 maggio-19 giugno) su circuito cinematografico The Space (circa 300 sale in tutta Italia), spot da 1 minuto e 40 secondi passato sui circuiti della rete per favorire la diffusione virale, la collaborazione con NTV per decorare un treno Italo che ha percorso per 40 giorni (1 giugno-9 luglio) le varie tappe del suo percorso, toccando città come Salerno, Roma, Firenze, Bologna, Milano, Torino, Padova, Venezia, vestendo le cabine Smart e tutte le zone relax/snack /Cinema (tavolini ribaltabili, pannelli e billboard della pagina web) con il visual della campagna Redono. Il sito del CNS ha inaugurato una landing page ove attraverso il Qrcode posizionato nei messaggi, si accedeva a tutte le informazioni sul sangue e sulle opportunità di donare, inclusa l'interattività con i social per postare commenti e rilanciare il messaggio ad amici e conoscenti. La campagna è stata monitorata attraverso un focus group e un'indagine etnografica realizzata dagli esperti di Observa per individuare la copertura e l'efficacia ottenuta attraverso l'azione digitale, nonché l'impatto di un messaggio "alternativo" e inatteso sulla donazione del sangue, appositamente sperimentato per incuriosire gli spettatori, lasciando loro uno spunto di riflessione sulla funzionalità sia biologica, che sociale del sangue.
 - *World Blood Donor Day 2014*. La giornata mondiale del donatore di sangue 2014, che aveva come Host Country lo Sri Lanka, declinava come tema: "Give Blood for those who give live", richiamando l'attenzione sul fatto che nel mondo ogni anno oltre 150.000 donne muoiono per carenza di sangue durante il parto. Il CNS in collaborazione con le associazioni di settore, ha deciso di intercettare in particolare i giovani, concentrandosi sul tema della sostenibilità delle risorse ritenute nella nostra parte del pianeta, "scontate": acqua, energia, cibo e appunto il sangue, organizzando a Senigallia, a conclusione della X Convention dei Centri di Coordinamento Regionale di Medicina Trasfusionale, una conversazione con ospiti che appartengono al settore no profit, in grado perciò di sensibilizzare l'opinione pubblica verso una cultura del dono del sangue solidaristica, consapevole e responsabile. Laddove esiste uno spreco, una gestione inefficace o una cultura dell'indifferenza, la carenza diventa incompatibile con una qualità di vita sostenibile e quindi crediamo sia importante parlare delle esperienze che coinvolgono altri Paesi, perché la globalizzazione riguardi anche la solidarietà e non solo la diffusione o il libero scambio di merci o la velocità di informarsi e comunicare. Per questo abbiamo pensato al Professor Zamagni, emerito dell'Università di Bologna, esperto di economia del "bene comune", ad una onlus di Milano la cui esperienza sul cibo (Il buono che avanza) può raccontarci quanto sia utile trasformare lo spreco in risorsa e ad un'altra testimonianza di chi lavora nel campo della Cooperazione (CESVI) in particolare sul tema dell'acqua, visto che l'Italia è il terzo Paese per consumo o forse "spreco" nel mondo dopo USA e Canada, quando circa metà del pianeta non dispone di acqua potabile o ne ha quantità insufficiente. Il direttore del settimanale Vita, Riccardo Bonacina invece potrà raccontarci, come fa dal 1994, un'Italia "vera", fatta di storie

poco visibili ma esemplari. Al Direttore del CNS, Giuliano Grazzini e al portavoce protempore del Coordinamento Interassociativo dei donatori di Sangue, Vincenzo Saturni –presidente Avis, spetterà il compito di tracciare il profilo di un Paese che può andare orgoglioso del proprio modello culturale e organizzativo di accesso alle cure di medicina trasfusionale, preso ad esempio anche dalla WHO per raggiungere il goal del 2020: anno target per ottenere il 100% in tutti i Paesi del mondo di donazioni volontarie e non remunerate. Il Talk show si è svolto il 14 giugno, dalle ore 16 alle 18 presso la Mediateca della Biblioteca comunale Antonelliana in Via Ottorino Manni a Senigallia. Per favorire un'interazione anche con chi non fosse presente in sala, lasciando una traccia social, abbiamo realizzato un live tweet che scandiva i momenti salienti nonché i contributi mostrati durante il talk.

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 WHO.

– Settore per i rapporti internazionali

Presidia le attività relative ai rapporti con l'UE e ai relativi Organismi, con la WHO, 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.

Centro Nazionale Trapianti

Il Centro Nazionale per i Trapianti (CNT), istituito dalla Legge 1 aprile 1999 n. 91, art. 8, è una struttura alla quale è riconosciuto il compito precipuo di indirizzo, coordinamento e promozione dell'attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule in Italia.

Il Centro è composto a norma dell'art. 8, comma 2, L. 91/99 dal Direttore dell'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 due grandi Aree: Direzione Sanitaria e Direzione Amministrativa.

Afferiscono alla Direzione Sanitaria i seguenti Uffici:

- Trapianto di organi. Si occupa di tutte le attività relative al settore del trapianto di organi solidi e nello specifico di: procurement di organi; sorveglianza dei Programmi di trapianto; aggiornamento periodico di linee guida e protocolli operativi; coordinamento 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.
- Trapianto di tessuti e cellule. Si occupa delle attività previste dalla Legge 91/1999 e dai DLgs 191/2007 e 16/2010 per il settore dei tessuti e delle cellule, assumendo compiti di governance e coordinamento dell'attività di banking e distribuzione di tessuti e cellule in Italia (banche dei tessuti). Collabora inoltre con il Ministero della Salute nella redazione di documenti tecnici (linee guida, normative di sicurezza e qualità) e normativi del settore e interagisce con le altre autorità competenti di settori affini (ISS, AIFA, CNS).
- Funge da punto di riferimento per gli operatori del settore, coordina i gruppi di lavoro delle banche dei tessuti, raccoglie e elabora periodicamente i dati di attività di donazione, banking e trapianto di cellule e tessuti e le segnalazioni di eventi e reazioni avverse gravi. Come autorità competente organizza infine ispezioni periodiche alle banche per verificarne la rispondenza ai requisiti di qualità e sicurezza.
- Sistema Informativo Trapianti (SIT). Gestisce l'informatizzazione delle attività del Centro. Infatti, in base alla legge 91/99 Art.8, comma 6, Lett. a), il SIT cura la lista di attesa per le diverse tipologie di trapianto. In particolare, si occupa di registrare e raccogliere le dichiarazioni di volontà di donazione di organi e tessuti da parte dei cittadini; di raccogliere i dati relativi all'attività di prelievo e trapianto svolta sul territorio nazionale; di raccogliere le liste di attesa standard e delle urgenze, gestire i programmi di trapianto a valenza nazionale, gestire il registro trapianti da vivente; di permettere la condivisione di informazioni tra tutti i soggetti della "rete trapianti".
- Ufficio servizi informatici. Gestisce il sistema informatico interno del CNT. L'attività principale è rappresentabile come un'analisi costante dei processi interni e esterni al CNT, affrontati con la metodologia del problem solving.

Afferiscono alla Direzione Amministrativa i seguenti Uffici:

- Ufficio comunicazione. Come previsto dalla legge 91/99 il Ministero della Salute e il CNT, in accordo con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), le associazioni di settore, le istituzioni e gli enti ai vari livelli, promuovono iniziative di comunicazione e sensibilizzazione al fine di diffondere tra i cittadini la cultura della donazione, informandoli sulle modalità per l'espressione della volontà, nel rispetto di una libera e consapevole scelta. In particolare, l'attività di informazione e

comunicazione è diretta a promuovere la conoscenza della normativa che disciplina la materia della donazione e dei trapianti in Italia, la conoscenza di stili di vita utili a prevenire l'insorgenza di patologie che possano richiedere come terapia anche il trapianto d'organi, la conoscenza delle possibilità terapeutiche e delle problematiche scientifiche collegate al trapianto di organi e tessuti.

- Ufficio formazione: la sua attività è volta a migliorare, ampliare e a differenziare il panorama della preparazione base e dell'aggiornamento professionale degli operatori sanitari coinvolti nei processi di donazione e trapianto. Sin dalla sua fondazione infatti, il CNT svolge un'importante attività di formazione, organizzando corsi, workshop, convegni, seminari e master, sia a livello nazionale che internazionale. Lo scopo è quello di proporre a tutti gli operatori del settore un'offerta formativa nazionale il più possibile ampia, efficace e focalizzata sui vari compiti e capacità necessarie nei processi di donazione, prelievo e trapianto di organi, tessuti e cellule. Vengono inoltre promossi e organizzati dal Centro corsi periodici annuali, sia per la formazione che per il mantenimento e aggiornamento delle competenze, per: ispettori esperti di cellule staminali emopoietiche; certificatori regionali PMA; personale sanitario operante nei laboratori dei centri PMA e nelle Banche dei Tessuti.

Infine, afferisce alla Direzione Generale l'Ufficio Progetti e relazioni internazionali che gestisce le parti organizzative e gestionali dei progetti internazionali del Centro, nonché le relazioni internazionali e gli accordi di cooperazione sanitaria.

Resoconto attività 2014

Con riferimento al settore del trapianto di organi si è proceduto alle seguenti attività:

- avvio delle attività di allocazione degli organi a livello nazionale in base all'art. 8, comma 6 lett. f), l), m) m-ter).
- Formazione e certificazione dei coordinatori ospedalieri alla donazione e del personale di area critica.
- Promozione di Programmi di miglioramento della qualità e sicurezza del sistema trapiantologico.
- Incremento della disponibilità di organi.
- Coordinamento e sorveglianza della Rete nazionale trapianti.
- Promozione della Qualità e sicurezza degli organi e dei donatori.
- Formazione delle professioni sanitarie coinvolte nel processo di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule.
- Promozione della cultura della donazione.
- Promozione e coordinamento dei rapporti con le istituzioni estere di settore.
- Implementazione e sviluppo della qualità e della sicurezza nel settore delle cellule e tessuti.
- Monitorare, controllare e prevenire il rischio nei percorsi di donazione e trapianto, con particolare riferimento al rischio di trasmissione di patologie infettive e neoplastiche.
- Costruire le filiere specifiche per ogni organo; regolamentare l'impiego dei supporti meccanici; identificare le strutture sanitarie autorizzate all'utilizzo di questi dispositivi. Pianificare l'assistenza attraverso piani di hub e spoke.
- Coordinamento trapianti in pazienti HIV. Gestione *follow-up*.

- Promozione del trapianto da vivente come alternativa al donatore cadavere programma aggiuntivo al programma da cadavere.

Con riferimento al settore tessuti e cellule si è proceduto alle seguenti attività:

- Controllo e sorveglianza degli “Istituti delle cellule e dei tessuti”.
- Gestione degli eventi/reazioni avverse gravi per cellule, tessuti e cellule riproduttive. Comunicazioni alla CE.
- Raccolta ed elaborazione periodica dati di donazione, banking e trapianto di tessuti.
- Raccolta dati e verifica flussi di attività *import/export* tessuti, gameti e embrioni.
- Supporto tecnico-organizzativo alla rete dei trapianti Cellule Staminali Emopoietiche (CSE).
- Coordinamento registro nazionale cellule emopoietiche e controlli di qualità dei Laboratori HLA.
- Coordinamento della Commissione CSE.
- Coordinamento in collaborazione con CNS della rete nazionale delle Banche di sangue cordonale (*Italian Cord Blood Network*, ITCBN)
- Rilascio autorizzazioni per trapianti sperimentali. Controllo della sicurezza ed efficacia di trattamenti innovativi.
- Supporto tecnico al Ministero della Salute in tema di trapianto allogenico da non consanguineo.

Con riferimento ai progetti e relazioni internazionali si è proceduto alle seguenti attività:

- è proseguita l’attività di monitoraggio degli accordi in corso, in particolare con Grecia, e Malta per lo scambio di organi e pazienti e si è cercato di portare alla firma definitiva quelli già approvati dal Ministero della Salute (Slovacchia e Serbia). Inoltre, su richiesta dell’attache commerciale all’ambasciata italiana di Algeri, e previo parere dei competenti uffici del Ministero della Salute, si è cercato a svariate riprese di organizzare un incontro a Algeri cui partecipasse anche la Banca degli Occhi di Mestre per valutare la fattibilità di una fornitura di cornee all’Algeria.
- Sono proseguite le attività di *networking* del MEDITERRANEAN TRANSPLANT NETWORK con incontri a Beirut e Roma.
- Nel 2014 sono state organizzate tre riunioni della SOUTH ALLIANCE FOR TRANSPLANT. Le azioni coordinate è stato sviluppato il programma sovranazionale di trapianto di rene da donatore vivente in modalità crossover, attraverso la firma di un accordo interministeriale che consente l’uso gratuito del software spagnolo, e da giugno 2014 è in essere un accordo per gli scambi prioritari di organi pediatrici.
- *FOEDUS Joint Action (Facilitating exchange of organs donated in EU Member States)*. È proseguita l’azione di cui il CNT è promotore, per individuare una metodologia comune per gli scambi di organi sovranazionali. Nel 2014 è stato sviluppato un form comune per gli scambi di organi e sono state individuate strategie condivise di comunicazione nella relazione con il pubblico, riguardo alla donazione di organi in generale e agli scambi tra paesi in particolare.
- *ACCORD (Achieving Comprehensive Coordination in Organ Donation throughout the European Union)*. In questo anno è proseguita l’azione congiunta ACCORD, cofinanziata dall’UE e coordinata dalla Organizzazione nazionale per i trapianti spagnola (ONT). Il CNT, oltre ad occuparsi della dissemination, ha gestito nel 2014 con

successo i gemellaggi con le organizzazioni nazionali della Repubblica Ceca, Malta, Lituania e Cipro.

- È stato implementato il nuovo portale NOTIFY previsto dall'Accordo WHO, che raccoglie la selezione bibliografica consultabile via web da parte di tutti gli esperti del settore, su scala mondiale, per la valutazione dei casi di reazioni ed eventi avversi gravi nel settore delle cellule e tessuti.
- EURO CET128. Si è concluso a ottobre 2014 il tender europeo che ha consentito di realizzare un portale e database dove trasferire tutte le informazioni raccolte dalle Autorità Competenti degli Stati Membri relative alla codifica dei prodotti da tessuti e cellule umani, nonché la lista aggiornata dei *tissue establishments*.
- TWINNING SPAGNA-ITALIA-CROAZIA (*Strengthening the institutional capacity for blood, tissues and cells*). Il gemellaggio, coordinato dalla Fondazione *Transplant Service* dell'*Hospital Clinic* di Barcelona insieme a CNT, ha fornito supporto per il pieno allineamento della legislazione e della organizzazione del sistema sanitario croato riguardo i servizi trasfusionali, il bancaggio di tessuti e cellule e la riproduzione medicalmente assistita. Il CNT ha fornito un *Resident Twinning Advisor* a Zagabria per nove mesi nonché l'*expertise* di alcuni *short term experts*.

Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici

L'Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici (ONDICO) è stato istituito in base alla deliberazione n. 7 del CdA dell'ISS del 26 maggio 2011.

In relazione alla propria missione istituzionale incentrata su "Valutazione e certificazione", "Attività tecnico scientifica" e "Formazione", l'ONDICO opera su varie tematiche di interesse per la salute pubblica, svolgendo attività nell'ambito di:

- Certificazione di dispositivi medici ai sensi della Direttiva 93/42/CEE. La certificazione CE, rilasciata a seguito di valutazioni tecnico-scientifiche, è l'autorizzazione che consente la commercializzazione dei dispositivi medici in tutti i Paesi della UE, essendo l'ISS Organismo Notificato dal Governo Italiano alla CE. Vengono curati gli scambi di informazioni ed esperienze con altri Organismi Notificati così come sollecitato dalla Direttiva e vengono curati i rapporti con le Associazioni di Categoria. Vengono organizzati eventi formativi sul settore dei dispositivi medici.

Il Centro Nazionale ONDICO non svolge attività relativa ai dispositivi impiantabili attivi nè alle valvole cardiache.

- Attività di ricerca nei settori della contraffazione cosmetica, cosmetotessili, cosmetici per animali, assorbenti, e relative pubblicazioni.
- Valutazione di problematiche connesse ai prodotti utilizzati presso centri estetici e centri per la cura del corpo, nonché ai settori di grande rilevanza non ancora oggetto di specifici regolamenti, quali: tatuaggi, piercing, prodotti per innesti sottocutanei.
- Supporto al Ministero della Salute in merito a problematiche riguardanti prodotti quali cosmetici, e dispositivi utilizzati anche nel settore veterinario, integratori alimentari e farmaci in situazioni di border line con i dispositivi medici.
- Formazione interna ed esterna mirata alle strutture sanitarie, alle Università, alle Scuole di Specializzazione e Istituti di formazione.

L'ONDICO è articolato in tre settori:

- Settore I. Organismo Notificato per i dispositivi medici (O.N. 0373)
- Settore II. Unità di Valutazione Cosmetici (UNIVACO)
- Settore III. Prodotti di interesse per la salute pubblica (tatuaggi e *piercing*).

Resoconto attività 2014

Settore I

- Attività connesse agli adempimenti previsti dall'ONDICO come sezione dell'Organismo Notificato e sulle problematiche dei dispositivi medici:
 - Certificazioni di circa 280 aziende di fabbricanti di dispositivi medici preve visite ispettive e dei relativi prodotti a seguito di valutazioni dei fascicoli tecnici (circa 1000-1500). Nel periodo gennaio - dicembre 2014 sono pervenute all'ONDICO 711 nuove richieste di certificazioni CE e sono stati emessi 674 certificazioni CE (attività tariffata) e 146 approvazioni di modifiche (attività tariffata). L'ONDICO ha svolto 148 verifiche ispettive in Italia e all'estero (attività tariffata). Tutte queste attività dell'ONDICO si sono svolte sulla base del sistema di gestione della Qualità. Nel

marzo 2014 la sezione ONDICO è stata ispezionata dagli ispettori del Ministero della Salute che hanno verificato l'intero sistema di Qualità.

- Attività di formazione e aggiornamento di ispettori e valutatori presso strutture Sanitarie, Università, Scuole di formazione ecc.
- Partecipazione a riunioni e commissioni presso il Ministero della Salute (Commissione Pubblicità) ed in ambito Europeo;
- Svolgimento di attività di docenza presso università, società scientifiche e strutture sanitarie.
- Svolgimento di attività di studio nell'ambito delle convenzioni stipulate fra ISS e Ministero della Salute. In particolare, sono proseguite le attività delle 10 convenzioni già in essere nel 2013, anche in collaborazione le università di Milano e Catania.
- Sono stati avviati gli studi su 2 nuove convenzioni stipulate nel 2013.
- Sono state elaborate pubblicazioni scientifiche sui dispositivi medici.
- Nell'ambito di una specifica convenzione ISS/Ministero della Salute è stata svolta una giornata di formazione per operatore di centri estetici.

Settore II

Attività connesse agli adempimenti previsti dal Centro Nazionale ONDICO come unità cosmetica.

Nel 2014 è proseguita l'attività iniziata nel 2013 dei gruppi di ricerca con personale interno ed esterno all'ISS sui settori i quali: contraffazione cosmetica, pubblicità cosmetica, cosmetotessile, prodotti cosmetici per animale, assorbenti igienici.

I risultati sono stati oggetto di pubblicazioni scientifiche, su riviste nazionale ed internazionali, e di materiale divulgativo.

È continuata l'attività di cosmetovigilanza, svolta anche in collaborazione con altre strutture di questo Istituto, nel corso della quale sono state valutate diverse sostanze allergeniche e a potenziale attività allergogena emergente.

Sono stati analizzati assorbenti igienici femminili, le cui valutazione chimiche e microbiologiche saranno oggetto di pubblicazioni. È stato, altresì, elaborato un questionario sulle norme igieniche che darà luogo ad una brochure informativa.

È stato elaborato un questionario sull'uso consapevole del cosmetico rivolto agli studenti per individuare abitudini errate che possono determinare reazioni avverse. In collaborazione con l'Università Cattolica di Roma è stato organizzato il Seminario "Controllo dei prodotti Cosmetici".

È stata svolta attività di studio in collaborazione con l'APPA di Bolzano e l'Università di Camerino, sui cosmetici per animali.

Settore III

- Prodotti di interesse per la salute pubblica: tatuaggi, trucco permanente e piercing.

L'attività di studio e di ricognizione relativamente ai tatuaggi e trucco permanente si è estesa al livello europeo. La designazione di esperto in ambito europeo per la sicurezza dei tatuaggi del responsabile della sezione ha consentito la partecipazione al Meeting del Consumer Safety Network (CSN), Subgroup Tattoos a Bruxelles il 23/6/2014, e al successivo incontro JRC di Ispra l'11/11/2014 in cui, a seguito di un confronto tra le diverse esperienze nazionali si è riscontrato ampio consenso sulla necessità di una regolamentazione europea. È stata creata una rete di ricerca con personale interno ed esterno all'ISS.

Sono stati effettuati approfondimenti sulle attività di tatuaggio e PMU di interesse del MISE e dei citati organismi europei. È stata commissionata un'indagine su: incidenza, età della popolazione tatuata, stili di vita, rischi e loro identificazione. Sulle tematiche

citare, il Centro svolge attività di consulenza su quesiti formulati da ASL e da operatori del settore.

– Formazione.

È stato avviato un programma di formazione volto anche a replicare l'evento formativo per iniziative sul territorio, con la realizzazione di un Corso pilota il 15/5/2014, presso la ASL RME, finalizzato all'organizzazione del primo Corso Nazionale dal titolo Autorizzazione, controllo e vigilanza nell'ambito delle attività di tatuaggio e trucco permanente, destinato a operatori del SSN e di altri enti, che si è svolto in ISS il 19/6/2014.

Il Centro ha partecipato, con docenze, ai seguenti eventi:

- La Donna e il suo seno: per un sorriso senza disagio - Roma International Estetica 2014;
- Privilegiare in sicurezza la qualità di vita del paziente oncologico - Esthetiring Cosmoprof 2014;
- XXXV Congresso Nazionale SIME - Sezione: Tatuaggi: allergie, rischi e legislazione e Sezione: La medicina estetica palliativa - tenutosi a Roma il 23 maggio 2014;
- 4° Corso Nazionale di dermopigmentazione in senologia tenutosi a Treviso presso Az. ULSS 9/LILT a ottobre 2014.

Attività per convenzioni e progetti di ricerca

Si è conclusa la Convenzione ISS/Ministero Salute “Elaborazione di linee guida per la progettazione, lavorazione ed utilizzo di glucometri e auto iniettori di medicinali”. Nella relazione finale, contenente linee di indirizzo a supporto della progettazione, realizzazione ed utilizzo dei dispositivi, sono stati approfonditi aspetti tecnologici e criticità.

Conclusa anche la Convenzione ISS/Ministero Salute “Studio dei rischi connessi alle pratiche di utilizzo dei tatuaggi come dispositivi medici”. La relazione finale è incentrata sulle conoscenze nel settore utili alla formazione del personale coinvolto e all'individuazione di un profilo professionale specifico.

Servizio Biologico e per la gestione della sperimentazione animale

Il Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale (SBGSA) è stato istituito con DL.vo del 20 gennaio del 2003 e comprende nel suo assetto organizzativo due Settori che svolgono attività a carattere multidisciplinare. Queste due strutture svolgono attività tecnico-scientifica autonoma, sia per competenze che per funzioni, ma entrambe hanno nella loro missione la finalità principale di fornire supporto tecnico sia ai Dipartimenti dell'Istituto che ai Ministeri e ad altri Enti richiedenti. Le competenze attribuite, nel vecchio ordinamento dell'ISS, al Servizio Biologico e al Servizio Stabulario sono state quindi mantenute nei loro aspetti più generali ma, nel corso del tempo, l'inserimento di entrambi i Settori in progetti di ricerca più articolati e l'esecuzione di controlli analitici qualificati hanno permesso una più idonea ridefinizione di tutte quelle attività che vengono svolte istituzionalmente dal Servizio. Oggi alcune tra le attività svolte dai due Settori contribuiscono all'attuazione di Progetti Speciali dell'ISS. Di seguito viene descritto sinteticamente il contributo fornito dalle due Strutture alle diverse attività dell'Istituto.

Il Settore Biologico svolge attività analitica di controllo che include i saggi biologici di sicurezza effettuati allo scopo di valutare la sterilità, l'assenza dei pirogeni e l'eventuale presenza di endotossine batteriche nei farmaci e nei dispositivi medici. Collabora con l'AIFA e con il Ministero della Salute fornendo pareri tecnici e ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci, di API e di Farmaci innovativi destinati alla sperimentazione clinica e alle terapie avanzate. Queste ispezioni hanno lo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). Altri compiti istituzionali del Servizio comprendono l'allestimento di colture di microrganismi *wild-type* e geneticamente modificati, sia in scala di laboratorio sia in scala pilota (5l-50l), allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di biomasse e metaboliti di interesse sanitario. Nel campo della microbiologia applicata afferisce, pertanto, il supporto tecnico-scientifico fornito alle linee di ricerca dei Dipartimenti dell'Istituto e le collaborazioni con le Università nazionali. Altre attività istituzionali includono la partecipazione del personale alle Commissioni istituite presso il Ministero della Salute e il Ministero dell'Ambiente per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie e la collaborazione ad eventi formativi organizzati da ISS, AIFA e Ministero della Salute.

Il Settore Sperimentazione Animale, istituzionalizzato a seguito del recepimento della normativa europea sul benessere degli animali da laboratorio, gestisce tutte le problematiche connesse con la sperimentazione animale sia in proiezione interna sia esterna all'Istituto. Costituisce quindi un supporto tecnico-scientifico alle sperimentazioni dell'Istituto e ha peculiari responsabilità di formazione del personale e di controllo del benessere degli animali in sperimentazione. Fornisce pareri al Ministro della Salute sulle procedure sperimentali che avvengono in deroga alla normativa e ha il compito di coordinare le attività finalizzate allo sviluppo di metodiche alternative. Contribuisce notevolmente alla diffusione della cultura del welfare nella comunità scientifica e nel Paese.

Resoconto attività 2014

Si riporta di seguito la descrizione dell'attività per Settore:

Settore I – Servizio Biologico

Nel 2014 il Servizio Biologico ha collaborato all'attività di controllo dell'ISS effettuando saggi analitici, accertamenti ispettivi e partecipando a Commissioni tecniche, così come previsto dal Piano Triennale 2014-2016. In particolare:

- Attività di controllo analitico: per la farmacovigilanza, il *batch-release* e il controllo *post marketing* su territorio nazionale, sono state sottoposte ai saggi biologici di sicurezza su farmaci e dispositivi medici 694 unità di campione. È proseguito il progetto con l'AIFA per il controllo della sterilità e del contenuto in endotossine dei farmaci.
- Attività ispettiva: gli ispettori del Servizio Biologico, su incarico della Presidenza, 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 (18 ispezioni).
- Attività derivante dalla partecipazione a Commissioni interministeriali e Gruppi di lavoro: il personale del settore ha partecipato, in rappresentanza dell'ISS, alle riunioni delle Commissioni e sono stati emessi, collegialmente, 158 pareri autorizzativi per l'impiego e per gli impianti destinati all'uso confinato di MOGM (DL.vo 206/2001);
- inoltre, ha partecipato al Gruppo di lavoro finalizzato alla stesura di linee guida per il contenimento del rischio biologico per gli addetti ai servizi necroscopici ed autoptici, istituito presso il Ministero della Salute.
- Sistema di Assicurazione della Qualità: tutta l'attività di controllo analitico (saggi di sterilità, LAL test e saggio dei pirogeni) è effettuata in compliance con quanto previsto per gli OMCL 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 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 dell'SSN su differenti tematiche (caratterizzazione e controllo dei MTA, sicurezza delle produzioni farmaceutiche in GMP, impiego confinato di MOGM); attività di docenza è stata svolta, in collaborazione con l'SPP dell'ISS, nell'ambito degli obblighi di formazione previsti dal DL.vo 81/2008: titolo X, rischio biologico. Nel corso del 2014 il personale del Servizio Biologico ha partecipato al Twinning Italia/Turchia/Bulgaria: *Quality control Tests for Human Vaccines and Sera* finanziato dall'UE.
- Attività tecnico/impiantistica: nell'impianto pilota del Servizio Biologico sono state allestite colture in batch di alghe per test di tossicità ambientale e sono state effettuate le sterilizzazioni di materiale richiesto dai Laboratori dell'ISS previste dagli accordi con i SAQ dei singoli Dipartimenti/Centri.
- Linee di ricerca in collaborazione con l'Università degli Studi di Tor Vergata: "Correlazione e possibile interdipendenza dei geni implicati nell'*uptake* dello Zn e i geni per la SOD nel ceppo patogeno *Escherichia coli* O157: H7". Lo studio sulla diversa espressione dei 3 geni SOD nel ceppo di E.coli O157: H7 è stato oggetto di stesura di un lavoro scientifico che ha richiesto l'approfondimento di alcuni aspetti individuati in corso di referaggio. Ciò ha comportato l'esecuzione di ulteriori saggi analitici che hanno ampliato il numero di esperimenti da svolgere. Per tale motivo alcuni esperimenti, già programmati per il 2014, sono stati eseguiti in modo preliminare e saranno ultimati nel 2015.

Settore II – Servizio Sperimentazione Animale

- Attività istituzionale: sulla base della nuova normativa sulla sperimentazione animale, il Settore Sperimentazione Animale ha svolto attività di coordinamento degli esperti che valutano le richieste di autorizzazione in deroga alla sperimentazione animale. Nel

corso dell'anno 2014, sono inviate dal Ministero della Salute, Ufficio VI – Benessere Animale, 373 richieste di autorizzazione e pertanto sono stati emessi altrettanti pareri.

- Attività di formazione: il personale laureato del Settore ha svolto attività di formazione sia presso strutture esterne che in Istituto; partecipazioni come docenti presso altre Strutture quali l'Università di Perugia, 9° Corso Scienza degli Animali da Laboratorio (accreditato FELASA) organizzato dal CNR, EBRI e Università di Tor Vergata . Presso l'ISS, il Settore ha organizzato, in collaborazione con l'AORN Cardarelli di Napoli e con l'Università Federico II di Napoli un Corso per personale laureato che opera nel settore della sperimentazione animale (11-12-13 novembre) ed in proiezione interna, un Corso di formazione teorico pratico per il personale ISS che utilizza animali da laboratorio (17 luglio). Inoltre il Settore ha svolto attività di tutoraggio nell'ambito della Scuola di Specializzazione in Scienza degli Animali da laboratorio dell'Università di Napoli.
- Attività di ricerca: il Settore S.A. per le specifiche competenze, da anni, ha in corso collaborazioni tecnico scientifiche con vari gruppi di ricerca dei Dipartimenti (in particolare EOMM e SPVSA) che hanno prodotto una serie di pubblicazioni.

Servizio Informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali

Il Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali (SIDBAE) è un servizio tecnico-scientifico istituito con decreto 20 gennaio 2003 (art. 10) e è strutturato in quattro settori.

Il Servizio svolge molteplici attività di supporto alle strutture di ricerca. Tali attività, nell'ambito delle specifiche competenze, possono essere sintetizzate in progettazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri Nazionali e i Servizi tecnico-scientifici dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere nazionale e internazionale. Inoltre gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispone i collegamenti WAN (*Wide Area Network*, ossia rete di comunicazione geografica). Progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica dell'Istituto (rete in area locale o *Local Area Network* – LAN). Si occupa dello sviluppo e della gestione di: basi dati, applicazioni tecnico-scientifiche e di sistemi informativi gestionali. Progetta, sviluppa e coordina il sito istituzionale dell'Ente e i Progetti ad esso collegati.

Provvede al recupero dell'informazione tecnico-scientifica tramite consultazione in tempo reale di basi di dati bibliografici, banche dati fattuali e altre risorse elettroniche, su richiesta dell'utenza interna e esterna. Fornisce assistenza, consulenza e servizi mirati all'uso del patrimonio informativo della *National Library of Medicine* (NLM) di Bethesda (USA), in qualità di centro di riferimento nazionale per il *Medical Literature Analysis and Retrieval System* (MEDLARS), sistema di basi e banche dati a carattere biomedico prodotte e/o gestite dalla NLM. Offre un servizio di fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite accordi con fornitori esteri.

Provvede all'acquisizione, gestione e catalogazione di monografie e periodici di ambito biomedico-sanitario in formato cartaceo e elettronico; raccoglie e diffonde tutta la documentazione ricevuta dalla WHO in qualità di WHO *Documentation Centre* per l'Italia.

Espleta la redazione e diffusione delle pubblicazioni editate dall'Istituto sia su supporto cartaceo che online (Annali dell'ISS, Notiziario, serie di rapporti tecnici); cura l'immagine istituzionale; realizza materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS.

Contribuisce in modo rilevante all'offerta formativa dell'Istituto, sia attraverso corsi ECM destinati all'utenza esterna sia con specifici corsi e seminari per utenti interni.

Resoconto attività 2014

Nel corso dell'anno 2014 il SIDBAE nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, ha svolto le seguenti attività:

Settore Informatico

Il Settore informatico dell'Istituto ha continuato nel corso del 2014 gli aggiornamenti del sistema di comunicazione e trasmissione della propria rete dati. Tale opera di aggiornamento continuo è essenziale per garantire un servizio in linea con le esigenze che caratterizzano un ente di ricerca come l'Istituto, in particolare per i servizi di bioinformatica. Nel dettaglio, è stata riconfigurata la rete dell'ISS ridisegnando completamente l'infrastruttura di rete virtuale (vLAN), al fine di ottimizzare le prestazioni e la sicurezza delle trasmissioni. È stato effettuato l'*upgrade* della connettività in alta affidabilità con l'esterno a 1 Gb/s.

È stata avviato un progetto per l'aggiornamento della rete WiFi con l'obiettivo di rendere disponibili tutte le funzionalità oggi esistenti garantendo i livelli di sicurezza richiesti dalla normativa vigente e ampliando contestualmente la copertura in modo da aumentare la connettività e il numero di utenze contemporanee, soprattutto nelle aree pubbliche in occasione di convegni, seminari, congressi e incontri di formazione. Tale attività sarà completato entro il primo semestre del 2015.

Nel corso del 2014 per garantire la riservatezza delle informazioni e per ottimizzare l'uso dello storage disponibile e consentire la condivisione di grandi moli di dati è stato progettato e implementato un private *storage cloud* (basato su piattaforma *open source OwnCloud*) per rendere fruibile, anche in mobilità, i dati necessari a portare avanti le attività istituzionali e di ricerca.

Si rileva comunque che andrà prevista un'ulteriore ampliamento di risorse di *storage* in quanto molte attività legate alla ricerca nonché i progetti di dematerializzazione portano ad un continuo incremento della richiesta di memoria in alta affidabilità.

Sempre nel 2014, per consentire la possibilità di elaborare grandi moli di dati, è stata raddoppiata la capacità computazionale del centro di calcolo, con l'acquisizione di *blade server*. Tale ampliamento consentirà anche di aumentare i livelli di servizio degli applicativi attualmente gestiti dal Settore informatico. Questa attività sarà completata nel corso del 2015.

Per quanto riguarda la gestione dei siti WEB, è in corso di studio la possibilità di effettuare un porting su una nuova piattaforma di *Content Management (CMS)* in linea con le soluzioni tecnologiche più diffuse ed aggiornate in modo da poter dare una risposta idonea alle sempre maggiori richieste di siti WEB relativi a progetti di ricerca.

Il software per la gestione di tutte le attività di controllo, valutazione e pareri, a pagamento e non, è divenuto pienamente operativo nel corso del 2014. Tale attività informatica è stata portata avanti con le risorse interne del Settore, così come altre in collaborazione con altre strutture dell'ISS, tra quelli più rilevanti:

- Schede di Sicurezza delle sostanze chimiche (Centro nazionale sostanze chimiche);
- Progetto *Eurocare, Survival of cancer patients in Europe* (Centro nazionale di epidemiologia);
- MEDUSA - MEDicina Utenti SALute in rete (Settore documentazione);
- I-ToP, *Ingredients of Tobacco Products* (Centro nazionale sostanze chimiche);
- Registro asma grave (Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici);
- Registro per il Disturbo da Deficit Attentivo con Iperattività - ADHD (Dipartimento del Farmaco).

Nel corso del 2014, riguardo l'adeguamento tecnologico delle postazioni di lavoro del personale amministrativo e l'esigenza di effettuare la migrazione dal sistema operativo Windows XP (il cui supporto è stato interrotto da Microsoft l'8 aprile 2014) a sistemi operativi più recenti, è stato realizzato un progetto per l'acquisto di 160 nuovi PC e provvedendo alla ricondizionamento dei PC sostituiti, ove possibile, e alla loro redistribuzione.

Il supporto informatico ai dipartimenti (Biologia cellulare, Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici, Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare) ha permesso di realizzare un progetto per la centralizzazione dei sistemi di monitoraggio dei frigoriferi, ottimizzando le risorse e favorendo la raccolta e l'elaborazione dei dati nel rispetto delle procedure previste nei sistemi di qualità adottati.

Sempre nell'ottica della razionalizzazione e ottimizzazione delle risorse è stato dato supporto alle strutture tecnico-scientifiche per la gestione condivisa della strumentazione analitica.

Nel corso del 2014 è stato avviato il progetto per l'aggiornamento della piattaforma *Moodle*, per l'erogazione dei servizi di formazione a distanza, che terminerà nel 2015.

Per quanto riguarda la Bioinformatica si è continuato nelle attività di:

- sviluppo software dedicati alla problematica delle biobanche;
- sviluppo software per il calcolo scientifico;
- manutenzione dell'infrastruttura hardware e software per l'elaborazione parallela, in particolare per gli studi di genetica basati sul sequenziamento del DNA.

Settore Documentazione

Il Settore Documentazione (SD) nel corso del 2014 ha svolto i compiti istituzionali di recupero dell'informazione tecnico-scientifica disponibile online (oltre 500 ricerche bibliografiche) e di fornitura in formato elettronico di documenti non reperibili in Italia (oltre 1.100 articoli ordinati per l'utenza interna ed esterna, attraverso il sistema DOCLINE della NLM di Bethesda, USA).

Ha curato l'aggiornamento del Sistema informativo per la bioetica in linea SIBIL, <http://www.iss.it/sibi/>, aggiungendo oltre 300 nuovi record alla base di dati ed elaborando quotidianamente la rassegna stampa e il calendario di eventi.

Ha proseguito il lavoro di traduzione dei MeSH e il relativo aggiornamento dei dati (1160 voci nel 2014), nonché di revisione, per un totale di 54648 termini tradotti, disponibili sul sito <http://www.iss.it/site/Mesh/>.

Partecipa alle attività dell'EAHIL (*European Association for Health Information and Libraries*) di cui è membro eletto dell'*Executive Board* per il triennio 2013-2016. Ha presieduto e organizzato, insieme alla Biblioteca dell'ISS, la 14a Conferenza EAHIL, Roma, 11-13 giugno 2014, curando, in particolare, il sito Web dedicato, la segreteria scientifica e organizzativa, nonché le procedure amministrative. La conferenza è stato un successo sia dal punto di vista scientifico che da quello finanziario ed ha visto la partecipazione di oltre trecento delegati provenienti da tutto il mondo.

Ha collaborato con il CNMR nell'ambito di varie attività, svolgendo ricerche bibliografiche preliminari alla prima Consensus Conference destinata a produrre "Linee di indirizzo per l'utilizzo della medicina narrativa in ambito clinico-assistenziale, per le malattie rare e cronico-degenerative" e per la realizzazione di linea guida sulla "Diagnosi e monitoraggio della polimiosite, della dermatomiosite e della miosite da corpi inclusi". Ha avviato la ricerca e valutazione di linee guida nell'ambito del progetto "Best practice and knowledge sharing in the clinical management of rare diseases".

Ha partecipato a vari gruppi di lavoro istituzionali, quali: Gruppo di lavoro Cure palliative Pediatriche, Progetto CARE (volto alla stesura del Manuale sulla valutazione della comunicazione in ambito SLA), Gruppo di lavoro sulla contenzione in psichiatria.

Ha collaborato alla realizzazione di revisioni sistematiche della letteratura scientifica su vari argomenti di salute pubblica.

