



Istituto Superiore di Sanità

**RELAZIONE
ANNO 2016**

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	16
Attività internazionali	18
ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI	24
Dipartimento Ambiente e connessa prevenzione primaria	26
Dipartimento Biologia cellulare e neuroscienze	29
Dipartimento Ematologia, oncologia e medicina molecolare	32
Dipartimento Farmaco	35
Dipartimento Malattie infettive, parassitarie e immunomediate	37
Dipartimento Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare	41
Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS	45
Centro Nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute	52
Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei prodotti Immunobiologici	67
Centro Nazionale Malattie Rare	70
Centro Nazionale Sostanze chimiche	90
Centro Nazionale Sangue	104
Centro Nazionale Trapianti	119
Organismo Notificato per i dispositivi medici e la valutazione dei cosmetici	123
Servizio Biologico e per la gestione della sperimentazione animale	126
Servizio Informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali	130
PROGETTI SPECIALI	142
Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all'infrastruttura europea per la ricerca clinica (European Clinical Research Infrastructures Network, ECRIN)	144
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I	145
Banca di campioni biologici	148
Banche dati Sostanze e Archivio preparati pericolosi	150
BBMRI.it e la partecipazione nazionale alla infrastruttura BBMRI-ERIC	154
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia	157
Controllo Esterno di Qualità del Test del Sudore per Fibrosi Cistica	158
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) e del Mar Nero	158
EU Joint Action: Health Examination Survey	161
Il nodo nazionale di European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS) e la rete italiana IATRIS	163
Il sistema di sorveglianza PASSI	166

Il volo di Pegaso	170
Incidenti in ambienti di civile abitazione	171
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali	173
Lotta al doping	193
Malattie rare	194
OKKIO alla salute.....	196
Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia.....	198
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga	200
Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER).....	202
Progetto EUROCARE.....	204
Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV&AIDS	206
Programma di monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in selezionate popolazioni in Italia	208
Programma Italia-USA di Oncoproteomica	210
Programma Oncotecnologico	212
Programma strategico EDCTP "cART intensification in adults, children and adolescents with the HIV-1 Tat therapeutic vaccine in South Africa: efficacy clinical trials and registration by the Medicines Control Council, and capacity building for clinical ex	214
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita	216
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori	218
Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)	221
Registro nazionale della legionellosi	223
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate.....	224
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	227
Registro nazionale gemelli.....	229
Registro nazionale malattie rare	231
Ricerca per la Salute Globale	233
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA.....	236
Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)	237
Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS in Italia e Sudafrica	239
Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)	241
Trial clinici per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir	243
Un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione del problema delle demenze	246
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia.....	247
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti.....	248
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita	249
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini.....	251

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, 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**.

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 al 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), 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 2016 sono state caratterizzate dalle seguenti linee d'azione e relative attività.

Le attività di formazione accreditate secondo le procedure ECM per l'anno 2016 sono state descritte nella specifica Relazione Annuale qui di seguito riassunta.

Gli eventi ECM (corsi e convegni) dichiarati nel piano formativo 2016 sono stati 20, dei quali ne sono stati effettivamente svolti 16. Il totale degli eventi ECM svolti e conclusi, considerando i nuovi eventi aggiuntisi al piano formativo durante l'arco dell'anno, è stato pari a 86 eventi, tra i quali 4 corsi FAD iniziati nel 2015 e terminati nel 2016. Il dettaglio dei diversi interventi formativi e dei dati relativi al rilascio di crediti ECM agli aventi diritto, sono descritti nelle seguenti tabelle:

Dettaglio Eventi		Dettaglio Partecipanti	
Formazione Residenziale:	67	Discenti	5216
Formazione a Distanza:	10	Docenti	291
Formazione sul Campo	1	Relatori:	25
Formazione Blended	1	Tutor	14
Totale Eventi	79	Totale Partecipanti	5546

Con il supporto di gestione in qualità dell'URE - Unità Coordinamento Eventi Formativi, nell'anno 2016 i Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato e svolto 143 eventi formativi e divulgativi, con o senza crediti ECM, per un totale di 20.458 partecipanti, così suddivisi:

Eventi		Numero partecipanti	Formatori reclutati	
Corsi Residenziali	69	2011	Docenti	875
Convegni	60	6639	Relatori	840
Corsi FAD*	16	11758	Esperti FAD	99
Corsi Blended	1	38	Docenti/Esperti	22
Corsi Formazione sul campo	1	12	Docenti	1

* di questi FAD, 4 corsi iniziati nel 2015 si sono conclusi nel 2016.

A seguito della visita di audit condotta dalla DNV GL in data 6 ottobre 2016, l'ISS - Ufficio Relazioni Esterne ha ottenuto la conferma della certificazione del Sistema Gestione Qualità a norma ISO 9001:2008 per l'anno 2017. L'entrata in vigore della nuova norma ISO 9001:2015,

che prevede l'adeguamento del Sistema di Gestione Qualità entro il triennio, permetterà la semplificazione dello stesso già a partire dal corrente anno.

Attività di formazione in collaborazione con altre istituzioni ed enti

La gestione di emergenze in salute pubblica

Il corso “La gestione di emergenze in salute pubblica” è stato realizzato attraverso un Accordo tra il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità “Progettazione e realizzazione di interventi formativi, da realizzare nell'area tematica della salute pubblica”.

Il Corso è stato riservato al personale dirigente di II fascia e delle professionalità sanitarie del Ministero della Salute (Medici, Veterinari, Chimici, Farmacisti, Biologi, Psicologi) e mirato ad aggiornare il personale del Ministero che affronta queste situazioni per rendere le proprie azioni sempre più efficaci e contenere così adeguatamente i potenziali rischi di salute pubblica ai quali vengono esposti tutti i cittadini. Il corso è stato erogato in modalità residenziale e in modalità FAD (vedi sotto).

Il corso è stato articolato nei seguenti tre moduli formativi:

- 1) La comunicazione nelle situazioni di allarme/emergenza in sanità pubblica;
- 2) Le malattie infettive emergenti e (ri)emergenti. Fattori ambientali, ecologici, socio-economici, sorveglianza e procedure;
- 3) Ruoli, funzioni, compiti e responsabilità dei dirigenti sanitari del Ministero impegnanti nelle situazioni di allarme/emergenza con i seguenti obiettivi generali:
 - Utilizzare strumenti e strategie di comunicazione appropriate a situazioni di allarme/emergenza in salute pubblica;
 - Adottare approcci, protocolli e misure adeguati a contrastare malattie emergenti e riemergenti;
 - Connotare ruolo, funzioni, compiti e responsabilità dei dirigenti sanitari del Ministero impegnati nelle situazioni di allarme/emergenza.

È stato utilizzato il metodo didattico ad alta interazione Problem-based Learning (PBL) basato sullo studio di casi in piccoli gruppi, relazioni frontali dei docenti, produzione di elaborati di gruppo seguiti da discussione plenaria e feed-back sulla soluzione del problema.

Il corso, svolto in quattro edizioni da settembre a dicembre 2016, è stato completato da 87 partecipanti, dei quali 65 hanno ottenuto i crediti ECM.

VII seminario sulle esperienze del dottorato di ricerca in scienze di sanità pubblica e microbiologia e del dottorato di ricerca in scienze infettivologiche

Nel corso del 2016 è stato organizzato il "VII 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 “La Sapienza” e l'Istituto. L'evento ha affollato l'aula Bovet con oltre cento partecipanti che si sono alternati negli spazi offerti dall'aula in base ai diversi temi presentati. È stato organizzato con l'attiva collaborazione dei dottorandi del triennio e si è incentrato sul tema delle “Nuove prospettive di ricerca: l'integrazione e il confronto per un futuro migliore”.

Sono state presentate le nuove linee di ricerca dei dottorandi in ingresso del 2015/2016, i partecipanti del dottorato del secondo anno hanno presentato poster e risposto a domande, proposte dal pubblico, 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.

Percorso formativo per la rilevazione dei consumi alimentari nazionali dei bambini e degli adulti

Nel corso del 2016 l'ISS, congiuntamente al Ministero della Salute, ha supportato il CREA (Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria) nella realizzazione di un percorso formativo volto a capacitare le figure professionali previste per *Rilevare i consumi alimentari nazionali* dei bambini e degli adulti *con metodiche armonizzate secondo le linee guida dell'European Food Safety Authority (EFSA)*.

Tale rilevazione riveste notevole valenza scientifica, quale fotografia dei consumi alimentari qualitativi e quantitativi, i cui risultati possono essere utilizzati sia nell'ambito dell'analisi del rischio alimentare e nutrizionale sia nelle politiche di indirizzo verso migliori stili di vita, anche nell'ottica della prevenzione di patologie croniche.

La validazione del percorso formativo, con particolare riferimento alla fase conclusiva della formazione sul campo per la raccolta dati, potrebbe rappresentare una metodologia innovativa della formazione a supporto della realizzazione d'indagini di popolazione utili al Paese.

La partecipazione al percorso formativo di rilevazione prevede il riconoscimento, attraverso la registrazione in un database nazionale, di coloro che hanno acquisito la professionalità per la raccolta di dati sui consumi alimentari individuali secondo la metodologia EFSA. I partecipanti andranno in tal modo a costituire un gruppo di lavoro valido anche per l'uso futuro di rilevamenti regionali e/o locali.

Da tale supporto è scaturita la co-organizzazione per la realizzazione di un corso FAD e per l'accREDITAMENTO di corsi residenziali. Si prevede lo sviluppo nel 2017 di ulteriori attività di formazione a distanza e sul campo che saranno ripetute nel 2018-19.

Formazione a distanza

Dando seguito agli incontri con i diversi gruppi di formatori dell'Istituto sviluppati a partire dal 2014 allo scopo di presentare le modalità di produzione di eventi formativi in FAD (Formazione a Distanza), per progettare e realizzare moduli didattici strutturati con metodologia formativa in grado di promuovere lo sviluppo di competenze tecnico professionali (obiettivi individuali), organizzativo gestionali (obiettivi di sistema) e comunicativo relazionali (obiettivi di processo) utili allo svolgimento del ruolo professionale (Dossier formativo) dei singoli fruitori, operatori del SSN e non, si è proceduto, a partire dai dati di attività degli anni precedenti, con un processo di Pianificazione strategica, strutturato, che ha coinvolto il personale del Servizio, sviluppando attraverso un'analisi SWOT i punti di forza e le criticità della formazione e nello specifico, per quanto attinente questo paragrafo, della formazione a distanza in ISS. Il risultato è consistito in un piano di attività triennale di sviluppo presentato al vertice dell'Istituto che ne ha chiesto la definizione annuale in piani di attività per uno sviluppo armonico dei processi formativi da offrire, in linea con quanto previsto dal Piano Sanitario Nazionale, dai Piani Sanitari Regionali e dal Piano Sanitario della Prevenzione, in ottica di sostenibilità del Sistema.

Nel corso del 2016, in tale ottica, sono state attivate collaborazioni con diversi dipartimenti e centri dell'ISS ed enti/organismi istituzionali per la progettazione ed erogazione di eventi in modalità FAD, all'interno dell'ISS con Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare; Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate; Dipartimento del Farmaco; Dipartimento Ambiente e connessa prevenzione primaria; Centro Nazionale Sangue; Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della salute; Centro Nazionale Malattie Rare; Organismo notificato.

E con:

- Ministero della Salute

- Centro di Ricerca Alimenti e Nutrizione – Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria, Roma
- Dipartimento Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna
- Organizzazione Internazionale per le Migrazioni – OIM, Roma
- Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana M. Aleandri, Roma
- Università Cattolica del Sacro Cuore, Istituto di Sanità Pubblica - Sezione di Igiene, Roma
- Institut of Public Health “Batut” di Belgrado

Il numero di utenti iscritti agli 11 corsi erogati dalla piattaforma dell'Istituto: <http://www.eduiss.it>, che si sono conclusi nel 2016 (anche comprensivi, quindi, dei 4 corsi aperti nel 2015, come riportato nel dettaglio delle date di erogazione riportate nelle 2 tabelle sottostanti) hanno determinato per le figure professionali idonee al rilascio dei crediti che abbiano superato la prova di profitto conclusiva, il rilascio complessivo di 464.564 ECM.

Il numero di iscritti agli 11 corsi è stato di 22.581 utenti. I partecipanti che hanno portato a compimento il percorso formativo superando la prova certificativa con profitto (promossi) sono stati 14.296 (63%). Sulla base del tempo di fruizione stimato per ogni singolo corso, i partecipanti hanno usufruito di complessive 449.872 ore di formazione attiva. I corsi sono stati suddivisi in 3 categorie in base a livello di interazione: Bassa, Media e Alta.

A seguire il prospetto.

Corsi a bassa interazione	Caratteristiche
Screening neonatale esteso per la prevenzione di malattie metaboliche congenite (malattie rare) 18 marzo 2015 - 18 marzo 2016	32 crediti ECM Tempo di fruizione: 32 h 8.255 iscritti
Disturbi del comportamento alimentare: diagnosi precoce e appropriatezza delle cure 7 maggio 2015 - 28 gennaio 2016	48 crediti ECM Tempo di fruizione: 48 h 6.300 iscritti
Analisi del rischio ambientale legato alla sicurezza alimentare e alla sanità animale 1 dicembre 2015 – 22 novembre 2016	16 crediti ECM Tempo di fruizione: 16 h 3.481 iscritti
REVAMP - Prevenzione e contrasto della violenza di genere attraverso le reti territoriali 21 gennaio - 21 giugno 2016	32 crediti ECM Tempo di fruizione: 32 h 299 iscritti
La competenza interculturale nei servizi sanitari 7 giugno 2016 - 13 dicembre 2016	16 crediti ECM Tempo di fruizione: 16 h 1507 iscritti
La gestione delle emergenze di salute pubblica 12 settembre 2016 – 19 dicembre 2016	48 crediti ECM Tempo di fruizione: 48 h 177 iscritti
Il trasporto del sangue e degli emocomponenti dalla sede di raccolta alla sede di lavorazione 12 ottobre 2016 al 15 dicembre 2016	16 crediti ECM Tempo di fruizione: 16 h 448 iscritti
L'influenza e la sua prevenzione: efficacia sul campo e sicurezza del vaccino antinfluenzale 20 ottobre 2016 - 21 dicembre 2016	16 crediti ECM – Tempo di fruizione: 16 h 110 iscritti

Corsi a media interazione con presenza di tutor/facilitatore	Caratteristiche
Prevenzione e contrasto della violenza di genere attraverso le reti territoriali 15 dicembre 2015 - 15 giugno 2016	48 crediti ECM Tempo di fruizione: 32 h 866 iscritti
Farmacovigilanza e valutazione dell'antibioticoresistenza nelle produzioni animali 3 febbraio 2016 - 31 dicembre 2016	24 crediti ECM Tempo di fruizione: 16 h 700 iscritti
Rilevamento dei consumi alimentari nazionali con metodiche armonizzate secondo le linee guida dell'European Food Safety Authority (EFSA): aspetti teorici e pratici, attività sul campo e significato in sanità pubblica 15 settembre 2016 - 15 dicembre 2016	36 crediti ECM Tempo di fruizione: 24 h 438 iscritti

Corsi a bassa interazione

Screening neonatale esteso per la prevenzione di malattie metaboliche congenite

Il corso FAD "Screening neonatale esteso per la prevenzione di malattie metaboliche congenite (malattie rare)", organizzato dal Centro Nazionale Malattie Rare e dall'Ufficio Relazioni Esterne dell'Istituto Superiore di Sanità, è stato realizzato con il supporto finanziario del Ministero della salute - Progetto esecutivo - Programma CCM 2011 "Screening neonatale esteso: proposta di un modello operativo nazionale per ridurre le disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari nelle diverse Regioni" (malattie rare). Il corso ha riconosciuto 32 crediti ECM per un tempo di fruizione di 32 h, con un periodo di erogazione dal 18 marzo 2015 - 18 marzo 2016. Gli iscritti sono stati 8.255.

Disturbi del comportamento alimentare: diagnosi precoce e appropriatezza delle cure

Il corso FAD "Disturbi del comportamento alimentare: diagnosi precoce e appropriatezza delle cure", è stato organizzato dal Dipartimento del Farmaco - Reparto Farmacodipendenza Tossicodipendenza e Doping e dall'Ufficio Relazioni Esterne dell'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con il Centro per la cura dei DCA di Todi, ASL Umbria 1. Il corso è stato realizzato grazie al finanziamento concesso dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento della Gioventù e del Servizio Civile Nazionale a valere sul Fondo per le Politiche giovanili.

Il corso è stato accreditato per 48 crediti ECM con un tempo di fruizione di 48 h. ed è stato erogato dal 7 maggio 2015 al 28 gennaio 2016. Gli iscritti sono stati 6.300.

Analisi del rischio ambientale legato alla sicurezza alimentare e alla sanità animale

Il corso FAD, organizzato dal Reparto di Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio, Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare, dall'Ufficio Relazioni Esterne dell'Istituto Superiore di Sanità e dall'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana "M. Aleandri", è stato realizzato grazie al finanziamento del Ministero della Salute. Il periodo di erogazione è stato dal 1° dicembre 2015 al 22 novembre 2016, accreditato ECM per 16 crediti ECM per un tempo di fruizione di 16 h. Gli iscritti sono stati 3481.

REVAMP - Prevenzione e contrasto della violenza di genere attraverso le reti territoriali

Il corso è stato promosso e finanziato dal Ministero della Salute attraverso il Progetto: "Controllo e risposta alla violenza su persone vulnerabili: la donna e il bambino, modelli d'intervento nelle reti ospedaliere e nei servizi socio-sanitari in una prospettiva europea.

REVAMP", è stato avviato nel 2016, organizzato dal Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate - Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione e dall'Ufficio Relazioni Esterne. Il corso è stato riservato agli operatori impegnati nei Pronto Soccorso che aderivano al Progetto. Il periodo di erogazione è

stato dal 21 gennaio al 21 giugno 2016, accreditato per 32 crediti ECM, per un tempo di fruizione di 32 h. Gli iscritti sono stati 299.

La competenza interculturale nei servizi sanitari

Il corso è stato organizzato dall'Organizzazione Internazionale per le Migrazioni – OIM e l'Ufficio Relazioni Esterne nell'ambito del Progetto esecutivo – Programma CCM 2014 La competenza interculturale come strumento di integrazione socio-sanitaria dei migranti.

Il corso è stato riservato agli operatori delle Regioni: Lombardia, Lazio e Campania aderenti al progetto. Il periodo di erogazione è stato dal 7 giugno al 13 dicembre 2016, accreditato per 16 crediti ECM, per un tempo di fruizione di 16 h. Gli iscritti sono stati 1507.

La gestione delle emergenze di salute pubblica

Il corso è stato realizzato attraverso un Accordo tra il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità “Progettazione e realizzazione di interventi formativi, da realizzare nell’area tematica della salute pubblica”. Il Corso è stato riservato al personale dirigente di II fascia e delle professionalità sanitarie del Ministero della Salute (Medici, veterinari, Chimici, Farmacisti, Biologi, Psicologi) e mirato ad aggiornare il personale del Ministero che affronta queste situazioni per rendere le proprie azioni sempre più efficaci e contenere così adeguatamente i potenziali rischi di salute pubblica ai quali vengono esposti tutti i cittadini. Il periodo di erogazione è stato dal 12 settembre al 19 dicembre 2016, accreditato per 48 crediti ECM, per un tempo di fruizione di 48 h. Gli iscritti sono stati 177.

Il trasporto del sangue e degli emocomponenti dalla sede di raccolta alla sede di lavorazione

Il corso è stato organizzato dal Centro Nazionale Sangue e dall'Ufficio Relazioni Esterne e rivolto ai Responsabili Assicurazione Qualità (RAQ) e agli operatori dei Servizi Trasfusionali e delle Unità di Raccolta del Sangue ed emocomponenti, particolarmente coinvolti nel processo trasfusionale. Il periodo di erogazione è stato dal 12 ottobre al 15 dicembre 2016, accreditato per 16 crediti ECM, per un tempo di fruizione di 16 h. Il corso ha previsto una quota di iscrizione di 32,00 euro. Gli iscritti sono stati 448.

L'influenza e la sua prevenzione: efficacia sul campo e sicurezza del vaccino antinfluenzale

Il corso è stato organizzato dal Centro nazionale Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute e dall'Ufficio Relazioni Esterne, all'interno della “Convenzione finalizzata a una collaborazione tra l'AIFA e l'ISS”, finalizzata a misurare l'efficacia clinica e la sicurezza dei vaccini anti-influenzali stagionali in Italia. Il corso è stato prioritariamente rivolto al personale coinvolto nel progetto I-MOVE. Il periodo di erogazione è stato dal 20 ottobre al 21 dicembre 2016, accreditato per 16 crediti ECM, per un tempo di fruizione di 16 h. Gli iscritti sono stati 110.

Corsi a media interazione

Prevenzione e contrasto della violenza di genere attraverso le reti territoriali"

Il corso, promosso e finanziato dal Progetto “Un Programma di formazione *blended* per operatori sanitari e non, mirato al rafforzamento delle reti territoriali per la prevenzione e il contrasto della violenza di genere”, è stato organizzato dal Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate - Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione e l'Ufficio Relazioni Esterne ed è stato rivolto a medici e infermieri di 28 Pronto Soccorso di 4 Regioni italiane (Lombardia, Lazio, Campania e Sicilia). Il corso ha previsto una “Comunità di pratica”, sviluppata tramite dei “Forum”, in linea con gli obiettivi progettuali, che prevedevano la costituzione di una “rete” antiviolenza. È stata prevista una valutazione d'impatto pre- e post-formazione, sulla capacità degli operatori di identificare i casi di violenza di genere che arrivano ai PS, considerando un periodo-indice di 6 mesi pre- e post- formazione. Il periodo di erogazione è stato dal 15 dicembre 2015 al 15 giugno 2016. Accreditato per 48 crediti ECM con un tempo di fruizione di 32 h. Gli iscritti sono stati 866..

Farmacosorveglianza e valutazione dell'antibioticoresistenza nelle produzioni animali

Il corso, organizzato dal Reparto di Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare il Dipartimento di Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica della Regione Emilia-Romagna e dall'Ufficio Relazioni Esterne, è stato finanziato nell'ambito del Progetto CCM "Buone pratiche per la sorveglianza e il controllo dell'antibioticoresistenza", Ente partner Regione Emilia-Romagna. Tra i vari obiettivi, il progetto prevedeva di attivare programmi di informazione/formazione sull'uso prudente di antibiotici in veterinaria mediante la predisposizione di un "pacchetto formativo" sul fenomeno dell'AMR, il corretto impiego degli antibiotici, lo stato dell'arte nelle diverse filiere ed aggiornamenti del quadro normativo. Il periodo di erogazione è stato dal 3 febbraio al 31 dicembre 2016, accreditato per 24 crediti ECM, per un tempo di fruizione di 16 h. Gli iscritti sono stati 700.

Rilevamento dei consumi alimentari nazionali con metodiche armonizzate secondo le linee guida dell'European Food Safety Authority (EFSA): aspetti teorici e pratici, attività sul campo e significato in sanità pubblica.

Il corso è stato organizzato dal Dipartimento Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare e Ufficio Relazioni Esterne dell'Istituto Superiore di Sanità, dal Centro di Ricerca Alimenti e Nutrizione – Consiglio per la ricerca in agricoltura e l'analisi dell'economia agraria e dal Ministero della salute. Il Centro di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione del CREA, con questo corso ha avviato il quarto studio sui consumi alimentari rappresentativo della popolazione italiana su territorio nazionale (IV SCAI-Studio sui Consumi Alimentari degli Italiani) con le metodiche armonizzate a livello europeo raccomandate e promosse dall'EFSA. In accordo con il Ministero della Salute Ministero - Direzione generale degli organi collegiali per la tutela della salute e l'Istituto Superiore di Sanità sono stati previsti percorsi formativi accreditati ECM al fine di formare personale altamente qualificato che effettuerà la rilevazione dei consumi alimentari nell'ambito del IV SCAI-Studio sui Consumi Alimentari degli Italiani. L'indagine comprenderà due cicli che riguarderanno due campioni distinti: bambini (da 3 mesi a 9 anni) e adolescenti/adulti/anziani (da 10 a 74 anni). Il corso FAD, erogato dal 15 settembre al 15 dicembre 2016, con un impegno della durata di 24 ore e l'attribuzione di 36 crediti formativi, ha avuto 438 iscritti.

L'attività di formazione FAD dell'URE è stata presentata al convegno nazionale Didamatica, tenutosi a Udine dal 19 al 21 aprile 2016.

Data la progressiva complessità e crescente diversificazione dei percorsi formativi a distanza, il gruppo di lavoro FAD dell'URE ha introdotto nuove specifiche in piattaforma www.eduiss.it, sviluppate attraverso plug-in, funzionali a una migliore gestione dei partecipanti e all'ottimizzazione delle procedure di iscrizione. Nel 2016 si è passati al sistema Moodle Extended, con l'integrazione della piattaforma open source Totara, che permette una più efficace gestione dei percorsi formativi a distanza. La piattaforma è disponibile al seguente indirizzo: <https://www.eduiss.it>.

Strutture per la formazione in ISS e in URE

Piattaforma per la formazione a distanza

L'URE è dotato dal 2004 di una piattaforma web per la formazione a distanza. Il *Learning Management System (LMS)* utilizzato è *Moodle*, un sistema open source in linea con la direttiva ministeriale del 2003 e dotato degli strumenti necessari alla realizzazione di corsi FAD ispirati a modelli didattici attivi.

Aule

Nel corso dell'anno 2016 non sono stati svolti lavori di ammodernamento delle aule.

È stata istruita la pratica amministrativa per la messa a norma del palco dell'Aula Pocchiarri, con rinnovo e adeguamento dell'impianto elettrico del palco e la sostituzione dello schermo con un moderno formato 12/9. I lavori sono programmati per il febbraio 2017.

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 alle dirette 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 brevettuali e a una vivace attività di *partnership* e collaborazioni con istituzioni e società nazionali e internazionali, attive nel settore della salute.

Proprietà intellettuale

Il portafoglio delle proprietà intellettuali dell'Istituto, al 31 Dicembre 2016, risulta essere composto da 72 famiglie di brevetti, per un totale di 227 domande di brevetto a livello nazionale e internazionale; di queste, 45 sono in contitolarità 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 contitolarità ben 21 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;

Uso degli inibitori della trascrittasi inversa in oncologia;

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.

Sali di composti a struttura benzimidazolica, loro usi e procedimento di preparazione.

Uso come antitumorale del Prunus Spinoso-qualità TRIGNO.

Uso del CNF1 come agente terapeutico contro la malaria.

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 2016, l'Istituto ha portato avanti la collaborazione iniziata nel 2014 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.

Vettori plasmidici coniugativi selezionabili da frutto-oligosaccaridi.

Tecnologie fisico-chimiche

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 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 2016 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;*
- *una piattaforma biotecnologica per l'induzione di immunità CTL basata su esosomi endogeni ingegnerizzati.*

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

Nel corso del 2016 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 21 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 molecolar* 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;

Metodo per determinare il *deficit* di attenzione con iperattività.

Spin-off

Continua l'attività di Cardionica srl, *spin-off* dell'Istituto Superiore di Sanità, nato con l'obiettivo di sviluppare, produrre e commercializzare soluzioni innovative nell'ambito dei dispositivi medici e della telemedicina per diagnosi e terapia.

Nel 2016 Cardionica ha vinto il premio Lazio Innovatore, nella Categoria "Best Social Innovation Project" (riservata alla PMI laziale che propone il miglior progetto di innovazione sociale). Il risultato è stato ottenuto grazie a *MyHeart*, il prodotto di punta di Cardionica. Si tratta di un prototipo di dispositivo medico pensato per l'autodiagnosi, che consente di acquisire ed elaborare in tempo reale il segnale ECG per il riconoscimento della fibrillazione atriale.

Attività internazionali

Quadro generale delle attività

Il Servizio Relazioni Esterne e Centro di Collaborazioni Internazionali fa parte del Gabinetto di Presidenza dell'ISS e, operativamente, fornisce supporto alla definizione delle strategie di politica sanitaria e alle collaborazioni in tema di salute pubblica in ambito nazionale e internazionale per rafforzare il ruolo dell'ISS nel processo di internazionalizzazione della ricerca biomedica e sanitaria. Gestisce per questo il coordinamento e lo sviluppo dei rapporti con gli enti pubblici e privati italiani e le istituzioni straniere.

L'attività internazionale si concretizza in sette principali linee di azione:

- i) Collaborazione tecnico-scientifica con le Agenzie delle Nazioni Unite (UN) e la UE;
- ii) Presidio e attuazione degli indirizzi per la partecipazione alle riunioni istituzionali o ai tavoli geografici indetti dai Ministeri competenti e partecipazione a commissioni di studio e di valutazione delle strategie sanitarie comunitarie e globali in sede MAECI, MDS, OCSE, G8, Banca Mondiale, WHO *et al.*;
- iii) Implementazione di accordi quadro (MoU) con controparti istituzionali per lo scambio e/o il trasferimento culturale, scientifico e tecnologico e per la partecipazione a progetti internazionali;
- iv) Assistenza tecnica anche attraverso risorse umane designate all'interno di altre unità organizzative dell'ISS con Paesi in transizione economico-sociale e in via di sviluppo, per favorire azioni transfrontaliere che richiama a una maggiore sistematicità operativa attraverso la costruzione di reti di eccellenza tra Paesi membri della UE ed extra UE;
- v) Cerimoniale per l'accoglienza delle delegazioni estere presso l'ISS;

- vi) Promozione dell'ISS in contesti scientifici di grande rilevanza;
- vii) Rappresentanza dell'ISS su delega del Presidente in occasioni speciali.

In armonia con la visione di sistema appena descritta, pur continuando parte delle attività intraprese negli anni precedenti, si è incominciato ad esplorare potenziali percorsi di collaborazione strategica e operativa, con particolare riferimento ai temi delle emergenze complesse nell'Est Europeo e nel Bacino del Mediterraneo. Nel contesto territoriale dell'Unione Europea l'azione è stata limitata e volta soprattutto al supporto e alla collaborazione con il neo costituito Ufficio di Rappresentanza a Bruxelles,. Ciò ha ovviamente facilitato la partecipazione a consorzi europei per l'esecuzione di progetti speciali (e. g. Progetto DARWIN in Horizon 2020). In questo senso sono stati implementate azioni integrative per la promozione e lo sviluppo di nuove collaborazioni e/o per il consolidamento di reti di collaborazione tecnico-scientifica precedentemente avviate.

Si è continuato, come di consueto, a partecipare alle riunioni istituzionali e ai tavoli geografici indetti dai Ministeri competenti per attività relative a collaborazioni bilaterali internazionali e progetti speciali.

Sono state infine organizzate le attività del Cerimoniale, anche con la diretta richiesta di collaborazione da parte del MDS, del MAECI e delle Rappresentanze diplomatiche-consolari estere presenti in Italia, per l'accoglienze di delegazioni estere.