Ha eseguito per conto del CSC numerose ricerche su archivi online specializzati del settore.

In qualità di unità operativa, con il Settore Informatico e Sapienza Università di Roma, del progetto di ricerca "Alfabetizzazione sanitaria ed *empowerment* del paziente attraverso lo sviluppo di un sistema informativo elettronico nel campo della salute", finanziato dal Ministero della Salute, ha catalogato e pubblicato sul portale web dedicato al cittadino e al paziente numerose risorse in ambito sanitario. Insieme al Settore Informatico dell'ISS ha organizzato e svolto il Corso "MEDUSA (MEDicina Utenti SALute in rete) Navigare informati per una partecipazione consapevole" svoltosi presso l'ISS (Roma, 13 novembre) e l'Associazione Calabrese di Epatologia – Onlus (Reggio Calabria, 28 novembre).

Ha svolto attività formativa in corsi ECM.

Ha collaborato con la rete REI (Rete per l'eccellenza dell'italiano istituzionale) <http://ec.europa.eu/dgs/translation/rei/>, fornendo assistenza ai traduttori della UE per la traduzione di terminologia scientifica.

Ha preso parte ad una riunione della *Civil Society Platform on Multilingualism* della Commissione europea (17 ottobre 2014).

Ha presentato relazioni a convegni nazionali e internazionali.

Settore Biblioteca

Nel corso del 2014 la Biblioteca ha svolto le seguenti attività:

- Acquisizione e gestione di 470 periodici in formato cartaceo con registrazione, trattamento e archiviazione di oltre 4.000 fascicoli.
- Acquisizione e gestione di oltre 18.000 periodici in formato elettronico (inclusi titoli open access) e di numerose banche dati documentali con inserimento e verifica dei dati sul catalogo dei periodici elettronici AtoZ. Nel corso dell'anno sono stati scaricati dagli utenti ISS oltre 350.000 articoli full text.
- Gestione dei contratti consortili per l'accesso a banche dati bibliografiche e testuali.
- Gestione dei prestiti per il personale interno dell'istituto (106 prestiti, 299 solleciti).
- Fornitura dei documenti per richieste provenienti dall'esterno (1.807, di cui 561 a pagamento).
- Fornitura dei documenti per richieste interne dei ricercatori dell'istituto (468).
- Assistenza in sede agli utenti di sala per ricerche bibliografiche: 3.077.
- Catalogazione descrittiva e semantica dei volumi monografici pervenuti.
- Aggiornamento del catalogo nazionale cumulativo dei periodici ACNP.
- Collaborazione con il Settore Documentazione per la traduzione del dizionario Mesh e per la base dati di bioetica Sybil.
- Gestione dei siti web della Biblioteca e del Centro Regionale di Documentazione OMS sia in lingua italiana che in lingua inglese.
- Gestione del servizio di reference e assistenza agli utenti.
- Gestione della sala di lettura e dei magazzini librari siti sia nell'edificio principale che nei locali di via Giano Della Bella.
- Organizzazione ed esposizione di materiali del Fondo Rari, in mostre allestite all'interno e all'esterno dell'Istituto.
- Partecipazioni del personale della biblioteca in qualità di relatori a Congressi sia a livello nazionale che internazionale.
- Partecipazione ai “Tavoli tematici per EXPO 2015 – Tavolo Arte e Cultura” Milano Palazzo Affari ai Giureconsulti, 15 dicembre).
- Corso ECM “Le risorse informative biomediche a carattere periodico nel web: percorsi di ricerca” (27-28 ottobre), rivolto a 24 operatori del Servizio Sanitario Nazionale.
- Ciclo di 8 Seminari destinati al personale dell'Istituto per una migliore conoscenza e approfondimento delle risorse informative disponibili.
- Partecipazione al Sistema BIBLIOSAN del Ministero della Salute in qualità di membro effettivo del Comitato di Gestione.
- Sviluppo e gestione del progetto “BIBLIOSAN 2.0”, finanziato dal Ministero della Salute con creazione di un apposito sito web e aggiornamento continuo dei contenuti.

- Organizzazione in collaborazione con il Settore Documentazione della 14° Conferenza Internazionale dell'EAHIL (*European Association for Health and Information Library*) svoltasi a Roma dal 9 al 13 Giugno presso le sedi dell'ISS e della Biblioteca Nazionale Centrale e che ha visto la partecipazione di oltre 100 relatori, 350 convegnisti e 23 tra sponsor ed espositori legati al mondo dell'editoria scientifica.
- Organizzazione del IX Workshop BIBLIOSAN “Aggiornamenti dal mondo Bibliosan:nuovi progetti e funzionalità” (Auditorium Ministero della Salute, 3 dicembre 2014).

Occorre evidenziare come nel corso degli anni la Biblioteca è andata sempre più caratterizzandosi come un erogatore di servizi a distanza, assicurando l'utilizzazione delle risorse elettroniche (oltre 18.000 titoli di periodici, di cui circa la metà a pagamento, e svariate basi dati) sia all'interno dell'istituto che da postazione remota. La gestione dell'acquisto, dell'inserimento a catalogo e del controllo e manutenzione degli accessi a tali risorse ha dato luogo ai seguenti riscontri statistici:

- Articoli scaricati da risorse a pagamento 256.139.
- Numero di interrogazioni su basi dati a pagamento 48.559.
- Accessi al sito web della Biblioteca 56.159 (Biblioteca 25.213; Centro Documentazione OMS 27.361; Rari 3.585; media 154 visite/giorno).

A questi dati vanno aggiunte le consultazioni sulle risorse ad accesso aperto che non sono tuttavia quantificabili in quanto non disponibili sui siti degli editori.

Settore Attività Editoriali

Nel corso del 2014 il Settore Attività Editoriali (SAE) ha espletato le seguenti attività:

- Redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS, su supporto cartaceo e online: Annali dell'Istituto Superiore di Sanità, Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, Rapporti e Congressi ISTISAN, Dispense per la scuola, I beni storico-scientifici, opuscoli informativi e altre pubblicazioni. Per gli Annali, è stato testato un sistema elettronico per la gestione del flusso redazionale dalla presentazione del lavoro alla pubblicazione. Il sistema, *Open Journal System* (OJS), utilizzato da numerose riviste scientifiche internazionali, aumenterà la visibilità della rivista e faciliterà il processo di peer review. Si evidenzia, per gli Annali, un aumento del numero di articoli presentati e, per il Notiziario, l'istituzione di un Comitato scientifico a garanzia dei contenuti pubblicati nella testata e per favorire l'inserimento in PubMed.
- Tutte le testate sono state registrate anche come testate digitali presso il Registro della Stampa del Tribunale di Roma. E' stata riprogettata la copertina dei Rapporti ISTISAN e ISTISAN Congressi. L'insediamento del Commissario, nel mese di luglio 2014, ha comportato un rallentamento nella produzione per l'aggiornamento delle responsabilità editoriali presso l'Ordine dei Giornalisti e il registro della Stampa.
- Gestione del database bibliografico delle pubblicazioni prodotte dai ricercatori ISS, con collegamenti a full-text, ove possibile per motivi di copyright. A novembre 2014 il Commissario dell'ISS ha firmato la Road Map 2014-2018, per promuovere l'adozione di una policy nazionale per il deposito, l'accesso aperto e il riuso dei dati della ricerca. Per l'archivio digitale delle pubblicazioni ISS (DSpace ISS) è stata prevista l'implementazione di una funzione che sincronizzi l'archivio con il database interno delle pubblicazioni, in modo da ottenere l'aggiornamento corrente online dei lavori pubblicati dall'Ente.

- Realizzazione di materiale grafico, fotografico, multimediale e a stampa a supporto delle attività del SAE e delle attività di ricerca e servizio delle diverse strutture ISS.
- Attività di cooperazione internazionale:
 - America Latina. Nell'ambito del Progetto Nazionale Amianto, finanziato dal Ministero della Salute e coordinato dall'ISS, Dipartimento AMPP, il SAE, come parte dell'Unità Operativa ISS del progetto, ha svolto attività di disseminazione scientifica e formazione sulla prevenzione della patologia da amianto nei paesi dove l'uso dell'amianto è ancora consentito, con particolare riferimento all'America Latina.
 - Sono state co-organizzate e realizzate iniziative di formazione e disseminazione in Colombia (Università Nacional/Instituto de Salud Publica- Bogotá, 19-20/02/2014 e 5-7/11/2014), Ecuador (FLACSO - Quito, 24-26/02/2014), e Bolivia (Ministerio de Salud - La Paz, 10-13/11/2014). A Roma, presso l'ISS, il SAE ha collaborato con il Reparto di Epidemiologia Ambientale del Dipartimento AMPP all'organizzazione di un seminario sulla patologia di amianto in Brasile (9/09/2014) per lo sviluppo di collaborazione scientifica con FUNDACENTRO/Brasil.
 - Cooperazione con il Ministero de Salud della Bolivia. Il SAE ha coordinato la realizzazione degli incontri preparatori di Roma, presso l'Ambasciata di Bolivia e presso la Direzione Generale Cooperazione del Ministero degli Esteri, dell'accordo quadro di collaborazione tecnico-scientifica tra l'ISS e il Ministero de Salud della Bolivia, e la stesura del testo italiano/spagnolo dell'Accordo di Collaborazione per lo sviluppo di ricerche di comune interesse, attività di formazione, diffusione in accesso aperto dell'informazione scientifica, rientranti soprattutto nell'area Ambiente e Salute che prenderanno avvio nel 2015.
 - Africa. Partecipazione al progetto CASA (Cohort of African People Starting antiretroviral therapy - an operational research project to improve the quality of care of persons with HIV infection in Ethiopia - coordinato dal Dipartimento del Farmaco dell'ISS), con 3 missioni a Mekelle (Etiopia), incontri a Roma con rappresentanti etiopi e produzione di materiale didattico multimediale in inglese nell'ambito di un piano di formazione in comunicazione scientifica
- Recupero e conservazione degli strumenti e fotografie di interesse storico-scientifico dell'ISS e recupero della memoria orale.
- È stata ultimata la ricognizione, lo studio la ripresa fotografica dei beni di interesse storico artistico dell'ISS nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra l'ISS e il Ministero per i Beni e le Attività Culturali, che sarà oggetto di un volume della serie Beni storico-scientifici dell'ISS. Si è conclusa la stesura della prima bozza di un volume storico che dedicato interamente al Laboratorio di Fisica dell'Istituto.
- È proseguita la scansione delle foto storiche ISS. È stata allestita, in collaborazione con la Biblioteca, una mostra permanente di strumenti scientifici selezionati tra quelli conservati in deposito e disposti in apposite teche di vetro in sala lettura per la fruizione al pubblico. Un opuscolo descrittivo è stato preparato dal Gruppo Strumenti del SAE.
- Promozione dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici con un proprio stand espositivo e la proiezione di video promozionali delle attività ISS: Stati Generali della Sanità (Roma); Giornata europea della donazione degli organi (Roma); 9° Forum Risk Management in Sanità (Arezzo).
- Attività di divulgazione scientifica. Attività rivolte alle scuole in collaborazione con i ricercatori dei Dipartimenti di Tecnologia e Salute, Farmaco e Biblioteca. È stata organizzata la quarta edizione de "I martedì scuola&salute", con una serie di incontri di informazione sul tema della tecnologia al servizio della salute ("Sigaretta elettronica:

- conoscenze scientifiche e disposizioni normative”; “L’innovazione tecnologica e la salute: dai dispositivi medici alle applicazioni per smartphone”; “Twitto, posto, taggo? Suggestimenti per il recupero e la diffusione dell’informazione scientifica in rete”) destinati ai docenti delle scuole secondarie per fornire spunti per un’azione didattica.
- Progetto europeo e-Bug. Il SAE ha proseguito l’attività in collaborazione con il Dipartimento MIPI, con lo scopo di sensibilizzare i giovani studenti sul corretto uso degli antibiotici e sul problema dell’antibiotico resistenza
 - È stata realizzata la Dispensa per la scuola “La Salute nell’Astuccio 2” sui temi dello studio del genoma, radiazioni al servizio della salute, promozione della salute e stili di vita, la sicurezza nelle spiagge, la corretta esecuzione di procedure di tatuaggi e piercing.
 - Partecipazione a DOCSIENT (rete di Università e Enti di Ricerca). L’ISS ha aderito alla rete e ha partecipato all’organizzazione dell’International Scientific Film Festival, IV edizione, tenutosi a Roma (4-13/12/2014) e in particolare ha co-organizzato, insieme al Reparto di Igiene delle Acque Interne del AMPP dell’ISS in collaborazione con ACEA alla “Staffetta dei ricercatori” (Roma, Università Roma TRE, 6/12/2014) e al workshop ISS di divulgazione scientifica “Che ne sappiamo dell’acqua? - Gustiamo l’acqua. È tutto vero quello che ci sembra?”(Roma, Orto Botanico, 9/12/2014).
 - Partecipazione attiva ad eventi e manifestazioni congressuali, in particolare nell’ambito della European Association of Science Editors (EASE) e della *European Association of Health Information and Libraries* (EAHIL), con ruoli di responsabilità nell’organizzazione di diverse attività. Nell’ambito del capitolo italiano dell’EASE il SAE ha proseguito l’indagine sull’attività di produzione scientifica da parte di editori commerciali e associazioni professionali italiani al fine di identificare quantità e qualità delle serie editoriali in ambito biomedico. Il SAE ha collaborato all’organizzazione della 14th EAHIL *Conference Divided we fall, united we inform - Building alliances for a new European cooperation* (Roma 11-13 giugno 2014), ha curato la stesura dell’Abstract Book e preparato numerosi poster presentati al convegno.
 - Progetto BRIF. Il SAE ha partecipato al gruppo di lavoro per l’elaborazione di un sistema di valutazione delle biorisorse, denominato *Bioresource Research Impact Factor* (BRIF), nell’ambito del progetto europeo BBMRI. Il sottogruppo “BRIF and journal editors” ha continuato la sua attività di sensibilizzazione degli editori di riviste scientifiche con l’obiettivo di facilitare la rintracciabilità e citabilità delle biobanche negli articoli scientifici e giungere a una loro standardizzazione. Ha elaborato la linea guida *Developing a guideline to standardize the citation of bioresources in journal articles (CoBRA)*, di prossimo inserimento nel sito del Network EQUATOR (*Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research*), che valida, raccoglie e promuove linee guida nel settore dell’editoria scientifica di interesse biomedico.
 - Il volo di Pegaso”: Organizzazione, in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare, del sesto concorso artistico-letterario pubblicazione del volume contenente gli elaborati presentati al Concorso e l’allestimento di una mostra. La competenza editoriale del SAE è stata richiesta inoltre per la pubblicazione di nuova rivista, *Rare Diseases and Orphan Drugs Journal* (RARE).
 - Collaborazione alla Rete di Eccellenza dell’Italiano Istituzionale (REI), promossa dalla Commissione europea (Dipartimento italiano della DG Traduzione), nell’ambito del Gruppo di lavoro “terminologia medica”.

- Partecipazione ai lavori dell'ESCO *Reference Group* “Healthcare and social work activities”, per la costituzione di una terminologia internazionale delle professioni in ambito sanitario finalizzata a favorire la mobilità dei lavoratori in Europa, sotto l’egida della CE (*DG Employment, Social Affairs and Inclusion e DG Education and Culture*).
- Collaborazione con AICA (Associazione Italiana per l’Informatica ed il Calcolo Automatico) per la realizzazione di un modulo di certificazione ECDL (*European Computer Driving Licence*) e l’organizzazione di attività formativa per gli operatori sanitari, relativamente a informazione e documentazione su supporto elettronico in ambito biomedico. Nel mese di marzo è stato organizzato presso l’Istituto Regina Elena di Roma un corso pilota accreditato ECM che ha coinvolto tutti i componenti del Gruppo di Lavoro ECDL *HealthDoc* e che si è concluso con il rilascio dei diplomi AICA ai partecipanti. Le iniziative formative del Gruppo sono state illustrate in varie occasioni congressuali nel corso del 2014, anche con l’ausilio di un opuscolo in italiano e in inglese. E’ stata inoltre avviata la procedura di accreditamento del modulo presso la Fondazione Europea (ECDL) a seguito della traduzione in inglese del *Syllabus ECDL HealthDoc*.
- Partecipazione alla Conferenza internazionale dedicata al Decennale della Dichiarazione di Messina 2004-2014 e incentrata sui temi più attuali dell’accesso aperto. L’evento ha visto la partecipazione del SAE con una relazione sugli open data in biomedicina che ha riassunto le problematiche legate all’accesso, al deposito e alla condivisione dei dati della ricerca, in relazione alle pratiche e alle aspettative della comunità di ricerca ISS nel quadro di adesione al progetto pilota sugli *Open Data* lanciato nel programma HORIZON 2020.
- Adesione SAE al bando MIUR (scadenza 10 set 2014) con Progetto “Informasalute” in collaborazione con Dipartimenti/Centri/Servizi ISS per attività di *health literacy* sul territorio da coordinare in accordo con istituzioni locali (università, enti locali).
- Partecipazione alla II Conferenza internazionale ECIL *European Conference on Health Information Literacy* presentando le attività di *environmental health information literacy* svolte nell’ambito del Progetto Nazionale Amianto (Dubrovnik, ottobre 2014).

Ufficio per le Relazioni Esterne

L'Ufficio progetta ed organizza attività di formazione e aggiornamento per il personale del Servizio Sanitario Nazionale e di enti ed organi di promozione e tutela della salute che rispondano ai temi prioritari della sanità pubblica e delle azioni collegate, coerentemente con le linee di sviluppo stabilite dal Ministero della Salute. I corsi sono realizzati in collaborazione con Regioni, Università ed istituzioni a carattere scientifico. Vengono, inoltre, promossi scambi scientifici a livello nazionale ed internazionale, spesso in collaborazione con le Agenzie delle Nazioni Unite, organizzando convegni, conferenze, accordi bilaterali di cooperazione e ospitando delegazioni scientifiche o singoli ricercatori. In tutti i settori di intervento vengono svolte ricerche ed elaborate pubblicazioni.

Resoconto attività 2014

Formazione

Le attività dell'anno 2014 sono state caratterizzate dalle seguenti linee d'azione e relative attività.

A seguito della visita di audit condotta dall'Agenas in data 13 giugno 2014, l'ISS ha acquisito lo status di *Provider Standard* a far data dal 27 luglio 2014, per una durata di 48 mesi.

Le attività di formazione dell'anno 2014 sono state accreditate secondo le procedure richieste dal sistema ECM. È stata prodotta una relazione ufficiale di attività qui di seguito riassunta.

Gli eventi ECM (corsi e convegni) dichiarati nel piano formativo 2014 sono stati 20, dei quali ne sono stati effettivamente svolti 14.

Il totale degli eventi ECM, considerando i nuovi eventi aggiuntisi al piano formativo durante l'arco dell'anno 2014, è stato pari a 67 eventi di cui 8 di tipo congressuale. Con il supporto di gestione in qualità dell'URE (Sistema di Gestione della Qualità a norma ISO 9001:2008), nell'anno 2014 i Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato 84 corsi di formazione, con o senza crediti ECM, per un totale di 13.043 partecipanti. Nell'ambito dell'attività convegnistica, nell'anno 2014, sono state organizzate 40 manifestazioni con un'affluenza di circa 3.800 partecipanti.

Si è concluso il progetto CCM "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'ISS costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione con un Convegno finale e la pubblicazione dei risultati con apposito Rapporto Istisan.

È continuata la collaborazione con Ministero della salute in relazione al Work Package 3 sulla valutazione globale della *Joint Action EU SHIPSAN ACT* della CE.

È continuata l'attività di formazione abilitante alla Dirigenza di struttura complessa (DSC) ai sensi del DPR 484/97 per i DSC della Regione Piemonte.

Sono proseguite le collaborazioni in ambito formativo e di ricerca operativa con la Regione Sardegna, la Regione Toscana e con diverse ASL del territorio nazionale.

È proseguita la collaborazione con l'Università Carlo Cattaneo (LIUC) di Varese e con l'Università di Medicina di Firenze e con FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti), nell'ambito del Master di secondo livello in Governo clinico per la Medicina Interna.

È stata consolidata la collaborazione con l'Università di Roma "La Sapienza" per la gestione delle attività di tirocinio e stage.

Rimane in vigore l'accordo di collaborazione in tema di formazione al management sanitario con l'Università degli Studi di Salerno.

Attività di Ricerca

Sono state promosse e condotte attività di ricerca sui sistemi formativi nell'ambito di diversi progetti (valutazione dell'azione formativa, sviluppo di curricula formativi, utilizzo e sviluppo di metodi didattici andragogici soprattutto nell'ambito della formazione manageriale in sanità pubblica e tecnologie FAD ad alta interazione, utilizzo di piattaforma per gestione progetti e attività del servizio) e di organizzazione e funzionamento dei servizi sanitari (disturbo del comportamento alimentare, relazione tra salute e ambiente, implementazione di riforme sanitarie).

Attività Internazionali

Oltre alle attività di studio e scambio di ricercatori, stage e tirocinii proseguiti con i Paesi industrializzati, sono state mantenute le attività di assistenza tecnica organizzativa e/o didattica in vari Paesi in transizione ed in via di sviluppo, partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale per attività relative a collaborazioni internazionali; partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione internazionale e promozione di accordi bilaterali; promozione di una rete internazionale di istituti di ricerca sui disturbi dello spettro autistico.

Progetti Speciali

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

Accordo di collaborazione Italia-USA

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 (*National Institutes of Health*, NIH) 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.

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 2014

A dicembre 2013 è stato rinnovato l'accordo esistente fra il Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS ed il *National Center for Advancing Translational Sciences of the National Institute of Health (NIH, Department of Health and Human Services of the United States of America)*.

L'accordo, siglato per la prima volta il 17 aprile del 2003 e rinnovato il 12 ottobre 2010, ha lo scopo principale di incrementare la collaborazione nel campo delle malattie rare.

In particolare, si intendeva enfatizzare il ruolo chiave nella ricerca sulle malattie rare dei registri di patologia, degli screening neonatali, dei test genetici, dell'impiego delle nuove tecnologie di genomica, della medicina personalizzata e della ricerca traslazionale. Tutti questi strumenti giocano un ruolo fondamentale nei processi mirati ad aumentare le conoscenze su prevenzione, diagnosi e trattamento delle malattie rare.

Si è concordato inoltre di utilizzare alcuni specifici meccanismi a supporto delle finalità sopra descritte, quali:

- Organizzazione conduzione di workshop e corsi congiunti (es. Summer School);
- Organizzazione di specifici corsi di formazione rivolti ai ricercatori sulle malattie rare, rivolti anche a Paesi in via di sviluppo o la cui economia è in una fase di transizione;
- Scambio di informazioni;
- Scambi di materiale;
- Scambio di ricercatori;

- Condivisione di progetti di ricerca e loro risultati (in particolare condivisione di esperienze su progetti Horizon 2020).

Nell'ambito di questo accordo, nel corso del 2014 si è tenuto in Italia presso l'ISS il primo workshop congiunto sulle malattie rare senza diagnosi (*International Conference on Rare and Undiagnosed Diseases*, 29-30 settembre 2014, ISS, Roma). Nel corso di tale incontro, ricercatori provenienti dal NIH e da diversi Paesi europei hanno concordato la creazione di una specifica task force, il cui obiettivo principale è quello di affrontare il problema delle malattie rare la cui diagnosi, ad oggi, risulta ancora sconosciuta.

Oncoproteomica

La proteomica per la diagnosi precoce e la terapia mirata delle neoplasie

Lo studio del proteoma in campioni biologici da pazienti affetti da cancro ha acquistato in questi anni un ruolo sempre più importante nella ricerca oncologica. L'analisi proteomica è oggi possibile grazie a nuove metodiche di spettrometria di massa e all'utilizzo di piattaforme tecnologiche ad alta processività ossia in *high-throughput*. Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche allo studio delle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense diretto dai Proff. Liotta e Petricoin presso la GMU (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS.

In sintesi, il Programma mira ad applicare la proteomica all'oncologia per rispondere alle più urgenti esigenze cliniche: l'identificazione di biomarcatori nel siero per la diagnosi precoce del cancro (sieroproteomica) e lo sviluppo di terapie innovative basate sull'individuazione di farmaci a bersaglio molecolare (fosfoproteomica) per una terapia personalizzata. L'analisi proteomica comparativa dei campioni biologici dei pazienti oncologici rispetto a quelli di soggetti sani ha così aperto la strada all'identificazione di nuovi marcatori precoci di malignità e alla scoperta di nuovi bersagli terapeutici.

Le attività previste dal Programma, operativo dal 2005, hanno incluso la realizzazione di progetti di ricerca congiunti, lo scambio di informazioni e di materiali, la possibilità di formazione offerta a giovani ricercatori italiani, la realizzazione di piattaforme tecnologiche e l'organizzazione congiunta di workshop ed eventi formativi.

A partire dalla sua implementazione, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha previsto la messa a punto di una serie di strumenti operativi che rappresentano la struttura di sostegno necessaria alla realizzazione degli obiettivi del Programma stesso: 1) creazione di una Rete Nazionale di Centri Oncologici localizzati su tutto il territorio nazionale per il reclutamento di pazienti e controlli e la raccolta di campioni biologici (la rete è attualmente costituita da 18 centri); realizzazione e mantenimento di una Biobanca Nazionale di sieri (presso l'Ospedale Maggiore di Milano); 2) creazione e aggiornamento continuo di un database informatizzato per la raccolta dei dati clinici dei pazienti (presso l'ISS); 3) implementazione e mantenimento di Piattaforme tecnologiche di supporto ai Centri oncologici italiani, per il trasferimento di know-how dai laboratori USA al nostro Paese e per effettuare alcune delle suddette analisi proteomiche sui campioni biologici raccolti.

Oltre alla creazione di tali infrastrutture, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha generato negli anni un enorme potenziale in termini di risorse umane altamente specializzate, grazie alla formazione di giovani ricercatori italiani, mediante l'assegnazione di borse di studio per il loro addestramento negli Stati Uniti e il loro futuro inserimento lavorativo (ad oggi sono state finanziate 42 borse di studio ad altrettanti candidati).

Ad oggi, in aggiunta ad una significativa produzione scientifica caratterizzata da decine di pubblicazioni su prestigiose riviste scientifiche e presentazioni a congressi internazionali, l'attuazione del Programma ha portato allo sviluppo 37 brevetti internazionali a titolarità congiunta Italia e USA (per sei dei quali la proprietà intellettuale è stata ceduta ad aziende biotecnologiche), alla creazione di due imprese *spin-off* (*Ceres Nanoscience* e *Theranostics Health*) sulla base delle scoperte ottenute nell'ambito della collaborazione. Inoltre grazie alla creazione di sinergie tra ricercatori di base e investigatori clinici, il Programma ha portato all'avvio di quattro studi clinici.

Resoconto attività 2014

Il Programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare nuove metodiche di analisi proteomica alle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense diretto dai Proff. Liotta e Petricoin presso la George Mason University (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, creata ad hoc per le finalità del Programma, coordinati dall'ISS. La ricerca è attualmente in corso presso i laboratori della George Mason University (GMU) e in Italia presso le infrastrutture (Facility) implementate grazie al supporto del Programma stesso. I campioni biologici raccolti presso i Centri oncologici dislocati su tutto il territorio nazionale sono attualmente stoccati presso la Biobanca localizzata nell'Ospedale Maggiore di Milano. Nel 2014, nell'ambito del Programma Italia-USA di Oncoproteomica, per continuare le analisi proteomiche e portare a termine alcune importanti verifiche, i ricercatori della GMU hanno richiesto al Coordinamento dell'ISS alcuni nuovi specifici gruppi di sieri selezionati e raggruppati per tipo di tumore, stadio clinico, sesso ed età, e gruppi di sieri controllo da soggetti sani, anch'essi raggruppati per numerosità, sesso e fasce di età. I sieri selezionati sono stati quindi spediti in USA tramite corriere internazionale per effettuare le analisi applicando la metodologia delle nanoparticelle sviluppata presso i laboratori della GMU nell'ambito del Progetto di Oncoproteomica ed oggetto di brevetto internazionale. Le analisi di spettrometria di massa dei sieri oncologici pre-trattati con le nanoparticelle hanno portato all'identificazione di alcune decine di potenziali marcatori di patologia (cancro della prostata e cancro della mammella) la cui validazione con altre tecnologie analitiche è attualmente in corso. Un nuovo gruppo di sieri di pazienti affetti da melanoma cutaneo e da altri tumori cutanei (emangioma) è stato anche utilizzato per la validazione in Italia di alcuni biomarcatori identificati in precedenza applicando un'altra tecnologia (TRIDENT) messa a punto nell'ambito del Programma, e mediante tecniche di immunometria multiplex. L'attività del Programma di Oncoproteomica Italia-USA ha prodotto nel 2014 la pubblicazione di numerosi lavori scientifici su riviste internazionali e la messa a punto di nuove procedure diagnostiche il cui potenziale sviluppo a livello industriale è attualmente in fase di verifica.

Archivi sostanze e preparati pericolosi

Presso il CSC viene svolta un'intensa attività nel campo delle sostanze, delle miscele, degli articoli e dei preparati pericolosi. Nell'ambito di tali attività sono stati creati e vengono regolarmente aggiornati, sulla base delle disposizioni vigenti e delle informazioni tecnico-scientifiche disponibili, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Centro che possono essere resi accessibili a utenti selezionati, come i Centri Antiveneni nazionali per l'Archivio Preparati, alle autorità delle Regioni e Province autonome competenti o a tutti i cittadini, quale contributo ad una migliore conoscenza sulle sostanze utilizzate nella produzione

di miscele ed articoli o sostanze presenti in ambiente professionale e/o domestico, in un'ottica di sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili e non confidenziali.

L'Archivio Preparati Pericolosi (APP) 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'APP è una banca dati informatizzata sui preparati pericolosi prevista dall'art.15 del D.L.vo n. 65 del 14 marzo 2003 riguardante la classificazione, l'imballaggio e l'etichettatura dei preparati pericolosi. In base all'art.15 del citato decreto il responsabile dell'immissione sul mercato dei prodotti deve trasmettere all'ISS le informazioni relative ai preparati pericolosi, compresa la composizione chimica, da utilizzare esclusivamente per scopi sanitari in vista di misure preventive o curative e da adottare in caso di emergenza. Il CSC in seno all'ISS è 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.

L'archivio inoltre riceve le dichiarazioni sui detergenti siano essi pericolosi che non pericolosi. L'accesso immediato alla composizione chimica dei preparati pericolosi è finalizzato a garantire tempi di intervento più rapidi in caso di emergenze, quali intossicazione accidentale, e rendere anche più efficaci gli interventi in materia di prevenzione. L'APP contiene informazioni confidenziali ed è accessibile esclusivamente ai Centri Antiveneni che rispondono ai criteri previsti per l'accreditamento da parte del Ministero della Salute.

L'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC), istituito presso l'ISS, è una banca dati che contiene informazioni sulle caratteristiche intrinseche (chimiche, fisiche, tossicologiche ed ecotossicologiche) di sostanze chimiche sulle quali si basa la valutazione del rischio per la salute connesso alla loro presenza nei prodotti, negli articoli vari e nell'ambiente. Questa banca dati fattuale, aggiornata periodicamente, rappresenta per le autorità competenti un punto di riferimento nazionale per la raccolta delle informazioni disponibili sulle sostanze chimiche di maggior rilievo.

La Banca Dati Sostanze Chimiche riporta la classificazione ed etichettatura armonizzate ufficialmente dall'UE per circa 8000 sostanze, con i seguenti dettagli: nome, numeri CAS e CE, limiti di concentrazione specifici, riferimenti alla normativa europea e nazionale più aggiornata. Sono inoltre riportati i nomi e i numeri identificativi 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.

È disponibile inoltre un "CONVERTITORE GHS (*Globally Harmonized System*)" che è stato attivato in collaborazione con l'Associazione Professionale of Chemical Industry (BG RCI) (www.bgrci.de), al fine di realizzare uno strumento di supporto alle aziende per una migliore gestione della transizione al nuovo sistema di classificazione e etichettatura previsto dal regolamento CLP. Tale convertitore consente di stabilire una "nuova" classificazione "GHS-conforme" basata sulla precedente classificazione conforme alla precedenti direttive 67/548/CE/99/45/CE.

La Banca Dati Cancerogeni (BDC) è predisposta e aggiornata dal CSC, con il supporto del Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali e di esperti interni ed esterni all'ISS. La BDC non classifica i cancerogeni ma presenta, in forma sintetica e integrata, le classificazioni e valutazioni di cancerogenicità ufficiali formulate da Organismi competenti a livello internazionale e nazionale quali l'UE, l'*International Agency for Research on Cancer*, l'*US Environmental Protection Agency* e il *National Toxicology Program*. 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. I dati contenuti nella BDC sono utilizzabili

immediatamente e presentati in forma sintetica. Le informazioni la tracciabilità e l'accesso alla fonte originale.

La Banca Dati Bonifiche (BDB) è predisposta e aggiornata dal CSC e dal Reparto Suolo del Dipartimento di AMPP, con il supporto del Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali. La BDB fornisce informazioni non riservate, validate, aggiornate e complete su sostanze di interesse nelle procedure di bonifica di siti contaminati sia regolamentate da disposizioni cogenti che dedotte sulla base di informazioni scientifiche. La BDB include sia le sostanze per le quali è disponibile una concentrazione limite nel suolo, nel sottosuolo e/o nelle acque sotterranee, incluse nel D.L.vo 152/2006, sia sostanze per le quali non è definita una concentrazione limite dal citato decreto, e per le quali l'ISS ha proposto una concentrazione di riferimento. La BDB è una banca relazionale e fattuale e i dati sono accessibili al pubblico.

La Banca Dati Sensibilizzanti (BDS) realizzata e gestita in collaborazione con il CRIVIB e con il Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali e con esperti ISS, di libero accesso 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. La BDS include sostanze classificate come sensibilizzanti dall'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. ACGIH e DFG) o anche in generale sostanze esaminate da istituzioni internazionali sia governative (US NTP) che di settore (ETAD, HERA).

La Banca Dati di Modelli di Schede Dati di Sicurezza di sostanza chimiche (BD_SDS) è predisposta, gestita, aggiornata e distribuita dal CSC con il supporto del Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali 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. 453/2010). I modelli di SDS sono destinati ai redattori di SDS e ai responsabili delle attività di controllo e vengono forniti in formato odt (formato modificabile dall'utente che può modificare e integrare la SDS modello personalizzandola in relazione alla propria realtà aziendale).

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 sono stati elaborati dall'APP un totale di n. 5935 file inerenti le notifiche. Il numero delle aziende registrate a tutt'oggi nell'APP è 3505, il numero degli utenti CAV autorizzati è di 75 (CAV n. 9).

Nel mese di marzo 2014 la banca dati si è dotata di una innovazione nella modalità di notifica da parte dell'utente registrato. Il precedente programma di notifica "ISSFormula" è stato sostituito dalla funzione di editing on-line che permette l'inserimento/modifica delle dichiarazioni direttamente via web. È stata comunque mantenuta la possibilità alle aziende di effettuare i propri invii tramite software personalizzati supportati dalle istruzioni tecniche pubblicate. È stata inoltre implementata l'attività di controllo per i files in ingresso con generazione in automatico di mail di errore. Sono state validate n. 580 nuove ditte e fornite n. 650 risposte a richieste inviate a mezzo e-mail.

È stato effettuato l'aggiornamento delle n. 250 SDS nella banca dati di modelli di schede di sicurezza sul sito dell'ISS nell'ambito del progetto "Incremento e mantenimento della banca dati delle schede di sicurezza" e nella banca dati sono state inserite 40 nuove sostanze.

Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale

Le ricerche nel campo dell'immunologia e delle biotecnologie hanno aperto nuovi orizzonti nel trattamento di pazienti oncologici mediante strategie innovative di vaccinazione antitumorale e di immunoterapia cellulare. L'importanza di promuovere l'immunoterapia clinica sperimentale come disciplina specifica è stata ripetutamente sottolineata in editoriali su prestigiose riviste internazionali, che ne hanno evidenziato le potenzialità di ricaduta sanitaria, suggerendo l'importanza di strategie e iniziative idonee a superare i limiti che attualmente ne ostacolano il pieno sviluppo. In particolare, in un recentissimo editoriale su *Blood* è stata ribadita l'importanza delle strategie di vaccinazione terapeutica con Cellule Dendritiche (*Dendritic Cells*, DC) per il trattamento dei linfomi. In Italia, nonostante i livelli di eccellenza della ricerca di base nel settore dell'immunologia e immunoterapia dei tumori, si è registrato un notevole ritardo nel trasferimento dei risultati della ricerca alla sperimentazione clinica, soprattutto nell'ambito dello sviluppo dei Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA), che rappresentano il frutto delle nuove conoscenze della biologia cellulare e molecolare così come della genomica funzionale, della proteomica e della farmacogenomica. Assistiamo oggi a nuove domande, da parte sia degli istituti di ricerca (Università, CNR) sia degli IRCCS, per la realizzazione di infrastrutture in grado di fornire quei servizi funzionali allo sviluppo e al trasferimento alla clinica di nuovi farmaci personalizzati e di nuove strategie di bioterapia basate sui PMTA. In particolare, lo sviluppo pre-clinico e clinico di biofarmaci e di PMTA presenta esigenze specifiche in termini di identificazione e validazione di adeguati modelli pre-clinici e di metodologie per la valutazione degli aspetti di sicurezza e di qualità dei prodotti. Infatti, i modelli e l'esperienza sviluppati per le piccole molecole non sono applicabili in modo semplice ai PMTA.

Un "collo di bottiglia" importante in questo settore è rappresentato dalla complessità della cornice regolatoria e dei requisiti di produzione dei PMTA. Infatti, come conseguenza dell'emanazione della Direttiva 2001/20/CE e del successivo DL.vo 211/2003, la produzione dei farmaci sperimentali è soggetta alle stesse norme previste per la produzione dei farmaci immessi in commercio, che deve essere effettuata in conformità alle GMP, anche in base alla Direttiva 2003/94/CE e al DL 219/2006 che ne recepisce le indicazioni. Le GMP costituiscono la linea guida che descrive gli aspetti qualitativi minimi necessari per la produzione, il controllo e il rilascio di un prodotto farmaceutico. Questo implica che la produzione dei farmaci sperimentali venga effettuata in laboratori a contaminazione controllata di qualità farmaceutica, con conseguente aumento dei costi di produzione e, soprattutto, da parte di personale specificamente addestrato al rispetto delle GMP. Partendo dalla valutazione dell'importanza di creare un centro pubblico di riferimento, in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il nostro gruppo ha portato avanti il progetto di costruzione e attivazione dell'"officina farmaceutica" FaBioCell. Al termine di un complesso percorso di sviluppo e convalida delle metodiche di produzione e controllo qualità FaBioCell ha ottenuto dall'AIFA l'autorizzazione alla produzione di "prodotti per terapia cellulare" il 22/2/2011. Il progetto è stato animato da una filosofia di promozione della ricerca traslazionale e clinica nel settore delle nuove terapie cellulari e è scaturito dalla ventennale esperienza e dalle prospettive di ricerca, nel settore dell'immunoterapia dei tumori, del gruppo coordinato dal direttore del Dipartimento EOMM. Il gruppo ha, infatti, contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. In particolare, la lunga esperienza di ricerca

sull'interferone (IFN) ha portato allo sviluppo di un originale protocollo di generazione di cellule dendritiche denominate IFN-DC. In esperimenti pre-clinici è stato dimostrato che le IFN-DC sono particolarmente potenti nell'avviare la risposta immunitaria specifica grazie alla loro particolare abilità nel catturare gli antigeni e nel processarli in modo da renderli visibili al sistema immunitario. È stato quindi ideato un protocollo clinico basato sulla somministrazione intratumorale delle IFN-DC in pazienti precedentemente trattati con chemioterapici. La morte delle cellule tumorali, indotta dal chemioterapico, è assimilabile all'apoptosi e è spesso accompagnata da una serie di cambiamenti nella membrana cellulare e dal rilascio di molecole solubili capaci di attivare le cellule dendritiche e il sistema immunitario. Le IFN-DC inoculate *in situ* acquisiscono il materiale derivato dalla morte cellulare, tra cui i corpi apoptotici e i complessi molecolari tumore-derivati, risultando così in grado di presentare peptidi antigenici nel contesto delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e mediare l'attivazione della risposta cellulare T, stimolando la generazione di cellule CD8 tumore-specifiche.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 è stato completato il follow up del primo trial clinico svolto con le IFN-DC *IFN-Dendritic cell-based immunotherapy in association with chemotherapy in advanced cancer patients*, condotto in collaborazione con l'Istituto Dermatologico dell'Immacolata e Ospedale Sant'Andrea, Università Sapienza di Roma. I risultati dello studio sono stati raccolti in un articolo attualmente in corso di stampa.

È stata inoltre completata la raccolta dei dati necessari per la preparazione della documentazione da sottoporre alla Commissione per l'ammissibilità alle sperimentazioni cliniche di Fase I di due protocolli clinici sperimentali:

- *Phase I protocol of adoptive immunotherapy with enriched and expanded autologous natural killer (NK) cells for patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia (ALL) in complete hematologic remission (CHR) but with persistent minimal residual disease (MRD) ≥60 years or not eligible for other post-CHR treatment modalities* (collaborazione con Università Sapienza di Roma);
- *IFN-DC-based immunotherapy in combination with Rituximab in indolent non-Hodgkin lymphoma patients: a phase I clinical trial (NLH-IFNDC-2)* (collaborazione con Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma).

Entrambi i protocolli sono stati approvati dalla Commissione e dai Comitati Etici dei centri clinici presso cui i pazienti devono essere arruolati e sottoposti alla terapia con i farmaci cellulari prodotti presso FaBioCell.

Nell'ambito dello studio condotto in collaborazione con l'ematologia dell'Ospedale Sant'Andrea è iniziato l'arruolamento ed il trattamento dei pazienti nel mese di novembre 2014.

È, inoltre, proseguito l'impegno pluriennale del gruppo nella promozione di attività di *networking* nel campo della medicina traslazionale, sia in campo nazionale che internazionale. In particolare il Direttore del Dipartimento EOMM ha coordinato nell'ambito di EATRIS la piattaforma europea per i PMTA e coordina una rete italiana per PMTA (RIMTA), che riunisce istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale con competenze di spicco nell'ambito della medicina rigenerativa e delle terapie geniche e cellulari.

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 *European Clinical Research Infrastructures Network* (ECRIN) è una rete di istituzioni italiane d'eccellenza nel campo della ricerca clinica coordinata dall'ISS e rappresenta l'unità nazionale del network europeo.

L'infrastruttura ECRIN, nata come progetto di ricerca europeo finanziato nel VI e VII Programma Quadro, si propone di sostenere progetti di ricerca clinica multinazionale, soprattutto di natura accademica, fornendo attività di informazione, consulenza e servizi specificatamente dedicati.

ECRIN intende operare come un sistema di facilitazione della ricerca clinica europea, che sia in grado di coprire ogni area della sperimentazione (dall'oncologia alle malattie cardiovascolari, alla neurologia, alle malattie infettive) e di assicurare i requisiti di qualità e competenza essenziali alla realizzazione di studi clinici complessi, favorendo la cooperazione internazionale e il progresso delle conoscenze scientifiche.

Il supporto di ECRIN allo svolgimento di un *trial* clinico si articola in un set di informazioni e consulenze, forniti in fase di progettazione dello studio, e in servizi dedicati, durante la fase vera e propria di sperimentazione (e che comprendono la sottomissione alle autorità competenti ed ai comitati etici, il monitoraggio dello studio, il reporting degli eventi avversi, *data management*, etc).

Il supporto fornito da ECRIN è rivolto a studi multinazionali e, quindi, è particolarmente importante la partecipazione dei paesi europei.

ECRIN si è articolato in un progetto europeo FP7, *ECRIN-Preparatory Phase*, in cui sono 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, ancora in corso, *ECRIN-Integrating Activity*, in cui i paesi coinvolti sono 23. I paesi partecipano principalmente con reti nazionali di centri clinici o con istituzioni direttamente o indirettamente coinvolte nella sperimentazione clinica. Tutte le istituzioni o nodi nazionali sono connessi al coordinamento europeo (che ha sede in Francia presso l'*Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale*, INSERM) attraverso gli *European Correspondents*, figure chiave nella trasmissione delle informazioni e nella organizzazione delle attività dei partner nazionali. La rete nazionale è formata da Centri di Ricerca Clinica (*Clinical Research Centres*, CRC) e Unità di Sperimentazione Clinica (*Clinical Trial Units*, CTU), universitari e ospedalieri, organizzati in network e coordinati da istituzioni sanitarie pubbliche.

Nel luglio 2010, il Ministro della Salute ha dato mandato all'ISS di organizzare e coordinare il nodo italiano, anche in vista della procedura avviata da ECRIN per acquisire lo status di consorzio europeo di ricerca (*European Research Infrastructures Consortium*, ERIC).

Il 29 novembre 2013, la Commissione Europea ha formalizzato la nascita del consorzio ECRIN-ERIC, a cui aderiscono, nel ruolo di membri fondatori, Italia, Germania, Portogallo, Spagna, e Francia come coordinatore. A questi paesi, di recente si sono aggiunti la Repubblica Ceca, l'Ungheria e la Turchia.

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 della regolamentazione 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 2014

Le attività del 2014 si sono svolte in diversi ambiti che riguardano la partecipazione italiana al consorzio europeo, il coinvolgimento nel progetto FP7 *ECRIN-Integrating Activity* e la realizzazione della rete italiana di CRC e CTU prevista dalla partecipazione ad ECRIN-ERIC.

Sul versante europeo, a seguito dell'acquisizione dello status di ECRIN-ERIC, a dicembre 2013 è stato pubblicato sulla gazzetta ufficiale europea lo statuto del consorzio europeo, firmato per l'Italia dall'ISS nel ruolo di rappresentante governativo. Sono divenuti attivi gli organi di governance previsti da tale statuto: l'*Assembly of Members*, composta dai rappresentanti governativi, e il *Network Committee*, con i rappresentanti scientifici dei paesi Membri. Entrambi i rappresentanti per l'Italia sono dell'ISS. Tali organi hanno elaborato nel corso di teleconferenze e face-to-face meeting, documenti, relativi alle attività a livello europeo: il *Framework Agreement*, le *Internal Rules of Procedures* e il *Workplan and budget 2015*.

Nel 2014 è stato individuato presso l'ISS il nuovo *European Correspondent* per l'Italia, che rappresenta un ruolo chiave nelle attività di ECRIN-ERIC.

Il progetto FP7 *ECRIN-Integrating Activity* ha proseguito le sue attività tra cui la call prevista nel WP7 lanciata per supportare ed estendere a livello multinazionale sei progetti clinici nelle aree di Malattie Rare, Dispositivi Medici e Nutrizione. Nel corso del 2014 sono stati selezionati otto studi multinazionali di cui cinque sono in fase iniziale.

Per quanto riguarda la rete italiana dell'infrastruttura di ricerca europea, ItaCRIN, è stato aggiornato il sito web (www.itacrin.it) con le attività europee e nazionali. Per individuare istituzioni di ricerca idonee ad entrare a far parte della futura rete di servizi per la sperimentazione clinica si è proceduto con ricerche su web, per contattarle e invitarle a compilare il questionario online predisposto dall'infrastruttura europea per la costituzione delle reti nazionali. A tal riguardo, il 4 giugno 2014 si è tenuto presso l'ISS un meeting che ha riunito le istituzioni summenzionate e ha permesso di illustrare obiettivi dell'infrastruttura italiana in via di formazione e di fornire spunti di collaborazione.

Alcune delle strutture che hanno compilato il questionario sono state raggiunte attraverso site-visits volte ad approfondire la conoscenza delle competenze e dei servizi di cui le strutture italiane dispongono: la fondazione GIMEMA e l'Ospedale San Raffaele di Milano.

L'European Correspondent è stato coinvolto nella presentazione di progetti europei per le call di Horizon 2020, in cui si prevede il supporto di ECRIN-ERIC e, in particolare, della rete italiana. Un progetto è stato approvato e la Fondazione GIMEMA effettuerà i servizi necessari per la parte che si svolgerà in Italia.

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 importante 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".

Infine, i DD.L.vi 211/2003, 200/2007 e DPR 430/2001 hanno indicato l'ISS come l'Autorità Competente per l'autorizzazione di tutte le sperimentazioni cliniche di Fase I da condursi sul territorio nazionale.

Per l'espletamento di tale adempimento, presso l'ISS è stata istituita la Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I. La Commissione, a sua volta, si avvale di esperti appartenenti ai vari dipartimenti dell'ISS per la valutazione degli aspetti di qualità, non clinica e clinica.

A partire dal 2012, l'assetto normativo relativo alla sperimentazione clinica è radicalmente cambiato. Il DL 13 settembre 2012, infatti, convertito nella legge n. 189 dell'8 novembre 2012, ha stabilito che "le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuiscono dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211, all'ISS sono trasferite all'AIFA". Di fatto, tuttavia, per il momento il ruolo tecnico-scientifico dell'ISS nella valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I è rimasto invariato, in quanto in attesa del DM che dovrà stabilire le modalità del trasferimento di competenze "l'ISS, raccordandosi con l'AIFA, svolge le competenze ad esso già attribuite, secondo le modalità previste dalle disposizioni previgenti". Ai fini della stesura di tale DM, nel corso del 2014 si sono svolti alcuni incontri tra rappresentanti dell'ISS e dell'AIFA presso il Ministero della Salute.

Importanza della sperimentazione di fase I

La possibilità di sperimentare i nuovi farmaci nelle fasi precoci di sviluppo rappresenta 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'ISS 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.

L'ISS ritiene che la promozione della sperimentazione di fase I rimanga parte integrante della propria mission, e per tale ragione la segreteria scientifica e amministrativa stanno collaborando molto attivamente con AIFA per fare sì che il trasferimento di competenze non determini ritardi e/o inefficienze in un processo ormai rodato e ben funzionante.

Resoconto attività 2014

La Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, entrata in carica il 21 ottobre 2011, ha continuato ad operare fino al 4 dicembre 2014 (incluso il periodo di prorogatio). Nel corso dell'anno si sono svolte 11 riunioni (una al mese con l'esclusione di agosto).

Complessivamente nell'arco dell'anno sono state ricevute 68 domande di autorizzazione e 244 richieste di emendamenti sostanziali a protocolli già autorizzati.

Il tempo medio effettivo di valutazione delle domande si è mantenuto ai livelli dell'anno passato (circa 35 giorni). In considerazione dei tempi di istruttoria previsti dalla normativa (30, 60 o 90 giorni a seconda della tipologia dei prodotti e/o delle indicazioni terapeutiche proposte), si può affermare che gli attuali tempi di valutazione sono del tutto adeguati.

Il programma di audizioni *pre-submission* ha continuato a richiamare un notevole interesse fra i ricercatori delle istituzioni pubbliche e private. Tale programma dovrebbe essere ulteriormente potenziato, prevedendo anche l'utilizzo di teleconferenze con proponenti sia italiani che stranieri.

Il carico di lavoro ha impegnato notevolmente la segreteria tecnico-scientifica, che nel corso del 2014 si è avvalsa del supporto (a tempo parziale) di cinque unità di personale (un dirigente di ricerca, un dirigente tecnologo, due primi ricercatori e un ricercatore), mentre la segreteria amministrativa si è avvalsa del lavoro, sempre a tempo parziale, di tre unità di personale. Con l'eccezione di un primo ricercatore appartenente al Dipartimento di BCN, tutto il suddetto personale appartiene al Dipartimento del Farmaco. Nel dicembre 2014 è stata nominata la nuova Commissione e l'organizzazione della segreteria è stata modificata di conseguenza (nomina di un nuovo segretario e sostituzione del segretario precedente, attualmente membro interno della Commissione stessa, con un nuovo primo ricercatore del Dipartimento Farmaco).

Banca di campioni biologici

È oggi ampiamente riconosciuto che la ricerca epidemiologica delle malattie cronico-degenerative necessita di informazioni sui fattori di rischio ambientali e comportamentali relativi a un considerevole numero di soggetti, di dati clinici e di campioni biologici. La disponibilità di campioni biologici permette di analizzare biomarcatori di suscettibilità e biomarcatori di esposizione anche in tempi successivi all'esame delle coorti in studio quando si sviluppa la malattia, permettendo una definizione appropriata dei profili di rischio individuali e l'individuazione dei soggetti verso cui indirizzare in modo prioritario diagnosi precoce e/o interventi di riduzione del rischio. Gli studi epidemiologici richiedono l'arruolamento e l'esame di un elevato numero di soggetti su cui vanno raccolte numerose informazioni (demografiche, cliniche, biologiche) per produrre stime attendibili dei vari indicatori. 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 varie patologie multifattoriali (incluse le interazioni gene-ambiente) sia per il potenziale di conoscenza epidemiologica e eziopatogenetica necessaria per la pianificazione di programmi di prevenzione.

Negli anni '80 gli studi di coorte sulle malattie cardiovascolari condotti nell'ambito del Progetto CUORE avevano portato a collezionare siero di campioni 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 '90 ha messo le basi per le procedure di stoccaggio dei campioni biologici in azoto liquido.

Altri gruppi di ricerca del CNESPS hanno avviato importanti raccolte di materiale biologico proveniente da studi epidemiologici di popolazione. È stata quindi creata nel 2005 nel CNESPS dell'ISS una banca per la raccolta e la crioconservazione dei campioni biologici.

La stazione criogenica è composta da cinque contenitori di azoto liquido, di cui due contengono campioni biologici immersi in azoto liquido (temperatura di -196°C) e tre contengono campioni biologici in vapori di azoto liquido (temperatura di -132°C). Sono disponibili sei freezer a -80°C che contengono campioni di siero, plasma e *buffy coat* in *ependorf*, contenute in scatolette, impilate in cestelli; nei freezer a -80°C sono inoltre contenuti i campioni di urine delle 24h per lunga conservazione. In quattro freezer a -30°C sono contenuti i campioni di DNA estratti nell'ambito dello studio caso-controllo annidato nella coorte longitudinale del Progetto CUORE campioni di siero di studi di popolazione generale.

I freezer a -80°C sono collegati con l'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 parcellizzazione dei diversi materiali biologici (siero, plasma, emazie impacchettate, *buffy coat*) in più aliquote di minimo volume in *paillettes* permette di utilizzare i materiali biologici per differenti analisi in diversi laboratori o in tempi differenti, evitandone lo spreco al momento dello scongelamento.

La processazione dei campioni avviene adottando materiali resistenti alle basse temperature, metodologie semplici, altamente standardizzate, adatte ad un uso multi potenziale del materiale; il sistema di stoccaggio è affidato ad una macchina con tubi di aspirazione e iniezione, capaci di immettere in ogni *paillette* 0,5 mL di materiale biologico e di chiudere le *paillettes* a caldo da entrambi i lati, in condizioni di contatto minimo con l'esterno; le *paillettes* sono etichettate per il riconoscimento con un codice a barre e con un manicotto di colore diverso a seconda del tipo di campione biologico conservato. Sono raggruppate in 12 visotubi di differenti colori contenuti in bicchieri (*globelet*) stipati in canister. Il materiale così suddiviso viene immerso in azoto liquido.

Campioni di siero, plasma, *buffy coat*, ed emezie impacchettate sono conservate in *ependorf* da 2 ml a -80°C .

Campioni di urine delle 24 ore vengono stoccate in tubi da 10 mL, conservati in scatole che permettono la mappatura e conservate in freezer a -80°C .

La saliva viene conservata a temperatura ambiente finché non viene processata per estrarre il DNA genomico. Le aliquote di DNA sono conservate a -80°C .

I frammenti di cordone ombelicale sono posti in crioprovette e congelati nel più breve tempo possibile senza alcun processamento a -80°C .

Aliquote di DNA estratto dal *buffy coat* sono conservate in freezer a -24°C .

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. Essendo l'archivio informatizzato è possibile appaiare le informazioni della banca biologica con quelle della banca dati epidemiologici.

La numerazione e la mappatura del materiale biologico è archiviata attraverso un software che permette il riconoscimento e il ritrovamento del materiale conservato. Essendo l'archivio informatizzato è possibile appaiare le informazioni della banca biologica con quelle della banca dati epidemiologici.

Al momento attuale afferiscono alla biobanca i campioni biologici di diversi studi epidemiologici longitudinali, coordinati dai diversi reparti del CNESP:

- Progetto CUORE, coordinato dal reparto "Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari", 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 campo delle malattie cronico-degenerative, in particolare cardio-cerebrovascolari, valutare la stima del rischio cardiovascolare della popolazione italiana, ricercare nuovi fattori di rischio e valutare lo stato di salute della popolazione italiana; si tratta di campioni biologici appartenenti a 25.000 individui raccolti dal 1987 al 2012;

- Progetto IPREA e il Progetto DEMENZE, coordinati dal reparto “Salute delle popolazioni”, il cui obiettivo comune è quello di valutare i disturbi cognitivi nella popolazione italiana e di valutare l’associazione fra fattori di rischio e declino cognitivo con campioni biologici appartenenti a 2.900 individui.
- Registro Nazionale Gemelli, coordinato dal reparto “Epidemiologia Genetica”, il cui obiettivo è quello di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell’eziopatogenesi di malattie multifattoriali o comunque, più generalmente, nell’espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici attraverso l’osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, con campioni biologici appartenenti a 2000 gemelli (DNA da saliva, N gemelli=1550; buffy coat, siero e plasma, N gemelli=450).
- Progetto ESEN, coordinato dal reparto “Malattie infettive”, il cui obiettivo è quello di valutare l’immunità verso le malattie prevenibili da vaccino di un campione rappresentativo della popolazione italiana: si tratta di campioni di siero di 3.500 individui.
- Progetto PICCOLI + , coordinato dal reparto “Epidemiologia Genetica”, il cui obiettivo è costituire una coorte di circa 3.000 nati, con relativa raccolta di campioni biologici del neonato e della madre, da seguire prospettivamente fino a quattro anni di età. Attualmente sono già stati raccolti campioni su 2.800 piccoli e 2.800 madri e disponiamo di informazioni su esposizioni in gravidanza, durante il periodo di follow-up. Vengono monitorati outcome di salute pediatrici e campioni biologici di sangue, siero, plasma, frammenti di cordone ombelicale, spot ematici su carta bibula.

Al dicembre 2014 nella biobanca CNESPS erano conservati i campioni biologici di circa 40.000 individui.

I campioni raccolti dai differenti studi sono tutti identificati con appropriati codici alfa numerici atti a distinguere sia il codice del paziente sia la tipologia del campione biologico conservato (*pellet*, siero, plasma citrato, plasma estratto da campione con EDTA, urina, saliva) nel rispetto della *privacy*. I campioni vengono prelevati, manipolati e congelati entro poche ore dal prelievo. Le procedure di raccolta, di stoccaggio e di invio di materiale biologico (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine, saliva) vengono eseguite seguendo metodologie standard riconosciute e impiegate a livello internazionale.

La documentazione sulle differenti procedure adottate in laboratorio per la preparazione del campione è facilmente reperibile negli archivi del CNESPS.

Attualmente il controllo della stazione criogenica è affidato ad una ditta esterna, la BIOREP e quotidianamente effettuato anche da personale del CNESPS.

La banca dei campioni biologici del CNESPS fa parte dello *hub* italiano delle biobanche di popolazione, progetto del Centro per il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute; 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. La biobanca del CNESPS 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 2014

Si è provveduto al mantenimento e alla manutenzione della banca biologica.

Nel 2014 il progetto Piccoli+ ha arruolato 650 mamme con i rispettivi bambini e la banca biologica si è arricchita di ulteriori 15.600 campioni biologici.

Nell'ambito del Progetto MENO-SALE-PIU'-SALUTE nel 2014 sono stati stoccati in freezer a -80°C 200 campioni di urine raccolte nelle 24 ore di popolazione generale residente a Bergamo.

Attualmente la banca biologica consta di circa 300.000 aliquote di campioni biologici.

Bioinformatica: messa a punto e sviluppo di software e sistemi, ottimizzazione delle risorse hardware utilizzate nella ricerca e di tool per l'analisi in particolar modo nell'ambito del sequenziamento del DNA, analisi delle immagini, data mining.

La tecnica del sequenziamento del Dna ha profondamente cambiato la natura della ricerca medica e biomedica e rappresenta il metodo d'elezione per l'identificazione di variazioni di sequenza del DNA. In ISS sono presenti sequenziatori di varie tipologie per i quali è essenziale avere a disposizione un'infrastruttura informatica opportuna che ne supporti le molteplici attività: infrastruttura di conservazione dei dati, velocità di trasferimento, basi dati per la memorizzazione, software per l'analisi, strumenti di ricerca, ecc.

Prosegue l'attività di calcolo scientifico finalizzata alla modellazione del software per la valutazione del dosaggio al fine di definire i piani di trattamento. L'attività si attua attraverso la simulazione di utilizzo di macchine per la radioterapia in modo da programmazione del trattamento, riducendo sostanzialmente il tempo d'irradiazione e nel contempo accrescerne l'accuratezza..

Resoconto attività 2014

È stata potenziata l'infrastruttura attraverso l'implementazione e ottimizzazione dei nodi computazionali destinati principalmente all'utilizzo nel calcolo parallelo. Attraverso l'implementazione del cloud storage si è cercato di dare un supporto alla conservazione delle grandi moli di dati che vengono prodotti. Per velocizzare il trasferimento dati è stata aumentata la connessione verso l'esterno a 1 Gb nonché rinnovato il centro stella e ridisegnate le vlan sulla rete interna.

Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e 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 2014

Durante il 2014 abbiamo continuato la caratterizzazione in topi transgenici umanizzati del ceppo italiano di BASE e il ceppo associato ad un caso di MCJ sporadica caratterizzato da spiccata amiotrofia.

Abbiamo inoltre portato avanti lo studio di un caso italiano atipico, caratterizzato dalla ridotta glicosilazione della proteina prionica patologica e da una inusuale deposizione granulare, intraneuronale e intrassonale della PrP patologica. Questi dati, confrontati con i dati di trasmissione disponibili, hanno permesso di dimostrare la assoluta novità di questo ceppo infettante di MCJ e la sua diversità rispetto a quelli sinora descritti.

Controllo dei dispositivi medici

I DM, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono ad una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse dipendenti dall'utilizzo sul paziente e dalla destinazione d'uso data dal fabbricante. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita, quindi, di un'attenta attività di controllo sia per valutarne preventivamente la sicurezza e l'efficacia, sia per evitare o valutare possibili effetti avversi durante l'utilizzo dopo l'immissione sul mercato.

L'ISS, nell'ambito del Dipartimento TES, svolge costantemente un'impegnativa attività di controllo, sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici, che comporta la preparazione e la gestione di esperti per la valutazione sia dei siti di produzione ai fini della garanzia di qualità sia dei prodotti ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee.

Resoconto attività 2014

L'attività svolta, che ha come oggetto i DM e in particolare i DM impiantabili critici, ha riguardato:

- prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di DM. Nel corso del 2014 sono stati emessi 35 certificati di tipo e 158 certificati dei sistemi di assicurazione di qualità che attestano la rispondenza dei prodotti ai requisiti essenziali previsti dall'allegato I delle direttive Europee 90/385/CEE , 93/42/CEE e 2007/47/CEE;
- valutazione dei rischi connessi con l'uso dei DM. Tale attività è stata essenzialmente di consulenza (pareri, risposte a interrogazioni parlamentari/question time ecc.) verso il Ministero della Salute, il CSS, le regioni e in generale tutti gli organismi dell'SSN. Nel corso del 2014 sono stati emessi 16 pareri;
- controllo sui DM prelevati dal NAS sul territorio nazionale. Su richiesta del Ministero della Salute, viene svolta attività di verifica della rispondenza alle norme e/o ai requisiti essenziali di DM prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi ad hoc. Nel corso del 2014 sono state evase due pratiche NAS.
- attività di supporto al rilascio del marchio CE sui DM. Questa attività prevede ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte produttrici di DM e attività di elaborazione normativa in ambito comunitario. Nel corso del 2014 sono state effettuate quattro ispezioni ai sistemi di qualità delle ditte mediamente della durata di tre giorni ciascuna. Per quanto riguarda l'attività di elaborazione normativa, sono stati svolti tre incontri presso il Comitato Elettrotecnico Italiano (CEI) di Milano della durata di un giorno e un incontro per il Comité Européen de Normalisation Electrotechnique (CENELEC);
- attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei DM nell'ambito di due accordi di collaborazione stipulati con il Ministero della Salute. In tali accordi è stata effettuata un'attività di formazione per alcune unità di personale. Tale formazione è propedeutica all'effettuazione di ispezioni di verifica sui DM ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee 90/385/CEE 93/42/CEE e 47/2007/CEE. Tali ispezioni sono state condotte presso i fabbricanti, i mandatari e i distributori di DM presenti sul territorio italiano. Nel corso del 2014 sono state effettuate 32 ispezioni.

Coordinamento della rete di epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei Paesi dell'area del Mediterraneo (Sud Europa, Balcani, Medio Oriente e Nord Africa): la rete EPISOUTH

I paesi del Mediterraneo, pur non facendo parte di un'unica organizzazione economica e politica, hanno un ecosistema condiviso e problemi sanitari simili.

È per questo che progetti regionali implementati attraverso l'istituzione di reti di istituzioni e professionisti hanno un maggiore impatto quando si considerano priorità e necessità regionali. Le reti tra Paesi permettono la condivisione della sorveglianza e del controllo, elementi di partenza per il progressivo contenimento della diffusione di un evento, attraverso una risposta rapida, armonica e trans frontiera. Il consolidamento di reti permette sia l'individuazione di referenti appropriati sia il rafforzamento della fiducia tra i partner coinvolti che consente e facilita lo scambio di informazioni spesso considerate sensibili.

La rete di Istituti di Sanità Pubblica e Ministeri della Salute istituita nel Bacino del Mediterraneo e coordinata dall'ISS ha concluso le attività del Progetto Europeo *EpiSouth Plus* nel Gennaio 2014, ma si è ritenuto utile e opportuno avviare il Progetto Europeo

MediLabSecure con l'obiettivo di rafforzare la sorveglianza delle malattie emergenti virali (virus respiratori e arbovirus) attraverso attività di *capacity building* e la formazione di esperti di salute pubblica nei tre settori della virologia umana, animale e entomologia medica nelle regioni del Mediterraneo e del Mar Nero (19 paesi non-UE: Albania, Algeria, Armenia, Bosnia-Erzegovina, Egitto, Georgia, Giordania, Kosovo, Libano, Libia, Moldova, Montenegro, Marocco, Palestina, Serbia, "The former Yugoslav Republic of Macedonia-FYROM", Tunisia, Turchia, Ucraina). Nell'ambito del Progetto *MediLabSecure*, l'ISS è leader del *Work Package 5* (sanità pubblica). Le attività di sanità pubblica rafforzeranno il consorzio dei laboratori investigando e migliorando, ove possibile, i metodi standard di sorveglianza nei confronti di sorveglianza integrata, la valutazione dei rischi e l'individuazione precoce dei casi.

L'armonizzazione dei metodi di sorveglianza epidemiologica nei tre settori della virologia umana, animale e entomologia medica faciliterà lo scambio di dati e la gestione dei dati, che in ultima analisi, potrà migliorare la prevenzione e il controllo.

Il Progetto *MedPremier* (co-finanziato dal Ministero della Salute italiano) si affianca e supporta il Progetto *MediLabSecure*, con il duplice obiettivo di:

- promuovere lo scambio di "buone pratiche" per la creazione di una integrazione funzionale della sorveglianza nella regione atte a rafforzare l'identificazione precoce e la diagnosi di potenziali agenti patogeni emergenti e ri-emergenti nel bacino del Mediterraneo.
- promuovere lo scambio di "buone pratiche" e esperienze consolidate tra i Paesi coinvolti nella Rete EpiSouth per la prevenzione e il monitoraggio di potenziali minacce epidemiche anche nel quadro di emergenze migratorie complesse.

Resoconto attività 2014

I principali risultati conseguiti nell'ambito dei sopramenzionati progetti sono:

- *EpiSouth Plus*
 - Finalizzazione di tre documenti strategici con gli studi, le lezioni apprese, le linee guida e i *tool* sviluppati durante i quattro anni di progetto;
 - Partecipazione a Conferenze della CE atte a divulgare le strategie poste in essere con *EpiSouth*.
- *MediLabSecure*
 - Partecipazione alle attività della leadership atte a identificare i laboratori di virologia umana, animale e entomologia medica da coinvolgere nelle attività progettuali.
 - Valutazione preliminare dei livelli di integrazione della sorveglianza dei settori (virologia umana, animale e entomologia medica) coinvolti nel progetto e il sistema nazionale di sorveglianza (SNS) per le arbovirus.
 - Ricerca bibliografica per identificare buone pratiche di sorveglianza integrata e identificare indicatore/criteri per definire "integrata" una sorveglianza (istituzioni/laboratori coinvolti, flussi informativi, tempistica, interoperabilità dei sistemi coinvolti ecc.).
- *MedPremier*
 - Avvio di una indagine (tramite questionario on-line) atte a identificare procedure e pratiche per lo screening delle malattie infettive nei migranti in entrata nei Paesi del Mediterraneo e Mar Nero.

EU Joint Action: Health Examination Survey

La *Joint Action* è una azione congiunta, lanciata dalla CE, rivolta a raggiungere obiettivi comuni di particolare rilievo in salute pubblica, caratterizzata dalla identificazione e dal sostegno da parte dei Ministeri della Salute dei paesi membri di gruppi di lavoro e di esperti nel settore di interesse. Per valutare l'andamento delle malattie cronico-degenerative e le azioni comuni rivolte a contrastarle, è necessario disporre di dati confrontabili, rappresentativi degli stati membri, periodicamente raccolti con metodologie standardizzate. A tutt'oggi, nonostante la grande massa di indicatori routinari disponibili, sono molto scarsi quelli confrontabili e validati, a causa delle diverse procedure e metodologie applicate nella loro raccolta. Per questo motivo è stata lanciata la *Joint Action* per la HES per valutare lo stato di salute della popolazione generale, sull'esempio della NHANES, indagine periodica condotta negli USA. L'applicazione di metodologie comuni e standardizzate con il controllo di qualità europeo per la raccolta di informazioni e l'esame diretto di campioni di popolazione rappresentativi della popolazione dei vari paesi costituisce la modalità più appropriata per sviluppare un sistema di sorveglianza e di prevenzione delle malattie cronico-degenerative.

Obiettivo della HES/OEC 2008-2012 è quello di partecipare alla *Joint Action* attraverso:

- la raccolta di informazioni e la misurazione di determinanti della salute su un campione casuale di residenti rappresentativo della popolazione generale, inclusivo di uomini e donne di età 25-79 anni, seguendo metodologie standardizzate raccomandate negli studi europei Feasibility European Health Examination Survey (FEHES) e European Health Examination Survey (EHES);
- la descrizione delle caratteristiche individuali riconosciute come fattori di rischio e delle abitudini di vita (alimentazione - consumo dei vari nutrienti, in particolare di sale, alcool e grassi saturi - e attività fisica) nei diversi livelli socio-economici;
- la valutazione della prevalenza di condizioni a rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemie, sovrappeso e obesità, diabete, abitudine al fumo di sigaretta);
- 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;
- il monitoraggio, attraverso la misurazione di alcuni indicatori come la eliminazione di sodio e potassio nelle urine delle 24 ore, di campagne nazionali rivolte al miglioramento dei fattori di rischio, ad esempio valutare se 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, adeguata per la realizzazione degli obiettivi previsti, è stata di 9.107 persone di età compresa fra 25 e 79 anni. Tale numerosità è stata raggiunta attraverso l'arruolamento di 23 campioni, almeno uno per regione (tre regioni, Piemonte, Veneto e Lombardia, hanno fornito, data la numerosità della popolazione da esaminare, due campioni in due comuni diversi). È stato arruolato un campione di 220 persone ogni milione e mezzo di abitanti, 25 persone per decade di età e sesso, 10 per l'ultimo quinquennio; ciò ha permesso di ottenere una numerosità sufficiente per valutare l'andamento nel tempo e identificare eventuali cambiamenti della distribuzione dei fattori di rischio, delle condizioni a rischio e delle malattie cronico-degenerative rispetto al precedente esame condotto nell'ambito dell'OEC nel 1998-2002.

Il Progetto è stato approvato dal comitato etico dell'ISS nel marzo 2008 e nel novembre 2009 e viene condotto in collaborazione con l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) - Fondazione per il tuo Cuore (*Heart Care Foundation*, HCF). Le procedure e le metodologie adottate nella esecuzione degli esami e nella raccolta dei dati sono

state testate nella fase pilota e approvate dal centro di coordinamento europeo presso il THL di Helsinki.

Tra il 2008 e il 2012 è stata condotta l'indagine sul campo che ha compreso l'esecuzione di misure antropometriche (peso, altezza, circonferenza vita, circonferenza fianchi); la rilevazione della pressione arteriosa (tre misurazioni consecutive prima del prelievo di sangue, al braccio destro, in posizione seduta, con sfigmomanometro a mercurio); il prelievo di sangue venoso per la determinazione dell'emocromo, della glicemia a digiuno e dell'assetto lipidico; la raccolta di informazioni su abitudini e stili di vita attraverso questionari: il questionario alimentare EPIC autosomministrato basato su frequenza di consumo e alimenti, un questionario sulla attività fisica e sulla abitudine al fumo inclusa l'esposizione al fumo passivo, un questionario per valutare la performance fisica (ADL-IADL); gli esami strumentali sono stati l'elettrocardiogramma (letto in Codice Minnesota da personale specializzato del CNESPS), la spirometria, la densitometria ossea, la valutazione del monossido di carbonio; nelle persone di età superiore ai 65 anni è stato somministrato il questionario per la valutazione della capacità cognitiva (MMSE di Folstein); le analisi ematochimiche per la valutazione dell'assetto lipidico sono state eseguite centralmente, presso il Laboratorio di Epidemiologia Genetica e Ambientale dell'Università Cattolica di Campobasso collegato con il THL finlandese e il CDC di Atlanta per il controllo di qualità delle determinazioni lipidiche. È stata inoltre effettuata la raccolta delle urine delle 24 ore per la valutazione della escrezione urinaria di sodio (indicatore del consumo di sale nell'alimentazione) e potassio (indicatore del consumo di frutta e verdura) presso l'Università Federico II di Napoli. Per ogni persona sono conservati campioni biologici (siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate, urine 24h) nella biobanca del CNESPS. È stato realizzato un software per la estrazione del campione, un software per la raccolta informatica delle caratteristiche individuali, inclusivo di programma per il controllo di qualità dei dati raccolti, di elaborazione dei risultati da consegnare alla persona esaminata, di archiviazione dei dati e di archiviazione dei campioni biologici conservati a bassa temperatura. I dati raccolti sono disponibili sul sito web del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it)

Il progetto è studio progettuale previsto nel Piano Statistico Nazionale.

Resoconto attività 2014

È proseguita l'elaborazione dei dati raccolti che si protrarrà per i prossimi tre anni. I dati già analizzati sono disponibili nel sito www.cuore.iss.it, nella sezioni fattori di rischio e indicatori di malattia-prevalenza e sono disponibili per regione, per macroaree, per l'Italia nel suo complesso e per gruppi di popolazione: anziani, donne in menopausa e migranti.

È stato analizzato l'andamento dei principali fattori di rischio e di alcune abitudini e stili di vita tra la prima indagine dell'OEC 1998-2002 e l'OEC/HES 2008-2012. Tra le variabili, sono state analizzate in dettaglio la pressione arteriosa e la prevalenza di ipertensione arteriosa (inclusa la proporzione dei soggetti trattati adeguatamente e di coloro che non sapevano di essere ipertesi), l'assetto lipidico e la prevalenza di ipercolesterolemia (inclusa la proporzione dei trattati e di coloro che non conoscevano la loro condizione di rischio), la glicemia e la prevalenza di diabete (inclusa la proporzione dei trattati e di coloro che non sapevano di avere il diabete), l'indice di massa corporea, la prevalenza di sovrappeso e obesità, della adiposità addominale, dell'abitudine al fumo, dell'inattività fisica.

I risultati relativi a tali confronti, effettuati per genere, sono presentati per la popolazione generale e per le donne in menopausa e sono raccolti, unitamente ai dati relativi agli anziani (75-79 anni) e ai migranti esaminati per la prima volta nell'indagine 2008-12, nel Terzo Atlante delle Malattie Cardiovascolari edito nel Supplemento del Giornale Italiano di Cardiologia e presentati nel simposio congiunto ANMCO/ISS tenutosi al convegno annuale dell'ANMCO.

Il nodo nazionale di Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI) e la rete italiana delle biobanche

Le biorisorse (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 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 enormi potenzialità di conoscenza racchiuse nei milioni di campioni conservati sono notevolmente 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 dai tempi eccessivamente lunghi. È necessaria una azione di coordinamento e organizzazione dei patrimoni esistenti ed un generale miglioramento della qualità che punti a creare un sistema di eccellenza per la raccolta e la utilizzazione dei campioni.

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'UE vuole rispondere alle esigenze in materia di innovazione, crescita e occupazione. Tra le infrastrutture di ricerca europee afferenti alle Scienze della Vita, la *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure* (BBMRI) ha lo scopo di creare una rete europea delle reti nazionali delle biobanche di patologia e di popolazione.

La missione del consorzio europeo BBMRI-ERIC (*European Research Infrastructure Consortium*) 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 e della solidarietà umana per fini scientifici di ricerca, che è alla base della "cessione" del proprio campione biologico ai fini di ricerca scientifica.

Il processo di integrazione delle biobanche italiane in una rete nazionale che offre accesso a campioni, dati e servizi complementari alle attività di biobanking, offre nuove opportunità alla comunità scientifica, poiché le reti di biobanche di ricerca che operano in qualità sono ritenute partner strategici dalle piccole e medie imprese (PMI) e dall'industria internazionale. La rete di biobanche permetterà un accesso facilitato alle risorse biologiche, alle banche dati associate e alla fruizione dei servizi di alta qualità dell'infrastruttura e la disponibilità di personale con formazione ad hoc nelle attività correlate al *biobanking*.

Durante le fasi preparatorie della costituzione dell'ERIC, la partecipazione italiana alla costituenda BBMRI-ERIC è stata garantita dall'ISS, che ha rappresentato il Paese nelle fasi preparatorie del progetto di infrastruttura

In ambito europeo, a novembre 2013 è avvenuta l'acquisizione formale da parte di BBMRI dello status legale ERIC e dal 3 Dicembre 2013 BBMRI-ERIC è ufficialmente operativa, con sede istituzionale a Graz (Austria).

La partecipazione italiana è stata siglata dall'ISS, su delega congiunta del Ministero della Salute e del MIUR. I due Ministeri hanno inoltre delineato la governance di BBMRI.it tramite le nomine del Dr. Luca Sangiorgi in qualità di Rappresentante Governativo nell'Assemblea dei

Membri e della Prof.ssa Marialuisa Lavitrano quale Coordinatore del Nodo nazionale e Membro del *Management Committee*. È stato inoltre istituito il Comitato di BBMRI.it ed il Segretariato Tecnico, con sede presso l'ISS.

Al fine di svolgere al meglio le attività del nodo BBMRI.it, il Coordinatore del nodo ha inoltre istituito il Comitato di Redazione Sito Web, per la creazione del sito del nodo nazionale, e la Commissione Valutazione Biobanche, destinata principalmente alla valutazione dei questionari delle biobanche italiane precedentemente censite. Per la descrizione dettagliata dell'Organigramma di BBMRI.it si può consultare il sito del Nodo nazionale (www.bbmri.it).

Resoconto attività 2014

BBMRI.it, al momento, raccoglie l'interesse di 18 Università, quattro Istituti del CNR, 23 IRCCS, 40 Ospedali, otto associazioni di pazienti, per un totale di circa 80 biobanche, Centri di risorse biologiche e collezioni appartenenti a reti tematiche e regionali, nazionali ed europee. Il 2014 è stato il primo anno di operatività di BBMRI-ERIC ed i membri fondatori, insieme ai Paesi osservatori, hanno contribuito a sostenere l'infrastruttura.