Accordi Quadro esistenti o in fase di consultazione o negoziazione

Albania – Sono state svolte due missioni di sistema in Albania presso l'IPH Albania (Istituto di Salute pubblica della repubblica dell'Albania) con finanziamento EBRD finalizzate al KNOW HOW TRANSFER e alla sottoscrizione di un nuovo MoU nel 2017 nelle aree di promozione della salute, malattie infettive, malattie non trasmissibili, registri sanitari, salute ambientale, statistiche epidemiologiche, gestione del sistema sanitario, disordini alimentari, sicurezza dell'acqua e del cibo, malattie rare e formazione del personale sanitario;

Canada – Sono confermate le collaborazioni già esistenti sulla base degli accordi sottoscritti dal 2004 con l'Università McGill, Desautels Faculty of Health Management sui programmi di formazione delle eccellenze in leadership sanitaria;

Canada – Su richiesta dell'Ambasciata Italiana a Ottawa è stata avviata la fase di consultazione per la sottoscrizione di un MoU tra ISS e CIHR (Canadian Institutes of Health Research) per avviare collaborazioni nelle JPI europee in cui i due Paesi concorrono, oltretutto per sostenere la mobilità di ricercatori nel settore delle scienze della vita tra i due Paesi;

Corea del Sud – Con il supporto del MAECI e dell'Ambasciata Italiana a Seoul sono stati svolti i tavoli negoziali per la sottoscrizione di un MoU con il KNIH (Korean National Institute of Health) finalizzato tra gli altri alla collaborazione nei settori, della medicina di precisione, del HTA e della Gestione dei Servizi Sanitari;

Eastern Associated Partners (EAP) e Central Asia (CA) – Sono state svolte missioni (a finanziamento FP7) nelle aree incluse nei programmi INCONET EAP e CA allo scopo di promuovere il ruolo dell'ISS e consolidare la rete di collaborazione tra Stati membri ed extra europei nel campo della ricerca e innovazione;

Israele – È stata avviata la fase di consultazione per la sottoscrizione di un MoU con la Tel Aviv University nel contesto delle gestione delle emergenze sanitarie complesse con impatto globale, e con particolare riferimento al fenomeno migratorio e alla crescente accelerazione dei processi di globalizzazione che impattano sui sistemi sanitari;

Israele – Sono proseguite le attività previste nel MoU sottoscritto nel 2012 tra ISS e Università Ben Gurion del Negev per la promozione della sicurezza globale e lo studio della resilienza di Comunità attraverso il piano operativo del laboratorio congiunto PENTA (facebook.com/PENTA-Joint-Laboratory-338411332962079/ e twitter.com/JointLabPENTA), finanziato dal MAECI. Sono state svolte ulteriori due missioni in rappresentanza rappresentante

arbitrale UE nei tavoli negoziali tra Israele, Palestina e Giordania nell'ambito del progetto RegDis finalizzato, tra gli altri, al dibattito sulle politiche di vicinato, crisi migratoria e minaccia terroristica;

Israele – Sono proseguite le attività previste nel MoU sottoscritto nel 2012 tra ISS e Hebrew University nell'ambito del programma I-core per la mobilità dei ricercatori italiani e israeliani nel settore delle basi molecolari delle malattie umane;

Israele – Sono state confermate le collaborazioni sottoscritte nel MoU del 2011 tra ISS e MATIMOP e ISS e MOST per la promozione bilaterale della Scienza e tecnologia;

Kazakhstan – è stato avviato un rapporto di collaborazione con l'Università Sapienza nell'ambito del programma “Social Health Insurance Project: Improving access, quality, economic efficiency and financial protection” a finanziamento Banca Mondiale avente come beneficiario la MUA (Medical University of Astana). Il progetto dovrebbe sostenere la fasi consultive e negoziali per la costruzione di una rete di collaborazione per la ricerca biomedica in area caucasica e l'avvio della fase consultiva per la sottoscrizione di un MoU con la MUA;

Moldavia – È proseguita la fase negoziale con la School of Public Health presso l'Università “Nicolae Testemitanu” della Repubblica della Moldavia, per la sottoscrizione di un MoU finalizzato all'esecuzione di programmi congiunti di formazione *post-lauream* (e. g. ERASMUS+) attraverso l'utilizzo di metodologia didattica innovativa e con l'utilizzo di tecnologia “web based” e ibrida.

Montenegro – Sulla base del MoU sottoscritto nel 2012 tra ISS e IPH Montenegro (Istituto della Salute Pubblica della Repubblica del Montenegro) sono stati svolti incontri per la preparazione di Gemellaggi amministrativi nel contesto della sorveglianza della malattie infettive, del registro dei trapianti, del doping e della partecipazione alla rete COLOMED per lo studio e la divulgazione scientifica del cancro al colon retto.

SEEHN – Con il patrocinio di WHO Europe e dello IOM è stato firmato un MoU per la collaborazione in ambito socio-sanitario con il Il South Eastern European Health Network (Albania, Bosnia Erzegovina, Bulgaria, Israele, Macedonia, Repubblica di Moldova, Montenegro, Romania e Serbia). L'intesa arricchisce e completa gli accordi bilaterali già attivi e ha la funzione di favorire una maggiore integrazione nell'ambito della ricerca, della innovazione e della capacità di risposta alle principali minacce sanitarie *cross-border* nell'area geografica in questione;

Serbia – Sulla base del MoU sottoscritto nel 2014 tra ISS e IPH Serbia (Istituto della Salute Pubblica della Repubblica di Serbia “Dr. Milan Jovanovic Batut”) si sono concluse la prima e la seconda fase di KNOW HOW TRANSFER a finanziamento della Banca Europea per la Ricostruzione e Sviluppo sul tema della Resilienza di Comunità e gestione delle emergenze complesse sia a livello centrale che locale. È Stato contestualmente avviata sempre con finanziamento EBRD la richiesta di finanziamento per la terza fase che sulla base dei moduli formativi per la formazione a distanza messi a punto dagli esperti italiani e serbi servirà per avviare la fase pilota in alcuni Paesi della Regione Balcanica tra il 2017 e il 2018. Sono state infine portate avanti diverse iniziative per la promozione di collaborazioni tecnico-scientifiche con il Ministero della Salute della Serbia e la municipalità di Belgrado, oltreché con le principali Università pubbliche (Università di Belgrado, Università di Kragujevac, Università di Nis) e centri di formazione privata European Centre for Peace and Development) sulle attività connesse al fenomeno migratorio, ivi comprese quelle legate al bioterrorismo, alla celiachia, al waste management, alla sorveglianza e controllo delle malattie infettive e alle malattie rare.

Svezia – Karolinska Institutet, per lo studio congiunto di sistemi di formazione innovativa in campo biomedico e psico-sociale attraverso la creazione di pazienti virtuali utilizzabili in ambiente web;

USA – Sono confermate le collaborazioni già esistenti sulla base degli accordi sottoscritti dal 2004 con la Harvard Medical School, Program on Refugee Trauma, sulla ricerca e formazione nei contesti delle comunità vittime di disastri naturali o generati dall'uomo;

USA – È proseguita la collaborazione istituzionale sottoscritta nel 2010 per il supporto tecnico-scientifico con la St. John's University di New York, Facoltà di Scienze Sociali e Umanitarie 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;

Uzbekistan – è stato avviato la fase di consultazione per la sottoscrizione di un MoU tra ISS e CHT (State Enterprise "Centre of High Technologies") nei settori, in primis, del KNOW HOW TRANSFER, del HTA, dei registri e dei trials clinici. Come nel caso dell'INCONET CA e del Kazakhstan questo MoU farà parte della rete di collaborazione per la ricerca biomedica che si intende implementare in area caucasica.

Partecipazione a tavoli geografici e/o commissioni miste tecnico-scientifiche

MAECI – USA (Gennaio), Corea del Sud (Febbraio), Israele (Marzo), Canada (Giugno), Cina (luglio), Argentina (ottobre), Brasile (Novembre);

MDS – Progetto (HIREP ERIC (Luglio, Agosto), Progetto TO REACH (settembre);

Accoglienza Delegazioni Straniere

USA – 11 Agosto, 2016 US Congress Delegation Visit on "21st Century Cures Initiative: Help and Hope for Patients Through Biomedical Innovation".

Collaborazioni a progetti speciali

H2020 DARWIN – "Expecting The Unexpected And Know How To Respond" finanziato nell'ambito del programma Horizon 2020 dell'Unione Europea, focalizzato sul miglioramento delle capacità delle infrastrutture critiche di prepararsi e di rispondere agli effetti dei disastri sia di origine naturale che provocati dall'uomo, comprende un consorzio di sei Paesi Europei e Israele;

KEP – "Development Of A Training Program On Management Of Disaster Prevention, Preparedness And Rapid Response" finanziato nell'ambito della Central Eastern Initiative prevede il trasferimento di know-how ai paesi della Regione Balcanica;

CCM – "Piano formativo 2015 e attività di divulgazione" è stata svolta la revisione sistematica delle principali fonti scientifiche internazionali reperite attraverso il sito del Ministero della Salute. Con cadenza mensile, in ottemperanza a quanto previsto all'art 4 comma 2 dell'accordo, sono stati trasmessi i relativi rendiconti tramite e-mail all'attenzione del personale MDS incaricato.

Rockefeller Foundation/Roma Capitale – "100 Resilient Cities" su invito degli enti promotori dell'iniziativa è stata svolta attività di promozione scientifica e di rappresentanza istituzionale nel contesto della resilienza delle comunità per la città di Roma.

UCEI/CER – "A Scuola di Resilienza" In collaborazione con l'Unione Italiana delle Comunità ebraiche e la Comunità Ebraica di Roma è stata fatta una ricerca sulla misurazione del grado di resilienza delle comunità ebraiche di Roma, Milano e Torino. Il campione di studio è stato allargato anche a due scuole (una pubblica e l'altra privata) della periferia est di Roma come gruppo di controllo.

Altre attività Istituzionali

APRE – Presidio agli eventi informativi e formativi della Agenzia per la Ricerca Europea e attuazione degli indirizzi per la divulgazione interna all'ISS;

Pubblicazioni

KEP – Rapporto finale del progetto "Emergency Management And Community Resilience: A Goal For Serbia" (CEI Ref. No. 1206.008-14).

Attività di Dipartimenti, Centri e Servizi

Dipartimento Ambiente e connessa prevenzione primaria

Il Dipartimento Ambiente e Salute conduce attività di ricerca e di sperimentazione multidisciplinare tesa all'identificazione dei fattori di rischio ambientali e alla comprensione dei meccanismi che portano dall'esposizione all'insorgenza della malattia per raggiungere come goal primario la promozione della salute. Nel Dipartimento sono presenti competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico ed epidemiologico che si complementano nel raggiungimento degli obiettivi primari del Dipartimento che includono sia la comprensione dei meccanismi di risposta agli agenti ambientali nocivi e dei loro effetti sulla salute che la sorveglianza della popolazione con studi di monitoraggio ambientale, biomonitoraggio e indagini epidemiologiche. L'attività include quindi studi di esposizione ambientale e degli associati effetti sulla salute con particolare attenzione ai contaminanti persistenti (es. IPA, diossine, PCB, perfluorurati persistenti), ai fitofarmaci e i loro residui, biocidi, metalli, polveri, fibre e nanomateriali, tossine naturali, sostanze ad attività endocrina, mutagena e cancerogena, cosmetici, materiali a contatto con alimenti, giocattoli e oggetti per uso personale, rifiuti. La ricerca dei meccanismi di tossicità e genotossicità di contaminanti ambientali è basata sull'uso di tecnologie avanzate (metodi in vitro, in vivo e in silico). L'uso e la ricerca di biomarcatori è finalizzata alla caratterizzazione dell'interazione gene-ambiente (studi di tossicocinetica e di meccanismi di controllo della stabilità del genoma) nel determinare il rischio con particolare attenzione ai gruppi vulnerabili.

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

Il Dipartimento è sede del WHO Collaborating Center for Environmental Health che partecipa alla conduzione di ricerche sullo stato di salute delle popolazioni residenti nei Siti di Interesse Nazionale per le bonifiche (SIN) e coordina la rete delle istituzioni europee della COST Action "Industrially Contaminated Sites and Health Network (ICSHNet)".

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

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

Resoconto attività 2016

Nel 2016 il Dipartimento ha partecipato a numerose emergenze sanitarie nazionali, offrendo supporto tecnico scientifico al Ministero della Salute, al Ministero dell'Ambiente e agli Enti territoriali emettendo pareri e svolgendo attività di ricerca. Tra tali emergenze a livello nazionale si è conclusa l'attività di ricerca del progetto "Studi di biomonitoraggio e tossicità degli inquinanti presenti nel territorio di Taranto" (CCM 2013) che ha permesso di valutare l'esposizione ambientale attuale e il possibile impatto sulla salute delle emissioni industriali in aree della città di Taranto prossime allo stabilimento ILVA. Sono stati condotti studi di sorveglianza sanitaria, inclusi studi di biomonitoraggio (rilevamento di metalli pesanti e contaminanti organici persistenti), in siti a elevata criticità ambientale quali Brescia, le aree intorno al termovalorizzatore di Torino e i comuni della Provincia di Vicenza interessati dalla contaminazione della filiera idro-potabile da sostanze perfluoroalchiliche. Sono in corso accordi di collaborazione con la provincia di Trento per la valutazione dell'esposizione a prodotti fitosanitari, connessi alle attività agricole dell'area, e con la Regione Basilicata per le aree interessate dall'estrazione petrolifera. Sono state prodotte le Linee guida per proponenti e valutatori sulla Valutazione di Impatto Sanitario (VIS) come richieste dalla Legge 221 del 28/12/2015.

Il Dipartimento è stato coinvolto in valutazioni di rischio igienico-sanitario e indagini epidemiologiche relative ai giocattoli, alla presenza di contaminanti in acque potabili, in ambienti acquatici quali laghi e mare e 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.

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

Nel 2016 è proseguita l'attività del gruppo di lavoro interdipartimentale sui nanomateriali e del Gruppo di studio nazionale sull'inquinamento indoor. È proseguita altresì l'attività di supporto al Ministero dell'Ambiente e al Ministero della Salute in tema di bonifica dei suoli e acque contaminate.

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

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

Nel corso del 2016, come implementazione dello studio epidemiologico SENTIERI, è stata messa in opera l'attività di sorveglianza epidemiologica della popolazione residente in 45 SIN per le bonifiche (Azione Centrale-Progetto CCM 2015) che prevede in tutti i SIN lo studio della mortalità e dei ricoveri ospedalieri per causa specifica anche nel periodo 2006-2013, nonché dell'incidenza oncologica. Inoltre, sono state potenziate le attività di collaborazione internazionale nel settore della prevenzione delle patologie da amianto e più in generale dello studio epidemiologico di popolazioni residenti nei siti contaminati di paesi a basso reddito.

È proseguita l'attività di sorveglianza degli incidenti domestici (Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambiente di Civile Abitazione – SINIACA e National Database Administrator per l'Italia dell'Injury Database europeo - IDB) e traumatismi e avvelenamenti sempre in ambiente domestico. Inoltre, è stato fornito supporto alle attività di sorveglianza

epidemiologica dei casi di violenza su persone vulnerabili e sono state avviate le attività di promozione della sicurezza stradale in età pediatrica (progetti CCM).

A seguito dell'emanazione delle Linee Guida nazionali su Water Safety Plans in Italia, in collaborazione con il Ministero della Salute, le stesse sono state implementate in vari contesti nazionali. Nel settore dei rischi sanitari associate alle acque sono state svolte anche attività in ambito internazionale quali la partecipazione alle attività dell'OMS nell'ambito del "Regulatory Network of Drinking Water Regulators, del Protocol for Water and Health" e alle attività in ambito europeo per le direttive su acque sotterranee, acque superficiali e acque destinate a consumo umano e per linee guida sul riutilizzo delle acque.