In ambito nazionale, nel 2014 il Comitato di BBMRI.it, in collaborazione anche con numerose competenze nazionali del settore, ha svolto numerose attività volte alla implementazione della struttura e funzioni del nodo nazionale.

Nella prima metà del 2014, il Comitato di Redazione Sito Web, in collaborazione con il Segretariato Tecnico, ha implementato la nuova versione del sito del nodo italiano www.bbmri.it. I contenuti del sito precedente sono stati aggiornati ed adattati al nuovo sito e dopo la revisione e approvazione del Comitato di Redazione e del Comitato nazionale, tradotti in inglese dal segretariato e pubblicati sul sito co-gestito con il CNR.

In concomitanza con l'implementazione del sito di BBMRI Italia, il nodo italiano ha lavorato e posto in essere un percorso di valutazione delle biobanche nazionali, al fine della loro partecipazione nella rete di BBMRI.it.

In particolare, le biobanche precedentemente censite attraverso un questionario nel corso del 2013 sono state invitate a compilare una scheda di autovalutazione on-line presente nel sito web. Più di 80 biobanche e collezioni lo hanno compilato e le risposte sono state valutate dalla commissione preposta, sulla base dei requisiti per la partecipazione a BBMRI-ERIC. Tali requisiti, che definiscono, per esempio, i principi per le politiche di accesso ai campioni, la protezione dei dati, il consenso informato, i requisiti infrastrutturali ed al sistema qualità, sono definiti nel documento di BBMRI-ERIC definito *partner charter*. Sulla base di tale valutazione, si è proceduto alla creazione sul sito di BBMRI.it di una pagina web per ciascuna biobanca appartenente alla rete, in cui è possibile integrare le informazioni già presenti (estrapolate dalle schede di autovalutazione), tradurre in inglese i testi e arricchire la pagina con documenti, informazioni e link utili per la qualificazione della biobanca e dei suoi servizi.

Nel 2014, BBMRI.it ha inoltre posto la base per l'attivazione di tre *Common Services* e dei relativi *information desks*:

- *Common Service* Qualità, per il monitoraggio della qualità delle biobanche e l'armonizzazione delle SOP;
- *Common Service* IT, per la gestione informatica dell'infrastruttura;
- *Common service* ELSI, per le questioni etiche e legali.

Il nodo BBMRI.it ha inoltre partecipato nel corso del 2014 a diversi meeting specifici per il *biobanking* (ESBB 2014 *Annual Conference*, Leipzig, Germania; *HandsOn: Biobanks* (HOBB) 2014, Helsinki, Finlandia), presentando dei poster sull'attività svolta e contribuendo a promuovere e a divulgare l'organizzazione e i servizi implementati dal nodo italiano.

Durante il 2014, l'Italia ha dato un contributo sostanziale anche alle attività di BBMRI-ERIC, partecipando attivamente a tutte le riunioni dei vari organi di governance (*Management Committee, Finance Committee e Steering Committee*) della infrastruttura. I rappresentanti nazionali e i membri del comitato di BBMRI.it hanno inoltre contribuito con le loro competenze al lavoro volto alla definizione del *work plan*, definizione dei *working groups*, revisione e approvazione del *Partner charter*, e degli *Expert centers* anche mediante la partecipazione a numerosi incontri di lavoro e workshop che si sono svolti nell'ambito di BBMRI-ERIC. Nel corso del 2014, l'Italia ha inoltre partecipato alla costituzione del *Common Service ELSI (Ethical, Legal, Social Issues)* la cui operatività è prevista per l'inizio del 2015. L'Italia è uno dei quattro nodi coordinatori di tutta l'attività ELSI che sarà gestita da BBMRI-ERIC (Università Milano-Bicocca).

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. Obiettivo del progetto EATRIS è la creazione di una Infrastruttura di Ricerca (IR) 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 alla sperimentazione 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, 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.

La IATRIS è basata su una strategia inclusiva verso tutte le realtà nazionali in grado di fornire servizi con valore aggiunto per IATRIS stessa. In particolare il settore dei Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA) è emerso come quello nel quale il Paese può offrire alla comunità scientifica nazionale e internazionale servizi specifici per lo sviluppo di questi prodotti, per i quali esiste la necessità della definizione, nel rispetto della normativa europea vigente, di parametri e modelli per lo sviluppo, la caratterizzazione dal punto di vista del profilo di tossicità/sicurezza/efficacia, e il controllo di qualità pre-clinico. L'ISS, nell'ambito di IATRIS ed EATRIS, rappresenta l'elemento di risposta nazionale ed europea a tale esigenza grazie anche al ruolo cruciale che ricopre sia per le competenze in ambito regolatorio e scientifico, sia per la dotazione di laboratori GMP (good manufacturing practice) per la produzione e controllo di qualità di PMTA (officina farmaceutica FaBioCell). L'ISS intende svolgere tale ruolo in azione sinergica e complementare con le altre istituzioni che sul territorio nazionale verranno identificate come valore aggiunto per la IATRIS nel settore dei PMTA.

Relativamente alle attività di coordinamento della partecipazione nazionale ad EATRIS, l'ISS ha intrapreso le azioni, in rapporto anche agli sviluppi di EATRIS, volte a identificare le strutture italiane interessate e necessarie per lo sviluppo delle varie piattaforme di prodotto presenti in EATRIS, al fine di rendere la partecipazione delle istituzioni nazionali il più rappresentativa possibile. Sono state potenziate, attraverso il reclutamento di nuovi centri e la ricognizione di nuove infrastrutture e competenze, le piattaforme dei PMTA, delle *Small Molecules*, dei *Tracers* e dei Biomarcatori, mentre è stata creata la piattaforma dei Vaccini, per la quale il nostro paese non aveva ancora dato il suo contributo. Lo staff dell'ISS, composto da ricercatori esperti nelle varie piattaforme, ha coordinato il lavoro di raccordo con EATRIS per quanto riguarda la compilazione di questionari inviati dal *Coordination & Support (C&S)* a tutti i centri che hanno espresso per il nostro paese l'interesse a contribuire con specifiche attività di servizio all'infrastruttura europea. I questionari sono stati in parte finalizzati. I dati inclusi nei questionari sono confluiti in un database di EATRIS, per ciò che riguarda le risorse disponibili per servizi dedicati alla medicina traslazionale in settori specifici. Alcuni di questi centri erano già presenti nella rete nazionale, mentre altri centri sono di nuova acquisizione.

Sono state svolte inoltre attività editoriali per la produzione di opuscoli informativi sulle tre IR e i rispettivi nodi nazionali e sulla *Cell Factory* dell'ISS FaBioCell.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 sono state svolte le attività di coordinamento in relazione alle richieste del C&S di EATRIS: aggiornamento database, partecipazione a meeting di piattaforma e ai meeting del *Board of the Governors*, draft di brochure.

I rappresentanti del Coordinamento del nodo nazionale hanno partecipato ai seguenti meeting organizzati da EATRIS:

- Meeting di Piattaforma:
 - *Imaging & tracing*: 28 maggio, Amsterdam
 - Vaccini: 16 giugno 2014, Amsterdam
 - ATMP: 8 ottobre 2014, Roma (Organizzato dalla Segreteria Tecnico Scientifica della Rete Italiana IATRIS)
 - *Small Molecules*: 7 novembre 2014, Barcellona
 - *Biomarkers*: 26-27 novembre 2014, Amsterdam
- Meeting del Board of National Directors:
 - 2 Aprile 2014, Amsterdam (Elezione del *Chair of Board of National Directors*)

- 11-12 Novembre 2014; Joint Meeting (Board of National Directors, Product platform Chairs e Board of Governors)

Il 3 dicembre 2014 è stato organizzato presso l'ISS il meeting dal titolo *The European Research Infrastructures in Biomedical Sciences: Translating Discoveries into Innovation and Health Promotion*. È stato prodotto un opuscolo informativo della infrastruttura EATRIS.

Per ciò che riguarda il fronte nazionale, nel corso del 2014, è stata formalizzata la Rete IATRIS attraverso la sottoscrizione dell' "Accordo Quadro per il Coordinamento delle Istituzioni italiane partecipanti al progetto europeo EATRIS" da parte di 21 istituzioni. Tale Accordo definisce gli obiettivi, i compiti e la governance della Rete. In particolare quest'ultima è costituita da due organi principali: l'Assemblea dei Partecipanti e il Comitato Scientifico. È stato nominato il coordinatore della Rete e istituito un segretariato tecnico scientifico. È stato redatto e approvato il Regolamento Attuativo della Rete IATRIS, documento a supporto dell'Accordo Quadro, e il Regolamento concernente l'Ammissione ed Esclusione di Partecipanti. Durante il 2014 sono state svolte 2 riunioni dell'Assemblea dei Partecipanti e 2 riunioni del Comitato Scientifico. Sono state create cinque *task force* relative ai prodotti: *Small Molecules*, PMTA, *Imaging*, Biomarcatori e Vaccini. È stato istituito un gruppo di esperti in IP e TT, allo scopo di agevolare le parti nella tutela della proprietà intellettuale e nell'orientamento verso il mondo imprenditoriale.

È stato elaborato e distribuito tra i partecipanti una bozza di questionario per l'inserimento di dati e informazioni da parte dei centri partecipanti, allo scopo di costruire un database della Rete. Tale database sarà il punto di partenza sia per la definizione dell'offerta in termini di servizi ed expertise, sia per valutare la potenzialità della Rete in termini di progettualità.

Il segretariato tecnico scientifico, sotto la responsabilità del coordinatore, ha svolto attività di implementazione e aggiornamento del sito web (www.iatris.it). In particolare è attivo un *front door* per assistenza e consulenza sugli aspetti regolatori ed etici riguardanti aspetti critici della ricerca traslazionale e gli studi clinici, gestito dall'ISS, un punto informativo bandi di ricerca, e un focal point su TT e IP.

L'ISS ha condotto attività di servizio per alcuni progetti pilota nazionali, lanciati nel 2011 da IATRIS, mediante la produzione di alcuni farmaci cellulari (cellule NK espanse *in vitro* e cellule dendritiche) presso l'Officina Farmaceutica FaBioCell dell'ISS stesso.

Il sistema di sorveglianza PASSI

La Sorveglianza "Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia" (Passi) 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 della 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 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 CNESPS dell'ISS il compito di progettare e sperimentare un sistema di sorveglianza per il monitoraggio dei progressi verso gli obiettivi dei Piani Sanitari Nazionali e regionali e per la valutazione del PNP, 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 sesso 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 un totale di circa 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 internet in un database nazionale, cui hanno accesso i coordinatori aziendali e regionali, secondo un approccio gerarchico ognuno per i dati di propria competenza. Tramite strumenti di analisi standard dei dati, rilasciati a livello centrale, ciascuna regione o ASL partecipante è in grado di ricavare gli indicatori previsti. Entro il secondo trimestre di ogni anno sono disponibili ad ASL e Regioni i dati e strumenti di analisi relativi all'anno di rilevazione precedente. Il database nazionale fornisce inoltre in automatico alcuni indicatori di monitoraggio di qualità dei dati e di processo del sistema.

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). Per la gestione dei dati, il rilascio degli strumenti di analisi e monitoraggio, la comunicazione tra responsabili e la diffusione dei risultati al cittadino ci si avvale di una piattaforma web, ad accesso riservato ai soli operatori della sorveglianza, e di un website dedicato, aperto a tutti.

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 i sistemi di condivisione via web di dati e risultati ma anche attraverso le occasioni di confronto diretto organizzate 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 eventuali modifiche o moduli aggiuntivi ai questionari esistenti rispondenti alle esigenze locali, affinché siano operativi nell'anno successivo di rilevazione.

Tarato quindi sui bisogni locali, utile ai fini della programmazione regionale e aziendale e verifica delle performance raggiunte e della eventuale adozione di misure correttive agli interventi già adottati, il sistema si è mostrato flessibile e adattabile a rispondere a esigenze generali o locali, anche in situazioni di emergenza (stagione 2009-2010 pandemia di influenza A/H1N1 2009-2010, Terremoto Aquila 2009).

Resoconto attività 2014

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; ad oggi, prima della chiusura definitiva del dataset, risultano riversate nel database nazionale oltre 36.000, in linea con l'obiettivo di inizio anno. Si mantiene alta l'estensione della sorveglianza, nel 2014 è garantita la copertura regionale per tutte le Regioni (unica eccezione la Lombardia che sin dall'avvio aderisce con 4 su 12 Asl). Nel 2014 hanno partecipato complessivamente 137 su 147, coinvolgendo circa 1.000 operatori. Alto resta il numero di ASL che partecipa con campioni rappresentativi a livello aziendale.

Importante è stato il lavoro di revisione del questionario 2015 che, da una parte si è alleggerito di alcune domande che avevano esaurito il loro potenziale informativo, dall'altra si è arricchito di nuove domande per sostenere il nuovo PNP 2014-2018, come il consumo di sale e di sale iodato e per monitorare i cambiamenti dei consumi del tabacco in rapporto all'evolversi del mercato, è stata infatti aggiornata la sezione sul consumo di tabacco con una nuova domanda sul consumo di trinciati.

Monitoraggio. Nel primo trimestre 2014 sono stati realizzati e rilasciati a tutte le Regioni/PA i radar con i principali indicatori di monitoraggio sulla raccolta dati 2013. 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 nel migliorare le performance complessive delle ASL. Nel 2014 gli indicatori di performance a livello nazionale sono molto buoni, comparati a indagini simili; ad oggi il tasso di risposta è del 88%, quello di rifiuto del 9%. Anche la qualità dei dati è ottima: un'analisi dei dati sulle mancate risposte e risposte parziali rileva che meno dell'1% è tale e analisi di coerenza interna confermano l'ottima qualità dei dati.

Network

Formazione. Sono stati organizzati tre workshop accreditati ECM (nove ECM per evento), rivolti ai Coordinatori/Referenti regionali, con una giornata dedicata alla valutazione di aspetti specifici dell'attività del sistema e un'altra dedicata ad approfondimenti su specifici temi in cui vengono coinvolti referenti regionali con compiti di programmazione sanitaria, referenti di progetti CCM che operano sullo specifico tema ed esperti di settore. I temi trattati nel 2014:

- il contributo della sorveglianza Passi al Piano nazionale della prevenzione 2014-2018;
- valore dei dati sulla depressione prodotti dalla sorveglianza PASSI;
- i framework in cui le sorveglianze si inseriscono.

Essendo i temi trasversali alla sorveglianza Passi e Passi d'Argento (dedicata alla popolazione anziana ultra65enne) i tre workshop sono stati aperti ad entrambi le reti di coordinatori/referenti delle due sorveglianze.

Inoltre si stanno mettendo a punto i materiali per avviare dei percorsi formativi dedicati alle reti degli operatori delle sorveglianze.

Collaborazione con gruppi/centri di competenza e approfondimenti tematici. Continuano le collaborazioni con l'Osservatorio Nazionale Screening per la stesura dei Rapporti brevi; con IGEA sul Diabete; con AIE su disuguaglianze di salute e gli effetti della crisi economica sulla salute; con i Medici del lavoro sulla salute occupazionale; con la GARD sulle malattie respiratorie croniche, con la SIPREC su malattie cardio-cerebrovascolari, con INAIL su incidenti domestici. Avviate anche collaborazioni con epidemiologi esperti di "fumo" e di salute mentale e epidemiologi ambientali. Tali proficue collaborazioni rappresentano il riconoscimento in ambito professionale e scientifico dei dati PASSI rafforzandone l'attendibilità e quindi la spendibilità per l'azione.

La comunicazione dei risultati

Web site. Sono stati pubblicati su sito web dedicato:

- 20 sezioni del report nazionale, corredate di grafici, tabelle e commenti ai risultati 2013, molte sezioni sono state arricchite dell'analisi delle serie storiche, e una sezione dedicata a "crisi e salute".
- tre schede tematiche su fumo, alcool e obesità con i dati integrati tra Passi e Passi d'Argento, approfondimenti su crisi e salute, su i sintomi depressivi.
- I risultati del Self Audit 2013, indagine condotta presso le ASL partecipanti alla sorveglianza, come strumento di valutazione dell'intero sistema, che guarda alle modalità adottate nella prassi per la conduzione della sorveglianza (le risorse umane dedicate, il supporto economico-istituzionale, l'aggiornamento formativo per gli operatori, le tecniche di campionamento e l'adesione al protocollo, l'utilizzo degli strumenti di monitoraggio della rilevazione, l'analisi dei dati, le forme divulgative dei risultati) tutto al fine di misurare il grado di conformità di determinati interventi, processi o strutture a standard che dovrebbero essere garantiti.
- Le relazioni presentate a convegni e conferenze nazionali/internazionali 2014 (AIE, SITI, ONS, SISMEC, EUPHA, IUHPE, SIMM).
- Le sintesi e i contenuti, corredate ove disponibili dei video, delle relazioni presentate ai tre Workshop tematici 2014 dedicati alla rete dei Coordinatori/Referenti regionali.
- I lavori pubblicati su riviste scientifiche nazionali e internazionali

Lo stesso sito ospita anche i contributi PASSI dal territorio (ASL e Regioni).

Comunicazione scientifica. Diversi i contributi su riviste scientifiche e partecipazione a convegni nazionali/internazionali:

- quattro contributi su "Numeri come Notizie" di E&P (Vaccinazione antinfluenzale fra i malati cronici, Depressione, Profili di salute fra i policronici, Fumo e nuove tendenze del mercato);
- due articoli internazionali e un abstrat;
- dieci contributi nella Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2013-2014;
- tre contributi nel Rapporto breve ONS su screening oncologici;
- partecipazioni a convegni/congressi nazionali e internazionali, con comunicazioni orali e poster: AIE, SITI, ONS, SISMEC, EUPHA, IUHPE, SIMM.

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: a) promuovere e diffondere la conoscenza delle malattie rare e b) 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 ed 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 ed un'esposizione delle opere in ISS - 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) sono disponibili informazioni per ciascuna delle edizioni realizzate e per l'ultima in programma: regolamento per partecipare, catalogo delle opere, giuria e vincitori.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono continuate le attività relative all'organizzazione e alla promozione del Concorso, con

- la cerimonia di premiazione della VI edizione "Io credo", che ha avuto luogo nell'Aula Magna dell'ISS il 25 febbraio 2014, in prossimità della Giornata Mondiale delle Malattie Rare;
- l'elaborazione, in collaborazione con il Settore Attività Editoriali dell'ISS, e la divulgazione del Catalogo delle opere della VI edizione "Io credo...";
- la presentazione del Poster Pegasus, a winged horse carries hopes for rare diseases, in collaborazione con l'Ufficio Stampa e il Settore Attività Editoriali dell'ISS, nell'ambito dell'ECRD 2014: The European Conference on Rare Diseases & Orphan Products (08-10 maggio 2014, Berlino);
- la progettazione, l'organizzazione e la promozione della VII edizione "Vivere per raccontare. Raccontare per vivere".

Incidenti in ambienti di civile abitazione

L'incidente in ambienti di civile abitazione è definito come un evento accidentale avvenuto in casa o nelle sue pertinenze (cortili, garage, giardini, scale, ecc.) che porta la vittima al Pronto Soccorso. Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 ogni 100.000 residenti l'anno).

La Legge 3 dicembre 1999, n. 493, relativa alle "Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici" istituisce (e finanzia) un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).

L'art. 4 della stessa Legge attiva "presso l'ISS un sistema informativo per la raccolta... (omissis) dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali... (omissis)".

A tal proposito, l'ISS ha attivato il SINIACA, nominando un responsabile, fornendo stime affidabili su molti aspetti del fenomeno e individuando strategie praticabili per la prevenzione dello stesso.

Negli incontri con i rappresentanti regionali, avvenuti presso l'ISS nel corso del 2001, sono stati definiti i contenuti del Sistema: mortalità, accessi al Pronto Soccorso, SDO, invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge 493/99, resi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCAST e

proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT, come indicato nel paragrafo dedicato alla sicurezza stradale.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 le attività del Progetto Speciale SINIACA, previste dalla normativa vigente (Legge 493/99), sono state svolte in sinergia con quanto previsto dal progetto CCM SINIACA-IDB integrandosi con i sistemi attivi a livello locale, secondo quanto previsto dalle linee di supporto delle azioni previste dal Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012, di cui al paragrafo 3.2 (Area della Sicurezza), punti a) incidenti stradali, e punto c) incidenti in ambito domestico. Sono stati inclusi nella rete di sorveglianza i Centri AntiVeleni (CAV) partecipanti al Sistema Informativo sulle Esposizioni Pericolose (SIEPI). Sono state, inoltre, sperimentate nuove modalità di sorveglianza degli annegamenti in acque di balneazione, a partire dalle fonti di dati correnti e dalle notizie degli organi di stampa. Nell'ambito delle attività del Progetto CCM SINIACA-IDB è stato dato impulso alle attività di controllo e prevenzione della violenza, con particolare riferimento alla violenza sulla donna e sul minore. Questo in attuazione della succitata raccomandazione europea sulla prevenzione delle lesioni e la promozione della sicurezza, la quale ha identificato come problema prioritario la prevenzione della violenza con particolare riguardo alla violenza su donne e bambini.

Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

L'UE 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 (*European Union Reference Laboratories* – EU-RL) 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 SPVSA 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 Dipartimento SPVSA operano numerosi laboratori e centri di referenza nazionali e internazionali.

In particolare, presso il Dipartimento di SPVSA sono collocati due dei tre EU-RL presenti in Italia:

- European Union Reference Laboratory (EURL) for *Escherichia coli*, including Verotoxigenic *E. coli* (VTEC);
- European Union Reference Laboratory 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 Dipartimento SPVSA, 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:

- LNR per le infezioni da *E. coli*;

- LNR per il controllo della Contaminazione virale dei molluschi bivalvi;
- LNR per il latte;
- LNR per gli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA);
- LNR Additivi nei mangimi;
- LNR per i residui negli alimenti di origine animale;
- LNR Metalli pesanti negli alimenti;
- LNR Micotossine negli alimenti.
- Laboratorio nazionale di riferimento 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 dell'SGQ 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 secondo la norma ISO/IEC 17025 ma, per fronteggiare più tempestivamente le necessità derivanti dall'aggiornamento della normativa di riferimento, dal 2010 ha ampliato il suo campo di accreditamento con lo "scopo flessibile".

I suoi compiti, definiti nell'articolo 32 del Regolamento (CE) 882/2004, consistono principalmente nel fornire ai laboratori nazionali di riferimento dettagli sui metodi analitici, nell'organizzare prove valutative interlaboratorio (*Proficiency Test*, PT) dedicate principalmente agli UE-LNR e nel condurre corsi per personale degli LNR e/o esperti dei Paesi Terzi.

Per svolgere al meglio l'attività di organizzatore di prove valutative, l'EURL ha sviluppato una notevole specializzazione nella preparazione dei materiali (liquidi, liofilizzati o congelati) aventi livelli di concentrazione di elementi chimici di interesse scelti in base a specifiche esigenze e/o esiti dei precedenti esercizi. Inoltre, per il riconoscimento da parte terza della sua qualificazione, l'EURL è accreditato dal 2010 come organizzatore di PT (ISO Guide 43-1 e poi ISO/IEC 17043). Nell'ambito dell'assistenza agli LNR, su richiesta, vengono prodotti campioni sovra numerari per rendere loro possibile l'organizzazione di PT per i laboratori ufficiali del territorio di competenza. La partecipazione degli LNR ai PT organizzati dagli EURL è obbligatoria e rappresenta un mezzo di autovalutazione per i laboratori stessi così come uno strumento attraverso il quale gli EURL analizzano livello e uniformità delle prestazioni del network e dei singoli laboratori.

L'EURL-CEFAO, esegue periodicamente azioni di follow-up e nel caso di ripetute prestazioni non soddisfacenti di un LNR informa la CE.

L'EURL fornisce inoltre assistenza scientifica e tecnica alla Commissione Europea per la quale, effettua anche la valutazione del Piano Nazionale di Monitoraggio dei Residui annualmente presentato da ogni stato membro.

Laboratorio Europeo e Laboratorio Nazionale di Riferimento per E. 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 sulla sorveglianza e il controllo delle zoonosi). Fin dagli anni '90, il Dipartimento SPVSA ha svolto un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo sulle

infezioni da VTEC, sia in campo veterinario che medico. Nel 2006, il Dipartimento è stato designato dal Ministero della Salute quale LNR per questi patogeni e dalla CE quale EURL per *E.coli*. Le attività includono la tipizzazione fenotipica degli stipti 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 a livello comunitario e nazionale. Le attività di sorveglianza includono la gestione del sistema nazionale di sorveglianza delle infezioni enteriche ENTER-NET, 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 "cerniera" tra medicina umana e medicina veterinaria.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per la contaminazione virale dei molluschi bivalvi

Designato nel 2002 in applicazione del Reg. CE 882/2004, l'LNR 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 di un sistema di monitoraggio per le contaminazioni virali dei molluschi bivalvi;
- 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 e formazione del personale dell'SSN;
- assistenza ai laboratori di controllo sugli aspetti tecnici e metodologici delle analisi virologiche nei molluschi;
- disseminazione delle informazioni provenienti dall'EURL-Cefas (Centre for Environment, Fisheries and Aquaculture Science - UK);
- collaborazione con i laboratori dell'SSN e con il Laboratorio Europeo di Riferimento.

LNR in materia di analisi e di prove sul latte e sui prodotti a base di latte

Il laboratorio, istituito con DPR del 14 gennaio 1997 n. 54, opera in conformità al Reg (CE) 853/2004 e al Reg (CE) 882/2004.

Attività svolta nel 2014:

- organizzazione di un circuito a livello nazionale per la determinazione della fosfatasi alcalina nel latte (distribuzione di quattro campioni: tre livelli di concentrazione in fosfatasi + un bianco; 19 laboratori partecipanti);
- aggiornamento dell'equazione di conversione per la carica batterica totale con strumento a citometria di flusso per latte ovino-caprino (6 laboratori partecipanti);
- verifica dell'implementazione della retta unica di conversione del 2013 per il latte bovino (indagine per questionario);
- collaborazione con EURL-MMP (European Union Reference Laboratory for Milk and Milk Products) ANSES di Maisons-Alfort –Francia e partecipazione al workshop annuale

- partecipazione ai circuiti interlaboratorio organizzati sia dal EURL-MMP, che da AIA.

Laboratorio Nazionale di Riferimento sugli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA)

L'attività è incentrata sui seguenti compiti:

- assistere i laboratori nazionali per il controllo ufficiale degli alimenti con lo sviluppo e la validazione di metodi analitici per la determinazione degli IPA in matrici alimentari;
- organizzare circuiti inter-laboratorio;
- contribuire ad armonizzare il controllo ufficiale anche mediante la creazione di un database usufruibile dai laboratori ufficiali per il controllo degli alimenti;
- contribuire a coordinare e promuovere campagne di monitoraggio per la determinazione degli IPA negli alimenti.

Tale attività fa riferimento al Regolamento della Commissione Europea n. 1881/06/CE che fissa livelli massimi di benzo(a)pirene (BaP) in alcuni alimenti, al Regolamento della Commissione Europea n. 333/07/CE che stabilisce i criteri per il campionamento e le analisi di BaP negli alimenti e alla Raccomandazione della Commissione Europea n. 108/05/CE che richiede ulteriori dati sui livelli di IPA in alcuni alimenti.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli additivi nei mangimi

Questo LNR svolge una duplice attività in ottemperanza a due differenti regolamenti comunitari.

L'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 l'LNR svolge attività di coordinamento tecnico-scientifico, formazione e aggiornamento del personale dei laboratori ufficiali di controllo nazionali (IZS), 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), l'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.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui negli animali vivi e negli alimenti di origine animale

L'LNR 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 e agenti contaminanti per l'ambiente quali elementi chimici e micotossine (Cat. B3b e B3d) come elencate nell'allegato 1 del DL.vo 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 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 dell'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.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per i metalli pesanti negli alimenti

L'LNR 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 dai Regolamenti CE 1881/2006 e 629/2008. In tali normative sono definiti i limiti massimi consentiti nei prodotti alimentari di diversi contaminanti tra cui Pb, Cd e Hg. La normativa comunitaria prevede inoltre, nel regolamento 333/2007, le modalità con cui effettuare il campionamento dei prodotti alimentari da sottoporre al controllo e i requisiti dei metodi analitici utilizzati in tale attività.

L'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, Roma; IRMM, Geel, Belgio.

L'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 dell'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.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per le micotossine

L'LNR Micotossine, come da regolamento, opera con la finalità di formare e informare le strutture laboratoristiche che operano sul territorio nazionale relativamente alle attività di controllo ufficiale effettuate sugli alimenti e sui mangimi per il controllo delle micotossine, organizzare studi interlaboratorio, supportando anche il Ministero della Salute nello sviluppo di attività legate alla valutazione del rischio da micotossine derivante dal consumo di alimenti e mangimi. Nel 2014, l'LNR ha organizzato una riunione con i LU ed un *proficiency testing* relativo alla determinazione delle Fusarium tossine in campioni di farina di mais.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali

La scrapie, Encefalopatia Spongiforme Trasmissibile (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, i nuovi criteri di sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Reg. CE/36/2005) prevedono 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 dei primi casi di BSE in due capre. La normativa ha introdotto ulteriori elementi di forte novità individuando nella selezione dei caratteri resistenza genetica alle malattie da prioni l'asse portante delle strategie di profilassi e controllo di tali patologie negli ovini. È nota infatti l'esistenza di polimorfismi del gene della PrP in grado di modulare la suscettibilità/resistenza alle EST. Tale effetto è tuttavia in parte dipendente dal ceppo di agente in causa. 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.

Centro nazionale di riferimento per il botulismo (CNRB)

Nell'ambito delle attività di sorveglianza del botulismo umano, nel corso del 2014, il CNRB ha ricevuto 44 segnalazioni di sospetti eventi di botulismo ed analizzato i campioni biologici/alimentari correlati ai casi sospetti, inviati principalmente dagli Ospedali presso i quali è stato formulato il sospetto diagnostico. Sono inoltre stati studiati sette focolai di botulismo animale che hanno coinvolto diverse specie. Nel corso del 2014 il CNRB ha collaborato con il DAV Allerta Team del Ministero della Salute per la risoluzione di un'allerta regionale, scattata in seguito ad un caso di botulismo conseguente il consumo di una zuppa di legumi e cereali di produzione industriale. Nel corso del 2014 il personale del CNRB ha fornito assistenza per il management dei casi sospetti di botulismo umano e animale a diverse strutture dell'SSN, in particolare IZS. Sono stati inoltre forniti chiarimenti sulle metodiche analitiche che il Centro mette a disposizione, nonché ceppi batterici e aliquote dell'antitossina trivalente (da utilizzare per la diagnosi dei casi di botulismo umano). Anche nel 2014 il personale del CNRB ha continuato a collaborare con le seguenti strutture dell'SSN: Centro Antiveneni della Fondazione Maugeri di Pavia; IZS del Lazio e della Toscana sezione di Roma, IZS del Piemonte, della Liguria e della Valle d'Aosta sezione Torino e Savona. Continua ad essere attiva la collaborazione scientifica con il Centro Studi Militari dell'Esercito italiano per lo studio di tecniche biomolecolari per la tipizzazione dei ceppi di clostridi produttori di tossine botuliniche e per lo studio molecolare di alcuni ceppi di *C. botulinum* mediante tecniche di *Whole Genome Sequencing* e con il quale sono attive due collaborazioni finanziate. Sono infine in atto collaborazioni scientifiche con il Dipartimento di Scienze degli Alimenti della Facoltà di Agraria dell'Università degli Studi di Teramo. Nell'ambito delle attività internazionali il CNRB collabora con l'*Integrated Toxicology Division of Medical Institute of Infectious Diseases - United States Army (USAMRIID)*, Maryland – USA; ha partecipato al 3° *Proficiency Test Internazionale: EQuATox PT BoNT 2014*. Tra il personale del CNRB è stato designato dal MAE, un esperto per conto dell'ufficio per gli affari del disarmo delle Nazioni Unite, per assistere il Segretario Generale per indagini relative al presunto uso di armi chimiche, tossiche e batteriologiche. Per quanto riguarda il lavoro di ricerca il CNRB ha attivi 2 progetti di ricerca corrente finanziati, in collaborazione con IZSVE ed IZSPLV; ha pubblicato 6 lavori su riviste nazionali ed internazionali; ha inoltre pubblicato le "Linee guida per la corretta preparazione delle conserve alimentari in ambito domestico", presentate al Convegno "Il botulismo alimentare in Italia: riflessioni e prospettive" presso il Ministero della Salute. Inoltre, sono stati presentati poster nel corso di convegni sia nazionali che internazionali.

Laboratorio Nazionale di Riferimento OGM ai sensi del Regolamento UE 1981/2006

Il reparto, già nominato LNR dal regolamento UE1981/2006 è stato confermato LNR anche nel nuovo regolamento 120/2014. I laboratori nazionali di riferimento OGM ai sensi della specifica normativa, costituiscono l'ENGL (*European Network GMO Laboratories*) che ha lo scopo di assistere il LCR 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.

Nel 2014 abbiamo partecipato ai due meeting annuali, e collaborato alla stesura di tre documenti tecnici: *Sample preparation procedure (SPP)*; *Method performance requirements (MPR)*; *Detection, Interpretation and Reporting on the presence of authorised versus unauthorised materials (DIR)*. Come LNR abbiamo inoltre partecipato alla validazione di quattro metodi analitici di *screening multitarget* elaborati nell'ambito del progetto di ricerca

europeo GMOval (*real time PCR screening methods*) ed abbiamo partecipato ad un *proficiency test* organizzato dal LCR (ILC-EURL-GMFF-CT-01/14).

Nel 2015 è prevista la pubblicazione sul sito dei tre documenti di riferimento elaborati, la validazione di metodi evento specifici e di *screening*. Inoltre verranno istituiti tre nuovi *working group ENGL: Working Group on use of digital PCR for GMO and other DNA analysis (WG-dPCR)*; *Standing Working Group on Update of Methods (SWG-UpMeth)* e *Working Group on Unit of Measurement (WG-UoM)*. Verranno infine organizzati dal LCR due *proficiency test*.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014, in base a quanto previsto dal Reg. CE 882/2004, gli EURL hanno fornito assistenza scientifica e tecnica alla Commissione Europea e ai LNR, organizzato test comparativi e corsi di formazione.

In merito ai LNR, nel 2014, questi hanno collaborato con gli EURL, coordinato le attività dei laboratori ufficiali nazionali, organizzato tra questi test comparativi, fornito assistenza tecnica e scientifica e trasmesso le informazioni fornite dagli EURL ai laboratori nazionali ufficiali e al Ministero della Salute, fornito supporto al Ministero della Salute per l'attuazione dei piani di controllo. Complessivamente, nel corso del 2014, sono stati analizzati dai Laboratori di Riferimento del DSPVSA, oltre 1000 campioni, mediante metodiche di analisi microbiologiche, biomolecolari, genetiche, immunologiche e chimiche.

Funzionale alle attività dei Laboratori di Riferimento, è l'operatività di un Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) conforme alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025. Nel 2011, Il DSPVSA ha ottenuto l'accreditamento per campo flessibile, consentendo in futuro una maggiore agilità nell'accesso all'accreditamento di alcune prove.

Poiché l'eccellenza scientifica costituisce il presupposto dell'attribuzione di un ruolo di riferimento e, nello stesso tempo, rappresenta il necessario sostegno della qualità delle funzioni di supporto al sistema, i Laboratori di Riferimento hanno continuato a perseguire una qualificata attività di ricerca anche nel 2014.

Sono state condotte ricerche sulla patogenesi, i meccanismi di trasmissione, i determinanti di patogenicità e l'epidemiologia di infezioni sostenute da agenti batterici, virali e da prioni, rientranti negli ambiti di competenza dei Laboratori di Riferimento. È stata svolta attività di sviluppo di metodologie diagnostiche e profilattiche innovative per il controllo di tali agenti. Sono stati condotti studi di tipizzazione dei microrganismi al fine di definirne l'epidemiologia e il potenziale zoonotico o di trasmissione inter-specifica.

Sono inoltre proseguite le ricerche mirate a garantire la sicurezza chimica e microbiologica degli alimenti. In particolare, sono stati condotti studi volti a valutare l'esposizione di gruppi particolarmente a rischio (ad es. pazienti celiaci) alle micotossine e sviluppati metodi di analisi per i residui di farmaci, additivi e contaminanti, nonché di 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, vibroni, clostridi neurotossigeni, virus enterici), nonché ricerche volte allo sviluppo di strategie innovative di prevenzione e controllo delle mastiti bovine.

Lotta al doping sportivo

La Legge sulla "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping" prevede che la tutela sanitaria delle attività sportive spetti al Ministero della Salute e

che il doping diventi reato penale. La Legge attribuisce al Ministero della Salute i seguenti compiti: a) stabilire ed aggiornare per decreto le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite; b) istituire la commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD), presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento. Con Decreto del 13 aprile 2001 (GU 08 maggio 2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l'esercizio della vigilanza da parte dell'ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell'attività sportiva. L'Istituto procede alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia nei controlli antidoping stabiliti dalla CVD.

Resoconto attività 2014

In base all'accordo di collaborazione tra l'ISS e la CVD, si elencano le attività riguardo al doping:

- è proseguito l'aggiornamento del Reporting System Doping-Antidoping comprendente l'archiviazione di avvenimenti connessi al doping e la produzione di Report;
- nel corso dei mesi gennaio-dicembre 2014 sono state effettuate 56 visite ispettive, sul territorio nazionale, da parte degli ispettori dell'ISS incaricati di verificare le modalità di esecuzione dei prelievi antidoping al fine di effettuare il programma di vigilanza per l'attuazione dei controlli di cui all'art. 1 del DM 13 aprile 2001;
- è proseguita l'attività di analisi farmaco-tossicologiche di integratori alimentari utilizzati in ambito sportivo e mappatura nazionale dell'offerta;
- si è concluso il progetto Sistema nazionale di Allerta doping con la pubblicazione di un report;
- si è concluso il progetto 10-100-1000 che ha realizzato un'indagine sugli atleti olimpionici e il loro uso di integratori alimentari e ha distribuito depliant di sensibilizzazione sull'uso degli integratori e dei prodotti alimentari nello sport.

OKKIO alla salute

OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza dello stato ponderale dei bambini tra sei e dieci anni e fattori ad esso associati (alimentazione, attività fisica, sedentarietà, fattori familiari e scolastici), promosso dal Ministero della Salute/CCM in collaborazione con il MIUR e coordinato dall'ISS in collaborazione con le Regioni. È il primo monitoraggio condotto sulla popolazione in età evolutiva, con strumenti e parametri uniformi, in accordo con La WHO, in grado di fornire l'esatto quadro del fenomeno in Italia. La raccolta dei dati è effettuata da operatori dell'SSN appositamente formati (più di 1000 in tutta Italia) sulla base di un protocollo condiviso; per le misurazioni antropometriche (peso e altezza) sono stati utilizzati gli stessi modelli di bilance e stadiometri in tutte le regioni.

Alla prima raccolta dati, effettuata nel 2008, hanno partecipato tutte le regioni (tranne le province autonome di Trento e Bolzano, che l'hanno effettuata nel 2009, e la Lombardia che ha partecipato con la sola ASL Città di Milano), che hanno raccolto dati su un campione di 45.590 bambini, appartenenti a 2.610 classi terze delle scuole primarie, sia statali che paritarie. Sono stati, inoltre, compilati questionari da 46.469 genitori e da 2.461 insegnanti e dirigenti scolastici. I tassi di rifiuto sono stati molto bassi: 3,4% a livello nazionale.

Alla seconda raccolta, effettuata nel 2010, hanno partecipato tutte le regioni (la Lombardia con la sola ASL di Milano), con un totale di 42.155 bambini (tasso di rifiuto 3,2%) e 43.999 genitori.

Nel 2012 si è svolta la terza raccolta dati con 46.492 bambini e 48.682 genitori, distribuiti in tutte le regioni italiane, inclusa la Lombardia che per la prima volta ha aderito alla sorveglianza con tutte le Asl (tasso di rifiuto 3,1%).

La quarta raccolta si è svolta nel 2014. Hanno partecipato tutte le regioni, con un totale di 48.426 bambini e 50.638 genitori (solo il 3,4 % dei genitori ha rifiutato l'adesione dei figli). I dati del 2014 confermano livelli preoccupanti di eccesso ponderale, con percentuali più alte nelle regioni del sud e del centro. Tuttavia si evidenzia nel tempo una progressiva diminuzione della prevalenza sia di sovrappeso che di obesità. Infatti per il sovrappeso si è passati dal 23,2% di bambini di otto-nove anni della prima raccolta a 22,9% nel 2010 a 22,1% nel 2012 e 20,9% nel 2014. Per l'obesità la prevalenza è diminuita da 12,0% nel 2008 a 11,1% nel 2010, 10,2% nel 2012 e 9,8% nel 2014. L'eccesso ponderale (sovrappeso+obesità) risulta leggermente più alto tra i maschi e diminuisce col crescere dell'istruzione della madre.

Molto frequenti sono risultate anche abitudini alimentari scorrette e stili di vita sedentari, con leggeri miglioramenti nel tempo. L'8% dei bambini non consuma la prima colazione e il 31% non fa una colazione qualitativamente bilanciata. Solo il 48% di bambini consuma un'adeguata merenda a metà mattina, il 25% dei genitori dichiara che i propri figli non consumano quotidianamente frutta e verdura e che il 41% dei bambini assume quotidianamente bevande zuccherate e/o gassate (cola, aranciata, tè, succhi di frutta).

Anche i valori dell'inattività fisica e dei comportamenti sedentari, pur mostrando un miglioramento, permangono elevati: il 16% dei bambini non ha svolto attività fisica il giorno precedente l'indagine, il 18% pratica sport per non più di un'ora a settimana, il 42% ha la TV nella propria camera, il 35% guarda la TV e/o gioca con i videogiochi più di due ore al giorno e solo un bambino su quattro si reca a scuola a piedi o in bicicletta.

In letteratura è noto che i genitori spesso tendono a sottostimare lo stato ponderale dei propri figli; ciò trova conferma anche nelle rilevazioni di OKkio alla SALUTE. Dai dati 2014, come nel passato, emerge che, tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, il 38% ritiene che il proprio figlio sia sotto-normopeso e solo il 29% pensa che la quantità di cibo da lui assunta sia eccessiva. Inoltre, solo il 41% delle madri di bambini fisicamente poco attivi ritiene che il proprio figlio svolga poca attività motoria.

Grazie alla partecipazione attiva dei dirigenti scolastici e degli insegnanti, sono stati raccolti dati in 2.408 plessi di scuole primarie italiane, relativamente alla struttura degli impianti, ai programmi didattici, alle iniziative di promozione della sana nutrizione e dell'attività fisica degli alunni. È emerso che il 74% delle scuole possiede una mensa; il 55% prevede la distribuzione per la merenda di metà mattina di alimenti salutari (frutta, yogurt, ecc.); il 54% delle scuole prevede lo svolgimento di attività motoria extracurricolare. Inoltre, solo 1 scuola su 3 ha coinvolto i genitori in iniziative favorevoli a una sana alimentazione e in quelle riguardanti l'attività motoria.

Nel 2014 sono state raccolte anche informazioni su altri importanti indicatori di salute dei bambini. I principali risultati ottenuti sono: il 18% dei bambini ha dichiarato di non essersi lavato i denti prima di andare a letto la sera precedente l'indagine; il 12% dei bambini, secondo quanto dichiarato dai genitori, dorme meno di 9 ore in un normale giorno feriale; il 19% dei bambini indossa gli occhiali da vista; il 21% dei dirigenti scolastici o loro delegati ha affermato di aver avuto "a volte" difficoltà nel far rispettare il divieto del fumo negli spazi aperti della propria scuola.

Il sistema di sorveglianza attualmente prevede una raccolta biennale (in accordo alla WHO passerà ad essere triennale dal 2016) e partecipa al progetto della WHO Europeo *Childhood*

Obesity Surveillance Initiative (COSI). OKkio alla SALUTE permette di monitorare nel tempo la prevalenza di obesità nei bambini e altri aspetti importanti della loro salute, di evidenziare le disuguaglianze geografiche e sociali e di promuovere interventi di prevenzione.

Resoconto attività 2014

Durante il 2014 si sono svolte le seguenti attività:

- pubblicazione dei risultati della terza raccolta dati in un Rapporto Istisan e in pubblicazioni nazionali e internazionali;
- realizzazione della quarta raccolta dati di OKkio alla SALUTE in tutte le regioni e nelle provincie autonome di Trento e Bolzano;
- diffusione dei materiali per la comunicazione nelle scuole partecipanti alla quarta raccolta dati
- controllo dei dati e analisi preliminari dei risultati della quarta raccolta dati;
- preparazione dei file con i dati regionali;
- partecipazione al progetto Europeo WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative, con incontri per il confronto con gli altri Paesi partecipanti e invio del file relativo alla terza raccolta dati;
- organizzazione di incontri con i referenti regionali e con i componenti del comitato tecnico;
- diffusione dei risultati attraverso convegni.

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 un numero elevato di persone se si pensa che circa 400 milioni di Europei e cinque-sei milioni di Italiani ancora esposti alla carenza nutrizionale di iodio. La strategia raccomandata dalla WHO a livello mondiale per l'eradicatione 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 a 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 su tutto il territorio nazionale, quali la presenza obbligatoria di sale arricchito con iodio 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 utilizzazione nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari.

A supporto dello strumento legislativo è stato attivato un idoneo piano di monitoraggio su scala nazionale in grado di garantire la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di

prevenzione previsto dalla legge n.55/2005. Infatti, in virtù dell'Intesa Stato-Regioni del 26 febbraio 2009 (G.U.n.75 del 31-3-2009), è stato istituito presso l'ISS 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 e al monitoraggio di eventuali effetti avversi conseguenti all'uso generalizzato di sale arricchito di iodio nella popolazione. In accordo con le linee guida della 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 e, infine, attraverso la determinazione della ioduria in campioni di bambini in età scolare rappresentativi della popolazione generale. Diversamente, l'efficacia della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di produrre un effetto positivo sulla popolazione in termini di riduzione di alcune patologie, 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 di alcune patologie da carenza iodica quali il gozzo, attraverso la realizzazione di specifiche indagini epidemiologiche sul territorio, e alcune forme di ipotiroidismo congenito grazie al contributo che viene fornito dal Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti coordinato dall'ISS. Infine viene valutata anche l'occorrenza di eventuali effetti indesiderati della iodoprofilassi, quale l'ipertiroidismo. È prevista, inoltre, un'attività di sostegno alla campagna di informazione sull'uso di sale arricchito di iodio presso la popolazione e 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 un potente strumento epidemiologico che può contribuire ad aumentare le conoscenze su:

- aspetti ancora poco conosciuti relativi all'intake di iodio a livello di popolazione nel nostro Paese, considerando che il fabbisogno giornaliero di iodio stimato dalla WHO risulta variabile in funzione dell'età (adult 150 microg/die; bambin 90 microg/die) e della condizione fisiologica (gravidanza: 250 microg/die);
- aspetti controversi riguardanti l'utilizzo di alcuni marcatori biologici nel monitoraggio della iodoprofilassi. Relativamente a quest'ultimo punto, è stata messa in discussione da alcuni autori la robustezza del TSH neonatale rilevato allo screening, quale indicatore biologico sensibile della carenza nutrizionale di iodio nella popolazione neonatale;
- evidenze contrastanti relative alla possibile associazione tra iodoprofilassi ed incremento dell'autoimmunità tiroide-specifica, associazione che oggi viene riportata in alcuni Paesi (per es. 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 PNP 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".

Le strutture dell'ISS che attualmente partecipano alle attività dell'Osservatorio sono: il Dipartimento BCN, cui è affidato il coordinamento, il Dipartimento SPVSA e il CNESPS.

Resoconto attività 2014

Relativamente all'attività di monitoraggio, si è provveduto alla stesura del primo rapporto nazionale sullo stato nutrizionale iodico della popolazione italiana che ha visto la collaborazione

dei 19 Osservatori Regionali per la Prevenzione del Gozzo attivi sul territorio. I dati di monitoraggio riportati nel rapporto, pur evidenziando un miglioramento dell'assunzione di iodio a livello di popolazione rispetto al passato, hanno confermato il persistere in Italia di una carenza iodica che, seppure non severa, determina ancora un'alta frequenza di gozzo e di altri disordini correlati. Sempre nell'ambito dell'attività di monitoraggio, è stato completato lo studio finalizzato a verificare il grado di conoscenza e l'appropriatezza della pratica clinica, nell'ambito della prevenzione dei disordini da carenza iodica, in un campione rappresentativo di medici di medicina generale e di pediatri di libera scelta. Lo studio ha messo in evidenza lo scarso grado di conoscenza dei medici intervistati relativamente all'esistenza del programma di iodoprofilassi in Italia, evidenziando la necessità di una profonda azione di formazione della classe medica sui temi relativi alla prevenzione dei disordini da carenza iodica. È stato, inoltre, completato lo studio finalizzato a verificare l'impatto dell'utilizzo di 5 gr di sale iodato/die sul raggiungimento del fabbisogno quotidiano di iodio, considerando che i 5 gr di sale/die rappresentano la quantità raccomandata dalla WHO per la prevenzione delle malattie cardiovascolari e dell'ipertensione, che nel nostro Paese il livello di iodazione del sale è di 30 mg iodio/Kg sale, e che il fabbisogno per un adulto è di 150 mg/die mentre per i bambini varia tra i 90 e i 120 mg/die in funzione dell'età. I risultati ottenuti hanno chiaramente mostrato che nel nostro Paese il livello di iodazione del sale utilizzato insieme ai consumi alimentari tipici della popolazione italiana garantiscono il successo dei due programmi di prevenzione (iodoprofilassi e riduzione del consumo di sale) per i quali deve essere prevista un'azione congiunta di promozione. È continuata, inoltre, la collaborazione con i medici dei Servizi per l'Igiene degli Alimenti e la Nutrizione (SIAN) delle ASL territoriali, nell'ambito del progetto CCM "OKKIO alla Ristorazione Collettiva". Il progetto, che ha visto il coinvolgimento di sei Regioni (Campania, Emilia-Romagna, Lazio, Marche, Sicilia, Veneto), prevede la promozione dell'uso del sale iodato nella ristorazione collettiva (mense scolastiche, aziendali, ospedaliere). Tale iniziativa si sta rivelando efficace per agire, con costi contenuti, su ampie fasce di popolazione target, quali bambini in età scolare e donne in età fertile, per i quali l'esposizione alla carenza nutrizionale di iodio anche lieve rappresenta un grave rischio. È stato infine eseguito l'aggiornamento del sito web dell'OSNAMI e realizzata la sesta edizione de congresso nazionale su "La iodoprofilassi in Italia".

Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga

L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga (OssFAD) mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN e raccomandate dalla WHO e dall'UE. L'Osservatorio attua programmi per il controllo e la promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro e individua i modelli operativi più efficaci per la promozione degli stili di vita sani. L'Osservatorio promuove sia progetti di ricerca che d'intervento, tale attività è resa possibile grazie anche all'équipe multidisciplinare (biologi, chimici farmaceutici, psicologi, tecnici di laboratorio e amministrativi) che costituisce l'Osservatorio.

L'Osservatorio in questi anni ha:

- organizzato Convegni sul Fumo e sul Doping;
- fornito Servizi di Telefono Verde, anonimi e gratuiti, su Fumo, Alcol, Droga, Doping;
- realizzato e aggiornato periodicamente il sito web www.oss.it/ofad mettendo a disposizione una copiosa documentazione scientifica e divulgativa realizzata dall'OssFAD e da altre istituzioni;

- censito e aggiornato ogni anno la rete dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo);
- realizzato e distribuito materiali didattici sulla prevenzione delle dipendenze;
- organizzato corsi di formazione rivolti ad operatori socio-sanitari;
- realizzato materiali formativi sulle dipendenze dedicati agli operatori socio-sanitari (linee guida, manuali formativi, ecc).

Le attività dell'Osservatorio hanno ottenuto un favorevole impatto negli operatori sanitari, nella popolazione e in generale nei mezzi di comunicazione.

Le finalità dell'Osservatorio sono ancora attuali e si ritiene importante attuare progetti di prevenzione e promozione della salute in particolare rivolti ai giovani in collaborazione con varie istituzioni (la Presidenza del Consiglio dei Ministri, Ministero della Salute) nei settori fumo, alcol, droga e doping.

Resoconto attività 2014

- Nel 2014 l'OssFAD ha organizzato il Convegno Nazionale “Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale” giunto ormai alla XVI edizione in occasione della Giornata Mondiale senza Tabacco 2014;
- ampio spazio è stato dato all'aggiornamento del sito web dell'OssFAD (www.iss.it/ofad). Il sito web mette a disposizione degli utenti una grande quantità di materiale sul tema delle dipendenze;
- il Telefono Verde contro il Fumo (TVF) e il Telefono Verde Alcol (TVAI) hanno continuato le proprie attività: divulgazione delle informazioni scientifiche sugli effetti prodotti dal tabacco e dall'alcol, sulle terapie possibili e sugli aspetti legislativi;
- è proseguito l'aggiornamento dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo) che ha permesso di organizzare una banca dati che è stata pubblicata sul sito www.iss.it/ofad. Tale aggiornamento è stato messo on line sul sito www.iss.it/ofad;
- è proseguita la distribuzione dei materiali didattici e informativi agli operatori socio-sanitari;
- è stato attivato il Numero Verde dell'OssFAD con la finalità di fornire informazioni sulle attività dell'Osservatorio;
- è stato realizzato, in collaborazione con il San Camillo, il follow-up dello studio sperimentale di valutazione dei metodi per la disassuefazione del tabagismo dei giovani. I risultati sono stati pubblicati in un volume “I giovani e il fumo di tabacco”;
- è stata svolta un'indagine sui nuovi consumi giovanili (14-35 anni) su un campione di 2.500 soggetti; un'indagine sulla percezione dei giovani (18-35) della pericolosità di alcuni fattori distrattivi alla guida;
- è stata diffusa una campagna di disassuefazione dal fumo diretta ai giovani minorenni (13-17 anni) con spot radiotelevisivi, creatività stampa e banner per internet;
- è stata realizzata e diffusa una campagna per i giovani (18-35) con spot radiotelevisivi, creatività stampa e banner per internet sulla pericolosità di alcuni fattori distrattivi alla guida;
- è partito il progetto “Diritto di giovani alla salute ad alla cittadinanza - azioni di informazione e studio delle modalità di prevenzione per i giovani cittadini e non cittadini italiani” che approfondisce le tematiche delle malattie sessualmente

trasmissibili e dei disturbi alimentari. Il progetto aggiorna e approfondisce un sito web www.chiediloqui.it con applicazioni per smartphone, chat con esperti della materia e un telefono verde per i disturbi alimentari, gestito in collaborazione con il centro DCA di Todi della ASL Umbria.

Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie

L'ISS svolge da alcuni anni una attività di certificazione per il rilascio del marchio CE sui DM ai sensi delle direttive comunitarie 90/385/CEE il cui campo di applicazione sono i DM impiantabili attivi e 93/42/CEE il cui campo di applicazione sono i DM diversi da quelli regolamentati dalla direttiva 90/385, quindi tutti gli altri dispositivi, fatta eccezione per i diagnostici in vitro, per i quali è stata emessa un'apposita direttiva comunitaria. Questa attività è svolta dall'ISS in qualità di organo tecnico del Ministro della Salute in seguito alla designazione dell'ISS presso la Commissione UE quale Organismo Notificato (ON 0373) dall'Autorità Competente Italiana (Ministero della Salute) a fronte del recepimento delle direttive europee 90/385/CEE e 93/42/CEE.

La proposta di progetto speciale, nata su richiesta dell'allora Direttore del Dipartimento TES, intende razionalizzare l'attività già espletata in origine nella condizione strutturale dei laboratori, prima della riorganizzazione proposta dal nuovo statuto dell'ISS. Il progetto si propone così di affrontare la riorganizzazione procedurale delle attività in oggetto, al fine di recepire gli orientamenti internazionali più recenti, garantire che l'ISS possa utilmente affrontare l'esplosione del mercato dei DM attualmente in essere e creare un modello di sistema organizzativo aderente alle responsabilità legali che detta attività comporta. Ciò è ulteriormente rafforzato dalla prossima introduzione del nuovo Regolamento Europeo sui DM, che non necessiterà di un recepimento nella legislazione nazionale, come avvenuto finora per le direttive comunitarie rilevanti. Particolare attenzione verrà posta agli aspetti economici, infatti la proposta contempla l'adesione all'orientamento recentemente indicato dal Ministero della Salute riguardante la collaborazione tra enti sia pubblici che privati, orientata a raggiungere l'autogestione finanziaria se non l'attivo finanziario, l'incremento dell'attività in termini di efficienza e apertura di nuove linee di certificazione di prodotto, con un ritorno in termini di prestigio e di visibilità dell'ISS. Il progetto prevede, sulla base degli aggiornamenti comunitari in corso, fasi di studio conseguenti l'emanazione di nuovi dispositivi legislativi e la modellazione preliminare delle attività che dovrebbero dar luogo a laboratori dedicati a famiglie tipologiche di DM, cui segue un piano di progetto strutturale per l'implementazione effettiva. Per la realizzazione del progetto è auspicabile l'interazione tecnico-scientifico-amministrativa con i ruoli chiave (*key people*) impegnate sulle tematiche oggetto dell'attività in ISS.

Trasferibilità

Le esperienze frutto del progetto permetteranno a questa amministrazione di ottenere percorsi tecnico amministrativi definiti per questa attività e di continuare la collaborazione già in essere con enti quali AIFA ed EMEA così come richiesto dalla direttiva comunitaria in materia di DM con farmaco ancillare (si ricorda a tale proposito la collaborazione con AIFA nel corso di un recente iter di certificazione per un prodotto considerato innovativo a livello

internazionale); tutte le realizzazioni che saranno poste in essere potranno essere prese in considerazione per future necessità organizzative di altri dipartimenti. Si è così progettato e redatto un manuale di qualità e un nuovo corpo procedurale per le attività di certificazione, facendo uso sia delle esperienze già poste in essere presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica, sia da esperienze gestionali realizzate presso altri dipartimenti, e sia del contributo di privati accreditati, al fine di garantire l'aggiornamento della documentazione di accreditamento del Dipartimento TES, con modularità. Si è definita una procedura per l'immissione dei certificati CE emessi dall'ON ISS – sezione dipartimento TES nell'apposito database gestito dal Ministero della Salute. Infine si auspica che il SIDBAE dell'ISS possa fornire una piattaforma informatica (ad es. rete intranet dedicata) comprensiva di programmi appropriati per la tipologia delle pratiche da espletare e la qualità del lavoro di tutti i colleghi coinvolti, così come l'Archivio dell'ISS possa dar corso a procedure immediate relativamente all'archiviazione della documentazione e della corrispondenza in uscita ed entrata, specie a fronte di quanto richiesto dalle correnti disposizioni legislative in materia di invio elettronico dei certificati all'interno del costituendo database europeo.

Resoconto attività 2014

Le attività svolte nel 2014 sono state le seguenti:

- redazione di un sistema di qualità completo per le attività di certificazione dell'ON ISS - sezione del dipartimento TES, comprensivo delle procedure degli allegati al momento non supportati dalla sezione, con esperti interni ed esterni;
- aperta la nuova linea di prodotto (acceleratori lineari per l'oncologia) utilizzando una Commissione per la Valutazione della Sperimentazione Clinica in Adroterapia per supportare il percorso di certificazione del centro CNAO di Pavia, un importante centro, unico in Italia e con pochi esempi simili a livello internazionale, come dispositivo appartenente alla classe IIb;
- stabilizzazione dei laboratori di prova tematici che si occupano di DM.
- aggiornamento tariffario per le nuove linee di prodotto.

Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER)

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è un'epidemia globale, silenziosa, con una stima degli infetti nel mondo di circa 130-150 milioni di persone. Secondo i dati della WHO, l'infezione da HCV colpisce centinaia di milioni di persone, spesso inconsapevoli della malattia, caratterizzata da una lunga latenza prima di manifestarsi in forma cronica. L'HCV è una delle principali cause di malattia cronica del fegato ed è considerato l'ottavo *big killer* al mondo, responsabile di quasi un milione e mezzo di morti all'anno causate da complicanze quali insufficienza epatica ed epatocarcinoma (HCC).

L'Italia è il Paese europeo con il maggior numero di persone affette da infezione cronica da HCV e decessi per HCC, che rappresenta la quinta causa di morte per tumore. La prevalenza d'infezione da HCV è fortemente associata all'area geografica e all'età raggiungendo punte particolarmente elevate nella popolazione anziana di alcune regioni del Sud.

La terapia dell'infezione cronica da HCV fino al 2011 consisteva nell'utilizzo della combinazione di interferone peghilato (PEG-IFN) e ribavirina (RBV). Tale terapia ha portato ad

una risposta virologica sostenuta (SVR) in circa il 40-60% dei pazienti. La scoperta dei farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) ha segnato una vera rivoluzione nella terapia anti-HCV e la disponibilità di DAA di seconda generazione ha straordinariamente cambiato la prognosi dell'epatite cronica C. L'obiettivo finale e ideale dell'introduzione dei nuovi farmaci sarà probabilmente quello di ottenere regimi terapeutici semplificati (una pillola al giorno); somministrabili esclusivamente per via orale; senza interferone/ribavirina; che agiscano su tutti i genotipi virali; che siano sicuri e ben tollerati; che non inducano resistenze; efficaci anche in pazienti "difficili da trattare"; che non abbiano bisogno di essere "guidati" dalla risposta iniziale; che rendano possibile raggiungere una risposta virologica sostenuta in tempi brevi; con possibilità di eradicazione completa di HCV nel 100% dei casi.

La vera rivoluzione dei DAA di seconda generazione sarà quella di portare all'eradicazione completa dell'HCV, bloccando così la progressione della malattia verso cirrosi e HCC, riducendo di conseguenza sia la morbilità e la mortalità che i costi diretti e indiretti che queste complicanze comportano.

Tuttavia, il raggiungimento di tali obiettivi è legato non soltanto alla qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci, ma anche alla capacità di sviluppare percorsi di ricerca appropriati che ne valutino il loro impatto nella pratica clinica reale.

Malgrado le ottime aspettative di efficacia riportate dagli studi clinici, il principale ostacolo all'utilizzo su ampia scala dei nuovi DAA è rappresentato dall'insostenibilità per l'SSN, a causa dei costi elevati e dall'alto numero di pazienti che ne avrebbero bisogno. Pertanto, è necessaria una programmazione nell'utilizzo di queste nuove terapie che definisca le priorità di intervento. L'attuale approccio è rappresentato dalla selezione di pazienti da trattare in base alla gravità della patologia. La modulazione di accesso, che assicuri progressivamente a tutti i pazienti la terapia anti-HCV, richiede una stima più precisa del numero dei pazienti a diverso grado di progressione della malattia, una valutazione degli effetti a lungo termine delle terapie antivirali, sia nei pazienti con epatite di grado lieve o moderato senza cirrosi che in pazienti con cirrosi iniziale o avanzata.

Sulla base di queste considerazioni, nel 2012 è stata creata la Piattaforma Italiana per lo Studio delle Epatiti Virali (PITER), un progetto di ricerca nato dalla collaborazione tra l'ISS, l'Associazione Italiana dello Studio di Fegato (AISF) e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT).

La piattaforma PITER ha promosso, come sua attività prioritaria, lo studio osservazionale di coorte PITER-HCV al fine di sviluppare sia attività formative che di ricerca (traslazionale e clinica) nell'ambito delle epatiti virali.

Tale studio, prospettico e multicentrico, ha come obiettivo quello di valutare l'impatto a lungo termine dei nuovi DAA nella storia naturale e negli outcomes dell'infezione da HCV nella pratica clinica reale. Questo contribuirà all'ottimizzazione dei protocolli terapeutici e all'equità nella cura anti-HCV.

Gli obiettivi specifici dello studio di coorte sono i seguenti:

- ottenere dati necessari all'utilizzo dei nuovi farmaci DAA in pratica clinica, per poter guidare con delle evidenze scientifiche le politiche farmaceutiche, in modo da assicurare l'equità della cura dei pazienti affetti da infezione cronica da HCV;
- costruire una piattaforma di dati sui cui formulare ipotesi sull'impatto economico e sociale della terapia dell'epatite C cronica con i nuovi farmaci DAA di seconda generazione.

Lo studio PITER-HCV è coordinato dall'ISS in collaborazione con AISF e SIMIT ed è diretto da un Comitato Esecutivo e un Comitato Scientifico, rappresentati da scienziati italiani di alto livello nazionale ed internazionale nel campo di gestione, diagnosi e terapia dei pazienti affetti da epatopatie virali. La grande forza scientifica di questo studio è rappresentata da una

rete di più di 100 Centri Clinici distribuiti su tutto il territorio nazionale (Rete Collaborativa dei Centri Clinici PITER). Sono inclusi nello studio tutti i pazienti con infezione da HCV che giungono consecutivamente all'osservazione presso i Centri Clinici partecipanti allo studio PITER in un determinato arco temporale, che non siano in trattamento al momento dell'arruolamento.

Attraverso la creazione di una coorte prospettica di almeno 10.000 pazienti, si vogliono valutare nel lungo tempo e su numeri importanti, non solo gli aspetti di efficacia e tollerabilità delle terapie future, ma anche analizzare aspetti legati alla qualità della vita dei pazienti. A partire dalla coorte, potranno essere disegnati e realizzati studi strategici, di ricerca traslazionale e farmacoeconomica. L'ISS potrà, attraverso questo progetto, e come già avvenuto per l'HIV/AIDS, porsi come grande istituzione in grado di mettere insieme le grandi competenze che esistono nel Paese, coordinare la ricerca nazionale sulle epatiti e farla ulteriormente crescere a livello europeo e internazionale.

Resoconto attività 2014

Durante il 2014, con il contributo degli esperti dei centri partners di questo progetto, sono state progettate e messe in opera le cartelle elettroniche (eCRF) per la raccolta dei dati clinici nello studio. Sono stati preparati i manuali delle procedure previste dal protocollo dello studio e il manuale d'uso della piattaforma informatica e una serie di FAQ per facilitare i Centri Clinici nella gestione dello studio.

Prima dell'apertura ufficiale degli arruolamenti, si è proceduto con l'addestramento clinico ed informatico del personale dedicato all'attività di monitoraggio dello studio, che avverrà principalmente da remoto, e del personale della segreteria tecnico-scientifica che segue le varie attività dello studio attraverso la piattaforma informatica.

Contemporaneamente, è stato organizzato ed espletato un *Investigator Meeting* per l'addestramento dei Centri Clinici partecipanti, dedicato all'utilizzo della Piattaforma informatica per la raccolta dei dati durante le varie fasi dello studio. Tale incontro ha visto la partecipazione sia dei responsabili dei Centri che del personale impegnato nel *data entry*.

Il primo periodo di arruolamento è iniziato a Maggio 2014 e ha visto coinvolti i primi 41 Centri Clinici che avevano completato le procedure amministrative ed etiche.

La prima finestra di arruolamento ha visto il reclutamento di più di 4000 pazienti consecutivi che hanno avuto una visita clinica presso gli ambulatori di ogni struttura per l'infezione cronica da HCV. Come richiesto dal protocollo nessuno dei pazienti assumeva una terapia anti-HCV nel momento dell'arruolamento nello studio.

Alla chiusura della prima finestra di arruolamento, sono stati effettuati alcuni aggiornamenti e perfezionamenti delle eCRF di arruolamento, che hanno permesso l'inclusione di informazioni importanti (tra cui quelle relative ai trapianti ed alla fertilità della donna). Sono state inoltre implementate le CRF di terapia e di follow-up. Per i pazienti in trattamento sono state previste specifiche eCRF di terapia, al fine di raccogliere informazioni più dettagliate e ravvicinate nel tempo, oltre che facilitare la gestione e la segnalazione di eventuali eventi avversi concomitanti alla terapia anti-HCV. La seconda finestra di arruolamento è stata aperta a Dicembre 2014 ed ha visto coinvolti ulteriori 41 Centri. Il Comitato Esecutivo dello studio si è incontrato all'inizio delle due finestre di arruolamento (maggio e dicembre) per discutere sulle procedure di rinnovo dei membri del comitato esecutivo e scientifico, per le modalità di inclusione di nuovi centri partecipanti, dei primi risultati degli arruolamenti e le relative modalità di diffusione dei dati.

Progetto EUROCARE

Il Progetto EUROCARE è il più vasto studio collaborativo sulla sopravvivenza per tumore in Europa. Lo studio è partito nel 1989 dall'iniziativa congiunta dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT) e dell'ISS, e in 25 anni di attività ha visto la partecipazione di un numero crescente di registri tumori europei. Ad oggi, il network EUROCARE conta oltre 115 registri tumori di popolazione distribuiti in 30 Paesi Europei, la quasi totalità della UE-28 e i cosiddetti EFTA. Lo studio copre il 50% della popolazione residente nei 30 Paesi coinvolti, con una solida rappresentatività di tutte le regioni Europee.

Gli obiettivi principali di EUROCARE sono quelli di fornire una descrizione aggiornata della sopravvivenza per tumore nei paesi Europei e monitorare nel tempo i miglioramenti prognostici legati ai continui avanzamenti diagnostici e terapeutici in oncologia. Il valore aggiunto dello studio è quello di fornire statistiche standardizzate e realmente comparabili tra paesi. I dati sono raccolti centralmente in ISS attraverso un unico protocollo, sono controllati e analizzati con procedure standardizzate e validate dai registri stessi. L'obiettivo ultimo è quello di fornire robuste evidenze scientifiche di supporto alle politiche di controllo del cancro e di contribuire così a ridurre le disuguaglianze esistenti tra paesi o all'interno dei paesi. Lo studio 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. I risultati di EUROCARE hanno influenzato l'organizzazione dei servizi sanitari oncologici in molti paesi Europei, contribuendo al disegno dei piani oncologici nazionali e, una volta implementati, alla valutazione della loro efficacia.

La messa in comune di un database così esteso e rappresentativo della popolazione europea ha reso possibile anche la stima di indicatori epidemiologici del cancro (incidenza, prevalenza e sopravvivenza) per entità tumorali di particolare 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 dei progetti satellite, finanziati dall'UE, sullo studio delle neoplasie maligne linfoidi o mieloidi (HAEMACARE) o sui tumori rari in Europa (studi RARECARE e RARECARE-net). I dati di sopravvivenza rendono anche possibile stimare la quota di casi prevalenti per tumore (prevalenza), un indicatore di primaria importanza nella valutazione dell'impatto sanitario complessivo delle patologie oncologiche. A questo scopo lo studio satellite EUROPREVAL ha avuto uno specifico finanziamento dell'UE (*DG-Research*).

Lo studio EUROCARE ha prodotto ad oggi 133 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali *peer-reviewed* (per un elenco completo si veda <http://www.eurocure.it/Publications/tabid/61/Default.aspx>) con oltre 5000 citazioni complessive (H-index 38). 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 e -5).

La banca dati EUROCARE è centralizzata in un server dedicato presso l'ISS dove i dati vengono controllati, standardizzati e analizzati con procedure che garantiscono il massimo livello di comparabilità e qualità dell'informazione prodotta. Il reparto Epidemiologia dei Tumori del CNESPS, che è responsabile del mantenimento e aggiornamento della banca dati, per questa attività si avvale della collaborazione del servizio informatico ISS (SIDBAE) che ha sviluppato procedure di controllo di qualità dei dati specifiche per il progetto. La banca dati EUROCARE include ad oggi i dati in forma anonima di oltre 21 milioni di pazienti diagnosticati in Europa con tumore nel periodo 1978- 2007 e seguiti fino al 2008.

EUROCARE contribuisce al disegno e all'implementazione di un Sistema Informativo sul Cancro a livello Europeo (*European Cancer Information System, ECIS*). La proposta di

costituzione dell'ECIS è scaturita dal *work package* su *Health Information*, coordinato da EUROCARE, nell'ambito della partnership Europea *European Partnership for Action Against Cancer* (EPAAC, 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) e ha avviato una serie di iniziative volte a favorire la standardizzazione e integrazione di tutti i progetti/stakeholders coinvolti nel settore, tra cui EUROCARE. La prossima call for data Europea sarà fatta nel 2015 in stretto coordinamento tra tutti i partners coinvolti (ENCR, EUROCARE, IARC, CONCORD). Il protocollo di raccolta dati sarà comune e il JRC di Ispra è incaricato di predisporre il portale dedicato all'acquisizione via web dei dati dei registri. EUROCARE contribuisce al disegno, implementazione e validazione delle procedure di controllo di qualità dei dati, ed è responsabile degli studi di sopravvivenza e prevalenza per tumore. La partecipazione dell'ISS all'EPAAC è stata sostenuta da un progetto Ricerca Finalizzata 2009 finanziato dal Ministero della Salute che è tuttora in corso.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono stati pubblicati sulla rivista *Lancet Oncology* i primi risultati dello studio EUROCARE-5. Sono state analizzate le differenze geografiche e gli andamenti temporali della sopravvivenza nel periodo 1995-2008 per: 1) i principali tumori negli adulti; 2) i tumori pediatrici; 3) i tumori del sistema emo-linfopoietico negli adulti.

A metà del 2014 sono state completate le analisi e avviata la stesura dei lavori scientifici di dettaglio che saranno pubblicati nella nuova Monografia EUROCARE-5. I risultati dello studio sono stati anche resi disponibili al pubblico e alla comunità scientifica sul sito del progetto (www.eurocare.it), dove sono interrogabili in forma aggregata (per neoplasia, sesso, età, paese europeo, distanza dalla diagnosi e periodo temporale). Nel corso del 2013 e 2014 la direzione scientifica EUROCARE ha partecipato al Gruppo di Lavoro Europeo promosso dal JRC-IHCP di Ispra su armonizzazione e qualità dei dati dei registri tumore di popolazione. Il Gruppo di lavoro ha visto la partecipazione della rete europea dei registri (ENCR) e dei principali Istituti/progetti responsabili della produzione di indicatori epidemiologici sul cancro in Europa. Obiettivo principale è stato la messa a punto del dataset minimale e delle relative procedure di controllo di qualità. Per garantire una reale validità e comparabilità delle informazioni prodotte a partire dai dati dei registri tumore di popolazione, le variabili devono essere raccolte con protocolli omogenei tra paesi e adeguati alle classificazioni cliniche correnti e alle attuali modalità di diagnosi e trattamento dei tumori. Il lavoro del Panel Europeo è esitato in un Technical Report disponibile on-line sul sito della Commissione Europea (<http://www.enr.eu/images/docs/recommendations/workshops/Cancer%20Data%20Quality%20Checks%20Procedure%20Report%20online.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 dei ceppi del virus circolanti in sottotipi e forme ricombinanti (CRF),

diversificazione che varia a seconda delle aree geografiche. Il sottotipo B è predominante negli USA, in Europa ed in Australia. Il sottotipo C prevalente nell'area, più ristretta, della penisola indiana, dell'Africa Australe e del Corno D'Africa, è responsabile di circa il 50% delle infezioni al mondo. Il sottotipo A è diffuso nell'area geografica dell'Est Europa e dell'Asia Centrale. Infine, il sottotipo D è presente nella zona orientale dell'Africa a sud del Sahara. I rimanenti sottotipi sono diffusi localmente in diverse regioni geografiche, che vedono, soprattutto nell'Africa Sub-sahariana occidentale e in Asia, la presenza di più sottotipi e di forme ricombinanti. Si stima inoltre che il numero delle CRF sia in costante aumento, fatto che suggerisce che l'eterogeneità dei ceppi di HIV sia significativamente superiore rispetto a quanto ritenuto correntemente.

La distribuzione globale dei ceppi di HIV è in continua evoluzione, favorita da scambi commerciali, viaggi, missioni militari e migrazioni. In particolare nei paesi occidentali, compresa l'Italia, le infezioni sostenute da sottotipi non-B sono in continuo aumento. Infatti, poiché l'HIV continua ad diffondersi a livello globale, la distribuzione geografica, sopra descritta per i sottotipi e le forme ricombinanti del virus, è destinata inevitabilmente a modificarsi e in prospettiva a scomparire. La presenza di numerosi sottotipi e CRF può avere importanti ripercussioni sulla sanità pubblica. Varianti di differenti sottotipi possono presentare diverse capacità di sfuggire alla risposta immune dell'ospite e, soprattutto alla terapia antiretrovirale, presentando forme con mutazioni che possono conferire resistenza ai farmaci antiretrovirali. Inoltre, i sottotipi e le CRF possono mostrare differenti capacità di essere trasmessi ed essere responsabili di una differente progressione della malattia. Infine, la variabilità genetica del virus ha un impatto notevole sulla diagnosi di laboratorio infezione da HIV e sulla misurazione della carica virale, con importanti ripercussioni sul monitoraggio di routine della presenza del virus nel sangue degli individui sottoposti a terapia antiretrovirale. I dati del Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS indicano che in Italia la distribuzione per modalità di trasmissione dell'infezione è passata dal 76,2% dei casi dovuti all'uso di droghe e allo scambio di aghi e siringhe infette, riscontrati alla metà degli anni '80, al 42,7% dei casi dovuti a pratiche eterosessuali non protette riscontrati alla fine del 2012. I dati indicano anche che la proporzione di stranieri con infezione da HIV residenti nel nostro paese è andata incrementando dall'11% del 1992 al 32,9% del 2006. Nel 2013 è stata del 24%.

In Italia si riscontra, nella popolazione generale degli individui infettati da HIV, un aumento della frequenza delle infezioni dovute a sottotipi non-B, che è passata dal 2,6% del periodo 1985-1992 al 18,9% del periodo 1993-2008. Le ragioni di questo incremento dei sottotipi non B 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, la WHO 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 queste attività, il Centro è promotore un programma di monitoraggio delle dinamiche dei sottotipi e delle forme ricombinanti circolanti in selezionate popolazioni nel nostro paese (livello locale), che vede la partecipazione di un numero di Centri clinici in continuo aumento, sparsi sull'intero territorio italiano 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 suggerito dall'UE e dalla WHO.

In linea con gli approcci programmatici sopra descritti, i progetti con quali sono state realizzate alcune attività del programma sono i seguenti:

“Studi virologici ed immunologici delle dinamiche dell’infezione da HIV nelle popolazioni sensibili di migranti, tossicodipendenti e detenuti in Italia”

Nel 2014 sono proseguite le attività del progetto, finanziato dalla società Gilead Sciences s.r.l. nell’ambito del Fellowship Program 2013. Il progetto è mirato a valutare l’eterogeneità dei ceppi di HIV e le mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali non solo nella popolazione dei migranti, ma anche in altre popolazioni “sensibili”, anche di individui di nazionalità italiana, con comportamenti a rischio di infezione da HIV. Il progetto ha permesso la raccolta di campioni biologici da 261 individui migranti in un centro clinico nel nord dell’Italia.

“Studio epidemiologico, clinico e virologico in popolazioni di migranti HIV-positivi. Il monitoraggio epidemiologico delle varianti virali quale possibile intervento di prevenzione”

Il progetto è stato finanziato dal Ministero della Salute. Il Centro Nazionale AIDS è coinvolto in studi di monitoraggio della eterogeneità dei ceppi di HIV presente nelle popolazioni di migranti residenti in Italia e nelle popolazioni “sensibili” con comportamenti a rischio di infezione da HIV. Si stima che attualmente siano presenti in Italia circa 130.000 persone HIV positive viventi, di cui più di 22.000 con AIDS e che quasi una persona su tre diagnosticata HIV positiva sia di nazionalità straniera. Inoltre, i dati del Centro Operativo AIDS dell’ISS, aggiornati al dicembre 2010, indicano che in Italia la proporzione di stranieri con infezione da HIV è in aumento. La popolazione migrante in Italia proviene da diverse aree geografiche dove sono diffusi sottotipi diversi dal sottotipo B (il sottotipo più comune in Italia). Sono stati descritti sottotipi che sono responsabili di una diversa progressione della malattia e che mostrano una differente sensibilità ai farmaci antiretrovirali. Anche la diagnosi può essere influenzata dalla presenza di differenti sottotipi, soprattutto il monitoraggio della carica virale nei soggetti in trattamento. I diversi sottotipi possono, infine, essere portatori di mutazioni polimorfiche che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali. È, pertanto, importante attuare un monitoraggio continuo delle dinamiche dell’infezione da HIV e dei sottotipi di HIV circolanti nel nostro paese, nella popolazione migrante ed in altre popolazioni “fragili” con comportamenti a rischio di infezione da HIV, che sia in grado di fornire un quadro epidemiologico costantemente aggiornato. Il progetto è quindi mirato alla determinazione dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti nelle popolazioni di migranti sparse sul territorio nazionale e alla identificazione di varianti portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono state svolte le seguenti attività relative ai progetti sopra descritti.