L'analisi del meccanismo d'azione ha sempre più un ruolo centrale nella valutazione del rischio. Nel Dipartimento i meccanismi fondamentali alla base dell'insorgenza di effetti avversi e patologie multifattoriali vengono studiati con modelli in vitro, in vivo, in silico e studi di popolazione. In particolare, sono stati analizzati gli effetti tossici e genotossici della esposizione prolungata a sostanze perfluoroalchiliche attraverso l'acqua potabile in sistemi murini; le caratteristiche tossiche e genotossiche del particolato aereo delle città di Taranto ed è stata completata la valutazione del potenziale cito/genotossico di nanomateriali. Sono stati studiati gli effetti di fattori ambientali su stabilità genomica, epigenetica e funzionalità mitocondriale (pazienti sovrappeso ed obesi, RF 2013; coorte madre-bambino, progetto EU FP7 HEALS); è stato studiato il ruolo di poliformismi genetici in popolazioni esposte a PCB (CCM-Taranto) e PFAS (Regione Veneto); sono stati definiti nuovi meccanismi di regolazione di proteine coinvolte nell'insorgenza dell'instabilità cromosomica; sono stati sviluppati nuovi metodi di analisi di biomarcatori dello stress ossidativo e metodi in vitro e in silico per la valutazione della tossicità di sostanze.

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

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

Dipartimento 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, l'Alzheimer, la Sclerosi Laterale Amiotrofica, la Malattia di Parkinson e Malattie da Prioni per comprenderne i meccanismi eziopatogenetici e identificare nuove strategie terapeutiche. Sviluppa e promuove ricerche sui biomarcatori cellulari e/o sierici per implementare la diagnosi delle patologie neurodegenerative con particolare attenzione alle differenze di genere; sui meccanismi molecolari e cellulari alla base delle patologie acute e croniche del Sistema Nervoso Centrale 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 si focalizza sulle basi fisiopatologiche dei disturbi neuropsichiatrici, in interazione con patologie neuroendocrine, metaboliche ed immunitarie, in una prospettiva longitudinale, dall'età infantile alla senescenza; sperimenta prodotti ad azione farmacologica e terapie comportamentali innovative per il contrasto preventivo o la riabilitazione di patologie mentali. Studia il ruolo dei fattori ambientali, della vulnerabilità genetica e le loro interazioni in modelli sperimentali. Inoltre, sviluppa studi epidemiologici e clinici sui disturbi neuro comportamentali in età evolutiva (disturbi dello spettro autistico, ADHD, sindrome di Tourette e schizofrenia). Nell'ambito delle malattie endocrino-metaboliche l'attività di ricerca è finalizzata all'individuazione dei principali fattori di rischio genetici e ambientali dell'ipotiroidismo congenito e allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari alla base di patologie tiroidee e delle complicanze croniche 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; 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; 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 (*ADHD*), il coordinamento del nodo nazionale dell'infrastruttura europea per la ricerca clinica ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*)-ERIC (*European Research Infrastructure Consortium*).

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, attivo dal 1987, realizza la raccolta dei dati che si riferiscono a bambini affetti da questa patologia mediante screening neonatale; la

sorveglianza delle fluttuazioni spazio temporali dell'incidenza della patologia e la conseguente individuazione dei principali fattori di rischio per la patologie e la promozione di studi multicentrici di tipo eziologico. Il Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita, attivo dal 1993, raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo e rappresenta un importante strumento di sanità pubblica che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone. Il Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (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*". L'attività dell'Osservatorio è volta quindi al monitoraggio della iodoprofilassi, alla formazione degli operatori del SSN e alla informazione sul tema della prevenzione di disordini da carenza iodica. Il *GESTISS* fornisce pareri per minimizzare il rischio di trasmissione dei prioni all'uomo. Il nodo italiano dell'infrastruttura di ricerca europea ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica nazionale no-profit, coprendo ogni area della ricerca medica (dall'oncologia alle malattie cardiovascolari, alla neurologia, alle malattie infettive) e 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/II, a commissioni AIFA (*Agenzia Italiana del Farmaco*) per l'autorizzazione al commercio di farmaci, 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*). Partecipa, inoltre, al coordinamento della rete IATRIS e partecipa alle infrastrutture di Ricerca Europea (EATRIS, ECRIN, BBMRI).

In riferimento agli articoli 31 comma 3 e 33 comma 2 del Decreto Legislativo n. 26/2014, "Attuazione della Direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici", il Dipartimento BCN si esprime in merito alle richieste di valutazioni tecnico scientifiche finalizzate al rilascio dell'autorizzazione animale di proposte di progetti ricerca per conto del Ministero della Salute, tenuto conto della materia di pertinenza del progetto.

Resoconto attività 2016

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2016 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 2016 oltre 150 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 a 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 malattia di Creutzfeldt-Jakob, sull'autorizzazione all'installazione e all'uso diagnostico di apparecchiature di risonanza magnetica, e sulle autorizzazioni di progetti di ricerca per la sperimentazione animale per conto del Ministero della Salute.

Dipartimento Ematologia, oncologia e medicina molecolare

Il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare 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 prognostici e di terapie e farmaci innovativi, aspetti particolarmente importanti nel caso delle malattie oncologiche ed ematologiche a causa della loro diffusione ed elevato impatto socio-economico e sanitario.

Nel Dipartimento biologi e medici 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 punta della ricerca è rappresentata dallo studio delle cellule staminali neoplastiche, considerate come responsabili rilevanti 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 sono dedicati alla caratterizzazione delle proprietà funzionali degli esosomi rilasciati da cellule normali e tumorali e allo studio delle nefropatie e di malattie genetiche rare, quali le talassemie, le malattie lisosomiali e la sindrome di Noonan. Alcuni progetti sono 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 altresì presenti linee di ricerca riguardanti: i) l'immunoregolazione (con particolare riferimento al ruolo di citochine e chemochine nella risposta immune innata ed acquisita); ii) l'immunologia dei tumori; iii) l'immunoterapia sperimentale e clinica.

Il Dipartimento è 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 direttamente coinvolto nel coordinamento di studi clinici di fase I e di fase II in pazienti con melanoma e con linfoma indolente basati su protocolli derivanti dalle ricerche condotte in istituto in questi ultimi anni nel settore dell'oncoimmunologia, utilizzando vaccini tumorali o farmaci cellulari (prodotti dell'Officina Farmaceutica "FaBioCell"), da soli o in combinazione con chemioterapia o anticorpi monoclonali.

Il Dipartimento funge da centro di coordinamento di Programmi di ricerca nazionali e di collaborazione internazionale, quali il Programma Italia-USA sulla Oncoproteomica e da referente principale per l'istituto nella rete degli IRCCS oncologici di Alleanza contro il Cancro (ACC), partecipando alle attività e svolgendo azioni 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 ERA-net TRANSCAN-2 (Ricerca Traslazionale in Oncologia). Il Dipartimento coordina il nodo nazionale per la partecipazione all' Infrastruttura di Ricerca Europea EATRIS (European Advanced Translational Research InfraStructure in Medicine) e le attività di partecipazione dell'istituto alle altre infrastrutture europee di ricerca BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure) e ECRIN (European Clinical Research Infrastructures Network): Il dipartimento ha di recente avviato un progetto per lo sviluppo di una Rete Regionale per la Medicina Traslazionale e le Bioterapie Anti-tumorali finanziato dalla Regione Lazio.

Il Dipartimento fornisce pareri e consulenza, su richiesta del Presidente, del Ministero della Salute o delle strutture interne all'ISS stesso, su temi inerenti la missione del dipartimento stesso. Il Dipartimento partecipa infine ad una serie di valutazioni di grande importanza per la sicurezza dei cittadini. Tra queste, ricordiamo i controlli di stato e 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 2016

Nel 2016 il Dipartimento ha svolto attività di ricerca, di coordinamento di progetti nazionali ed internazionali e altre attività istituzionali e di controllo.

Aspetti rilevanti delle ricerche condotte nel 2016 hanno riguardato i seguenti temi:

- caratterizzazione di cellule staminali tumorali (CST) e del meccanismo d'azione di nuovi farmaci anti-tumorali e di anticorpi monoclonali diretti specifici; via di segnale di HER2 nelle CST di carcinoma del colon; caratterizzazione dei profili mutazionali delle CST;
- organoidi da tumori intestinali e da cellule tumorali circolanti (CTC); patient-derived xenografts (PDX) da carcinomi del polmone e del colon-retto; colture tumorali tridimensionali per lo studio delle proprietà biologiche dei tumori e della loro risposta a trattamenti antitumorali;
- meccanismi di regolazione della crescita e diffusione metastatica del melanoma cutaneo mediante proteomica e analisi del ruolo degli acidi grassi;
- dinamica molecolare dei meccanismi di regolazione del fattore di trascrizione CREB1
- ruolo di microRNA come parte di circuiti molecolari, potenziali marcatori diagnostici, prognostici o predittivi e bersagli terapeutici in tumori solidi (melanoma, glioblastoma sarcoma di Ewing e carcinomi del polmone, del rene, della prostata, del colon-retto e della mammella);
- effetti anti-tumorali della Vitamina C;
- caratterizzazione delle cellule staminali mesenchimali (MSC) da tessuti adulti (adiposo, intestino umano, derma) e fetali (cordone ombelicale), dell'effetto positivo di MSC da cordone ombelicale nell'amplificazione dei progenitori ematopoietici *in vitro* e *in vivo*; interazione delle MSC con cellule tumorali da carcinoma del polmone *in vitro* ed *in vivo* e da melanoma; effetti di particelle cariche su MSC limitrofe a aree tumorali irradiate; ruolo delle MSC intestinali nelle malattie infiammatorie intestinali; ruolo delle MSC intestinali nella sindrome metabolica; ricostruzione di midollo osseo con MSC da midollo osseo per studiare il sequestro del plasmodio della malaria;
- identificazione di nuovi geni-malattia implicati nelle RASopatie e in altre malattie dello sviluppo e dei sottostanti meccanismi patogenetici;
- meccanismi molecolari e cellulari che regolano la risposta immunitaria e loro alterazioni nella patogenesi di alcune malattie infettive, neoplastiche, infiammatorie ed autoimmuni;
- messa a punto di metodi per lo studio della biogenesi e l'isolamento degli esosomi e della trasmissione di segnali ad essi associata;

- meccanismi e biomarcatori dello stato ipercoagulativo ed infiammatorio nella β -talassemia umana;
- regolazione e polimorfismi del gene della ferroportina (FPN1) nelle sindromi da sovraccarico di ferro;
- correlazione malattia renale cronica/malattie cardiovascolari;
- studi *in vitro* ed *in vivo* con vaccini terapeutici (IFN-DC) per il linfoma follicolare in combinazione con lenalidomide; studi, anche su base di genere, sull'attività antitumorale del trattamento combinato con IFN-I e farmaci epigenetici in modelli *in vitro* e *in vivo* anche mediante dispositivi microfluidici; studi sugli effetti di polimorfismi genici nella risposta alle antracicline in pazienti con carcinoma mammario o del colon nel cross-talk tra tumore e cellule immuni mediante dispositivi microfluidici;
- meccanismi molecolari alla base del sinergismo tra chemioterapia e immunoterapia in modelli murini e in pazienti con neoplasie ematologiche;
- partecipazione a studi clinici di fase I mediante la preparazione di farmaci cellulari presso l'officina farmaceutica FaBioCell in: i) pazienti con linfomi indolenti trattati con cellule dendritiche autologhe (IFN-DC) e Rituximab; ii) pazienti con neoplasie ematologiche trattati con cellule NK autologhe.

Il Dipartimento ha svolto attività di supporto al Ministero della Salute per la gestione del progetto ERA-net TRANSCAN-2 (Ricerca Traslazionale in Oncologia) ed ha partecipato a diverse iniziative della Rete degli IRCCS Oncologici ACC. Inoltre, il Dipartimento ha gestito progetti speciali quali Programma Oncotecnologico, Italia-USA sulla Oncoproteomica, TRAIN e i progetti per lo sviluppo dei nodi nazionali per le Infrastrutture di Ricerca Europee EATRIS, BBMRI ed ECRIN. In particolare, il Dipartimento ha svolto un ruolo cruciale nello sviluppo delle attività della A_IATRIS (Italian Advanced Translational Research Infrastructure).

Il Dipartimento ha organizzato con il CNR il corso ECM di alta formazione professionale "Aspetti molecolare di prevenzione e salute" e meeting nel settore delle bioterapie dei tumori e della comunicazione intercellulare, inoltre ospita dal 2016 il progetto COLOMED finanziato dal Ministero della Salute che prevede la creazione di una rete di coordinamento internazionale di centri impegnati nella ricerca e terapia dei tumori colorettali.

Infine, ha svolto diversi tipi di attività istituzionali, quali: i) verifiche di qualità e sicurezza su emoderivati in convenzione con AIFA; ii) valutazione di sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione e di autorizzazioni di nuovi farmaci; iii) controllo di stato di emoderivati, sorveglianza post-marketing di medicinali emoderivati ed eparine; consulenza per il SSN per la diagnosi di anemie ereditarie; iv) collaborazione con AIFA nell'attività ispettiva delle aziende farmaceutiche v) aggiornamento del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite; vi) pareri per l'autorizzazione delle sperimentazioni animali e per risposta ad interrogazioni parlamentari.

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 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 ed internazionali più attivi e qualificati. Le attività di consulenza tecnico-scientifica sono generalmente svolte su mandato del Ministero della Salute, dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e di altre istituzioni nazionali e internazionali quali l'Agenzia Europea del Farmaco (European Medicines Agency, EMA, Londra) e l'EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines, Strasburgo). Con i suoi esperti, il FARM esegue la valutazione dei dossier regolatori per quanto attiene a qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e a procedure di mutuo riconoscimento.

Altre attività istituzionali del FARM includono:

1) 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;

2) l'Osservatorio su Fumo, Alcool 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;

3) la Segreteria della Commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni di fase I, per le quali l'AIFA è autorità competente nazionale.

Resoconto attività 2016

Il Dipartimento ha svolto una consistente attività di consulenza altamente qualificata. 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 (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 (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.

FARM è stato anche impegnato in un'intensa attività di formazione, in particolare sull'uso di farmaci e terapie, e partecipa alla messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici, oltre che

svolgere studi di farmaco-economia. Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali ed 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 (Organizzazione Mondiale della Sanità, UNAIDS, Global Fund).

Per quanto riguarda i progetti di Ricerca, sia clinica che di base, FARM ha sviluppato, 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. Questa 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, Aziende sanitarie 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. L'attività di ricerca del FARM è stata principalmente orientata verso le seguenti aree cliniche: tumori; malattie cardiovascolari e dismetaboliche; malattie neurodegenerative e psichiatriche; patologie del sistema immunitario; malattie di origine virale (in particolare HIV ed epatiti). 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.

Dipartimento Malattie infettive, parassitarie e immunomediate

Il Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate (MIPI) ha la missione di combattere le malattie infettive causate da qualsiasi agente, introdotto e diffuso sia naturalmente che intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario.

Il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate è stato istituito nel 2004 con la missione di *"proteggere la popolazione umana dalle malattie infettive e trasmissibili di qualsiasi natura"* nonché di *"studiare le malattie immunomediate"*. Nella forma, si tratta della fusione e rielaborazione dei compiti e delle funzioni che nel vecchio ordinamento dell'ISS erano svolte, talvolta in collaborazione ma più spesso in totale autonomia, dai singoli Laboratori di Batteriologia e Micologia Medica, Immunologia, Parassitologia, Virologia e in parte da Epidemiologia. Nella sostanza, si tratta dell'abolizione dei vecchi Laboratori fondati essenzialmente su criteri tassonomici-accademici e della costruzione di una struttura multidisciplinare con enfasi della missione sulla "protezione dalle malattie" piuttosto che sul mero studio degli agenti delle malattie.

I maggiori temi di ricerca affrontati riguardano:

- Influenza e malattie infettive emergenti;
- malattie trasmesse da vettori ed entomologia medica;
- malattie prevenibili da vaccini;
- antibiotico resistenza;
- epatiti, HIV e MST;
- zoonosi e malattie trasmesse da alimenti;
- ricerca traslazionale sulle malattie infettive;
- allergie e autoimmunità.

Sulla base dei risultati di queste ricerche e delle conoscenze acquisite dalla più qualificata letteratura internazionale, il Dipartimento potrà fornire consulenze, pareri e controlli per il Ministero della Salute nei settori di competenza.

A tal fine, il Dipartimento è organizzato in 12 Reparti, il Centro Operativo AIDS (COA), una Unità Operativa "Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF)" collocata 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 altre organizzazioni, 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 ed ai disordini 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. Complementari alle attività di ricerca sono le attività di sorveglianza, diagnosi, consulenza e pareri, nonché le attività di prevenzione e di comunicazione. 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.

Resoconto attività 2016

Nel 2016, il Dipartimento MIPI ha elaborato, coordinato e partecipato con i propri ricercatori e tecnici a progetti di ricerca nazionali e internazionali, nonché a Commissioni di lavoro, sia nell'ambito del Ministero della Salute che di organismi di sanità pubblica internazionali.

Il Dipartimento MIPI ha anche organizzato programmi formazione, interna ed esterna, per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private. Il Dipartimento MIPI ha pubblicato i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali accreditate e messo a disposizione di partner pubblici e privati i prodotti e/o tecnologie brevettate derivanti dai risultati dei progetti di ricerca.

Le attività del Dipartimento MIPI, nel corso dell'ultimo anno, si sono articolate all'interno di due grandi aree:

- 1) l'area della sorveglianza e della sanità pubblica;
- 2) l'area della ricerca traslazionale.

Attività di sorveglianza e sanità pubblica

In anni recenti, il Dipartimento MIPI è stato particolarmente impegnato nell'identificazione e nel controllo di focolai epidemici causati da infezioni emergenti e riemergenti. In particolare, sono stati effettuati studi e interventi sulle infezioni da germi multiresistenti in terapia intensiva, nonché su epidemie comunitarie sostenute da agenti virali quali chikungunya e influenza A/H1N1 variante suina.

Oltre alla riemersione del virus West Nile, che colpisce ogni estate in alcune aree del Paese, nel corso dell'ultimo anno sono state affrontate diverse emergenze, dalla meningite meningococcica alle arbovirosi da importazione, prima fra tutte quella dovuta al virus Zika. In particolare, l'emergenza causata dalla meningite meningococcica di sierogruppo C in un'area ristretta della Toscana che include Firenze, Empoli, Prato, Pistoia, Pisa/Livorno, ha determinato rilevanti problemi di sanità pubblica. Il Dipartimento MIPI, attraverso un accordo formale di collaborazione, ha supportato la Regione Toscana nella gestione del focolaio, confermando le diagnosi ed effettuando l'analisi completa del genoma dei germi isolati, nonché disegnando studi specifici (sulle catene di trasmissione/fattori di rischio e sui portatori) e suggerendo appropriate strategie vaccinali.

Le altre attività di sorveglianza, in gran parte coincidenti con le azioni centrali del CCM e i centri di riferimento nazionali ed internazionali, sono riassumibili come segue:

Malattie batteriche invasive (meningococco, <i>hemophilus influenzae</i> B, pneumococco)	ECDC
Antibioticoresistenza	ECDC
Resistenze a farmaci anti-tubercolari	ECDC/WHO
Gonococco resistente	ECDC
Morbillo e rosolia	WHO/ECDC
Influenza (Influnet)	ECDC/WHO
Arbovirus (dengue, chikungunya e West Nile) (Arbonet)	MoH/ECDC
Enterobatteri (Enternet)	ECDC
Difterite e pertosse	ECDC
Centro riferimento legionellosi	MoH/ECDC
HIV	ECDC
MST	ECDC
Epatiti virali	MoH/ECDC
Malaria e sorveglianza entomologica	MoH/ECDC

Ricerca traslazionale

Lo scorso anno sono continuate le attività di ricerca sperimentale e traslazionale finanziate nell'ambito del progetto di ricerca finalizzato del Ministero della Salute, della EU, e di altri enti pubblici e privati. In particolare, si ricordano il progetto Heracles, finanziato nell'ambito del programma FP7, ed i progetti su antibioticoresistenza e malaria finanziati nell'ambito del progetto OMICS del CNR/MIUR, nonché quelli finanziati dalla Regione Lazio.

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

Oltre alle classiche attività di sorveglianza e di ricerca fondamentale/traslazionale, nel Dipartimento MIPI è presente una *UO RCF*, composta da medici, psicologi, esperti in comunicazione, legali e collaboratori tecnici di ricerca che svolgono la loro attività nelle aree della ricerca, della prevenzione, della formazione, della consulenza e del coordinamento reti.

- Attività di ricerca
 - Studi e Progetti in ambito psico-socio-comportamentale, a livello nazionale e internazionale, svolti in collaborazione con Istituzioni Italiane ed Europee, nell'area delle Malattie Infettive con particolare riferimento a gruppi vulnerabili.
 - Studi eziologici di popolazioni, con particolare riferimento a gruppi vulnerabili afferenti alla Medicina dei Servizi di Base, relativamente all'interazione tra agenti patogeni e fattori di rischio psico-socio-comportamentali.
 - Studi finalizzati al contrasto della violenza di genere e alla definizione di strategie efficaci per la realizzazione di reti territoriali mirate alla prevenzione del fenomeno.
- Attività di prevenzione
 - Servizio nazionale di counselling telefonico “Telefono Verde AIDS e IST – 800.861.061” che dal lunedì al venerdì dalle ore 13.00 alle ore 18.00 eroga in italiano, inglese e francese, informazioni scientifiche, aggiornate e personalizzate sull'infezione da HIV, sull'AIDS e sulle altre IST, fornite attraverso un colloquio specialistico mirato, nonché attraverso il contatto Skype. Un consulente in materia legale risponde il lunedì e il giovedì dalle ore 14.00 alle ore 18.00. La media annua di telefonate è di circa 20.000.
 - Gestione di profili online che, utilizzando il WEB 2.0 e il Social Media Marketing, incentivano interventi di prevenzione al fine di promuovere comportamenti rispettosi della salute. Sito WEB www.uniticontrolaids.it, Twitter @UniticontrolAIDS, YouTube “uniticontrolaids”, Skype “uniticontrolaids”, Campagne Google ADWords.
 - Supporto nelle Campagne informativo-educative del Ministero della Salute.
 - Interventi di educazione alla salute relativamente alla prevenzione delle Infezioni Sessualmente Trasmesse rivolti a studenti di Scuole medie inferiori, superiori e di Università.
 - Interventi mirati alla tutela della salute e alla prevenzione delle Malattie Infettive nei migranti con particolare riferimento agli aspetti comunicativo-relazionali attraverso la messa a punto di Modelli Operativi.
- Attività di formazione
 - Percorsi formativi di aggiornamento/perfezionamento, intra ed extramurali, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling, vis à vis e telefonico in ambito sanitario, con particolare riferimento alla Malattie Infettive rivolti ad operatori del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), di Organizzazioni Non Governative (ONG), di Associazioni di Volontariato (AV) e di organismi internazionali. Tale attività si svolge sull'intero territorio nazionale.

- Coordinamento di percorsi formativi blended (formazione de visu e Formazione A Distanza - FAD) mirati alla prevenzione della violenza di genere e alla creazione di reti territoriali impegnate nel contrasto del fenomeno.
- Attività di consulenza
 - Consulenza scientifica in ambito governativo e non, su tematiche inerenti la prevenzione delle Malattie Infettive nella popolazione generale e in target specifici.
 - Consulenza tecnico-scientifica per l'organizzazione e la gestione di servizi di counselling vis à vis e telefonico presenti all'interno di strutture pubbliche, organizzazioni non governative e associazioni di volontariato, su tematiche sanitarie emergenti.
 - Consulenza specialistica per il Ministero della Salute su tematiche riguardanti la comunicazione efficace ed il counselling vis à vis e telefonico nell'ambito delle Malattie Infettive.
- Coordinamento Reti
 - *National Focal Point-Infectious Diseases and Migrant*, network di oltre 80 esperti su tematiche inerenti la salute delle persone non italiane, impegnati in strutture pubbliche e non, presenti in 13 regioni del Nord, Centro e Sud Italia.
 - ReTe AIDS, network di 19 Servizi Telefonici governativi e non, impegnati nell'ambito dell'informazione/counselling telefonico sull'infezione da HIV e sulle IST presenti sul territorio nazionale.
 - Rete Odontoiatria pubblica e HIV, network territoriale di odontoiatri operanti all'interno di strutture pubbliche verso cui tutti gli operatori sanitari possano indirizzare le persone con infezione da HIV, che necessitano di cure dentali.

In sintesi, il Dipartimento MIPI nel corso dell'anno 2016 ha confermato la sua elevata produttività ed una grande capacità di attrarre fondi a livello nazionale ed internazionale. È stata infine attivata una proficua discussione all'interno e all'esterno del Dipartimento stesso in vista della riorganizzazione che dovrebbe portare ad una maggiore integrazione fra microbiologia ed epidemiologia al fine di migliorare l'efficienza delle attività svolta nell'ambito della lotta alle malattie infettive a livello nazionale ed internazionale.

Dipartimento Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare

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

Il DSPVSA ha come missione la tutela e la promozione della salute della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati all'analisi del rischio applicata alla sicurezza e qualità nutrizionale delle produzioni agroalimentari “dai campi alla tavola”, alla prevenzione e controllo delle zoonosi e alla prevenzione delle patologie su base nutrizionale.

Il DSPVSA svolge attività di ricerca nell'ambito della sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione. L'attività di ricerca si concentra sui rischi emergenti (o ri-emergenti) la cui valutazione e prevenzione richiedono un continuo aggiornamento delle conoscenze, in particolare: fra le zoonosi ed i rischi biologici, le patologie da *E. coli*, *C. botulinum*, *L. monocytogenes*, le virosi alimentari (es. Norovirus, Epatite E, Epatite A), e le patologie da prioni; fra i rischi tossicologici, interferenti endocrini, nanomateriali e micotossine; fra le patologie nutrizionali, la celiachia, altre intolleranze alimentari e patologie di interesse pediatrico.

Il DSPVSA 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 (EURL) per *Escherichia coli* e otto Laboratori Nazionali di Riferimento (LNR): quattro per i fattori di rischio biologici (Latte e prodotti a base di latte, Contaminazioni virali dei molluschi bivalvi, *Escherichia coli*, OGM) e quattro per i fattori di rischio chimici (Micotossine, Metalli, Residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale, Idrocarburi policiclici aromatici). Il Ministero della Salute ha inoltre designato il DSPVSA quale sede del Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) e dei Laboratori di Riferimento per 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 DSPVSA è inoltre punto di raccordo tecnico-scientifico (focal point) nazionale per l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA).

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

- sviluppa metodologie per la valutazione del rischio e dei rapporti rischio-beneficio;
- realizza e coordina studi su mandato di EFSA, Min. Salute e/o Regioni, Commissione Europea o altri enti, su: sviluppo di strumenti e strategie di controllo delle zoonosi e delle patologie a trasmissione alimentare; sviluppo di test, metodi e strategie per la valutazione dei rischi biologici, tossicologici e/o nutrizionali associati all'alimentazione; valutazione del rischio associato alla produzione primaria, alla trasformazione, alla distribuzione e al consumo di alimenti relativamente a pericoli di natura chimica e biologica; rapporti tra nutrienti, dieta, invecchiamento e insorgenza di patologie a rischio nutrizionale.

Le specifiche attività istituzionali del Dipartimento comprendono i seguenti compiti e funzioni:

- fornisce valutazioni, pareri e assistenza tecnico-scientifica, anche nella elaborazione delle normative nazionali ed europee, l'attuazione di programmi finalizzati all'identificazione dei rischi emergenti, la gestione delle emergenze e degli eventi epidemici sulle malattie a trasmissione alimentare, in collaborazione con EFSA ed ECDC, partecipando all'attività di Panel e Network, nonché con altri Enti Europei (EMA, ECHA) ed Internazionali (WHO, FAO, Codex Alimentarius, OCSE), la

Commissione Europea (DG SANTE), il Ministero della Salute e le strutture del Servizio Sanitario Nazionale;

- collabora con le proprie competenze, con il Ministero della Salute e altre strutture dell'ISS (CNMR, CNESPS, ecc.) nella messa a punto di strategie per la prevenzione degli esiti avversi di gravidanza e per la tutela della salute riproduttiva e materno-infantile;
- fornisce consulenza e supporto analitico all'Autorità Giudiziaria e al Nucleo Antisofisticazione e Sanità (N.A.S.) dei Carabinieri per la tutela della salute;
- svolge attività di sorveglianza delle malattie trasmissioni alimentare e partecipa, a supporto dell'Autorità competente, alle attività di indagine nei focolai nazionali e internazionali di malattia, anche attraverso i propri Laboratori di riferimento nazionali ed europei;
- partecipa alle attività di sorveglianza TESSy ed EPIS coordinate dall'ECDC;
- supporta il Ministero della Salute per le attività inerenti i sistemi di allerta rapida per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti ed Early Warning Response System (EWRS) della Comunità Europea;
- partecipa al coordinamento del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, in collaborazione con il Dipartimento di Malattie Infettive Parassitarie e Immunomediate;
- è sede del Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica e della malattia celiaca;
- effettua l'analisi critica della Relazione Annuale del Piano Integrato Annuale dei Controlli Ufficiali e partecipa al nucleo di valutazione del PNI;
- partecipa alla redazione del PNP 2014-18 e, in particolare, all'individuazione degli indicatori per la valutazione dei Piani Regionali di Prevenzione per il Macro10 «Rafforzare le attività di prevenzione in sicurezza alimentare ...» relativamente all'obiettivo centrale «Sviluppare protocolli di collaborazione tra il settore umano o quello alimentare e veterinario»;
- partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della Comunità Europea per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti;
- esegue revisioni di analisi, ripetizioni di analisi, analisi di consulenza per il SSN, su richiesta della magistratura e di altri Enti pubblici;
- produce, raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando anche il collegamento con le organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare ed animale, con particolare riferimento agli Istituti Zooprofilattici Sperimentali (IIZZSS);
- partecipa alla valutazione dei prodotti immunologici veterinari;
- 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 dei prodotti chimici sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente;
- coordina ed effettua attività di verifica di conformità riguardo alle procedure FSIS applicate dai laboratori degli IIZZSS che eseguono il controllo ufficiale sui prodotti a base di carne suina destinati all'esportazione degli USA;
- realizza programmi specifici di sorveglianza e monitoraggio sui livelli di additivi e contaminanti chimici e microbiologici;
- partecipa alle attività dell'EMA 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 del 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 2016

Nel corso dell'anno 2016, il Dipartimento SPVSA ha svolto attività di ricerca, controllo, sorveglianza, consulenza, intervento, coordinamento e formazione nei seguenti settori:

Sanità pubblica veterinaria

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

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

Sicurezza degli alimenti

Sono state condotte ricerche mirate alla sicurezza chimica e microbiologica degli alimenti. In particolare, sono stati condotti studi volti a valutare l'esposizione alle micotossine e sviluppati metodi di analisi per i residui di farmaci, additivi e contaminanti, nonché per OGM e micotossine negli alimenti. Nell'ambito della contaminazione microbiologica e dell'igiene degli alimenti, sono stati sviluppati strumenti diagnostici e realizzati studi di caratterizzazione di agenti batterici e virali (Salmonella, Yersinia enterocolitica, Listeria monocytogenes, vibroni, clostridi neurotossigeni, virus enterici). Inoltre sono state elaborate metodiche analitiche molecolari per la ricerca di specie animali non dichiarate, nell'ambito delle frodi alimentari.