- “Studi virologici ed immunologici delle dinamiche dell’infezione da HIV nelle popolazioni sensibili di migranti, tossicodipendenti e detenuti in Italia”,

I risultati preliminari, ottenuti cumulando i dati generati finora da questo progetto con quelli da altri progetti del CNAIDS che mirano a studiare la variabilità dei ceppi di HIV in differenti popolazioni sul territorio italiano, indicano che, in un totale di 434 individui migranti HIV-positivi arruolati su tutto il territorio nazionale, circolano ceppi di HIV appartenenti a numerosi sottotipi e forme ricombinanti. In particolare, oltre il 40% dei ceppi sono stati identificati come forme ricombinanti, anche complesse. Infine molte varianti, presenti anche in individui non in terapia, presentano mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali.

La presenza di numerosi sottotipi e forme ricombinanti nei campioni in studio evidenzia la continua introduzione e diffusione di nuovi sottotipi nel nostro Paese.

Questi dati indicano la necessità di intraprendere, a livello nazionale, adeguate strategie di sorveglianza della variabilità dei ceppi circolanti in selezionate popolazioni residenti sul territorio nazionale.

- “Studio epidemiologico, clinico e virologico in popolazioni di migranti HIV-positivi. Il monitoraggio epidemiologico delle varianti virali quale possibile intervento di prevenzione”.

Lo studio ha permesso l’arruolamento di 173 individui migranti da centri clinici disseminati nel Centro-Sud del territorio italiano, dei quali sono stati raccolti dati demografici, virologici, immunologici e clinici. Gli individui arruolati provenivano da molteplici aree geografiche e includevano i cinque continenti. Per 91 degli individui con carica virale di HIV rilevabile è stato possibile sequenziare le regioni del gene pol che codificano per la trascrittasi inversa e la proteasi. Le sequenze sono state utilizzate per determinare il sottotipo o la forma ricombinante infettanti, tramite la generazione di alberi filogenetici. L’analisi ha messo in evidenza un’eterogeneità ampia di sottotipi e forme ricombinanti e la presenza di varianti con mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali.

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 prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica (*National Department of Health*, NDOH) mirati a contenere la diffusione dell’infezione da HIV nel territorio nazionale. È implementato dall’ISS, tramite il Centro Nazionale AIDS, in cooperazione con il *Department of Health* del Sudafrica in associazione con il *South African AIDS Vaccine Initiative* (SAAVI) del *Medical Research Council* sudafricano.

Il Programma è organizzato in tre componenti:

- Componente 1. Rafforzamento del Servizio Sanitario del Sudafrica in siti sudafricani selezionati.
- Componente 2. Trasferimento tecnologico ad una azienda sudafricana a partecipazione pubblica per la creazione di una struttura per la produzione di vaccini in ottemperanza alla normativa GMP.
- Componente 3. Sperimentazione del vaccino contro l’HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS: conduzione del trial vaccinale di fase II denominato ISS T-003.

Componente 1: L’intervento, a supporto dei piani strategici nazionali e provinciali, prevede il supporto delle *Health Facilities* e delle Comunità locali nelle seguenti Province: i) Gauteng, Distretto Sanitario “Tswane 1”; ii) Eastern Cape, Distretto Sanitario “OR Thambo”; iii) Mpumalanga, Distretto Sanitario “Ehlanzeni”; Distretto Sanitario “Gert Sibande”; Distretto Sanitario “Nkangala”; iv) Kwazulu Natal (KZN), Distretto Sanitario “Umzinyathi”.

L’intervento è stato attuato mediante l’implementazione di 3 direttrici:

- Fornitura di equipaggiamento volto a:

- rafforzare l'assistenza medica quotidiana attraverso fornitura di piccole attrezzature cliniche;
 - favorire il raggiungimento degli Standard Nazionali (National Core Standards);
 - potenziare l'archiviazione e la gestione delle cartelle cliniche e dei registri ART;
 - potenziare l'informatizzazione dei dati, tramite la fornitura di computer, hard-driver e software.
- Mobilizzazione di risorse umane: personale medico e paramedico.
- Il Programma ha provveduto al reclutamento e alla dislocazione presso le cliniche pubbliche di personale specializzato locale in supporto al Sistema Sanitario Distrettuale, ed in particolare quattro medici e due assistenti sociali nei distretti sanitari delle Province di Mpumalanga e dell'*Eastern Cape* (il personale è stato organizzato in “team mobili” per il supporto alle *Health Facility* più disagiate); dieci *Data Capturers* nel distretto OR Thambo (Eastern Cape) con l'obiettivo di potenziare la raccolta dei dati nel quadro del Sistema Informativo Sanitario Distrettuale (DHIS).
- Addestramento e Formazione Professionale mediante l'organizzazione di corsi volti a:
- qualificare il personale infermieristico per la somministrazione della terapia anti-retrovirale (corsi NIMART – Nurse Initiated Management of ART)
 - aggiornare e formare personale medico ed infermieristico nei seguenti settori: management dell'infezione da HIV; management della terapia antiretrovirale e dell'aderenza alla terapia; controllo della Tuberculosis e delle malattie sessualmente trasmesse; qualificare e certificare il personale medico e infermieristico nella dispensazione dei farmaci.

La Componente 1 del Programma prevede inoltre la creazione di una piattaforma clinica e laboratoristica per la conduzione di ricerca clinica nel settore pubblico. In questo contesto, è stata potenziata una Unità di Ricerca Clinica (MeCRU, Università di Limpopo Medunsa Campus) nella provincia del Gauteng ed è stata sviluppata una nuova Unità di Ricerca Clinica (WSUHVRU; Università di Walter Sisulu) nella regione di Mthatha (Provincia dell'*Eastern Cape*). Le Unità di Ricerca Clinica sono state fornite di laboratori attrezzati e farmacia e il personale formato secondo *Good Clinical Practice* (GCP) e *Good Clinical Laboratory Practice* (GCLP).

La piattaforma clinico-laboratoristica è stata realizzata mediante l'integrazione con le cliniche pubbliche, i laboratori diagnostici pubblici, e i laboratori centralizzati (ISS, IFO, S. Orsola) in Italia. 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.

Le attività in questo settore hanno visto il coinvolgimento delle comunità locali, con la creazione di *Community Advisory Boards* presso le due Unità di Ricerca Clinica.

Componente 2. L'intervento, volto a generare e sedimentare nel paese capacità per la produzione di vaccini ricombinanti per uso umano, prevede la fornitura di risorse, formazione e trasferimento tecnologico in supporto allo sviluppo della struttura GMP presso “BIOVAC”, a Città' del Capo (Provincia del *Western Cape*). L'intervento si è concluso con la realizzazione della struttura GMP ed il completo trasferimento della tecnologia per la produzione della proteina Tat, il cui processo produttivo è stato riprodotto con successo presso BIOVAC. Si è ora in attesa della certificazione GMP da parte delle autorità regolatorie locali (*Medicines Control Council*, MCC).

Componente 3. L'intervento prevede la conduzione del *trial* vaccinale terapeutico ISS T-003 presso l'Unità di Ricerca MeCRU, l'analisi dei dati e la diffusione dei risultati conseguiti. A questo scopo, sono state espletate tutte le attività preparatorie (formazione, attività regolatorie - ivi incluse la sottomissione dei protocolli ai comitati etici e ad MCC – potenziamento delle

strutture, finalizzazione delle *standard operational procedures* (SOP), simulazione di tutte le attività, importazione, stoccaggio e distribuzione del vaccino a MeCRU, ottenimento dell'autorizzazione ad inviare campioni biologici per le analisi di seconda linea in Italia presso ISS. Il *trail* vaccinale ha avuto inizio nel Marzo 2013. La *Contract Research Organization* locale "Triclinium" è stata contrattata per il monitoraggio delle procedure di esecuzione, nonché per il supporto allo sponsor nella conduzione del *trial*.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014, nel quadro della Componente 1 del Programma, l'intervento è proseguito nei Distretti e Sub-distretti delle Province del Gauteng, *Eastern cape* e Mpumalanga. L'intervento, implementato mediante la fornitura di equipaggiamento, era volto al raggiungimento degli standard di qualità nazionali per quanto concerne le sale di attesa e le farmacie delle cliniche pubbliche nelle aree di progetto, nonché al rafforzamento del sistema informativo sanitario distrettuale.

Nell'ambito della Componente 2, nel 2014 sono proseguite le attività volte alla certificazione della struttura produttiva GMP di vaccini BIOVAC da parte del *Medicines Control Council* (MCC). In particolare, è stata eseguita una visita di valutazione presso BIOVAC da parte di un esperto WHO in preparazione alla ispezione MCC. La visita di valutazione MCC si è conclusa con la relazione valutativa inviata a BIOVAC per l'implementazione di alcune raccomandazioni.

Infine, nell'ambito della Componente 3 del programma, nel 2014 è stato completato lo studio clinico di fase II randomizzato, in doppio cieco, con placebo, del vaccino Tat in 200 pazienti HIV+ in HAART (ISS T-003). È iniziata l'analisi dei dati per la valutazione degli obiettivi primari (sicurezza, immunogenicità) e secondari (valutazione del recupero immunologico).

Programmi di prevenzione dell'infezione da HIV

Rientrano all'interno di questo Progetto Speciale, i seguenti progetti specifici dedicati a programmi mirati di prevenzione e alla sorveglianza dei comportamenti a rischio.

"Sperimentazione di un modello di intervento di prevenzione dell'infezione da HIV rivolto al target giovani secondo le azioni di "buona pratica" indicate dall'ECDC".

Il progetto è stato finanziato dal Ministero della Salute e si è svolto in collaborazione con l'Associazione ASIS Onlus. L'obiettivo generale del progetto è stato quello di condurre uno studio mirato ad un campione della popolazione giovanile negli specifici luoghi di aggregazione al fine di sperimentare la fattibilità di alcune delle indicazioni di "buona pratica" indicate dall'ECDC nell'ambito delle aree di azione per la ricerca e gli interventi in sanità pubblica in materia di HIV e AIDS tra cui: conduzione di indagini sui fattori che limitano l'accesso ai servizi socio-sanitari dedicati all'esecuzione del test per la diagnosi dell'HIV; implementazione di studi per il monitoraggio dei comportamenti a rischio di gruppi vulnerabili (giovani) e, infine, implementazione di interventi di prevenzione secondo il modello formativo della *peer education*. Come previsto dal progetto, i contenuti del programma formativo, condivisi in aula con il target giovani, sono stati rielaborati e riadattati per poter essere riproposti quale materiale di informazione da poter diffondere tra la popolazione giovanile attraverso lo Strumento multimediale Open Mind© scaricabile, previa registrazione, dal sito Educazione Digitale.it che è la piattaforma didattica curata dalla Società Civicamente, riservata esclusivamente agli

insegnanti della scuola secondaria superiore per la formazione in aula. Il progetto si componeva di quattro azioni principali: rilevazione degli indicatori UNGASS per la prevenzione dell'infezione da HIV; l'indagine è stata condotta nei luoghi di maggior aggregazione della popolazione giovanile (classe età 18-24 anni); attività di *peer education*, ovvero un'azione formativa erogata in gruppi classe di Istituti Secondari di Secondo Grado nella città di Roma, con ragazzi di età 15-17 anni, successiva alla fase di indagine sulla popolazione 18-24 anni; diffusione del contenuto dell'evento formativo tramite uno strumento multimediale condiviso con il Ministero della Salute.

MEET “Meeting the health literacy needs of immigrant populations”.

Il CNAIDS ha partecipato al progetto MEET finanziato con il supporto della Commissione Europea nell'ambito del *Lifelong Learning Programme Grundtvig 2013* (Project number 540139-LLP-1-2013-1-IT-GRUNDTVIG-GMP) relativamente alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS.

Il progetto è realizzato dal CNAIDS in collaborazione con l'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate in partenariato con: Oxfam Italia (Coordinatore) e *Verein Multikulturell* – due ONG specializzati nella migrazione, integrazione e intercultura; RITA (UK) - *Research Innovation and Transformation* – diretta dalla Dott.ssa Lai Fong Chiu – fondatrice del modello ESC; Polibienestar - *University of Valencia's Public Research Institute*; CARDET – un'organizzazione indipendente di ricerca e sviluppo con sede a Cipro.

Il progetto mira a migliorare le competenze di coloro i quali si occupano della formazione degli adulti in campo sanitario aventi come utenti i migranti. Questo miglioramento è veicolato dall'incremento delle conoscenze riguardo al contesto sociale e culturale dei pazienti, delle conoscenze riguardo l'ambiente sanitario nelle loro comunità domestiche e dalla promozione dell'alfabetizzazione sanitaria all'interno delle comunità migranti. L'intento è di evitare barriere per i migranti nell'accesso all'assistenza sanitaria, attraverso il rafforzamento del riconoscimento della diversità e l'acquisizione di competenze relative alla migrazione da parte degli operatori sanitari.

Il progetto si propone di aggiornare e trasferire il modello di “ESC” creato nel Regno Unito e testato negli ultimi 15 anni in vari paesi dell'UE. Il gruppo di progetto adotterà un approccio di buona pratica nello sviluppo del curriculum dell'ESC per assicurare che il lavoro di sviluppo intrapreso dai partner produca risorse che aggiungano valore ai membri del gruppo di destinazione, affrontando le lacune individuate nell'assistenza sanitaria e sociale e gli specifici bisogni di apprendimento di tutti i gruppi target.

Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili.

Il CNAIDS è partner del progetto coordinato dall'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione del Dipartimento MIPI e finanziato dal Ministero della Salute.

Il Centro ha collaborato alla prima fase del progetto. L'obiettivo generale del progetto è quello di sperimentare la fattibilità di un sistema di sorveglianza di seconda generazione dell'infezione da HIV in gruppi vulnerabili.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono state svolte le seguenti attività relative ai progetti sopra descritti.

“Sperimentazione di un modello di intervento di prevenzione dell’infezione da HIV rivolto al target giovani secondo le azioni di “buona pratica” indicate dall’European Centre for Disease Control (ECDC)”.

È stato messo a punto il disegno di studio e del questionario e la guida alla compilazione; sono state individuate le scuole dove svolgere gli interventi formativi e i tempi di somministrazione dei questionari stessi. Come previsto dal progetto, è stata disegnata e programmata la valutazione dell’intervento formativo. L’obiettivo della valutazione dell’azione formativa è stato quello di verificare quanto la formazione che si è attuata negli Istituti scolastici sia stata adeguata e significativa per far fronte alle esigenze di utenza e committenza. Sono stati misurati i contenuti e come siano stati appresi, compresi e assimilati (sapere, saper fare, saper essere). La metodologia di analisi dei dati è stata di tipo quantitativo. I dati raccolti mediante i due questionari sono stati imputati in un data base elettronico costruito ad hoc e sono stati analizzati utilizzando il software SPSS vers.13.0.

L’analisi quantitativa dei dati rilevati tra la popolazione giovanile è stata condotta presso il CNAIDS ed è stata mirata a definire la distribuzione socio-demografica del campione, la distribuzione percentuale del grado di conoscenza dell’infezione da HIV e altre malattie sessualmente trasmesse, il grado di conoscenza delle modalità di accesso al test HIV in Italia e i fattori associati alla difficoltà di accedere ai servizi di diagnosi dell’infezione da HIV, al comportamento sessuale a rischio e all’atteggiamento stigmatizzante.

I contenuti del programma formativo, condivisi in aula con il target giovani, sono stati rielaborati e riadattati per poter essere riproposti quale materiale di informazione da poter diffondere tra la popolazione giovanile attraverso i moderni mezzi di comunicazione multimediale condivisi con il Ministero della Salute.

In considerazione del target giovanile, oggetto dello studio, è stata realizzata la produzione di uno strumento educativo multimediale Open Mind® per le lezioni in classe rivolto alle scuole secondarie di II grado quale operazione educativa ovvero un percorso didattico finalizzato alla diffusione di conoscenza e consapevolezza circa i comportamenti sessuali da attuare per prevenire le malattie sessualmente trasmissibili, con particolare attenzione alla sindrome da immunodeficienza (AIDS). Il prodotto è scaricabile previa registrazione dal sito Educazione Digitale.it che è la piattaforma didattica curata dalla Società Civicamente, riservata esclusivamente agli insegnanti. Grazie alle innovative metodologie didattiche, basate sulle nuove tecnologie dell’informazione e della comunicazione (ICT), il prodotto può essere utilizzato per lezioni extracurricolari dinamiche finalizzando il percorso formativo a una serie di obiettivi quali quello di imparare ma anche discutere, riflettere, condividere e cooperare sul tema in studio. Lo stesso materiale educativo/formativo è stato reso disponibile attraverso CD rom.

MEET. “Meeting the health literacy needs of immigrant populations”

Il CNAIDS ha avuto il ruolo di coordinare l’analisi dei bisogni, la metodologia di ricerca qualitativa e quantitativa, lo studio delle buone pratiche. Il Centro ha curato le linee guida per la conduzione della need analysis, dell’analisi del contesto e della normativa esistente in materia di accesso ai servizi per l’applicazione del modello di intervento, la redazione del documento finale di need analysis utile alla definizione del manuale di formazione dell’ESC e ai contenuti del corso di formazione, rivolto alle istituzioni dedicate all’istruzione in età adulta, la struttura del corso di formazione Grundtvig, una piattaforma e-learning per formatori e tirocinanti con particolare riguardo alla prevenzione dell’infezione da HIV e AIDS. Attraverso i propri referenti, il Centro ha partecipato alle riunioni previste dal progetto che si svolte in Arezzo, Londra e Valencia, nonché al corso di formazione per formatori svolto a Londra.

Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell’infezione da HIV in gruppi vulnerabili.

Il CNAIDS ha collaborato ai lavori di avvio del progetto e, in particolare, alla definizione del disegno dello studio tra cui la definizione del campione e del questionario per la rilevazione dei dati.

Il CNAIDS ha contribuito alla definizione degli obiettivi specifici tra cui quelli finalizzati alla rilevazione dei comportamenti a rischio per infezione da HIV in alcuni gruppi di popolazione (migranti e giovani) secondo gli indicatori UNGASS e a comparare i determinanti di rischio; alla determinazione dei criteri e indicatori per la verifica dei risultati raggiunti.

Nel corso dell'anno il Centro ha partecipato ai tavoli di lavoro costituito dai referenti delle Unità Operative del Progetto per la condivisione delle seguenti azioni:

- definizione dei siti di attuazione del Progetto;
- definizione del sistema di indicatori;
- predisposizione di strumenti di raccolta dati.

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'ISS.

I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al gennaio 1993, quelli della definizione di caso della WHO/CDC del 1987. A partire dal 1° gennaio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo della 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%.

Lo stato vitale delle persone notificate al registro non è routinariamente aggiornato poiché non è obbligatorio.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati all'ECDC dove vengono commentati insieme con quelli degli altri paesi europei.

Un rappresentante del COA partecipa, infine, alle riunioni della Commissione Nazionale AIDS presso il Ministero della Salute.

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 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 del 100%.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 sono stati raccolti ed analizzati i dati relativi alle nuove diagnosi di AIDS pervenute al COA fino a dicembre 2013.

Dall'inizio dell'epidemia a dicembre 2011, in Italia sono stati notificati 66,536 casi cumulativi di AIDS.

L'incidenza dei casi di AIDS è andata aumentando nel corso degli anni sino al 1995; in seguito si è verificata una tendenza alla diminuzione. Infatti, nel 2013 l'incidenza di AIDS è stata 1,9 per 100.000 residenti. L'incidenza di AIDS e il numero di decessi per anno continuano a diminuire.

L'età mediana alla diagnosi dei casi adulti di AIDS mostra un aumento nel tempo, sia tra i maschi che tra le femmine. Infatti, se nel 1989 la mediana era di 30 anni per i maschi e di 28 per le femmine, nel 2013 le mediane sono salite rispettivamente a 45 e 44 anni. Nell'ultimo decennio la proporzione di pazienti di sesso femminile tra i casi adulti è rimasta sostanzialmente stabile intorno al 23-25%.

Si evidenzia un gradiente decrescente Nord-Sud nella diffusione della malattia, come risulta dai tassi di incidenza che sono mediamente più bassi nelle regioni meridionali.

La distribuzione dei casi adulti per modalità di trasmissione periodo di diagnosi evidenzia come il 52,8% del totale dei casi segnalati tra il 1982 e il 2013 sia attribuibile alle pratiche associate all'uso di sostanze stupefacenti per via iniettiva (IDU e IDU+MSM). La distribuzione nel tempo mostra un aumento della proporzione dei casi attribuibili ai rapporti sessuali (MSM e eterosessuali; quest'ultima rappresenta la modalità di trasmissione più frequente nell'ultimo biennio) e una corrispondente diminuzione dei casi attribuibili alle altre modalità di trasmissione.

È diminuita nel tempo la proporzione di persone che alla diagnosi di AIDS presentano un'infezione fungina, mentre aumenta la quota di pazienti che presenta un'infezione virale o un tumore.

Nel 2013 poco meno di un quarto delle persone diagnosticate con AIDS ha eseguito una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS. Il fattore principale che determina la probabilità di avere effettuato una terapia antiretrovirale prima della diagnosi di AIDS è la consapevolezza della propria sieropositività: tra 2006 e il 2013 è aumentata la proporzione delle persone che arrivano allo stadio di AIDS conclamato ignorando la propria sieropositività. Nel 2013 questa proporzione è stata del 68,2%.

Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo ed è operativo presso l'ISS dal 1993, in base a disposizioni che hanno regolamentato la prescrizione di farmaci a base di ormone

somatotropo. Provvedimenti successivi hanno definito i criteri diagnostici, la prescrivibilità da parte di Centri specializzati e la segnalazione ad appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'Istituto Superiore di Sanità. 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 29 luglio 2010 (determina n. 616/2010), con cui sono state aggiornate le limitazioni, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione di questa terapia, ribadendo l'incarico all'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato, in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. Viene anche ribadito il concetto della registrazione delle prescrizioni come atto necessario e indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte dell'SSN.

Per costruire il registro informatizzato è stata progettata e realizzata dal Gruppo di Lavoro dell'RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA, una scheda web di segnalazione, strutturata in accordo con quanto previsto dalle note AIFA. La scheda è attualmente on-line e, mediante credenziali di accesso, consente l'inserimento di dati anagrafici e clinici relativi a soggetti in trattamento con ormone della crescita da parte dei Centri prescrittori individuati dalle Regioni di appartenenza. 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.

Oltre al registro informatizzato, la Determinazione AIFA ha previsto la possibilità di prescrizione di terapie a base di ormone della crescita in pazienti con diagnosi di *Small for Gestational Age* (SGA), previa verifica e autorizzazione delle Commissioni Regionali preposte alla farmacovigilanza relativa a tale trattamento laddove istituite. Per le richieste provenienti da Centri o pazienti afferenti a Regioni in cui non è presente l'apposita Commissione, la nota prevede che la richiesta sia sottoposta ad una apposita Commissione istituita presso l'ISS, che è stata nominata ed è operativa da Aprile 2010.

L'RNAOC, quindi, si presenta come uno strumento di monitoraggio clinico-epidemiologico di questo trattamento e della relativa sorveglianza farmacologica che provvede alla mancanza di basi dati sufficientemente complete, sia a livello internazionale che nazionale, e da cui trarre le informazioni necessarie.

È importante, inoltre, sottolineare il ruolo dell'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 dell'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.

L'RNAOC rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone e opera attraverso le segnalazioni provenienti dai Centri, accreditati dalle Regioni e dalle Province autonome per la diagnosi del deficit di GH e per la prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita.

Resoconto attività 2014

L'aggiornamento della Nota AIFA 39, pubblicata nella GU del 5-07-2014 n. 154, ha comportato la necessità di aggiornare la piattaforma web, con modifiche soprattutto nella scheda "Diagnosi".

Riguardo gli accreditamenti alla piattaforma web, è necessaria una costante attività di aggiornamento. Alla fine del 2014, 17 regioni aderiscono alla piattaforma, con un totale di 239 unità operative, corrispondenti a 162 Centri e a 323 autorizzazioni all'accesso come "Supervisor (Responsabili di UO) o Utenti". Le credenziali di accesso con il profilo di "Esaminatore Regionale" sono state attribuite a 13 commissioni regionali, per consentire la visualizzazione delle prescrizioni effettuate dai Centri della Regione stessa e a pazienti in cura presso centri specialistici di altre Regioni. Attraverso la piattaforma web, sono pervenute le segnalazioni di prescrizione di terapia con rGH, relative a 8846 visite, riferite a 3609 pazienti seguiti presso 76 Unità Operative. Sono proseguite elaborazioni del database intese a verificare l'inserimento delle informazioni previste dalla nota 39 dell'AIFA e, nel caso di anomalie, si è proceduto a contattare le unità prescrittrici per le verifiche necessarie. Inoltre sono state in corso le integrazioni dei database locali nel database nazionale dell'RNAOC che riguardano il Piemonte, di cui è pervenuto il database, la Campania e il Lazio.

Riguardo la diffusione delle informazioni, è mantenuto aggiornato il sito web dell'RNAOC ed è stata inviata una newsletter quadrimestrale a tutti i possessori di credenziali di accesso alla piattaforma web. È in stampa il volume dei rapporti ISTISAN che costituisce rapporto annuale all'AIFA, come previsto dalla Nota 39.

Nel febbraio 2014 è stato convocato un gruppo di lavoro costituito da esperti incaricati da Società Scientifiche e con la partecipazione dell'AIFA, in seguito all'esigenza, espressa da diversi rappresentanti delle Commissioni Regionali, di disporre di uno strumento di consultazione, aggiornato delle conoscenze scientifiche sull'uso del GH in patologie non previste dalla Nota 39. Il gruppo ha prodotto un documento da sottoporre alla Conferenza Stato-Regioni e alle autorità competenti e da diffondere attraverso l'RNAOC (sito web e newsletter). L'RNAOC è stato anche chiamato a partecipare al gruppo di esperti che collabora con la CTS dell'AIFA per l'elaborazione della nuova Nota 39.

Nel 2014 è stato attivato il corso FAD, accreditato ECM per 24 crediti, "Utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l'ormone della crescita all'RNAOC", provider l'ISS, che ha durata di 16 ore ed è riservato agli operatori sanitari accreditati alla piattaforma web dell'RNAOC. Obiettivo del corso è di fornire le indicazioni per una compilazione corretta e completa della scheda di segnalazione, che rappresenta uno strumento indispensabile di farmacovigilanza, come richiesto dall'AIFA.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Registro nazionale degli eventi coronarici (EC) e cerebrovascolari (ACV) 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, quali occorrenza (primi eventi e recidive), prevalenza, incidenza (nuovi eventi), letalità e di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta, studiando l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche e l'associazione fra fattori di rischio e gravità della malattia.

Per realizzare questi obiettivi vengono utilizzate diverse fonti di informazione: i dati dei registri locali (Friuli, Brianza, Veneto, Firenze, Modena, Caltanissetta), i dati raccolti attraverso l'HES, i dati degli studi longitudinali coordinati nell'ambito del progetto CUORE-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari. È infatti noto che per avere un quadro esaustivo dell'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari nella popolazione italiana è necessario tener conto di molte fonti di informazione, sia quelle che valutano i pazienti che sopravvivono all'evento (HES, indicatore: prevalenza), sia quelle che valutano le persone che muoiono improvvisamente prima ancora di arrivare in ospedale (registri di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari, indicatore: tasso di occorrenza e letalità; studi longitudinali, indicatore: incidenza). Inoltre, negli ultimi venti anni, grazie al miglioramento delle terapie in fase acuta, si è verificata una evoluzione verso un maggior numero di ricoveri in ospedale e di mortalità per quelle condizioni che rappresentano complicazioni o evoluzioni a lungo termine dell'infarto del miocardio o dell'ictus; pertanto ictus e infarto del miocardio insieme rappresentano meno del 50% dei ricoveri ospedalieri e della mortalità per le malattie del sistema circolatorio.

La metodologia applicata è standardizzata e validata in modo da permettere il confronto con i dati raccolti negli anni precedenti. L'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera permette, assieme alla validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno, di identificare i Valori Predittivi Positivi (VPP) dei singoli codici delle malattie cardio-cerebrovascolari, al fine di stimare gli eventi coronarici correnti fatali e non fatali, e valutarne la letalità a 28 giorni.

Per quanto riguarda gli eventi coronarici, sono stati recentemente pubblicati i nuovi criteri per la definizione epidemiologica degli eventi coronarici acuti (sindrome coronarica acuta), basati su nuovi marcatori biochimici (CKMB, troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi; questi marcatori fanno aumentare il numero di eventi non fatali o fatali ospedalizzati rilevati (la metodica può essere applicata solo se la persona raggiunge l'ospedale, in quanto la determinazione della troponina può essere effettuata solo in ospedale), includendo nella definizione anche l'angina instabile.

In letteratura esiste un dibattito ancora 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 non fatali che si verificano fuori dell'area di sorveglianza. Di qui la necessità di integrare il registro nazionale con i dati raccolti attraverso l'HES. L'HES si basa su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, particolarmente utili per fornire indicazione sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione (non attraverso questionari di autovalutazione) vengono raccolti dati su misure antropometriche, fisiologiche, cliniche e parametri ematochimici, nonché informazioni utili per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la necessità e l'accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale e lo stato nutrizionale; il contributo dato al registro consta nella valutazione dei casi di ipertrofia ventricolare sinistra e di fibrillazione atriale valutata attraverso un elettrocardiogramma (ECG) letto con il codice Minnesota, nonché la presenza di angina pectoris, di claudicatio intermittens e di TIA valutata attraverso uno specifico questionario standardizzato, identificato a livello internazionale per la stima della occorrenza della patologia cardio-cerebrovascolare nella popolazione generale.

Infine attraverso il *follow up* delle coorti longitudinali incluse nel progetto CUORE - Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie cardio-cerebrovascolari - l'identificazione dello stato in vita e l'identificazione degli eventi sospetti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e la loro validazione attraverso l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati è possibile stimare l'incidenza (primo evento) nella popolazione italiana adulta.

Il registro di popolazione segue la metodologia raccomandata dal progetto *European Cardiovascular Indicators Surveillance Set* (EUROCISS) supportato dalla DG SANCO nell'ambito dell'*Health Monitoring Programme* di cui l'ISS è stato coordinatore. Nell'ambito del Progetto EUROMED è in corso l'addestramento dei colleghi dell'Istituto di Sanità Croato per la realizzazione del registro di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in Croazia.

Resoconto attività 2014

È in fase di lavorazione il database, in formato grezzo, dove sono raccolti, per le 7 aree (Friuli VG, Brianza, Veneto, Modena, Firenze, Napoli e Caltanissetta) che hanno partecipato al Registro Nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari, i dati relativi al biennio 2004-2005 che includono una popolazione residente di circa 5.000.000 di uomini e donne di età 35-74 anni.

Nel database sono raccolti i dati derivanti dalle SDO, dalla Mortalità specifica, i dati della popolazione residente di età 35-74 anni, nonché i dati dei 2000 eventi coronarici e cerebrovascolari da validare per ogni UO recuperati direttamente dalle cartelle cliniche che includono tra l'altro, per gli eventi coronarici, le informazioni relative alla storia di cardiopatia ischemica, il dolore, gli elettrocardiogrammi codificati secondo il codice Minnesota, gli enzimi e, per i casi fatali, la necropsia.

Tutti questi dati sono stati raccolti dalle UO attraverso un software creato *ad hoc* per l'appaiamento di mortalità e SDO, per la selezione degli eventi correnti coronarici e cerebrovascolari, per l'estrazione di un campione di eventi da validare e per l'inserimento e l'invio di tutte le informazioni necessarie alla validazione ad un server centrale attraverso un sistema dedicato.

È in fase di lavorazione la decodifica dei dati raccolti nel database centrale dei registri per l'organizzazione, la pulizia e la verifica dei dati necessari alle analisi specifiche per la stima dei tassi di attacco e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari.

È stato attivato, attraverso apposita delibera, un accordo di collaborazione con la ASL di Latina per l'implementazione del Registro degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari nella stessa area in cui opera, già da lungo tempo, il Registro Tumori. Questa nuova attività consente di sfruttare in modo sinergico le diverse competenze ed esperienze del Reparto di Epidemiologia delle Malattie Cerebro e Cardiovascolari da una parte, e quelle del Registro Tumori dell'area Latina dall'altra, per valutare l'occorrenza delle due principali patologie cronico-degenerative della popolazione adulta italiana in un'area importante del Centro Italia. Il neo-registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari utilizzerà il software per i registri di popolazione degli eventi cardiovascolari che è stato sviluppato e messo a punto dal reparto nell'ambito delle attività 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 nell'anno precedente. Il software è stato messo a disposizione per il progetto potendolo scaricare direttamente dal sito del progetto CUORE (www.cuore.iss.it). Esso è stato utilizzato dalla Croazia, con il supporto e la supervisione dell'ISS, per la stima dei tassi di attacco e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari nell'area di Zagabria.

L'esperienza dell'ISS, come coordinamento del Registro italiano degli eventi coronarici e cerebrovascolari, già riconosciuta e richiesta per il coordinamento del Progetto EUROMED, che ha consentito di impiantare un registro di popolazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari in Croazia, come paese dell'area mediterranea.

Ha inoltre fruttato il coordinamento del *Working Package 8 - Platform for population based registries for chronic diseases* del Progetto Europeo BRIDGE. Il WP8 ha 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.

I dati e la metodologia del Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari sono stati presentati presso l'IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed S.R.L. di Pozzilli nell'ambito del progetto REMOLIC-REte MOLisana dell'Ictus Cerebrale: Prevenzione e Continuità Assistenziale.

Nell'ambito dei registri di popolazione sono stati pubblicati alcuni risultati relativi al registro IN-ACS.

Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC)

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti 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 DPC del 9 luglio 1999 (G.U. n. 170 del 22 luglio 1999), il suo coordinamento è affidato all'ISS, che ha il compito di raccogliere, conservare ed elaborare i dati relativi ai bambini affetti da IC identificati sul territorio nazionale.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidi 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 2-3 anni di vita. I 25 Centri di Screening attivi sul territorio sono responsabili della accurata compilazione delle schede e del loro invio all'ISS che provvede alla elaborazione dei dati e al ritorno dell'informazione a tutti i partecipanti al registro.

Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di screening neonatale per l'IC;
- la sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza della patologia;
- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia e la promozione di studi multicentrici di tipo eziologico.

Il Registro ad oggi contiene informazioni su circa 5500 nati affetti da forme permanenti e transitorie di IC. 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. Dai dati del Registro infatti, 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 che hanno chiarito quali siano i fattori che negli ultimi 10-15 anni hanno contribuito all'incremento dell'incidenza della patologia.

L'IC infatti 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 che consente la diagnosi precoce e l'istituzione della terapia sostitutiva nei primi giorni di vita. La patologia è causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni

si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia o con la presenza di un abbozzo tiroideo in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficiente ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente la patologia è provocata da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa 1 su 100.000) sono le forme secondarie di IC dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

Sebbene l'IC sia ormai una patologia per la quale anche nel nostro Paese si effettua una efficace prevenzione secondaria attraverso lo screening neonatale tiroideo, le sue cause non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, DUOX2, DUOX2A2), rilevate fino ad oggi in pazienti con IC, può spiegare soltanto un minimo numero di casi (circa il 5%). Pur ipotizzando una sottostima del reale contributo genetico alla eziologia della patologia, tuttavia 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 ipotiroidi 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.

Il Registro, inoltre, 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 (*European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism, JCEM2014*). Infine il Registro collabora 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.

Resoconto attività 2014

Relativamente alla valutazione dell'efficienza e dell'efficacia dello screening neonatale per l'IC, le analisi condotte sui dati del Registro hanno evidenziato un netto miglioramento, in tutte le Regioni, dei tempi di intervento che riguardano la diagnosi e la presa in carico del bambino con IC. Tuttavia, sebbene si siano ridotte fortemente le differenze tra nord centro e sud del Paese, ancora permane una maggiore efficienza nelle regioni del nord rispetto al centro e al sud (valore mediano dell'età all'inizio della terapia periodo 2009-2010: 17 giorni al Nord, 21giorni al Centro e al Sud). Inoltre, in collaborazione con la SIMMESN, è stata condotta un'indagine conoscitiva sull'adeguamento, da parte dei vari Centri di Screening, alle Linee Guida Internazionali sulle procedure dello screening neonatale per l'IC. Tale indagine ha mostrato come vi siano ancora diversi Centri che non hanno adeguato le loro procedure di screening agli standard internazionali e come sia necessaria un'ottimizzazione del programma di screening neonatale per l'IC nel nostro Paese. È stato inoltre concluso lo studio finalizzato alla individuazione dei fattori che, negli ultimi 10-15 anni, hanno contribuito maggiormente all'incremento dell'incidenza dell'IC osservata in tutto il mondo. Lo studio ha dimostrato che non solo il miglioramento delle capacità diagnostiche, grazie all'avanzamento tecnologico dei

sistemi di dosaggio del TSH neonatale che rappresenta il test primario per lo screening dell'IC, ma anche la maggior frequenza e la maggior sopravvivenza dei nati pretermine, che hanno un elevato rischio di forme sia permanenti che transitorie di IC, hanno contribuito all'aumento dell'incidenza della patologia che oggi si attesta intorno a 1:2000 nati vivi (forme permanenti più forme transitorie che necessitano comunque un trattamento per almeno i primi 3 anni di vita). È stato, inoltre, messo in evidenza come le variazioni demografiche dovute ai flussi migratori, nonché il diverso stato nutrizionale iodico che si rileva nei diversi Paesi, contribuiscano a spiegare la relativa variabilità tra paese e paese. In tale ambito è stato completato lo studio finalizzato all'analisi del trend dell'incidenza di forme permanenti di IC nella PA di Bolzano, dove dai primi anni '80 viene condotto con successo un programma di iodoprofilassi, e nel resto d'Italia dove solo nel 2005 è stato introdotto un programma di iodoprofilassi su scala nazionale. L'analisi dei dati (periodo d'osservazione 1987-2006) ha evidenziato come il trend dell'incidenza di IC si sia mantenuto stabilmente più basso a Bolzano rispetto a quello osservato nel resto d'Italia, dimostrando come si possa realizzare prevenzione primaria per l'IC se si stabilisce un adeguato intake di iodio a livello di popolazione. Infine, è stata realizzata la tredicesima edizione del convegno nazionale "L'Ipotiroidismo Congenito in Italia".

Registro nazionale della legionellosi

Il Dipartimento MIPI, insieme al 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 quella 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 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 MIPI 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 sierogruppi 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 individuare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati. L'attività del Registro è stata pubblicata sul Notiziario dell'ISS.

Resoconto attività 2014

L'attività di conferma diagnostica del laboratorio è stata pubblicata nel notiziario sopra citato. In aggiunta a tale attività lo scorso anno abbiamo inoltre effettuato cinque confronti genomici mediante *Amplified restriction Fragment Length Polymorphism* (AFLP) e *Sequence-Based Typing* (SBT) di casi di legionellosi in cui ci è stato possibile ottenere il ceppo umano ed i ceppi ambientali isolati dalla possibile fonte di infezione.

Uno di tali confronti è stato relativo ad un'impiegata che ha contratto legionellosi con gravi sequele e che aveva contratto la malattia in ambito lavorativo, presumibilmente lavandosi i denti. Questo interessante caso è stato presentato con comunicazione orale dal titolo *Varicella-zoster virus and Legionella pneumophila co-infection in a middle-aged mother in good health condition* al congresso dell'ESGLI dal 17-19 settembre 2014, Barcellona.