Nel campo della tossicologia alimentare e veterinaria sono stati condotti studi mirati allo sviluppo e applicazione di metodi bioanalitici e molecolari, la caratterizzazione di potenziali biomarcatori di esposizione, risposta e suscettibilità, la tossicologia dei nanomateriali e la valutazione rischio-beneficio in campo alimentare.

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

È stata condotta una intensa attività di studio e di supporto al SSN in diversi focolai di malattie a trasmissione alimentare quali salmonella, E.coli VTEC, virus enterici, clostridi neurotossigeni e Listeria monocytogenes. In quest'ultimo caso, in particolare, il Dipartimento ha contribuito, attraverso la partecipazione al gruppo di lavoro interdipartimentale istituito dalla

Presidenza dell'ISS, agli studi epidemiologici e microbiologici utili all'identificazione delle cause di un'epidemia di listeriosi nella regione Marche.

Inoltre per quanto riguarda la sorveglianza del botulismo umano sono stati studiati 45 sospetti incidenti di botulismo alimentare, costituiti da 35 casi sporadici e 10 focolai (28 casi) per un totale di 63 persone coinvolte. In 5 dei focolai confermati in laboratorio è stato riscontrato che l'alimento responsabile della tossinfezione era di produzione industriale ed è stata, quindi, necessaria l'attivazione del RASFF. In particolare, due focolai verificatisi nel mese di novembre in due esercizi di ristorazione collettiva nelle regioni Lazio e Veneto hanno avuto un'importante risonanza mediatica. Inoltre sono stati studiati 18 sospetti casi di botulismo infantile (4 confermati in laboratorio), 1 caso di botulismo da ferita (con esito fatale) ed 1 caso sospetto di botulismo da colonizzazione intestinale dell'adulto.

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 il ruolo di lipidi ossidati nello sviluppo di insulino-resistenza e nella degenerazione della placca aterosclerotica; e 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 Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca e Attività Editoriali (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 SGQ. L'ambito di applicazione del SGQ Dipartimentale è stato ampliato a comprendere l'attività di audit per la biosicurezza, conformemente alla norma UNI EN ISO 17021, presso i laboratori degli IZZSS che manipolano agenti della ex classe A dell'OIE.

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 di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate.

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 2016

Oltre ai Progetti Speciali, nel 2016 il Centro Nazionale AIDS ha condotto vari altri progetti ed attività.

- *Sperimentazioni cliniche. Progetti finanziati dal Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri e dall'Agenzia Italiana del Farmaco.*
- *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 a novembre 2016) è finanziato dal Ministero della Salute.
- *Valore predittivo della proteina CXCL-10 (IP-10) nella progressione dell'infezione da HCV in pazienti co-infetti HIV-1/HCV. Progetto GILEAD Fellowship Program 2014-2016.*
- *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 GILEAD Fellowship Program 2014-2016.*

- *Structure and biology of the Tat/Env complex and role of anti-Tat/Env antibodies in HIV infection: implication for HIV/AIDS preventative vaccine development. Ricerca finalizzata finanziata dal Ministero della Salute 2014-2016.*
- *Studio multicentrico delle caratteristiche epidemiologico/molecolari dei virus epatitici HBV e HCV nella popolazione carceraria HIV positiva, ad alto rischio di infezione. Progetto finanziato nell'ambito del GILEAD Fellowship program 2016-2018.*
- *A clinical observational study on HIV, HBV and HCV infections in the community of inmates in Italy. Progetto presentato al Ministero della Salute nell'ambito della Ricerca Finalizzata 2016.*
- *Sviluppo di vaccini innovativi contro l'Herpes simplex virus di tipo 1 e 2. Progetto presentato al Ministero della Salute nell'ambito della Ricerca Finalizzata 2016.*
- *Effetto della terapia anti-HCV con farmaci DAAs sull'outcome virologico ed immunologico in pazienti in terapia ART co-infetti HIV/HCV. Progetto presentato al Ministero della Salute nell'ambito della Ricerca Finalizzata 2016.*
- *Ruolo della proteina Tat di HIV-1 nella genesi e persistenza dei reservoir virali. Progetto presentato al Ministero della Salute nell'ambito della Ricerca Finalizzata 2016.*
- *Studi preclinici e clinici sugli effetti anti-angiogenici e anti-tumorali di farmaci antiretrovirali nella prevenzione e terapia del cancro della cervice uterina Progetto presentato al Ministero della Salute nell'ambito della Ricerca Finalizzata 2016.*

Centro Nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) ha la missione di coordinare e sostenere studi epidemiologici sui principali problemi di sanità pubblica in Italia, di promuovere e coordinare sistemi di sorveglianza e registri e di promuovere interventi sostenibili ed evidence based di prevenzione e promozione della salute. Il CNESPS opera attraverso l'integrazione di attività di servizio e di ricerca, con speciale attenzione a fornire risposte ai problemi scientifici del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), del Ministero della Salute, dell'Agenzia Italiana per i Farmaci (AIFA), degli Assessorati Regionali alla Salute e delle Aziende Sanitarie. Nello svolgimento delle sue attività è elevato il grado di interazione con le strutture centrali e territoriali del SSN e con altri istituti e organismi nazionali (Agenas, AIFA, ISTAT, IZS, INMP, Istituto Nazionale Tumori, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer, Università, IRCCS, Società scientifiche).

Da anni il CNESPS svolge attività di formazione rivolta al personale del SSN, sia con corsi di tipo frontale nella propria sede o nelle regioni che ne fanno richiesta che con corsi a distanza.

Il CNESPS è conosciuto a livello internazionale e interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e le istituzioni statunitensi (Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, Institute of Health Metrics de University of Washington), con l'Unione Europea (DGSANCO, DG Research, Agenzia Europea per i Medicinali EMA, Centro Europeo per il controllo delle malattie ECDC). Al proprio interno è presente il WHO Collaborating Centre on Research on Alcohol del CNESPS, il cui mandato di collaborazione è stato rinnovato sino al 2017, che fornisce consulenza e assistenza al WHO Regional Office for Europe per il Programma Alcol e Droga e partecipa ai working group meeting.

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

L'attività scientifica del Centro viene condotta in 9 Reparti tematici, l'Ufficio di Statistica (interlocutore ufficiale del Sistema Statistico Nazionale) ed il Centro operativo per la Procreazione Medicalmente Assistita (unità indipendente dal 2006) che sono descritti di seguito nel dettaglio. Sono poi presenti presso la Direzione 3 gruppi di lavoro: a) l'Unità di Formazione e Comunicazione, con competenze trasversali relative non solo alla formazione ma anche alla progettazione e ai processi comunicativi; b) i sistemi di sorveglianza PASSI e Passi d'Argento che raccolgono in continuo informazioni sui fattori di rischio e comportamenti connessi alla salute nella popolazione adulta e anziana italiana, sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di prevenzione delle malattie croniche, sulla qualità della vita e sui bisogno di salute; c) il gruppo sulle Patologie Cronico Degenerative Complesse che svolge attività e progetti che hanno come obiettivo primario la promozione della salute e la prevenzione primaria, secondaria e terziaria delle patologie cronico-degenerative complesse, nell'ottica di promuovere la gestione integrata di tali patologie, con attività di supporto ad azioni di governance e networking.

All'interno del CNESPS è anche presente una biobanca che contiene più di 290.000 campioni raccolti da circa 45.000 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 (www.iss.it/biobankcnesps).

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.

A fine 2016 il Centro includeva 145 persone, di cui 89 a tempo indeterminato, 44 a tempo determinato a carico di progetti di ricerca e 8 a carico di fondi ISS. Infine erano presenti 4 persone tra tirocinanti, tesisti e borsisti.

La quasi totalità delle risorse economiche gestite nel Centro proviene da accordi di collaborazione con istituzioni esterne. Alla fine del 2016 ne risultano attive nel Centro 93 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca).

Per quanto riguarda le pubblicazioni, il personale del CNESPS nel 2016 ha pubblicato 145 articoli su riviste indicizzate e 45 abstract a convegni.

Resoconto attività 2016

Le attività condotte sono sintetizzate per tipologia (ricerca, sorveglianza, formazione, comunicazione) e per interlocutori preferenziali al fine di fornire un quadro generale di come il CNESPS abbia contribuito in modo istituzionale al ruolo dell'ISS nel SSN.

Attività di ricerca epidemiologica

Salute generale della popolazione adulta e anziana: utilizzazione dei dati del Sistema di Sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento per attività di ricerca su diverse tematiche con diversi gruppi e enti di ricerca (Osservatorio Nazionale Screening, IGEA, Università di Torino, CPO Piemonte, ISPO Toscana, SIPREC, Epi Piemonte, CeRIMP, ISTAT, diverse strutture ISS), in particolare progetti sulle disuguaglianze sociali nella salute (progetti Age.Na.S “*CRISALIDI: Misurare l'impatto della crisi sulla salute e sulle disuguaglianze*” e “*Realizzazione di un sistema standardizzato di misure delle disuguaglianze di salute, in sistemi d'indagine e sorveglianza già disponibili al fine di identificare priorità e target e valutare l'impatto di elementi di contrasto*”);

Salute in aree inquinate: studi sull'impatto dell'esposizione ad amianto; partecipazione al progetto “Piano straordinario di interventi sanitari nel Sito di Interesse Nazionale di Biancavilla”; studi sull'epidemiologia della silicosi in collaborazione con i Centri Regionali Amianto e l'INAIL (area di Ricerca, ex-ISPEL); proseguita la collaborazione con il “*WHO Collaborating Center for Environmental Health in contaminated sites*”, partecipazione al progetto CCM “Un sistema permanente di Sorveglianza epidemiologica nei siti contaminati”;

Studi su patologie varie: valutazione di impatto del Regolamento EU No 1297/2014 sulla frequenza e gravità degli incidenti da esposizione a detergenti per lavatrici in Italia e in altri Paesi europei; valutazione di impatto della normativa Italiana ed europea sugli incidenti causati da esposizioni a liquidi per sigarette elettroniche; proseguita la collaborazione con il CNMR dell'ISS, per l'elaborazione di stime integrate di occorrenza, basate sull'integrazione di dati del Registro Nazionale Malattie Rare, e delle basi dati Mortalità e SDO dell'UdS; proseguiti gli studi sul fenomeno suicidario condotti in collaborazione con NESMOS - *U.O.C. di Psichiatria, Centro per lo Studio e per la Prevenzione dei Disturbi dell'Umore e del Suicidio*; partecipazione agli Studi osservazionali Enfasi auto e Enfasi ospedali e all'indagine Global Youth Tobacco Survey (GYTS);

Malattie cardiovascolari: aggiornamento del follow-up della banca dati delle coorti longitudinali di popolazione generale adulta del Progetto CUORE, con la ricerca dello stato in vita, della mortalità totale e specifica per causa fino a dicembre 2014; analisi sulla associazione fra i fattori di rischio cardiovascolare e lo sviluppo di tumori nell'area Latina, follow up degli eventi coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali; analisi statistica descrittiva dei fattori di

rischio cardiovascolare e delle condizioni a rischio in età avanzata (75-79 anni); collaborazione internazionale con Imperial College di Londra nell'ambito del Progetto NCD Risk Factor Collaboration fornendo i dati delle coorti longitudinali; iniziata l'analisi predittiva dei nuovi biomarcatori di rischio cardiovascolare (LPa) determinati nell'ambito del progetto BIOMARCARE; partecipando al progetto EUROHEART II è stato esplorato il possibile contributo della riduzione della mortalità in 9 paesi europei attraverso il miglioramento dello stile di vita; nell'ambito dello studio EHES è stata realizzata l'analisi descrittiva relativa alla pressione arteriosa, all'ipertensione e allo stato del controllo nei paesi europei; nell'ambito del progetto MORGAM è stata valutata nelle coorti europee l'incidenza per la cardiopatia coronarica e per l'ictus nei diversi livelli socio-economici;

Epidemiologia clinica: aggiornato il Follow-Up dei pazienti a 4-5 anni dalla procedura cardiaca di impianto di valvola cardiaca (TAVI o AVR) dello studio OBSERVANT; implementate alcune analisi dello studio PRIORITY per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato; proseguito lo studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio (studio OPTION) con l'arruolamento attivo di neurocardiologie Italiane e raccolta di dati ad hoc in pazienti con stroke criptogenetico sottoposti o meno a chiusura endovascolare o chirurgica del PFO; nell'ambito dello Studio gestione dei pazienti nel post-infarto sono state condotte le prime analisi che riguardano la valutazione a lungo termine del rischio trombotico in pazienti sopravvissuti ad un evento SCA; avviato lo studio OBSERVANT II che prevede l'arruolamento dei centri di emodinamica nazionali per la raccolta di informazioni cliniche in pazienti con stenosi aortica trattati con protesi TAVI di nuova generazione; raccolta dati relativa alle terapie e al follow up dei pazienti arruolati con epatite cronica da HCV (studio PITER); con l'INMP avviata la linea guida "Controlli sanitari all'arrivo e percorsi di tutela sanitaria per i migranti ospiti presso i centri di accoglienza"; selezione degli articoli per i 5 quesiti della LG sul passaporto biologico degli atleti; organizzata la riunione di start-up del progetto di rete sull'atassia pediatrica; iniziate le attività del progetto di una Ricerca Finalizzata sull'appropriatezza nell'assistenza dei pazienti con idrocefalo normoteso che presentano un quadro di parkinsonismo e demenza; proseguita l'attività di epidemiologia clinica nella costruzione delle evidenze scientifiche nel settore della neuroriabilitazione e la partecipazione ad un network di clinici e riabilitatori nella gestione dei pazienti con paraparesi spastica, distrofia miotonica, cefalea cronica, demenze, malattia di Parkinson, SLA, sclerosi multipla ed epilessia;

Farmaco/dispositivo-epidemiologia: Concluso lo studio sull'incidenza degli interventi protesici di anca e ginocchio nella popolazione under 65, definite la metodologia di controllo di qualità dei dati del Registro RIAP, implementata la raccolta dati in regione Campania; proseguimento del progetto Rischio di demenza di Alzheimer associato all'uso di inibitori di pompa protonica attraverso uno studio caso-controllo tra i residenti della Regione Umbria con età ≥ 65 anni; valutazione della proporzione di utilizzatori di farmaci anti-TNF che vanno incontro a una sostituzione nella regione Umbria; analisi della prescrizione farmaceutica nella regione Umbria e nella Provincia autonoma di Bolzano; conclusa l'analisi dei dati sulla Profilassi antibiotica in chirurgia elettiva pediatrica dello Studio Apache; condotti studi su alcune classi di farmaci assunti in gravidanza e allattamento in collaborazione con il Centro Antiveneni di Bergamo; promozione e sostegno dell'allattamento, incluso l'uso dei farmaci, attraverso una FAD che ha coinvolto oltre 26000 professionisti sanitari e gruppi di sostegno nelle comunità in tutto il Paese; studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci e vaccini in pediatria: obiettivo dello studio è stimare il rischio di ospedalizzazione tramite Pronto Soccorso associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per alcune patologie acute;