Un altro confronto genomico è stato eseguito in relazione ad un'epidemia in atto a Piacenza, dove ad oggi si sono verificati 36 casi, in cui è stato chiesto il nostro parere di esperti in una riunione che si è tenuta il 4 giugno 2014 presso la sede della regione Emilia Romagna. Due ceppi, isolati da due casi nosocomiali verificatisi nel 2014, si sono mostrati identici ai ceppi ambientali che sono stati isolati dall'impianto idrico dell'ospedale. Quest'analisi ha spiegato l'origine dell'infezione dei due casi, tuttavia rimangono ancora ignote la/le fonte/i di infezione degli altri casi comunitari.

In merito al *cluster* epidemico di otto casi di legionellosi di Bresso (MI), siamo stati messi a conoscenza di alcune azioni intraprese dall'autorità sanitaria locale e abbiamo dato il nostro contributo attraverso la distribuzione di un questionario per indagini epidemiologiche e suggerimenti sulla diagnosi. Abbiamo inoltre tipizzato i ceppi ambientali provenienti da abitazioni e un ceppo umano, ma non è stato possibile risalire ad alcuna fonte di infezione.

Abbiamo partecipato inoltre a due controlli di qualità per la quantificazione e l'identificazione di *Legionella* in campioni d'acqua acquistati alla PHE di Londra. Abbiamo completato lo studio sulla possibile presenza di un ceppo endemico a Molveno e abbiamo preparato un manoscritto dal titolo *A Legionella pneumophila clone present in a Italian restricted area possibly responsible for many cases of travel associated Legionnaires' disease over a period of 26 years* sottomesso a "Epidemiology and Infection". Le analisi sulle altre zone ad elevata incidenza di casi (Ischia e Gargano) sono state posticipate al 2015.

Abbiamo iniziato uno studio comparativo per la diagnosi di legionellosi su secrezioni respiratorie attraverso il metodo culturale, PCR real time, con metodo *in house* e con kit commerciale, in collaborazione con il laboratorio di riferimento regionale per la diagnosi di legionellosi dell'Emilia Romagna e il laboratorio del Policlinico di Verona. I dati preliminari sono stati presentati attraverso un poster dal titolo *Comparison of two real time PCR assays to detect legionella DNA in clinical samples* al Congresso dell'ESGLI sopra citato.

Sempre in quest'ultimo congresso è stato presentato con presentazione orale lo studio di analisi attraverso *microarray* di parte dei ceppi clinici e ambientali presenti nella nostra collezione dal titolo *Semi-supervised domain adaptation approach for development of microarray-based data prediction models of L. pneumophila strains*". Come riportato in precedenza purtroppo non è stato possibile trovare un fattore di correlazione tra i ceppi clinici e ambientali.

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro Nazionale della MCJ e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'ISS per attuare la sorveglianza delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) dell'uomo su tutto il territorio nazionale. Le EST 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 e 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 e epidemiologiche delle EST in relazione alla Encefalopatia Spongiforme del Bovino (*Bovine Spongiform Encephalopathy*, BSE) è attivo in tutti i paesi dell'UE, 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 EST 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 EST 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'UE 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 2014

Nel 2014 sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 245 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 245 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'UE; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno inoltre aggiornato i casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate;
- la classifica clinica delle 245 nuove segnalazioni: MCJ certa in 38 casi, MCJ probabile in 82 casi, MCJ possibile in 19 casi, casi genetici in 7 casi, altra diagnosi in 99 casi;
- sono stati visitati personalmente dal neurologo del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 16 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;
- dieci dei 245 casi segnalati sono stati i pazienti di età inferiore a 50 anni: un caso di CJD certa, due casi genetici, due casi MCJ probabile sporadica e cinque casi con altra diagnosi clinica o in osservazione (un caso di encefalopatia da HIV, un caso di sospetta encefalite paraneoplastica o autoimmune, un caso di sospetta encefalopatia post-ipossica o da ipoperfusione in corso di shock anafilattico, un caso di cui è in corso l'esame anatomo-patologico e un caso in osservazione); uno dei dieci casi è stato visitato dal neurologo del Registro;
- sono stati visionati i tracciati elettroencefalografici in 77 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 17 casi segnalati;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 16 casi sospetti di MCJ;
- sono state effettuate sui casi sporadici anche gli esami su materiale cerebrale congelato per la caratterizzazione all'immunoblot della proteina patologica PrPTSE (typing) secondo la classificazione molecolare proposta da Parchi e collaboratori;
- si è proceduto alla valutazione dei casi segnalati in base alla 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'ISS (<http://www.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/>);
- sono stati segnalati al Centro Nazionale Sangue due casi di donatori segnalati al Registro con sospetto di MCJ per informazioni sull'utilizzo del sangue e successiva comunicazione all'AIFA;
- si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2014;

- sono stati elaborati due pareri per il CNS che ha richiesto la classificazione dei casi con sospetto di MCJ che risultano donatori di sangue;
- sono stati elaborati 7 pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per il risarcimento previsto per i casi di variante MCJ previsto dal D.M. del 12 marzo 2003, GU n. 75 31-3-2003;
- sono stati richiesti ed effettuati 101 esami su liquor e 91 esami su sangue dei casi segnalati al Registro con sospetto di MCJ;
- la collaborazione per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquido cefalorachidiano è continuata anche nel 2014;
- 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 con l'esecuzione del primo ring trial coordinato dall'Università di Edimburgo;
- 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. Sono stati eseguiti ed analizzati nove brushing della mucosa olfattoria dal nostro laboratorio.

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 (PMA), 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:

- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA e ai trattamenti effettuati per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime;
- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale raccogliendone dati identificativi, descrittivi, tecnici, strutturali ed organizzativi;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti nei centri di PMA;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; e alle loro eventuali sospensioni o revoche da parte delle Regioni;
- aggiorna e monitorizza il sito web del Registro situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata e dove vi è una pagina dedicata ai cittadini con contenuti specifici sulle tematiche riproduttive, sulle tecniche di PMA e sui principali eventi scientifici nazionali ed internazionali che riguardano le tematiche in oggetto;
- 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 e coordina con le società scientifiche raccogliendone le istanze, le informazioni, i suggerimenti, le proposte per poter implementare, migliorare ed aggiornare le informazioni raccolte con il sistema di raccolta dati;
- 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 all'European IVF Monitoring consortium (EIM), che raccoglie i dati dei Registri di altri 36 paesi europei; e tramite quest'ultimo all'International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART) ai fini dello scambio di dati anonimi anche aggregati, anche mediante l'utilizzo di strumenti elettronici;
- organizza incontri con esperti nazionali ed internazionali per validare e eventualmente implementare i dati annualmente raccolti ed elaborati riguardanti le tecniche di PMA;
- 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.

Resoconto attività 2014

- 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 2012;
- la raccolta dati è stata eseguita attraverso il sito web del Registro Nazionale, www.iss.it/rpma, attraverso 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 2013;
- predisposizione di schede per la raccolta dati relativa all'importazione e 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 e a pareri tecnici richiesti dalla Guardia di Finanza.
- Attività di comunicazione
- Aggiornamento continuo e implementazione dei contenuti scientifici e divulgativi del sito web 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;
- partecipazione a numerosi convegni scientifici nazionali con relazioni sull'attività del Registro Nazionale della PMA;
- partecipazione attraverso l'invio di lavori scientifici a convegni internazionali rivolti alla PMA.
- Attività di formazione
- Realizzazione di tre corsi ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche "Corso di formazione per la preservazione della fertilità nelle pazienti oncologiche" in collaborazione rispettivamente con l'Istituto Nazionale dei Tumori di Aviano, la Fondazione di Ricerche e Studi Ginecologici Eva Candela Onlus di Palermo e con l'Azienda Ospedaliera S.G. Moscati di Avellino.
- Attività di ricerca
- Riunioni con andrologi e ginecologi per l'aggiornamento e l'implementazione delle variabili presenti nella scheda di raccolta dati del Registro, riguardo alla introduzione dei cicli di PMA con donazione di gameti;
- 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 (ovociti) e di crioconservazione di tessuto ovarico;
- gestione e monitoraggio del progetto di ricerca "Sterilità, disfunzione sessuale e complicanze endocrino-metaboliche in uomini e donne affetti da patologie oncologiche ed ematologiche: monitoraggio e trattamento a breve e lungo termine";
- collaborazione al "Progetto Salute e Benessere Dei Giovani", con la consulenza scientifica di risposta alle domande sulle problematiche inerenti l'affettività e la sessualità dei giovani utenti, tramite lo strumento web del sito www.chiediloqui.it e consulenza on-line con disponibilità chat settimanale;
- implementazione ed aggiornamento dei contenuti scientifici dell'area "Affettività e sessualità" del sito web www.chiediloqui.it.

Registro nazionale gemelli

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG), attivo presso il CNESPS e gestito dal Reparto di Epidemiologia Genetica, è uno strumento di ricerca dell'ISS, finanziato dal Ministero della Salute nel 2000. Attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari 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 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.

L'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.

L'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 dall'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 l'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 26.000 a fine 2014) 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.

Nell'ottica di sfruttare le potenzialità del registro, non solo per la ricerca eziologica, è stato avviato un arruolamento sistematico dei gemelli residenti nei comuni del Friuli Venezia Giulia con più di 8.000 abitanti. Circa 3.500 coppie di gemelli di tutte le età, individuate attraverso le anagrafi comunali, sono state contattate per partecipare al registro e costituire una coorte da seguire longitudinalmente per indagini sociosanitarie. Oltre al consenso per il trattamento dei dati forniti direttamente dai gemelli, è stata richiesta ai partecipanti una precisa autorizzazione per il linkage ai loro dati sanitari correnti gestiti dalla regione. In questo modo, nel pieno rispetto della normativa vigente, si potrà accedere ad alcuni dati dei certificati di assistenza al parto, delle dimissioni ospedaliere, delle prescrizioni farmaceutiche, degli accessi al pronto soccorso. Potendo disporre del consenso individuale al trattamento dei dati i) autoriferiti, ii) rilevati direttamente in *examination surveys* e iii) provenienti da fonti sanitarie correnti, la popolazione gemellare afferente all'RNG potrebbe costituire una "popolazione sentinella", osservatorio per la valutazione dei bisogni sociosanitari della popolazione generale.

La costituzione dell’RNG ha consentito la partecipazione al network dei registri europei dei gemelli (*GenomEUtwin*), nucleo iniziale di un network globale in fieri (*International Network of Twin Registries*) finanziato dall’NIH.

L’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 “La Sapienza” 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 l’RNG mantiene con altri gruppi di ricerca dell’ISS, afferenti sia all’area dell’epidemiologia che della ricerca di base.

L’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 DL.vo 196/2003 e la recente “Autorizzazione al Trattamento dei Dati Genetici” emessa dall’Autorità Garante del Trattamento Dati Personali nel giugno 2011.

L’attività dell’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, l’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 DL.vo 196/03 e art. 15 Codice Deontologico) e pubblicizza lo svolgimento degli studi sul proprio sito istituzionale www.iss.it/gemelli. L’acquisizione di dati sensibili (art. 4 c. d, DL.vo 196/2003) avviene direttamente presso quei soggetti che effettivamente scelgono di entrare nello studio, dietro regolare procedura informativa (art. 13 DL.vo 196/03) e sottoscrizione di un consenso informato redatto a norma di legge (artt. 20, 26, 107, 110 DL.vo 196/03).

Resoconto attività 2014

Determinanti del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale enessere psicologico

Continua l’attività di ricerca sul benessere psicologico e sulla sua correlazione con specifici parametri biologici e outcome di salute. In Friuli Venezia Giulia è stato ultimato il reclutamento dei gemelli per lo studio sull’interazione tra fattori genetici ed eventi psico-sociali stressanti nell’insorgenza delle psicosi. Sono stati pubblicati due studi sulle relazioni tra la personalità e tratti schizofrenici e autistici. Sono state condotte analisi preliminari sul peso della componente genetica e di quella ambientale dell’empatia misurata tramite la scala *Empathy Quotient* (EQ, Baron-Cohen) e sull’associazione tra empatia e attitudine alla donazione di campioni biologici per scopi di ricerca.

Allergie

Sono state prodotte e pubblicate per la prima volta le stime meta-analitiche delle componenti genetica ed ambientale della sclerosi multipla. Proseguono gli studi dell’RNG sull’eziologia dei disturbi respiratori ed allergici, con particolare riferimento all’asma e alla rinite. In particolare, è stata completata l’analisi dei dati sull’asma e sulla rinite allergica sia da pollini che da cause diverse dal polline.

Neonatologia/Pediatria

Si è conclusa la fase di analisi dati epidemiologici e genetici di uno studio volto a stimare l’interazione gene-ambiente nella probabilità di avere una gravidanza gemellare in seguito ad

assunzione di acido folico in epoca pre-concezionale. Continua lo studio di follow-up di gemelli arruolati alla nascita (studio MUBICOS) con circa 360 coppie arruolate e i dati relativi al FU per circa un terzo di queste. Durante il 2014 si è proceduto ad una sistematizzazione dei database e dei campioni biologici. Sono stati analizzati e sottoposti per la pubblicazione i dati sulle infezioni respiratorie precoci, stimato l'effetto che l'esposizione al fumo passivo nei primi 2 anni di vita ha sul peso relativo di geni e ambiente nello sviluppo di queste patologie.

Biobanking. Privacy e Etica della ricerca

Nel 2014 è stata effettuata l'analisi e pubblicati i risultati di una indagine KAP condotta negli anni 2012-13 su 5000 potenziali donatori dell' RNG su *endpoints* quali: preferenze rispetto al consenso informato, opinioni rispetto alla tutela dei dati personali e dei campioni, accesso ai dati sanitari senza uno specifico consenso e impatto della normativa privacy sulle attività di ricerca epidemiologica, attitudine alla donazione per la ricerca. Ulteriori dati sulla conoscenza delle biobanche e sui concerns dei potenziali donatori relativamente a comunicazione dei risultati, uso dei campioni, benefit della ricerca, ecc. sono stati analizzati e sono in corso di pubblicazione.

Invecchiamento

Sono state completate le analisi dello studio sull'aterosclerosi e pubblicati alcuni risultati su riviste internazionali a medio/alto impact factor. È stato possibile confermare il ruolo determinante dell'età nello sviluppo di tratti aterosclerotici e definire che i fattori genetici hanno un effetto moderato sui tratti esaminati, il contributo delle esperienze e abitudini condivise dai gemelli è marginale, la componente ambientale non condivisa spiega una porzione non trascurabile della variabilità dei fenotipi studiati. Durante il 2014 è terminata la seconda fase dello studio, per cui coloro che hanno partecipato nel 2009 sono stati sottoposti nuovamente a visite ed esami ecografici.

Comunicazione

È stata avviata una campagna di informazione a livello nazionale per ampliare la conoscenza delle attività svolte dall' RNG e per promuovere la partecipazione attiva dei gemelli. È stato realizzato uno spot pubblicitario e costruita una pagina fan dell' RNG sul social network facebook.

Registro nazionale malattie rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l'art.3 del DM n. 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'articolo 3 del D.M. 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'articolo 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 Centro Nazionale Malattie Rare (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 2014

Nel corso del 2014, sono state realizzate le seguenti attività:

- Aggiornamento tecnologico della struttura informatica dell'RNMR come supporto alle attività di ricerca in particolare supporto allo sviluppo dei registri di patologia specifica.
- Attività di divulgazione:
 - comunicazioni orali:
 - La Rete e Registro Nazionale Malattie Rare. Le malattie rare in Abruzzo. 1° edizione. 1 marzo 2014, Università degli studi G. d'Annunzio, Chieti.
 - National and European politics for rare diseases. 8th International Meeting Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. 04-05 aprile 2014, Genova.
 - Esplorando il registro nazionale delle malattie rare. DETERMINAZIONE RARA. 07-08 marzo 2014, ISS, Roma.
 - The Italian RD registry. EPIRARE Workshop. EPIRARE Workshop, 04-05 marzo 2014, ISS, Roma.

- Tumori rari in Italia: sorveglianza e valutazione dell'accesso a diagnosi e trattamento, 09 giugno 2014, Ministero della Salute, Roma.
 - Il Registro delle Malattie Rare. Malattie Rare ed Ereditarie in Nefrologia. I Incontro. Dalla Ricerca all'ambulatorio, 29 novembre 2014, Ospedale Sandro Pertini, Roma.
- Pubblicazioni.
 - Integrazione dei dati del RNMR con i flussi amministrativi correnti. In particolare l'RNMR partecipa alle attività del PSN 2014-2016 come studio progettuale (STU) e queste attività prevedono l'integrazione dei dati dell'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).
 - Aggiornamento della classificazione delle patologie rare esentate dell'allegato 1 del DM 279/2001 con il sistema di classificazione ORPHANET.

Ricerca per la Salute Globale

Nel corso degli ultimi cinquant'anni la ricerca biomedica e il miglioramento delle condizioni di vita (ad esempio in termini di accesso all'acqua potabile) ha condotto a una crescita straordinaria in termini di aspettativa e qualità della vita in quasi tutti i Paesi del Mondo. Purtroppo, questi benefici dello sviluppo e della medicina non sono stati equamente distribuiti, poiché persistono enormi disparità a livello globale, evidenziate dai parametri usati per il rilevamento dello stato di salute, tra cui la mortalità infantile, gli anni di vita senza gravi malattie e la speranza di vita alla nascita. Secondo la WHO, una bambina nata in Liberia nel 2008 ha un'aspettativa di vita di 55 anni, mentre una bambina nata in Italia può sperare di vivere 84 anni. I tassi di mortalità materna nelle nazioni in via di sviluppo sono di quasi 50 volte superiori rispetto a quelli dei paesi industrializzati: 450 morti materne per 100.000 nati vivi, contro nove morti materne per 100.000 nati vivi, rispettivamente.

La Dichiarazione del Millennio delle Nazioni Unite, firmata nel 2000 da 189 paesi, identifica otto Obiettivi di Sviluppo del Millennio (MDG) intesi allo sviluppo globale e all'eradicazione della povertà. Tre di questi otto MDG sono direttamente correlati alla salute: riduzione della mortalità infantile, miglioramento della salute materna, lotta contro HIV/AIDS, malaria ed altre malattie. I MDG hanno sottolineato la portata e la complessità del lavoro necessario nel campo della salute globale ed hanno riconosciuto una nuova urgenza ad iniziative di carattere sanitario, a livello globale. Gli Obiettivi di Sviluppo del Millennio sono interconnessi tra loro: avanzando verso il raggiungimento di uno degli obiettivi, si supporta anche il progresso degli altri.

Il conseguimento di un'equa distribuzione delle risorse sanitarie richiede la compartecipazione di numerosi fattori, tra cui gli aiuti internazionali, l'assistenza umanitaria e la ricerca sanitaria a livello globale. Oggi, nei paesi in via di sviluppo vi sono almeno 20 milioni di persone che muoiono prematuramente (metà delle quali prima del compimento del quinto anno d'età), a causa della mancanza di accesso adeguato all'assistenza sanitaria di base. Si tratta di decessi provocati da malattie prevenibili o curabili. Le disparità, in campo sanitario, derivano dall'incapacità di alcuni paesi di fornire assistenza sanitaria accessibile e dipendono in forte misura da una serie di cause, tra cui si ricordano la scarsa disponibilità e l'uso ridotto delle risorse nazionali per finanziare i sistemi sanitari, la precarietà delle strutture sanitarie, la mancanza di operatori sanitari preparati e l'accesso limitato ai farmaci. Oltre a questi fattori, la relazione finale della Commissione sui determinanti sociali della salute della WHO evidenzia altre cause alla base delle ampie disparità rilevabili in termini di salute, tra paesi diversi come

pure all'interno dei singoli paesi: la scarsa nutrizione, l'acqua insalubre e la mancanza di servizi igienici sanitari di base, le pratiche sessuali a rischio, le condizioni di insalubrità di alloggi e ambienti di lavoro, la povertà, l'esclusione sociale (fattore questo di particolare rilievo per quanto riguarda le disparità subite dal genere femminile) e la scarsa istruzione sono le cause principali delle cattive condizioni di salute. Non c'è da sorprendersi, quindi, se le disparità in termini di salute siano correlate alle disuguaglianze in termini di sviluppo e al divario di povertà (o *poverty gap*).

L'ISS, principale istituto di ricerca biomedica italiano e principale strumento scientifico e tecnico del Servizio Sanitario Nazionale non può non occuparsi di salute anche a livello globale, mettendo al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle disuguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo, le proprie capacità e competenze di ricerca. Le principali aree nelle quali il Dipartimento del Farmaco ha operato nel 2014 sono state soprattutto HIV/AIDS, TBC, epatite, malattie trasmissibili pandemiche, le malattie neglette, le iniziative di *capacity building* dei sistemi sanitari e la ricerca operativa, nel Nord e nel Sud del mondo.

Fin dalla sua istituzione nel 1934, quando fu fondato soprattutto per combattere la malaria, l'ISS ha sviluppato una grande vocazione internazionale, non soltanto per quanto riguarda in generale la ricerca biomedica, ma anche per quanto riguarda le attività di cooperazione allo sviluppo in tema sanitario.

Questa strategia si concretizza in diverse linee di azione: 1. collaborazione e assistenza tecnica alle Agenzie delle Nazioni Unite (UN) e con gli uffici specializzati dell'UE; 2. ricerca collaborativa con Paesi occidentali e Stati membri dell'UE e partecipazione a commissioni di studio comunitarie e globali in sede OCSE, G8, Banca Mondiale, WHO; 3. assistenza tecnica a Paesi in transizione economico-sociale; e infine, 4. assistenza e trasferimento culturale, scientifico e tecnologico nei Paesi in via di sviluppo, con progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali (Banca Mondiale, UE, WHO, OCSE, UNICEF, Banche di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano, dal Ministero della Salute e dal MAE.

Alcune aree sono state nel tempo prioritarie per l'ISS. Tra queste emerge la lotta all'AIDS dove si è particolarmente distinta la capacità dell'ISS di lavorare sia sulla ricerca avanzata, (con il grande contributo importante che l'ISS ha avuto nella messa a punto di terapie che hanno cambiato la storia naturale di questa malattia nei Paesi occidentali) ma anche con l'impegno operativo per trasferire questi progressi anche nei Paesi più poveri del mondo. Ricordiamo soltanto l'opera dell'ISS nell'organizzare per la prima volta la conferenza mondiale sull'AIDS in Africa, a Durban nell'anno 2000, da dove è partita la grande battaglia per l'accesso universale alle cure per l'HIV. Tra l'altro, l'ISS, nel 2013 ha guidato la stesura delle nuove Linee guida mondiali WHO sull'AIDS.

Ma l'impegno dell'ISS in questi settori ha riguardato anche i difficili studi per mettere a punto un vaccino contro l'AIDS e una notevole mole di programmi di intervento e di ricerca operativa (quella che si occupa del "come fare") in diversi Paesi africani, tra cui il Sud Africa, il Mozambico e il Malawi (due paesi nei quali l'ISS collabora strettamente con il Progetto *Dream*), l'Uganda, il Mali, l'Etiopia. Va infine ricordato che l'ISS ha anche partecipato in modo molto attivo alle attività italiane nel Fondo Globale, del quale il nostro Paese è stato uno dei fondatori e uno dei più importanti "contributori" finanziari ed è direttamente coinvolto nella stesura delle nuove linee guida mondiali sull'HIV/AIDS. Ma anche altre aree critiche delle malattie infettive - che costituiscono tuttora un grande "killer" a livello soprattutto del Sud del Mondo - sono correntemente affrontate dall'ISS, ad esempio alla lotta alla tubercolosi e alla malaria - tra l'altro l'ISS ha anche "vinto" due importanti progetti della *Bill & Melinda Gates Foundation* - e la ricerca sulle malattie neglette. La visione di sviluppo dei prossimi anni intende anche rafforzare ed espandere le collaborazioni con i Paesi dell'area del Mediterraneo, dei Balcani e dell'Europa dell'Est riconoscendo e valorizzando il ruolo di snodo culturale, scientifico ed

economico che l'Italia riveste. Gli scopi e le tematiche di queste collaborazioni riguardano problematiche di interesse condiviso come per esempi il controllo di patologie infettive emergenti, le attività di prevenzione e promozione di stili di vita salutari anche nel campo dell'alimentazione, le tematiche relative alla relazione salute e ambiente, la formazione di alta specializzazione destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica.

Il nuovo concetto di Salute Globale e il ruolo dell'ISS

Dalla Dichiarazione Universale dei Diritti dell'Uomo di Helsinki (1964) sono passati 50 anni. Da quella data la salute è divenuta il diritto fondamentale di ogni individuo che pone le Nazioni e gli organismi internazionali di fronte al perseguimento della salute dei propri cittadini intesa come lo stato di completo benessere psichico, fisico e sociale dell'uomo dinamicamente integrato nel suo ambiente naturale e sociale. La Costituzione Italiana indica la salute quale diritto fondamentale dell'individuo, garanzia per la collettività e strumento necessario di convivenza e civiltà.

Soprattutto in questo particolare momento storico caratterizzato da una complessa contingenza internazionale, scosso da un articolato contesto economico-finanziario, da mai risolte questioni geopolitiche e da processi migratori di enorme portata, i sistemi sanitari nazionali mantengono l'obiettivo del massimo livello di salute della popolazione da raggiungere, comunque, con risorse limitate e in contesti sociali e urbani assai diversi dove la multiculturalità, con la ricchezza di valori e esperienze che porta con sé, è realtà e fattore di equilibrio imprescindibile. In questo quadro così articolato e quotidianamente nuovo e complesso, i sistemi sanitari nazionali promuovono gli interventi in grado di contrastare i fattori di rischio sociali e ambientali, per garantire la promozione della salute e la prevenzione delle malattie, fornire le cure, l'assistenza e la riabilitazione e per tutelare il benessere psicofisico della popolazione con progetti adeguati alle aspettative di un sistema sociale in rapida evoluzione.

Nelle ultime decadi si è verificato un miglioramento complessivo del quadro della salute globale, ma i successi non sono stati uniformi. In particolare, la riduzione della mortalità materna, neonatale e infantile non è in linea con le mete stabilite dagli Obiettivi del Millennio (*Millennium Development Goals*, MDG), mentre nell'Africa subsahariana la lotta all'AIDS, alla tubercolosi e alla malaria ha ottenuto risultati inferiori alle attese. Le disuguaglianze socioeconomiche nella salute sono in crescita sia tra paesi a diverso livello di sviluppo che in quelli dove le differenze sono meno marcate; i cambiamenti climatici globali, l'instabilità politica e i conflitti armati costituiscono gravi minacce per la salute. I sistemi sanitari dei paesi a basso reddito non riescono a far fronte ai bisogni essenziali delle popolazioni mentre risulta critica la situazione del personale sanitario, come medici e infermieri, decimato da crisi sociali di lunga data, dalla situazione igienico-sanitaria e dalle violenze interetniche, da impegnare nelle emergenze.

L'azione congiunta di Associazioni, Organizzazioni e Enti Internazionali ha portato al miglioramento complessivo dello scenario sanitario mondiale ma in maniera non uniforme. Il costante impegno delle principali organizzazioni internazionali in ambito sanitario (WHO, UNICEF, UNAIDS, UNFPA, UNIFEM, UNRWA, UNHCR, CICR, FICROSS, UNDP), ha sempre garantito il controllo e il mantenimento di una situazione sanitaria mondiale a volte complessa e dai difficili contorni geopolitici.

A partire dal 2000, in questo contesto di partnership internazionali cementate anche da gravi crisi ed emergenze epidemiche globali, l'Italia, impegnata nel contempo a sostenere, anche con il proprio contributo finanziario, le attività delle organizzazioni internazionali, ha considerevolmente incrementato gli interventi e l'impegno finanziario nel settore e ha partecipato a numerose Iniziative Globali per la Sanità Internazionale. Si segnalano in particolare: i maggiori contributi a favore dell'Iniziativa Globale per l'Eradicazione della

Poliomielite (GPEI); la partecipazione alla creazione, amministrazione e finanziamento del Fondo Globale per la lotta all'AIDS, Tuberculosis e Malaria (GFATM) malgrado la progressiva riduzione del nostro contributo, che però è tornato nel 2013; il sostegno ai Partenariati globali denominati *Roll Back Malaria e Stop TB*; l'adesione all'*International Financing Facility for Immunizations* (IFFIm) che finanzia l'attività della *Global Alliance for Vaccine and Immunizations* (GAVI); l'adozione di uno strumento innovativo per finanziare la ricerca e lo sviluppo di nuovi farmaci e vaccini denominato *Advanced Market Commitment* (AMC); la partecipazione alla fondazione dell'International Health Partnership e la successiva concessione di contributi a bilancio a favore di due paesi cofirmatari del Partenariato (Etiopia e Mozambico) per la realizzazione dei rispettivi piani sanitari nazionali.

La promozione della salute nell'equità, la protezione sociale e la sostenibilità sono gli *highlight* della Dichiarazione di Alma-Ata, ancora attualissima nel suo trascorso trentennale. La sanità, quindi, resta un ambito di lavoro ampio e articolato inserito nell'organizzazione sociale delle Nazioni in grado di interagire strettamente con altri settori strategici per il mantenimento, la promozione della salute e per garantire uno standard elevato nella qualità dei servizi sanitari, necessari agli equilibri interni delle singole Nazioni.

Partendo da questi concetti, è evidente che la filosofia che dovrà guidare in futuro le attività dell'ISS in tema di salute globale, parte dal concetto che in un mondo globalizzato, il diritto alla salute e all'accesso universale alle cure debba rappresentare una priorità, alla quale il nostro Paese e il nostro Istituto non può sottrarsi: perché è evidente che non ci può essere sviluppo senza salute, e i problemi della salute globale non possono che trascendere i confini dei singoli stati.

È per questo motivo che le attività in questo settore si espanderanno per coprire aree della salute globale che riguardano l'accesso e la qualità delle cure alle cure per diverse malattie, anche nel nostro Paese e in Europa.

Resoconto attività 2014

Gli obiettivi prioritari dell'impegno del Dipartimento del Farmaco nell'area della Salute Globale sono stati:

- portare innovazione nella ricerca di base e nella ricerca clinica per favorire il progresso nell'assistenza sanitaria e nel trattamento medico delle popolazioni interessate;
- Rafforzare i sistemi sanitari locali e promuovere lo sviluppo sanitario attraverso la ricerca operativa.

Nel corso del 2014 sono stati portati avanti o conclusi i numerosi progetti che il Dipartimento ha in corso. In particolare, il Dipartimento ha ultimato la sua opera di coordinamento del grande progetto Europeo NEAT sulla ricerca clinica nel settore dell'HIV/AIDS; la *partnership* con diversi centri di ricerca africani su aspetti relativi all'accesso alle cure per l'HIV/AIDS nel Sud del Mondo (in particolare in Uganda, partecipando allo studio Europeo Earnest; in Malawi, studiando la prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV, e in Etiopia, costruendo un grande studio di coorte sul trattamento antiretrovirale, CASA). Il Dipartimento ha anche attivamente contribuito alla sua pluriennale presenza in due grandi iniziative europee: il Progetto Esther e, soprattutto, l'EDCTP.

Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA

Le epatiti virali sono le malattie del fegato più diffuse e continuano ad essere un serio problema di sanità pubblica in tutto il mondo, anche se negli ultimi anni la loro incidenza, grazie soprattutto alle migliorate condizioni igienico-sanitarie e ambientali, ha subito sostanziali modifiche e il trend è in notevole diminuzione.

Al fine di descrivere l'epidemiologia dell'epatite acuta in Italia, promuoverne l'indagine ed il controllo e affiancare e integrare il "Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse" SIMID, nel 1985 il Reparto Epidemiologia clinica e linee guida del CNESPS ha istituito il Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) e da allora lo coordina e promuove a livello nazionale, locale e sovranazionale. Infatti, dal 2011 il SEIEVA partecipa alla *enhanced surveillance for hepatitis B and C* gestita dall'ECDC.

Attraverso una rete di ASL, distribuite su tutto il territorio nazionale e partecipanti su base volontaria, vengono raccolte le segnalazioni dei casi di epatite acuta differenziata per tipo. L'integrazione delle informazioni provenienti dai questionari epidemiologici SEIEVA con i risultati di laboratorio consente quindi una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale, attraverso il monitoraggio dell'andamento e della diffusione di ciascuna infezione del fegato, la caratterizzazione dei patogeni che le causano, nonché la comprensione e la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio associati. Ciò permette inoltre la precoce individuazione di focolai epidemici, la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione.

La segnalazione al SEIEVA di ogni nuovo caso di epatite acuta è pertinenza della ASL di diagnosi che, dopo aver ricevuto le segnalazioni attraverso il medico, che sia esso ospedaliero o di base, che ha diagnosticato la malattia infettiva, avvia le procedure di verifica e indagine, attraverso un questionario standardizzato, già prima che sia noto il tipo di epatite. Vengono in particolare raccolti dati demografici e informazioni sul rischio di trasmissione parenterale e oro-fecale. Una volta ottenuta la conferma diagnostica del caso di epatite virale acuta e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, delle IgM anti-HEV, dell'anti-HCV, dell'HCV-RNA e delle IgM anti-Delta, i markers sierologici disponibili, risultati dei test di laboratorio, vengono registrati sul questionario. Tutti i dati raccolti confluiscono in un database attraverso una piattaforma web che consente un flusso continuo di inserimento on-line da parte degli utenti.

Nell'ambito del SEIEVA, utilizzando i dati raccolti o reclutando la popolazione oggetto di studio avvalendosi della rete delle ASL partecipanti, vengono inoltre promossi e condotti progetti di ricerca e studi specifici sulle epatiti virali. Scopo di queste attività possono essere la valutazione degli esiti conseguenti alle infezioni acute da virus epatitici, la valutazione d'impatto delle strategie di prevenzione o lo studio di specifici fattori di rischio.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 è proseguita l'attività di routine del SEIEVA, in particolare in termini di networking con le ASL, le Regioni e i referenti della sorveglianza. La promozione del SEIEVA alle ASL che al momento non aderiscono è stata portata avanti attraverso riunioni di lavoro con i referenti regionali e di ASL della sorveglianza delle malattie infettive. Ad oggi partecipano al SEIEVA 150 ASL cui afferisce circa il 76% della popolazione nazionale, un campione che pur non essendo esaustivo dell'intera realtà, offre un dato soddisfacente in termini di completezza, accuratezza e tempestività di diffusione.

Lo sviluppo del sistema informativo SEIEVA e la promozione dell'utilizzo della piattaforma di inserimento web è continuata e attualmente 130 delle 150 (86,7%) ASL partecipanti trasmettono regolarmente attraverso questo strumento.

Nel corso dell'anno è proseguita la raccolta, il controllo e l'analisi delle segnalazioni dei casi di epatite acuta differenziata per tipo, con particolare riferimento all'incidenza per data e luogo di insorgenza dei sintomi, età e sesso dei casi e la valutazione della proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.

I principali risultati della sorveglianza, in termini di tassi annuali di incidenza e analisi dei fattori di rischio, per l'anno 2013 e relativi al periodo 1985-2013, sono stati pubblicati sul sito web della sorveglianza SEIEVA, per il quale, peraltro, è iniziato un importante processo di riprogettazione e aggiornamento, alla luce anche del fatto che il protocollo SEIEVA è stato revisionato nel dettaglio nel corso del 2014.

I dati sono stati inoltre estratti e trasmessi attraverso la piattaforma ECDC/Tessy per contribuire alla *enhanced surveillance for hepatitis B and C* gestita dall'ECDC.

Nel corso del 2014 è continuata la sorveglianza rafforzata dell'epidemia di epatite A associata al consumo di frutti di bosco congelati, che si è verificata in Italia a partire da gennaio 2013, da parte della task force attivata dal Ministero della Salute in cui erano coinvolti esperti dello stesso Ministero, dell'ISS (tra cui il gruppo SEIEVA) e dell'Istituto zooprofilattico sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna. Attraverso i dati del SEIEVA, in Italia era stato osservato un eccesso di casi di epatite A già a partire della fine del 2012 e pertanto identificato il focolaio epidemico.

Per quanto riguarda progetti di ricerca e studi specifici sulle epatiti virali, nel corso del 2014 è continuata l'attività del Progetto di sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia. È un progetto triennale approvato dal CCM in collaborazione con i dipartimenti MIPI e AMPP dell'ISS e con il Dipartimento di Sanità Pubblica-Microbiologia-Virologia dell'Università di Milano. In particolare nel corso del 2014 è proseguito l'arruolamento dei casi di epatite E nei centri che hanno aderito al progetto.

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, livelli essenziali di assistenza (LEA) uniformi e sviluppo della medicina trasfusionale. Il progetto si articola in tre macroaree: 1) Attività e programmazione, 2) Compensazione emocomponenti e plasmaderivati, 3) Emovigilanza.

La macroarea 1) 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 private. 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 per la programmazione del fabbisogno di sangue e dei suoi componenti. La macroarea 2) 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. La macroarea 3) 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 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.

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 (*eXtensible Markup Language*, XML) ed è predisposto per collegare soggetti pubblici e privati che conferiscono e condividono i dati relativi alle macroaree 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 2014

Nel 2014 sono state sottoposte a manutenzione evolutiva alcune sezioni di SISTRA.

Sono state trasferite le informazioni raccolte con il progetto "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte dell'applicazione dei requisiti di tracciabilità delle informazioni e di identificazione univoca del donatore e delle unità di sangue ed emocomponenti presso le unità di raccolta associative e presso le articolazioni organizzative dei ST, e delle dotazioni tecnologiche esistenti presso le stesse e dell'implementazione dei nuovi requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi delle ST (ex artt.19 e 20 della Legge n. 219 del 21 ottobre 2005) e con riferimento ai DD.Lvi 207 e 208 del 6 novembre 2007" relative alle anagrafiche delle articolazioni organizzative dei ST e delle UdR associative. Inoltre, le anagrafiche dei ST, delle UdR e di tutte le relative articolazioni organizzative sono state integrate con informazioni relative a autorizzazioni e accreditamenti.

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 2014 e hanno utilizzato le funzioni di SISTRA per la verifica degli scostamenti della produzione e del consumo reale rispetto a quanto programmato. La funzionalità 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, è stato predisposto il Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2014.

Anche nel 2014, in SISTRA sono stati gestiti 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 effettuata una attività di progettazione per la realizzazione di una scheda informatica di raccolta dei dati di emovigilanza relativi 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 e all'emovigilanza anno 2012.

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.

Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta oltre 35 milioni di infettati nel mondo (*UNAIDS Report on the global AIDS epidemics, 2013*) 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 ad 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, perchè 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 la sperimentazione clinica 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 quattro 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) e 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 recentemente completata con successo una sperimentazione clinica terapeutica di fase II, randomizzata ed *open label*, (ISS T-002) su 168 soggetti HIV+ in trattamento HAART, 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'immunoricostruzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire, nonché di ridurre il DNA provirale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti serbatoi virali.

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 HAART efficace in Sudafrica (ISS T-003). I risultati dello studio, appena concluso ed ancora in corso di analisi, hanno confermato l'innocuità ed immunogenicità del vaccino in una popolazione, quella sudafricana, molto diversa da quella italiana per background genetico, fattori ambientali, sottotipo di virus circolante.

Il programma di sviluppo clinico inoltre è proseguito parallelamente con la sperimentazione preventiva di Fase I in del vaccino basato sulla combinazione della proteina Tat e della proteina Env privata del dominio V2 per consentire l'esposizione di epitopi conservati e bersaglio di anticorpi neutralizzanti. Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV ed ISS/Chiron.

Nuove strategie di formulazione vaccinali, quali l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno sono allo studio con l'obiettivo di ottenere la stabilità del vaccino a temperatura ambiente, che permetterebbero il trasporto, la conservazione e l'utilizzo del vaccino in aree in via di sviluppo prive di sistemi di refrigerazione ed una sostanziale riduzione dei costi, ampliandone quindi di molto l'accessibilità e le potenzialità applicative in tutto il mondo.

Resoconto attività 2014

Nell'ambito dello studio di nuovi approcci vaccinali terapeutici basato sulla proteina Tat, nel corso del 2014 è proseguito uno studio osservazionale presso otto centri clinici italiani per l'estensione del *follow-up* dei pazienti HIV+ in terapia HAART arruolati nello studio ISS T-002 (ISS T-002 EF-UP), avente l'obiettivo di monitorare le risposte immuno-virologiche osservate dopo l'immunizzazione con Tat per ulteriori 3 anni. Inoltre, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche degli studi osservazionali condotti in soggetti HIV+ in trattamento HAART o naive alla terapia (studi ISS OBS T-002 e ISS OBS T-003, rispettivamente), attivati nel 2007 e completati nel 2012.

Nell'ambito del progetto finanziato dal MAE "Programma per sostenere il Ministero della Salute del Sudafrica nello sviluppo di un "Programma nazionale di risposta globale all'HIV e AIDS", il CNAIDS sta portando avanti un programma triennale costituito da 3 componenti: 1) rafforzamento del servizio sanitario sudafricano in siti selezionati; 2) rafforzamento delle competenze e miglioramento delle infrastrutture di una azienda biotecnologica per la produzione vaccinale, in accordo alle GMP; e 3) conduzione di una sperimentazione clinica terapeutica di fase II con il vaccino Tat in siti sudafricani selezionati. In particolare, sono proseguite le valutazioni immuno-virologiche dello studio osservazionale (ISS OBS T-004), attivato nel 2010 e completato nel 2013, avente l'obiettivo di valutare la sieroprevalenza di

risposte anticorpali anti-Tat in individui sudafricani HIV+, in HAART o *naïve* alla terapia, e per valutare lo status immunologico, virologico e clinico dei soggetti con anticorpi naturali anti-Tat. Inoltre, sempre nel 2014 è stato completato lo studio clinico di fase II randomizzato, in doppio cieco, controllato da placebo, del vaccino Tat in 200 pazienti HIV+ in HAART (ISS T-003), e volto alla valutazione dell'immunogenicità e della sicurezza del vaccino nella popolazione sudafricana. Subito dopo la chiusura dello studio è stata richiesta alle autorità competenti l'autorizzazione alla conduzione di uno studio osservazionale (ISS T-003 EF-UP) per poter estendere di ulteriori sei mesi il monitoraggio dei pazienti che avevano preso parte allo studio ISS T-003, con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat.

Nel progetto di sviluppo di nuove strategie vaccinali basate sulla combinazione di proteine regolatorie e strutturali di HIV è stato completato in tre siti clinici italiani lo studio clinico preventivo di Fase I del vaccino basato sulla combinazione della proteina Tat alla proteina oligomerica Env di HIV delecta del dominio V2 (ISS P-002).

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 (Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on medical devices, Article 83 – Bruxelles, 26/9/2012), emerge a fronte di richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing, al technology assessment e alla valutazione costo-efficacia. In Italia si effettuano ogni anno più di 160.000 interventi di sostituzione protesica articolare.

Dal 2002 l'ISS (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, con il coordinamento del CNESPS in collaborazione con il Settore Informatico dell'ISS. Le attività sono condivise dal Comitato Scientifico, 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 due 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, disponibile anche come webservice (RiDi, Ricerca Dispositivi). 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 nuovo flusso informativo è stato testato in 14 regioni italiane (Lombardia, Provincia Autonoma di Bolzano, Emilia Romagna, Puglia - che già dispongono di un registro -, Valle d'Aosta, Piemonte, Provincia Autonoma di Trento, Veneto, Toscana, Marche, Lazio, 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 dieci regioni (Lombardia, Provincia Autonoma di Bolzano, Puglia, Provincia Autonoma di Trento, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Calabria, Sicilia) e la Fondazione Livio Sciutto di Pietra Ligure (SV), centro di eccellenza per la chirurgia protesica articolare. Dal 1 luglio 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 giugno 2013 il progetto RIAP è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS. È importante sottolineare che, a seguito della partecipazione al progetto RIAP, la Provincia Autonoma di Bolzano ha istituito il registro provinciale e la Regione Puglia lo ha reso obbligatorio con L.R. n.4 del 25 febbraio 2010 (Art. 40) che subordina il pagamento del DRG alla registrazione dei dati arrivando, in tal modo, a sfiorare il 100% della copertura. 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 2014

Il Dizionario RIAP-DM è stato costantemente aggiornato includendo nuovi listini e fornendo ai fabbricanti un ritorno informativo sulla qualità dei dati trasmessi controllati attraverso un apposito algoritmo che ne ha permesso il confronto con le analoghe informazioni presenti nella Banca dati ministeriale dei dispositivi. La problematica della tracciabilità mediante codice a barre è stata attentamente analizzata. Nella situazione attuale l'utilizzo dei codici a barre può essere considerato solo in contesti circoscritti. La procedura per l'interrogazione del Dizionario RIAP-DM attraverso webservice è stata resa disponibile alle regioni partecipanti. Il sito web del progetto è stato aggiornato. I tracciati record per l'anca e per il ginocchio sono stati aggiornati includendo la modalità fissazione e una descrizione più puntuale degli interventi. È stato impostato il tracciato record per la spalla. Si è in attesa della predisposizione del protocollo di intesa tra ISS e Ministero della Salute per l'accesso alla banca dati dei dispositivi medici e

consultazione delle schede per l'inclusione nel Dizionario RIAP-DM di informazioni tecniche utili per la caratterizzazione del dispositivo medico impiantato. Lo studio per la misura della qualità della vita in Regione Puglia è stato concluso e i risultati sono stati presentati in congressi nazionali e internazionali. È stata avviata la predisposizione dell'interoperabilità dei sistemi tra sistema informativo regionale delle SDO e monitoraggio del flusso dei consumi in Regione Lazio e regione Toscana. Il Comitato scientifico del progetto è stato aggiornato con l'inclusione del rappresentante per la Regione Abruzzo (che, tuttavia, per motivi organizzativi non ha potuto ancora avviare la raccolta dati) e si è riunito due volte. Il gruppo di lavoro RIAP ha partecipato in vari eventi congressuali nazionali e internazionali tra cui il 99° Congresso nazionale SIOT e la VII Conferenza Nazionale sui Dispositivi Medici. Il RIAP è stato presentato in seno al gruppo di lavoro *Competent Authorities on Medical Devices* (CAMD) ed è stato invitato a partecipare a una riunione tra l'Agenzia dei farmaci e dispositivi medici spagnola e la Società spagnola dell'anca in quanto modello di riferimento per la futura organizzazione del Registro nazionale spagnolo. È stata avviata la collaborazione con l'*International Consortium of Orthopaedic Registries* (ICOR), un'iniziativa dell'FDA. È stato pubblicato il volume "Progetto Registro Italiano Artroprotesi. Idea, sviluppo, avvio. Primo Report" che, attualmente, costituisce l'unico documento di riferimento nazionale sull'attività di chirurgia protesica articolare riporta la storia dei dieci anni di lavoro che hanno portato all'attuale contesto, descrive la metodologia e i protocolli, include le testimonianze delle regioni che hanno partecipato attivamente al progetto, illustra le analisi effettuate a livello nazionale sul database SDO e sui dati raccolti dal RIAP.

Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario

In campo oncologico, i modelli sperimentali murini sono uno strumento insostituibile per la loro facilità d'utilizzo e riproducibilità a fronte di costi contenuti. Essi offrono l'opportunità di studiare i complessi meccanismi associati al processo di carcinogenesi e alla risposta antitumorale dell'ospite così come di identificare e validare marcatori/bersagli molecolari e il potenziale terapeutico di immuno-, bio- e chemio-terapie. A sostegno dell'importanza e della necessità dell'utilizzo di modelli murini nella sperimentazione oncologica è la buona correlazione tra agenti che causano tumori nell'uomo e quelli che causano tumori nel topo, stimata nell'84%.

I modelli murini per esperimenti nel campo della biomedicina si distinguono in due grandi gruppi: naturali e indotti. I modelli murini naturali sono rappresentati da animali selezionati, con mutazioni spontanee a livello di particolari geni che riproducono in maniera più o meno fedele situazioni patologiche umane. Alcuni esempi di animali che fanno parte di questa categoria sono: topi NOD/LtJ, che sono un modello naturale di iperglicemia associata a diabete di tipo I, e i topi nudi e gli SCID, che riproducono forme diverse di immunodeficienza. L'uso dei modelli con immunodeficienze gravi del sistema immunitario è particolarmente utile in campo oncologico perchè permette la generazione di "modelli murini umanizzati" definiti *xenografts*, cioè topi portatori di cellule primarie tumorali umane o piccoli frammenti di tumori primari, particolarmente utili per lo studio di efficacia di farmaci anti-neoplastici.

I modelli murini indotti sono, invece, rappresentati da un numero considerevole di animali in cui la patologia umana è ricreata con mezzi di impianto, chirurgia, farmacologia e, più recentemente, attraverso l'implementazione *in vivo* della biologia molecolare e dell'ingegneria genetica. Queste ultime hanno permesso, ad esempio, la generazione di topi *knock out* (KO)

ottenuti eliminando un gene specifico per il processo biologico che si vuole studiare, e topi transgenici, caratterizzati dall'inserzione all'interno del genoma di uno o più geni (transgeni) funzionalmente attivi che normalmente non gli appartengono.

La stabulazione e l'uso dei modelli sopra descritti richiede conoscenza, esperienza ed un lavoro accurato e scrupoloso in una struttura qualificata in grado di assicurare condizioni stringenti di sterilità ma nel contempo maneggevolezza per effettuare tutti gli esperimenti in condizioni di rigoroso controllo di potenziali infezioni. In ISS, lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione in topi con elevato grado di immunodeficienza, afferente al Dipartimento EOMM, è dotato di sistemi di barrieramento P3 ed ha caratteristiche uniche che permettono di utilizzare agenti patogeni per l'uomo e di effettuare sperimentazioni in modelli *xenograft* anche su larga scala. Altrettanto controllata è la stabulazione e l'allevamento di colonie speciali di topi KO e di topi transgenici, che assicura la conservazione della purezza delle caratteristiche genetiche del ceppo, condizioni necessarie per lo svolgimento degli esperimenti.

I livelli di eccellenza che caratterizzano la struttura sono stati raggiunti attraverso l'attuazione di un programma che prevede una rigorosa formazione del personale tecnico, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione, per acquisire le competenze necessarie ad operare in condizioni di estrema sicurezza in un ambiente ad elevato rischio microbiologico. Inoltre, tutto il personale addetto alla gestione degli stabulari e alla sperimentazione con i modelli murini è rigorosamente formato per seguire le linee guida europee e internazionali per gli aspetti etici e normativi della sperimentazione animale. Le caratteristiche uniche dello stabulario/laboratorio speciale EOMM e dei molti ceppi in esso presenti, difficilmente reperibili al di fuori dell'ISS, hanno permesso la realizzazione di molti progetti scientifici in campo biomedico. Infatti, negli ultimi anni questo stabulario/laboratorio è stato utilizzato da diversi gruppi di ricerca, interni ed esterni all'ISS, consentendo lo svolgimento di importanti progetti scientifici.

Principali aree di ricerca recentemente sviluppate nello stabulario/laboratorio speciale EOMM:

- valutazione delle componenti della risposta immune, con particolare attenzione a cellule dendritiche (DC), in modelli vaccinali per HPV (Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale antitumorale di vaccini basati sull'utilizzo di IFN-DC in modelli di linfomi indolenti (Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale antitumorale anti-miR-21 in modelli di Mieloma Multiplo (SCID);
- valutazione del ruolo di IFN-I nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (129-NeuT/IFNAR-I KO);
- valutazione del ruolo di IRF-8 nell'attività funzionale di DC e nel processo di cancerogenesi del melanoma e del carcinoma del colon (CRC) (IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo dei fattori IRF-8 ed IRF-1 nell'attività funzionale di popolazioni del sistema immune quali DC e linfociti T regolatori in modelli oncologici (IRF-8/IRF-1-2KO);
- valutazione dell'efficacia antitumorale di terapie combinate di IFN e farmaci epigenetici in modelli di CRC e melanoma (Balbc-C57/BI);
- valutazione del ruolo dell'IL-33 nel melanoma (C57/BI-ST2KO).

Nel complesso, il lavoro svolto attesta la competenza raggiunta nella gestione di colonie di topi di qualsiasi genere e costituisce la garanzia per l'acquisizione di nuovi modelli murini per

lo sviluppo di attività di ricerca di interesse dell'ISS e/o in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014, lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha svolto attività di mantenimento ed espansione delle seguenti colonie di topi in esso stabulate: a) topi KO (IFNAR1 KO; IRF-8 KO, IRF-1 KO, IRF-8-IRF-1 2KO); b) topi immunocompetenti (BALB/c, 129/Sv, C57BL/6, DBA/2, CD1); c) topi speciali (rHER-2.BALB-neuT, 129-rHER-2.neuT IFNAR1 KO); d) topi con immunodeficit severo (SCID, nude e NOD-SCID):

- sviluppo di una strategia vaccinale basata sull'utilizzo di IFN-DC in Linfomi Mantellari (LM) e Follicolari (FL). Gli studi sono stati condotti in collaborazione con Cancer Bio-Immunotherapy - National Cancer Institute di Aviano, per la caratterizzazione della risposta immune cellulare umana verso antigeni LM, nel modello Hu-PBL-SCID. Sono stati inoltre condotti esperimenti con topi SCID ricostituiti con IFN-DC/Lisati di linea cellulare di LM trattati con RA (9-cis-retinoic acid) +IFN-alpha o lisati della stessa linea non trattati. L'analisi dei dati ex-vivo hanno evidenziato l'induzione di linfociti produttori Granzyme B e perforina verso il tumore.
- sulla base di evidenze sperimentali che l'espressione dell'oncomiR miR-21, aumenta in presenza di EBV in linee di MM rispetto alla linea parentale EBV negativa, si è valutato nel modello SCID il potenziale tumorigenico di cellule MM infettate con EBV rispetto alle parentali e il loro controllo con trattamenti anti-miR-21.
- analisi del cross-talk tra cellule tumorali ed immuni nel microambiente tumorale nel modello murino di melanoma B16 trapiantato in topi IRF-8 KO. Questo studio ha dimostrato che IRF-8, considerato un tumor suppressor gene e allo stesso tempo un fattore chiave che regola componenti specifiche della risposta immune, svolge un ruolo cruciale nel determinare la risposta antitumorale controllando sia segnali intracellulari della cellula tumorale sia il network delle componenti innate ed adattative della risposta immune verso il tumore (Modello IRF-8 KO).
- analisi del ruolo dell'IFN di tipo I (IFN-I) nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (Modello 129-NeuT/IFNAR-I KO).
- analisi del ruolo di IL-33 nel melanoma. Gli studi preliminari condotti hanno dimostrato che l'IL-33 svolge un'attività anti-tumorale contro il melanoma, determinando sia un rallentamento della crescita di melanomi primari trapiantati sia una diminuzione delle metastasi indotte sperimentalmente (Modello C57/Bl).
- analisi del ruolo di IRF-8 nella crescita di carcinoma del colon, in modelli murini trapiantati con linee di carcinoma del colon CMT-93 e MC38.
- studi sul ruolo combinato di IRF-1/IRF-8 nella generazione della risposta antitumorale nel melanoma e nel CRC (Modello IRF-8-IRF-1 2KO).
- studio sull'efficacia terapeutica della terapia antitumorale combinata di farmaci epigenetici ed IFN-I in modelli di carcinoma del colon e melanoma trapiantati in modelli singenici e xenografts (C57BL/6, Balb/c, SCID).

Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)

Il progetto è finalizzato alla predisposizione di un sistema informativo in grado di consentire l'integrazione dei dati gestiti dai diversi centri di risorse biologiche operanti in Italia al fine di garantire alla comunità scientifica uno strumento efficiente ed efficace per conoscere e accedere al patrimonio conservato.

Tali centri sono nati per rispondere a necessità non strettamente legate alla biobanca in quanto tale ma alle varie esigenze, ad esempio normative, che si venivano a creare nel tempo. L'assenza di pianificazione ha portato alla creazione di strutture che difficilmente sono interoperabili. D'altro canto nell'ambito della ricerca è divenuto sempre più importante reperire campioni per poter portare avanti gli studi che ne implicano l'utilizzo. La frammentarietà appena descritta implica notevoli difficoltà nell'individuare le biobanche esistenti e ancor di più conoscerne facilmente il contenuto. L'utilizzo delle tecnologie dell'informazione assumono rilevanza strategica nel cercare di realizzare un sistema che integri i dati contenuti nelle biobanche partecipanti e li renda consultabili da un unico sito web dopo averli resi omogenei.

Tale sistema consente quindi di mettere a fattore comune dati eterogenei, gestiti con modalità informatiche differenti, rendendo quindi interoperabili i vari sistemi informativi utilizzati localmente. Tale operazione avviene attraverso l'uso di interfacce costruite ad hoc. In particolare viene posta particolare attenzione all'armonizzazione dei sistemi di classificazione del materiale raccolto e ai dati riguardanti i dati clinici e il consenso informato nonché sulle informazioni riguardanti il materiale biologico raccolto. Il sistema porrà particolare attenzione nel favorire la standardizzazione della: documentazione, raccolta, manipolazione, conservazione e identificazione di materiali biologici umani attraverso l'utilizzo di procedure standardizzate favorendone la condivisione al fine di innalzare la qualità anche attraverso il recepimento delle procedure previste dalle norme ISO relative.

Resoconto attività 2014

Nella realizzazione del progetto sono state già realizzate le parti riguardanti le seguenti aree:

- infrastrutturali (hardware e sicurezza);
- scelta del software di sistema e di quello applicativo;
- struttura dei dati.

Il primo punto è realizzato con diversi strumenti e a livelli diversi: dalla sicurezza perimetrale realizzata a diversi livelli (firewall, aree "Demilitarized Zone" – DMZ, nonché sistemi antivirus personali ed enterprise, sistemi antispam, intrusion detection e prevention.

Per quanto riguarda il secondo punto si dovrà tenere conto delle varie piattaforme open-source: Linux (RedHat Pro o altre) a quelle Microsoft e specificamente Windows 2008 server. I software applicativi analizzati sono quelli già utilizzati a livello internazionale software come ATIM (Advanced Tissue Management), messo a disposizione dal Canadian Tumor Repository network (CTRNET), in questa categoria si colloca anche la piattaforma caBIG dello statunitense National Cancer Institute. Infine lo sviluppo di una piattaforma ad hoc che risponda ad esigenze specifiche. Sono state implementate le procedure di integrazione dei dati provenienti da fonti eterogenee per estrazione, trasformazione e caricamento dei dati (ETL). Si sta continuando a sviluppare un software web specifico per la gestione interna di una biobanca provvisto dei moduli per la gestione del consenso informato e dell'esportazione dei dati a livello centralizzato.

Verrà posta particolare attenzione alle problematiche legate al fascicolo sanitario elettronico e al collegamento con i registri di patologia come descritto precedentemente e al sistema di tracciatura dei campioni in relazione alla loro localizzazione nel tempo, legata al trasferimento fisico, e del loro utilizzo finale.

Nel corso dell'ultimo anno è stato sviluppato un sito web nel quale sono concentrati i servizi che sono già in uso e quelli che verranno resi disponibili nel futuro come la possibilità di effettuare un upload dei dati per la biobanca virtuale, un'infrastruttura per la formazione a distanza e una per la costruzione rapida di questionari nonché la possibilità della ricerca di campioni e delle biobanche in base ad opportuni criteri di ricerca.

Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir

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 (HAART) 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 dell'HAART è stata registrata nelle donne sieropositive una significativa riduzione della recidiva post-chirurgica di CIN. Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento anti-retrovirale ed è oggi ampiamente documentato che l'HAART esercita effetti anti-tumoralmente indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV.

Gli studi effettuati presso il CNAIDS indicano che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumoralmente 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.

Sulla base di questi dati abbiamo condotto, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS classico (CKS). L'analisi *ad interim* dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti ed induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede che i livelli plasmatici del farmaco siano superiori ad un certo valore soglia perché si abbia l'effetto terapeutico (soglia terapeutica) ed è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) ed alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle 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. È perciò stata avviata 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. Lo studio si propone di determinare il 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 ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci.

Nonostante l'introduzione dei test di prevenzione di massa, la progressione delle lesioni displastiche della cervice uterina in carcinoma invasivo rappresenta ancora un'importante causa di malattia e morte fra le donne. Il rischio di progressione di queste lesioni displastiche in carcinoma della cervice uterina (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 2014

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 in fase di completamento uno studio clinico di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con indinavir in associazione a chemioterapia convenzionale (vinblastina +/- bleomicina). Nel corso del 2014 è stata completata la fase di trattamento dei pazienti arruolati, mentre è attualmente in corso la fase di monitoraggio post-terapia.

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 displasia della cervice uterina ad alto rischio di progressione tumorale sia infettate da HIV che sieronegative. In particolare, nostri risultati recenti indicano che *in vitro* gli HIV-PI rallentano la crescita di colture primarie di cellule ottenute da lesioni CIN e ne bloccano l'invasione attraverso l'inibizione dell'attività e dell'espressione delle MMP indotte in cellule CIN dall'*epidermal growth factor* (EGF), in assenza di citotossicità e senza compromissione della funzione del proteosoma cellulare.

Infine, in collaborazione con l'Università di Torino, 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, ottenuti con questo modello nell'ambito del progetto finanziato dal Programma Straordinario di Ricerca Oncologica, indicano che gli HIV-PI sono in grado di prevenire lo sviluppo, crescita e progressione di lesioni CIN.

Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia

Il Progetto “Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiocirurgie Italiane” (BPAC) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiocirurgie italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale e un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono: i) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; ii) confrontare diversi modelli di *risk-adjustment*.

Il Progetto BPAC dall'anno 2005 ha proseguito ufficialmente la sua attività nel Programma “Mattoni dell'SSN”, voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS, con una prima stesura del protocollo come studio sperimentale di valutazione di esito e la ridefinizione delle variabili della scheda di raccolta dati.

Nel progetto “Mattone-Outcome”, coordinato dall'ISS, la valutazione degli esiti ha assunto caratteristiche sistematiche e basandosi principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, è stata quindi la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome e è servita a lanciare una nuova attività per la valutazione di esiti in cardiocirurgia (Progetto Mattone – Outcome BYPASS).

Nel corso del 2008, è stato aggiornato il sito web <http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/> costruito sia per la raccolta dati del progetto BYPASS che per la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione degli esiti attualmente in corso. La raccolta dati del progetto “Mattoni-Outcome-BYPASS”, iniziata ufficialmente il 1 gennaio 2007, è proseguita fino al 31 dicembre 2008. Hanno partecipato a questa raccolta attiva 26 centri cardiocirurgici per un totale di oltre 9.000 interventi di BPAC isolato registrati.

Sono state raccolte e centralizzate le SDO delle cinque regioni che partecipano al gruppo di lavoro del Progetto Mattoni, realizzate le procedure di *record linkage* tra SDO e dati clinici del progetto BYPASS - Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle cardiocirurgie Italiane. Sono state realizzate le attività di monitoraggio clinico sui centri partecipanti per il controllo di qualità dei dati trasmessi.

La valutazione osservazionale degli esiti dei trattamenti sanitari comprende, tra le varie attività di valutazione e confronto, anche la valutazione di efficacia di tecnologie sanitarie introdotte nell'SSN in assenza di valide prove scientifiche sperimentali di efficacia (vedi art.1 comma 8 DL 229/99). In quest'ambito e sempre relativamente a interventi in cardiocirurgia l'attenzione si è focalizzata verso un argomento estremamente attuale e dibattuto quale la valutazione di appropriatezza, efficienza e efficacia delle procedure chirurgiche di sostituzione valvolare aortica (AVR) rispetto all'impianto percutaneo o transapicale di una bioprotesi valvolare (TAVI) nel trattamento della Stenosi Aortica Severa sintomatica (Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza e efficacia delle procedure AVR-TAVI nel trattamento della Stenosi Aortica Sintomatica Severa, *OBservational Study of Effectiveness of AVR-TAVI procedures for severe Aortic steNosis Treatment* – OBSERVANT).

Questo tipo di attività si è ulteriormente espanso ad uno studio di valutazione comparativa di efficacia tra chiusura endovascolare o chirurgica del forame ovale pervio (FOP) vs terapia medica antiaggregante in pazienti con diagnosi *stroke* criptogenetico.

Resoconto attività 2014

Nel corso del 2014 sono state svolte le seguenti attività:

- Studio OBSERVANT: è stato aggiornato il FU dei pazienti a un anno dalla procedura cardiaca (TAVI o AVR). Sono stati completati alcuni lavori scientifici sull'argomento (1 lavoro pubblicato e 1 lavoro in revisione) e sono in corso ulteriori lavori considerando il FU a lungo termine.
- Sono state avviate e sono al momento in fase di completamento le attività di monitoraggio clinico previste dalla ricerca finalizzata TAVI versus traditional approaches in treatment of severe and symptomatic aortic stenosis patients; sono in fase di completamento anche altre attività previste nel progetto.
- Sono state implementate le attività di supporto al progetto Quality of life, cognitive abilities and costs of transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement, coordinato dalla Regione E. Romagna.
- Sono state avviate le prime analisi relative allo studio PRIORITY per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato. Il primo lavoro prodotto è all'esame dei revisori e ulteriori due lavori sono in fase di completamento.
- Sono state espletate tutte le formalità burocratiche e organizzative necessarie all'avvio dello studio OPTION (studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio). È stato prodotto e presentato il software per la realizzazione dell'arruolamento on-line dei pazienti e la raccolta dati. Hanno aderito 60 neurocardiologie italiane.

Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

Il tema della “valutazione di qualità” dell’offerta in ambito sanitario è oggi centrale nelle politiche di gestione e di investimento della Sanità Pubblica. Il PSN 2006-2008 prospetta come obiettivo strategie operative: “La promozione del Governo clinico e la qualità nel Servizio sanitario nazionale compresa la tematica delle liste di attesa” strategico “Garantire e monitorare la qualità dell’assistenza sanitaria”. In particolare, in un settore come quello dei trapianti di organo il PSN definisce strategico “promuovere la valutazione di qualità dell’attività”.

È importante inoltre sottolineare come una ulteriore e rilevante chiave di lettura sia la possibilità che l’informazione venga o meno resa pubblica ovvero fruibile da cittadini e pazienti. Tra i più importanti output di una “valutazione di qualità” di un determinato settore sanitario si possono elencare le seguenti tipologie di risultato.

- Report card: ovvero una pubblicazione (cartacea o elettronica, periodica o in tempo reale) destinata ai cittadini e in cui vengono riportate informazioni e dati che rispondono ad esigenze logistiche e su dati inerenti l’attività;
- Certificazione ISO 9000: in questo caso la raccolta di informazioni e la registrazione delle attività svolte è condizione necessaria ad una certificazione ufficiale;
- Valutazione e comparazione dei risultati clinici: in quest’ultimo caso assume particolare importanza la definizione e l’implementazione di un registro o database su scala territoriale da definire (nazionale o altro) che assumerà per gli operatori anche una valenza “scientifica” fruibile secondo regole condivise. Finalità della valutazione è la possibilità di comparare i risultati di diversi Centri utilizzando tecniche statistiche che consentano la stima del cosiddetto *Center effect*, termine impiegato in ambito di *Meta-*

analysis. In questo caso anche le istituzioni possono “monitorare”, anche in tempo reale, la qualità del servizio erogato.

Un ultimo aspetto che si vuole sottolineare è l’importanza di un “ritorno” agli operatori responsabili di fornire i dati; questo si può immaginare nella forma di report periodici ma anche di un “portale web” dedicato all’analisi dei propri dati.

Per il raggiungimento di tali obiettivi sono stati necessari i seguenti step:

- la definizione delle informazioni da raccogliere e la definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore;
- l’implementazione del Sistema Informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all’inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee;
- lo sviluppo di un ambiente olap di interfacciamento con il Sistema Informativo Trapianti;
- lo sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi;
- l’implementazione dell’ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

Resoconto attività 2014

Si è proceduto alla valutazione degli esiti dei trapianti così come pubblicati sul sito <http://www.trapianti.salute.gov.it/> con riferimento ai seguenti ambiti di interesse:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere;
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere;
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere;
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere;
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere;
- Pazienti adulti trapianto Allogenic;
- Pazienti pediatrici trapianto Allogenic.

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato sono stati presentati anche i dati dei programmi di trapianto da donatore vivente. Per ogni programma di trapianto l’analisi ha interessato i seguenti aspetti:

- Confronto dei risultati nazionali ad un anno dal trapianto con le casistiche internazionali;
- descrizione dell’attività nazionale in funzione dei fattori di rischio (CASE-MIX);
- valutazione dei risultati a livello nazionale;
- confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti;
- condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati;
- grado di aggiornamento dei dati espressi in percentuale (numero di schede e follow-up attesi e ricevuti);
- risultati dell’attività in termini di sopravvivenza degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti (estimatore di *Kaplan-Meier*);
- sopravvivenza ad un anno relativa alla casistica media nazionale.

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, approvato come Intesa Stato-Regioni il 23 marzo 2011, in accordo con gli obiettivi della Regione Europea della WHO, ha fissato di raggiungere, entro la fine del 2015: l'eliminazione del morbillo e della rosolia e la riduzione dell'incidenza dei casi di rosolia congenita a <1 caso ogni 100.000 nati vivi. Gli obiettivi specifici del Piano sono quelli di :

- raggiungere e mantenere una copertura vaccinale >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;
- raggiungere una copertura vaccinale > 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;
- mettere in atto iniziative vaccinali supplementari rivolte alle popolazioni suscettibili sopra i 2 anni;
- ridurre la percentuale di donne in età fertile, suscettibili alla rosolia, a meno del 5%;
- migliorare la sorveglianza epidemiologica del morbillo, della rosolia, della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita e degli eventi avversi al vaccino;
- migliorare l'indagine epidemiologica dei casi di morbillo, incluso la gestione dei focolai epidemici ;
- 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 valutazione del PNEMoRc 2010-2015 prevede il monitoraggio degli indicatori di organizzazione e di processo dell'attività vaccinale di routine o di campagne specifiche, l'analisi periodica dei risultati dell'attività vaccinale mediante la rilevazione epidemiologica dell'andamento delle malattie infettive in questione e l'incrocio con i dati di copertura che deve essere condotto su scala locale e regionale.

La verifica del raggiungimento dell'eliminazione del morbillo e della rosolia (definita come l'assenza di casi endemici per un periodo di almeno 12 mesi, in presenza di un sistema di sorveglianza ben funzionante), verrà effettuata sulla base dei seguenti indicatori e obiettivi, da misurare sia per morbillo che per rosolia:

- Incidenza: < 1 caso/milione di abitanti;
- tempestività delle notifiche (% di casi notificati nei tempi previsti): $\geq 80\%$;
- completezza delle notifiche (% di notifiche inviate 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 (tasso di casi sospetti scartati o classificati come non casi in base ai risultati di laboratorio o perché collegati epidemiologicamente con un caso confermato di altra malattia): almeno 2 casi scartati/100.000 abitanti;
- rappresentatività dei casi scartati notificati: % di regioni che riportano un tasso di non casi di almeno 2 /100.000 abitanti;

- identificazione virale (% di focolai con informazioni sul genotipo);
- 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 2014

Nel corso del 2014 è continuata la sorveglianza integrata del morbillo e della rosolia e quella della rosolia in gravidanza e rosolia congenita (RC).

Per quanto riguarda la sorveglianza integrata, al 31 dicembre 2014, tutte le Regioni e P.A. avevano richiesto l'accesso alla piattaforma web della sorveglianza; in otto Regioni l'accesso è stato richiesto anche per le ASL. È stata svolta una intensa attività di controllo della qualità e della completezza dei dati e di interazione con i referenti regionali e locali. È stato preparato mensilmente il file per l'invio dei dati sul morbillo a Tessy. Inoltre, i dati sono stati utilizzati per il calcolo dei LEA e per la compilazione dello "Status Report" richiesto dalla WHO per la verifica dell'eliminazione. Infine è stato creato il bollettino mensile "Morbillo e Rosolia News" (10 numeri pubblicati nel 2014).

Nel 2014, sono stati segnalati 1.674 casi di morbillo (incidenza 2,8 casi/100.000 abitanti), di cui 312 (18,6%) casi possibili, 394 (23,6%) casi probabili e 968 (57,8%) casi confermati. Il maggior numero dei casi è stato segnalato da sei regioni (Piemonte, Emilia-Romagna, Liguria, Lazio, Lombardia e Sardegna) che insieme hanno segnalato l'80,8% dei casi. L'incidenza più elevata è stata osservata in Liguria (12,4/100.000 abitanti), seguita da Piemonte (11,9/100.000), Sardegna (6,0/100.000) e Emilia-Romagna (4,6/100.000). L'età mediana dei casi è stata 23 anni (range: 0 – 74 anni) e il 50,8% dei casi si è verificato in persone di sesso femminile. L'incidenza maggiore è stata osservata nei bambini < 5 anni (n=215; 7,9/100.000 abitanti), seguite dalle fasce di età 15-39 anni (n=968 casi; 5,6/100.000) e 0-14 anni (n= 511; 5,2/100.000). Lo stato vaccinale era noto nel 93,5% dei casi; di questi, il 90,6% era non vaccinato, il 7,4% aveva effettuato 1 dose, l'1% aveva effettuato 2 dosi e l'1% non ricordava il numero di dosi. Il 29,4% dei casi (n=492) è stato ricoverato e il 26,0% (n=435) ha riportato almeno una complicanza. La diarrea è stata la complicanza più frequentemente segnalata (n=211). Inoltre, sono stati riportati 83 casi di polmonite, 76 di cheratocongiuntivite, 60 di epatite, 41 di insufficienza respiratoria e 17 casi di trombocitopenia.

Per quanto riguarda la rosolia, nel 2014 sono stati segnalati 27 casi (9 confermati, 5 probabili, 13 possibili).

Per quanto riguarda la sorveglianza della rosolia in gravidanza e della RC, nel 2014 sono stati segnalati un caso confermato di rosolia in gravidanza in una donna italiana non vaccinata con due precedenti gravidanze, e un caso confermato asintomatico di RC. È stata avviata un'analisi dei casi di rosolia in gravidanza e RC notificati al sistema di sorveglianza dal 2005 al 2013 ed è stato predisposto un protocollo per la valutazione del sistema di sorveglianza, attraverso l'analisi delle SDO. Infine, è stato creato il bollettino "Rosolia in gravidanza e congenita News" pubblicato semestralmente (1° numero - settembre 2014).

Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

Motivazione Istituzionale

Il progetto risponde alle richieste da parte delle autorità internazionali ed europee (OECD, ECHA, EFSA, DG SANCO) circa lo sviluppo di un approccio innovativo alla valutazione del rischio degli Interferenti Endocrini (IE), uno dei settori di punta per l'avanzamento e l'aggiornamento della valutazione del rischio tossicologico.

In particolare, a livello OECD è prioritario individuare nuovi test e nuovi obiettivi per le strategie di saggio; a livello ECHA è prioritario elaborare criteri per l'identificazione di IE e applicare tali criteri alle sostanze prioritarie, nonché sviluppare il principio di sostituzione previsto dal REACH; a livello EFSA è determinante affrontare questioni aperte per la valutazione del rischio, quali l'effetto *cocktail* di esposizioni combinate.

A livello nazionale il progetto trova la propria motivazione istituzionale nelle raccomandazioni del documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita "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 sulla home page dell'area tematica "Interferenti Endocrini (IE)" del sito ISS. (<http://www.iss.it/inte>). Il documento individua priorità ed obiettivi per 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.

Gli IE sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, alcuni metalli pesanti) o di sintesi (es., antiparassitari, contaminanti di origine antropica), accomunate dalla capacità di interferire con il sistema endocrino dei vertebrati, compreso l'essere umano. La capacità di contaminazione delle filiere alimentari è notevole, considerando la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, ed il fatto che diversi gruppi di pesticidi e di sostanze utilizzate come additivi in alimenti o mangimi o materiali a contatto con alimenti possono essere considerati IE. Pertanto, la prevenzione della esposizione alimentare, a partire da mangimi, è componente fondamentale della prevenzione dell'esposizione per la popolazione umana.

L'esposizione dell'ambiente e della popolazione a IE è stata ed è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, in primo luogo le attività dell'ISS (<http://www.iss.it/inte/>), ponendo le basi per un'azione di coordinamento a livello nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca, interventi sanitari ed ambientali ed iniziative legislative.

Obiettivi

Il documento elaborato dal Gruppo di Lavoro del CNBBSV, finalizzato con il contributo determinante dei ricercatori dell'ISS, ha indicato le priorità per ulteriori azioni interdisciplinari a livello nazionale, nella direzione dell'analisi del rischio e della prevenzione basata sull'evidenza:

- la messa a punto di procedure per valutare nuove biotecnologie (es. post-genomica, sensori) nonché per la ottimizzazione (in termini di robustezza, riproducibilità, trasferibilità) di quelle già esistenti;
- lo sviluppo di marcatori di effetto, esposizione e suscettibilità finalizzati a predire il rischio dei possibili rischi associati agli IE, riguardanti la salute riproduttiva, lo sviluppo dei sistemi nervoso e immunitario nonché la modulazione del rischio di patologie tumorali e della sindrome metabolica;

- l’elaborazione di strategie di analisi del rischio che tengano conto sia delle fasce più vulnerabili di popolazione, quali l’infanzia, sia della definizione di reali priorità e di strategie di intervento basate sulla valutazione comparativa rischi-benefici. Pertanto, il principale obiettivo attuale 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.

Resoconto attività 2014

Nel 2014 l’attività si è incentrata sullo sviluppo di circuiti virtuosi per una migliore analisi del rischio degli IE.

- OECD: discussione della proposta di una nuova linea guida (prima proposta da parte dell’Italia) per un test *in vivo* sulla fase infantile-giovanile dello sviluppo;
- ECHA/REACH/Commissione Europea: l’ISS coordina due progetti LIFE in risposta ai problemi posti dall’analisi del rischio degli IE: LIFE EDESIA (2013-16, www.iss.it/life) per la sostituzione di IE largamente presenti in prodotti di consumo (bisfenolo A, ftalati, parabeni) con sostanze più sicure identificate mediante una strategia *in silico/in vitro* in collaborazione con l’IRCCS Mario Negri e l’Università di Napoli; LIFE PERSUADED (2014-17, www.iss.it/lifp) sullo sviluppo di biomarcatori di esposizione e di effetto per ftalati e bisfenoli, incentrato sulla salute materno-infantile ed in collaborazione con CNR-Pisa e Ospedale Pediatrico Bambin Gesù; inoltre a livello di comunicazione del rischio è stato tradotto in inglese e disseminato a livello internazionale il Decalogo per il cittadino sugli IE elaborato da ISS e Ministero Ambiente <http://www.iss.it/inte/index.php?lang=2&id=289&tipo=29>;
- EFSA Il Panel Pesticidi (*Plant protection products and their residues*, PPR) ha prodotto una linea guida per lo sviluppo di modelli per la valutazione del rischio integrata a livello di ecosistemi, ivi incluse le catene alimentari: il documento è stato accolto con molto favore ed una pubblicazione scientifica sull’argomento è prevista per il 2015.

L’attività di ricerca si è incentrata sul sostegno all’analisi del rischio. La valutazione dei risultati del progetto di biomonitoraggio degli IE PREVIENI (www.iss.it/prvn) ha portato ad identificare l’esposizione al bisfenolo A come un possibile problema per la fertilità femminile; sono stati messi a punto metodologie per lo studio delle attività endocrine negli alimenti e per la caratterizzazione dell’attività pro- e anti-androgena di sostanze naturali a possibile uso nutraceutico in collaborazione con l’Università di Messina e con l’Accademia delle Scienze bulgara; infine sono stati pubblicati i primi risultati delle collaborazioni instaurate con gruppi di ricerca delle università africane (Algeria, Camerun, Nigeria, Egitto), in particolare sulle interazioni contaminanti–sostanze naturali e sulla diffusione dei prodotti a base di bisfenolo A nelle comunità urbane.