Tumori: analisi congiunta degli andamenti temporali 1999-2010 di incidenza, sopravvivenza e mortalità per tumore in Italia per area geografica, resi disponibili dai registri tumori Italiani;

avviate le attività del progetto FORECARE finalizzato ad ampliare il panorama degli indicatori sui sopravvissuti a tumore nel software statistico MIAMOD/PIAMOD distribuito da ISS; avviato lo studio sul follow up clinico a 10 anni dalla missione per la coorte SIGNUM in collaborazione con l'Osservatorio Epidemiologico della Difesa (OED); proseguite le attività del progetto EPICOST che vuole fornire ai decisori di politica sanitaria uno strumento di analisi utile alla pianificazione delle risorse da destinare all'oncologia e di cui avvalersi per valutare la spesa attuale e prevedere l'impegno economico futuro; proseguita l'attività del progetto internazionale Transexpo con l'identificazione di una coorte di circa 20000 bambini di Roma che hanno vissuto in 3000 edifici nei quali si trovano cabine elettriche di trasformazione; proseguita la collaborazione, nell'ambito del consorzio INTERPHONE, per studi su effetti di esposizione a telefoni cellulari, esposizione a rumore, a radiazioni ionizzanti e a esposizione a campi elettromagnetici a frequenza estremamente bassa e a radiofrequenza; raccolta e messa a sistema di big data da integrare in un modello di supporto decisionale per i tumori di testa collo (progetto BD2Decide- Horizon2020); contribuito alla realizzazione di una nuova versione del software COMPREV, reso disponibile dal National Cancer Institute, con lo sviluppo di un nuovo algoritmo di calcolo finalizzato alla stima della prevalenza dei pazienti con diagnosi di tumore per fase di malattia;

Salute donna e bambino: coordinamento del Progetto CCM "Studio Nazionale Fertilità"; coordinamento e conclusione di un progetto di ricerca sulla grave morbosità materna da causa emorragica collaborazione con 6 regioni Italiane (Ministero della Salute-CCM 2013.); partecipazione al progetto di ricerca "Intervento per il riconoscimento del disagio psichico perinatale e sostegno alla maternità e paternità fragile da parte della rete dei servizi del percorso nascita e delle cure primarie" (CCM 2015); partecipazione al gruppo di ricerca internazionale coordinato dall'INSERM di Parigi per la identificazione dei casi di grave morbosità materna da flussi correnti sanitari nell'ambito del Progetto PERISTAT;

Procreazione medicalmente assistita: aggiornamento del censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche e partecipazione al "Progetto istituzione biobanca del tessuto ovarico e cellule germinali per giovani donne affette da neoplasia o malattie croniche degenerative a rischio di insufficienza ovarica iatrogena"; nell'ambito del progetto "Implementazione della raccolta dati sui cicli singoli di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) al fine di migliorare l'efficacia del Sistema di Sorveglianza Nazionale/Registro Nazionale PMA"; creazione ed implementazione del software di raccolta dati;

Salute Mentale: proseguimento dello studio su aspetti psicosociali dell'epilessia con gli IRCCS di Neurologia e Psichiatria italiani; studio sui determinanti della salute mentale nella popolazione generale in collaborazione con l'ISTAT utilizzando i dati dell'indagine ISTAT sulle "Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari" del 2012-2013, sui giovani dai 15 ai 34 anni; in collaborazione con il sistema di sorveglianza PASSI si è studiata la qualità di vita della popolazione generale in occasione di disastri ambientali naturali: (popolazione residente in L'Aquila, a distanza di 3-5 anni dal terremoto del 2009); studio sui disturbi dello spettro autistico con lo studio FABIA (*FAMILY BURDEN IN INFANTILE AUTISM*) sul carico familiare nell'autismo; due studi sul rischio di depressione post partum, uno sui fattori di rischio psicosociale della depressione post-partum e uno di valutazione dell'efficacia nella pratica di un intervento psicologico di provata efficacia sperimentale; costruzione e validazione di strumenti di valutazione di aspetti clinici e di personalità correlati alla salute, utilizzabili sia nell'ambito di programmi e progetti di ricerca che nella pratica clinica; studi di valutazione degli effetti di esposizioni ambientali (stili di vita, fumo passivo, metalli ecc.) sullo sviluppo neuropsicologico;

Invecchiamento: proseguite le attività di gestione, aggiornamento e analisi dei dati relativi alle due coorti longitudinali di anziani ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging) e IPREA

(Italian Project on the Epidemiology of Alzheimer's Disease); è proseguita l'analisi dei principali fattori di rischio età-correlati e di quelli associati a deterioramento cognitivo e demenze, al fine di fornire la base di evidenza per la programmazione sanitaria e gli interventi di prevenzione volti a favorire l'invecchiamento attivo e il mantenimento dell'autosufficienza in età avanzata; proseguita la collaborazione internazionale per la definizione dei profili di rischio di demenza nella popolazione generale attraverso il DESCRIPA Study DEvelopment of Screening guidelines and CRIteria for Predementia Alzheimer's disease;

Epidemiologia genetica: nell'ambito dello studio sull'interazione tra fattori genetici ed eventi psico-sociali stressanti nell'insorgenza delle psicosi, si è conclusa, presso il polo l'IRCCS "E. Medea" del Friuli, la fase clinica di raccolta dei dati immunologici, genetici, epigenetici, psico-sociali e di imaging per i gemelli friulani; studio sui marcatori per la diagnosi precoce di psoriasi e artrite psoriasica collaborazione; nell'ambito dello studio MUBICOS (Multiple Births COhort Study), è stato avviato il follow-up a 36 mesi sulle malattie respiratorie delle circa 360 coppie di gemelli arruolati alla nascita; conclusa la fase di analisi dati per il progetto riguardante l'assunzione di acido folico come fattore di rischio per le gravidanze gemellari; nell'ambito del progetto Piccolipiù (coorte di circa 3000 neonati e delle loro madri) sono state raccolte informazioni su fattori di rischio in gravidanza, al momento del parto e nei primi 4 anni di vita e materiale biologico delle mamme e dei bambini, stoccato presso la banca biologica del CNESPS; iniziato un progetto di ricerca biomedica (Ricerca Finalizzata) in coppie di gemelli monozigoti discordanti per indice di massa corporea ed in pazienti gravemente obesi sottoposti a chirurgia bariatrica, sui meccanismi di danno e riparazione del DNA e alterazioni metaboliche;

Malattie prevenibili da vaccino (MPV): studi di valutazione dell'efficacia di campo del vaccino antiinfluenzale stagionale; studi di valutazione della sensibilità del sistema di sorveglianza della rosolia congenita; stesura di protocolli per il miglioramento delle coperture vaccinali nei soggetti con patologie croniche; indagini KAP nella popolazione e operatori sanitari nei confronti della vaccinazione; stima dell'incidenza, tasso di ospedalizzazione, complicanze e esito delle più importanti MPV;

Modellizzazione e uso di Big Data: valutazione dell'impatto delle diverse strategie di vaccinazione per il controllo e l'eliminazione del morbillo; stima e confronto del *burden* di MPV; analisi dei trend temporali per la stima dell'eccesso di mortalità dovuto all'influenza; uso di Big Data con particolare riferimento alle MPV;

Salute Popolazioni migranti: confronto della copertura vaccinale anti-influenzale tra migranti e popolazione italiana; confronto delle coperture vaccinali per la rosolia tra donne in età fertile immigrate e italiane mediante il sistema di sorveglianza PASSI;

Preparazione a rischi e emergenze sanitarie: valutazione delle attività di allerta rapida condotte durante l'EXPO' 2015.

Partecipazione a Progetti e Joint Action Europei ed internazionali

EUROCARE

RARECARE-Net

COST (European Cooperation in Science and Technology) ACTION "Industrially Contaminated Sites and health Network" partecipazione al WG "Environmental and Health data";

Collaborazione alla preparazione dell'Environmental Health Criteria sui campi a radiofrequenza valutazione dei rischi da campi elettromagnetici a radiofrequenza effettuata da WHO, ICNIRP e ILO;

ASSET - Action plan on Science in Society related issues in Epidemics and Total pandemics: coordinamento scientifico del Consorzio, Leadership di 2 WP e di 7 Task, Contribution in 20 Task;

CHRODIS-JA European Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle programma europeo “Healthprogramme 2008 - 2013:

JANPA “Joint Action on Nutrition and Physical Activity”:

VENICE (*Vaccine European New Integrated Collaboration Efforts*):

Rete ProVacMed (programmi vaccinali nei Paesi dell’area Mediterranea):

PERPHECT (*Preparedness in the European Region for Public Health Emergencies and Cross Border Threats*):

MEDILABSECURE

MEM-TP (*Training packages for health professionals to improve access and quality of health services for migrants and ethnic minorities, including the Roma*)

CARE (*Common Approach for REfugees and other migrants’ health*)

BRIDGE-Health

EHES *European Health Examination Survey*

“Well-School-Tech”

JA RARHA (*Joint Action on Reducing Alcohol Related Harm*) e ITA-RARHA

BISTAIRS Project - *Good practice on Brief InterventionS in the Treatment of Alcohol use disorders In Relevant Setting*

ODHIN Project – *Optimizing delivery of health care interventions*

ALICE RAP Project – *Addiction and Life Styles in contemporary Europe reframing addiction project*

INEBRIA *International Network on Brief Intervention for Alcohol & Other Drugs*, (www.inebria.net)

VINTAGE - *Good Health into Older Age*

FRESHER-*FoResight and Modelling for European HEalth Policy and Regulation*

HEALS (*Health and Environment-wide Associations based on Large population Surveys*)

WHO/Europe “*European Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI*”

HEPCOM “*Promoting healthy eating and physical activity in local communities*”

DEM 2

Attività di Sorveglianza-Registri e Banca Biologica

Il CNESPS coordina Sistemi di sorveglianza e Registri su diverse patologie e eventi.

Registro nazionale delle strutture autorizzate all’applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell’applicazione delle tecniche medesime: aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa; analisi e valutazione dei dati sull’applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche; predisposizione della relazione al Ministro della Salute e implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all’anno 2015; implementazione della scheda per la raccolta dati relativa all’importazione ed all’esportazione di gameti ed embrioni.

PASSI: coordinamento centrale e attività di supporto alle 21 regioni e P.A. per sorveglianza, in continuo, sui fattori di rischio comportamenti connessi alla salute nella popolazione adulta italiana (18-69 anni) e sul grado di conoscenza e adesione dei cittadini ai programmi di prevenzione delle malattie croniche; supporto tecnico-scientifico e metodologico per: formazione, messa a punto e adeguamento degli strumenti per la raccolta 2017, monitoraggio dati e performance 2016, analisi e diffusione e comunicazione dei risultati 2016;

PASSI D’Argento: coordinamento centrale a supporto delle regioni per l’avvio in continuo nel 2016 della sorveglianza sui fattori di rischio comportamentali, qualità della vita, salute e bisogni della popolazione anziana (65 anni ed oltre) e molteplici aspetti connessi all’invecchiamento attivo;

Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi e Registro Nazionale Ipotiroidismo Congenito (IC) in collaborazione con il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze: coordinamento e gestione epidemiologica;

Registro Nazionale Gemelli: potenziamento delle attività per trasformarlo da strumento di ricerca a osservatorio per la valutazione dei bisogni socio-sanitari della popolazione;

Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP): sviluppo di servizi informatici a supporto della raccolta dati e arruolamento nuovi partecipanti, avvio raccolta dati spalla. Dizionario RIAP-DM (anca, ginocchio e spalla): ampliamento della rete dei fabbricanti e condivisione con l'*International Consortium of Orthopaedic Registries* (ICOR) della Global Library e con il *National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man* (NJR) per inclusione delle caratteristiche tecniche dispositivi. Collaborazione con *International Society of Arthroplasty Registries* (ISAR). Avvio della collaborazione con Registro Italiano Pacemaker e Defibrillatori (RIP-RID);

SEIEVA – Sistema epidemiologico integrato dell'epatite virale acuta: conclusione del progetto CCM sulla sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia; coinvolgimento nel "ECDC Hepatitis E virus expert group"; svolgimento delle attività di "Sorveglianza epidemiologica e virologica delle epatiti virali acute", volte soprattutto allo studio e controllo di focolai epidemici;

Sistema nazionale di sorveglianza della sicurezza dei prodotti di origine naturale: raccolta e valutazione delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, attività svolte in collaborazione con il Ministero della Salute e l'AIFA, organi regolatori competenti per le categorie di prodotti di interesse (integratori, galenici a base di piante, omeopatici). Nel 2016, in ottemperanza al DM 9 novembre 2015, nel sistema di sorveglianza sono state raccolte e valutate le segnalazioni di sospette reazioni avverse a preparazioni magistrali di cannabis per uso medico;

Sistema di Sorveglianza su Sovrappeso e Obesità nei bambini "OKkio alla SALUTE": coordinamento nazionale, calcolo della dimensione campionaria e estrazione del campione delle scuole per la raccolta 2016, assistenza alle Regioni durante tutto il periodo della raccolta dati, pulizia del database e analisi preliminari a livello nazionale, regionale e aziendale e aggiornamento della reportistica per regioni e ASL;

Sistema di sorveglianza sull'Interruzione Volontaria di Gravidanza: coordinamento e gestione per la raccolta dati del 2014-15 per la relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento.

Sistema di sorveglianza sugli otto determinanti di salute del bambino, dal concepimento ai 2 anni di vita, inclusi nel Programma GenitoriPiù: coordinamento e gestione per la sperimentazione del sistema;

Sistema di sorveglianza della mortalità materna: coordinamento e gestione delle attività nelle 8 Regioni italiane partecipanti per la raccolta dati dell'anno 2016 e partecipazione in qualità di *Italian Obstetric Surveillance System* (ItOSS) all'*International Obstetric Survey System* (INOSS) coordinato dal Regno Unito;

Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2002 e 2008-2012: analizzati e resi disponibili sul sito www.cuore.iss.it i dati raccolti per macroarea, suddivisi nei diversi livelli socio-economici, relativi a condizioni a rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità e sovrappeso, diabete).

Registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari nell'area Latina, nella stessa area che copre il registro tumori: è stato installato il programma che consente di effettuare il merge di mortalità e SDO, identificare gli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori, selezionare il campione di eventi da validare, inserire i dati per la validazione, stimare i valori predittivi positivi e stimare i tassi di attacco e la letalità;

Sistemi nazionali di sorveglianza di particolari malattie infettive: 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;

Progetto SISMA (Sistema Monitoraggio Alcol): attività di monitoraggio dell'impatto del consumo di alcol in Italia e di valutazione epidemiologica del rischio sanitario e sociale dell'alcol, rese fruibili attraverso un sistema online acquisito dal Ministero della Salute per il monitoraggio delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute, contribuendo al Programma Statistico Nazionale L'aggiornamento degli indicatori nazionali permetterà anche di continuare ad aggiornare e comparare gli indicatori europei specifici della JA ECHIM (European Community Health Indicators Monitoring);

SISTIMAL: definizione e realizzazione di un sistema di monitoraggio regionale su alcol e problematiche alcol-correlate, unitamente ad interventi di formazione;

SIN-SEPI: mantenimento del Sistema Informativo Nazionale per la Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni da Farmaci e Non-Farmaci completamento delle attività di revisione, classificazione, analisi descrittiva dei dati rilevati nel 2013; acquisizione e controllo di qualità dei dati riferiti al 2014;

SNIB: continuazione della Sorveglianza Nazionale degli Incidenti Occupazionali, Ambientali e Domestici da Biocidi, conclusione delle analisi degli incidenti da biocidi rilevati dal SIN-SEPI e da altre fonti informative nel 2013;

SNIF: continuazione della Sorveglianza Nazionale degli Incidenti Occupazionali, Ambientali e Domestici da Fitofarmaci; revisione, classificazione e analisi dei casi di intossicazione da fitosanitari rilevati dal SIN-SEPI e da altre fonti informative nel 2013;

FarViCAV Nazionale: continuazione della Farmacovigilanza degli errori terapeutici e delle reazioni avverse esaminate dai Centri Antiveneni; revisione, classificazione e analisi descrittiva dei dati rilevati dai Centri Antiveneni di Milano, Bergamo, Pavia, Firenze, Napoli e Foggia nel 2014-2015 e confronto con le precedenti annualità (2014-2015);

SNEP-AD: continuazione della Sorveglianza Nazionale degli incidenti da Esposizioni Pericolose in Ambiente Domestico; revisione, classificazione e analisi degli incidenti causati da esposizione ad agenti pericolosi in ambiente domestico rilevati dal SIN-SEPI nel 2012-2013;

SN-IDLC: continuazione della Sorveglianza Nazionale degli Incidenti da Detergenti Liquidi per Lavatrice in Capsule Monodosi attraverso il controllo di qualità, classificazione e analisi dei dati sui casi esposti a detergenti per lavatrice rilevati dal Centri Antiveneni di Milano e di Bergamo nel 2014-2015;

SN-ILSE: continuazione della Sorveglianza Nazionale degli Incidenti da Liquidi per Sigarette Elettroniche attraverso il controllo di qualità, classificazione e analisi degli incidenti verificatisi nel 2013-2014;

SNIPV: avvio della Sorveglianza Nazionale degli Incidenti da Esposizione Volontaria a Farmaci, Non-Farmaci e Droghe da Strada;

Registro SLA Regione Lazio: eseguita la raccolta dei casi di SLA prevalenti al 2016 nella regione Lazio per la realizzazione del registro, coordinando una rete di 25 centri (centri di riferimento SLA individuati dalla Regione, centri ospedalieri e territoriali);

In collaborazione con i responsabili degli studi longitudinali del CNESPS si è provveduto al mantenimento della biobanca CNESPS e all'aggiornamento del sito (www.iss.it/biobankcnesps). Al 2016 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.

Attività istituzionali

Il CNESPS ha fornito in varie occasioni consulenza, contributi e risposte a richiesta di pareri e interrogazioni parlamentari per il Ministero della Salute, le Regioni, le Autorità Sanitarie Locali e il Parlamento. In particolare:

Sono state fornite al Ministero della Salute le stime regionali dell'indicatore composito stili di vita LEA di fonte PASSI (declinato per regione) relativamente agli anni 2013, 2014 e 2015 secondo il nuovo protocollo operativo;

Partecipazione ai tavoli di lavoro istituiti dal Ministero della Salute finalizzati all'aggiornamento del NUOVO Sistema di Garanzia per il Monitoraggio dell'Assistenza Sanitaria;

A supporto delle Regioni per il monitoraggio dei Piani Regionali di Prevenzione, e del Ministero della Salute per la valutazione degli stessi, sono stati prodotti e comunicati a Regioni e Ministero della Salute gli indicatori di fonte PASSI e PASSI d'Argento (adulti e anziani);

È continuata la collaborazione al tavolo ministeriale della *Global alliance against chronic respiratory diseases in Italy* (GARD) su malattie respiratorie croniche, che utilizza i dati della sorveglianza per i profili socio-demografici delle persone affette da malattie croniche respiratorie;

È continuata la collaborazione con l'Osservatorio Nazionale Screening su i dati inerenti lo screening spontaneo che corredano ogni anno i dati di copertura rilasciati dal ONS;

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 2015 e preparazione entro il 28 Febbraio della relazione al Ministro della Salute. Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2015;

Implementazione della scheda per la raccolta dati relativa all'importazione ed all'esportazione di gameti ed embrioni (D.M. del 10/10/2012 "Modalità per l'esportazione o l'importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull'uomo" G.U. del 18/10/2013);

Valutazione del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita con produzione degli indicatori LEA regionali e delle informazioni necessarie alla Commissione nazionale di verifica della eliminazione del morbillo e rosolia;

Supporto alle autorità sanitarie regionali e locali nella realizzazione di indagini di campo di epidemie e relativa risposta: focolai epidemici di epatite virale A, legionellosi, malattie batteriche invasive da *Neisseria meningitidis*, morbillo e listeria;

Attività di Referente per l'Italia presso l'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);

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 definitivi 2014 e 2015, presentata al Parlamento il 7 dicembre 2016;

Partecipazione al Tavolo Tecnico "Piena applicazione legge 194/78 (IVG)" istituito a luglio 2013 dal Ministero della Salute;

Attività di Principal Investigator per l'Italia per la Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI del WHO Regional Office for Europe;

Partecipazione all'European Women's Health Strategy and the European Action plan for Sexual Reproductive Health coordinate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità;

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 al Gruppo di Lavoro istituito presso l’AGENAS per la produzione di linee guida sulla prevenzione delle complicanze in gravidanza;

Attività di focal point per le stime di mortalità materna su designazione dell’Organizzazione Mondiale della Sanità;

Partecipazione al tavolo tecnico Ministero della Salute, ISS, ISTAT per la stima nazionale del rapporto di mortalità materno tramite procedure di record-linkage tra Certificati di Morte e SDO;

Partecipazione per l’Italia al gruppo di ricerca internazionale coordinato dall’INSERM di Parigi per la identificazione dei casi di grave morbosità materna da flussi correnti sanitari nell’ambito del Progetto PERISTAT;

Partecipazione per l’Italia al network di ricerca internazionale sulla grave morbosità materna International Network Obstetric Survey System (INOSS);

Partecipazione alle seguenti attività: Segretariato di Farmacovigilanza, AIFA; Gruppo di lavoro per la vaccinovigilanza, AIFA; Gruppo di lavoro per l’analisi dei segnali, AIFA; Tavolo tecnico sull’uso medico della cannabis, Ministero della Salute; Prontuario farmaceutico ospedaliero regionale - CO.Re.Fa - Regione Lazio; Tavolo tecnico regionale per l’allattamento, Assessorato alla Salute, Regione Sicilia;

Partecipazione alla stesura della Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della Legge Quadro n. 125/2001 in materia di alcol e problemi alcolcorrelati;

Partecipazione al gruppo tecnico "Alcoldipendenza" Stato-Regioni istituito per decreto interdirigenziale del Ministero della Salute per l’attivazione del sistema SIND-Alcol;

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 CE;

MIA-PNAS Monitoraggio dell’Impatto dell’Alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute con attività di elaborazione dei dati del monitoraggio e ottempera all’esigenza di disponibilità del core set di indicatori predisposti dall’OMS nell’European Alcohol Action Plan to reduce the harmful use of alcohol 2012-2020;

Fornitura alla Direzione Generale Programmazione Sanitaria del Ministero della Salute degli indicatori di sopravvivenza per tumore richiesti all’Italia dal progetto OECD “Health Care Quality Indicators”;

Aggiornamento delle Banche Dati dell’UdS, riguardanti Mortalità e SDO, con i dati che sono stati rilasciati rispettivamente da Istat (mortalità 2013) e Ministero della Salute (SDO 2014), con produzione del Report annuale sulla Mortalità in Italia;

Partecipazione come esperti al gruppo di lavoro “Governance” nell’ambito del ProgrammaCCM “Creazione e sviluppo del *network* italiano a supporto del progetto europeo Bridge, finalizzato a dare strutturazione e sostenibilità alle attività europee nel campo della *Health Information*”;

Partecipazione alla Task Force Interdipartimentale istituita dal Presidente ISS per fornire supporto tecnico ai lavori della Commissione Parlamentare di Inchiesta sugli effetti dell’Uranio impoverito;

Aggiornato il dataset Health for All a cura di WHO con le stime Italiane al 2015 di incidenza e prevalenza per tumore su richiesta del Focal Point Italiano presso il Ministero della Salute;

Partecipazione al gruppo di lavoro per la predisposizione di un documento tecnico propedeutico all'espletamento dell'attività di epidemiologica e di cancerogenesi sperimentale sui rischi connessi all'esposizione a campi elettromagnetici a bassa e alta frequenza (ex art. 4, comma 1, lettera b della Legge 36/2001);

Partecipazione alla Piattaforma del Programma Guadagnare Salute in rappresentanza dell'ISS su nomina della Presidenza;

Partecipazione al tavolo tecnico presso il Ministero della Salute sui disturbi neuropsichiatrici e neuropsichici dell'infanzia e dell'adolescenza istituito con decreto del Ministro della Salute del 2016;

Partecipazione al Consiglio tecnico-scientifico sull'uso sostenibile dei prodotti fitosanitari, di cui all'articolo 5 del decreto legislativo 14 agosto 2012 n. 150;

Partecipazione al Gruppo di lavoro del Consiglio tecnico-scientifico sull'uso sostenibile dei prodotti fitosanitari, di cui all'articolo 5 del decreto legislativo 14 agosto 2012 n. 150 Gruppo 4 – Informazione e Formazione;

Supporto alle autorità sanitarie regionali e locali nella realizzazione di indagini di campo di epidemie e relativa risposta: Epatite Virale A in MSM (*men who have sex with men*);

Partecipazione, in rappresentanza dell'ISS, ai tavoli di Coordinamento Tecnico Scientifico relativi ai paragrafi 4 (Volumi ed esiti), 5 (Standard generali di qualità), 8 (Reti ospedaliere) e 10.1 (Ospedale di comunità) del DECRETO 2 aprile 2015, n. 70;

Referenti per l'Italia presso l'ECDC per numerose malattie infettive e predisposizione dei dati nazionali di sorveglianza per l'invio a The European Surveillance System (TESSy).

Attività di formazione

Il CNESPS è impegnato nella formazione degli operatori del Servizio Sanitario Nazionale e di Enti di ricerca, anche a livello internazionale, nel settore dell'epidemiologia, prevenzione delle malattie e promozione della salute, svolgendo un'intensa attività di formazione, e docenza, in presenza e a distanza, in corsi organizzati dall'ISS, dalle Regioni/ASL, dalle Università e da enti a livello internazionale, sulla metodologia della ricerca epidemiologica, sulla biostatistica e software per l'analisi dati, su specifici temi di sanità pubblica, prevenzione delle malattie e promozione della salute, sull'etica nella ricerca scientifica e sugli aspetti legali della ricerca osservazionale e del biobanking, sulla comunicazione e sul counselling.

In totale sono stati organizzati 20 corsi in presenza con una partecipazione complessiva di circa 660 persone e 2 corsi a distanza con circa 20.000 partecipanti.

Sono stati inoltre organizzati 13 convegni con una partecipazione complessiva di circa 2.400 partecipanti.

I temi principali trattati riguardano la metodologia della ricerca epidemiologica (mortalità materna, alcol, uso farmaci e reazioni avverse), la biostatistica e software per l'analisi dati (flussi dati correnti), specifici temi di sanità pubblica, prevenzione delle malattie e promozione della salute (sorveglianze di popolazione da 0+ a over 64, preparedness in emergenze, allattamento, medicina riproduttiva), l'etica nella ricerca scientifica e gli aspetti legali della ricerca osservazionale e del biobanking, i registri (di malattia, artroprotesi, SLA, atassia), la comunicazione (sicurezza dei prodotti di origine naturale), il counselling e le patologie complesse (PDTA, demenze, LLGG).

Inoltre il CNESPS collabora con il Servizio di Prevenzione dell'ISS per la formazione dei RLS e del personale ISS sui temi del rischio stress lavoro correlato e partecipa al percorso "Alleanza Scuola – Lavoro".

Sta svolgendo un Master biennale di II livello in "Promozione della Salute della Popolazione ed Epidemiologia applicata alla Prevenzione - PROSPECT" in collaborazione con l'Università degli Studi di Palermo, la Regione Siciliana e il CEFPAS per il rafforzamento della rete di supporto delle attività di monitoraggio e valutazione del PRP (2015 – 2017) con 30 partecipanti.

Il Centro è sede di tirocinio per borsisti, specializzandi e persone in addestramento a livello nazionale e sede di addestramento nell'ambito del programma europeo The European Programme for Intervention Epidemiology Training - EPIET.

Attività di divulgazione e comunicazione

All'interno del CNESPS esiste un gruppo di lavoro (Unità di Formazione e Comunicazione) che ha acquisito nel corso degli anni competenze trasversali relative ai processi comunicativi, in particolare per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute. Attualmente l'UFC è impegnata in specifici progetti di ricerca nazionali ed europei e in attività istituzionali e collabora con alcuni reparti del Centro.

Per quanto riguarda le pubblicazioni, il personale del CNESPS nel 2016 ha pubblicato 145 articoli su riviste indicizzate e 45 abstract a convegni.

Il CNESPS coordina inoltre la pubblicazione del Bollettino Epidemiologico Nazionale (BEN), inserto del Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità. Si è costituito un nuovo Comitato Scientifico composto attualmente da 21 persone. Nel 2016 sono stati prodotti e pubblicati 22 articoli scientifici. La pubblicazione degli articoli del BEN è reperibile all'indirizzo <http://www.epicentro.iss.it/ben/>. Archivio online presente dal 2001 con 387 articoli consultabili, visitatori giornalieri 188 (per un totale di 5643 pagine consultate in un mese).

Nel 2016 è continuato il coordinamento delle attività del sito Epicentro (www.epicentro.iss.it), portale per gli operatori di sanità pubblica, prodotto per migliorare l'accesso all'informazione epidemiologica, nell'ambito del servizio sanitario, tramite l'uso della rete internet. Dall'1 ottobre 2001 a oggi si contano quasi 30.000.000 di visite.

Attualmente Epicentro ha circa 14.000 contenuti indicizzati.

Il CNESPS gestisce o partecipa ad alcuni siti web tematici:

www.guadagnaresalute.it

Il sito web dedicato a PASSI di Epicentro

<http://www.epicentro.iss.it/passi/>

<http://www.epicentro.iss.it/passi-argento/>

www.iss.it/rpma

www.iss.it/gemelli

<http://www.iss.it/statistica>

www.cuore.iss.it

<http://www.snlg-iss.it>

<http://www.iss.it/seieva/>

<http://bpac.iss.it>

<http://www.iss.it/site/outcome/BPAC2/>

<http://www.outcomeresearch.it/>

<http://www.outcomeresearch.it/PROGRESSI/default.aspx>

<http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT/>

<http://www.outcomeresearch.it/OBSERVANT2/>

<http://www.outcomeresearch.it/OPTION/>

www.genitoripiu.it

www.okkioallasalute.it

<http://www.iss.it/itoss/>

<http://www.iss.it/flue/>

<http://www.iss.it/mabi/>

<http://www.iss.it/index.php?lang=1&id=30&tipo=45>

Bollettini e rapporti periodici per la diffusione di dati delle sorveglianze speciali:

Influnet e FluNews (settimanale) <http://www.epicentro.iss.it/problemi/influenza/FluNews.asp>;
West Nile News (settimanale) <http://www.epicentro.iss.it/problemi/westNile/bollettino.asp>;
Morbillo&Rosolia News (mensile) <http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/bollettino.asp>;
Rosolia congenita e in gravidanza News (semestrale)
<http://www.epicentro.iss.it/problemi/rosolia/bollettino.asp>.

Diffusione attraverso il sito www.tumori.net dei profili regionali di incidenza e prevalenza per tumore in Italia 1970-2015 (stime MIAMOD) in collaborazione con AIRTUM e Istituto Nazionale Tumori Milano.

Diffusione e aggiornamento delle stime di sopravvivenza per tumore in Europa sul sito del progetto EUROCARE (www.eurocare.it) gestito da ISS.

Aggiornamento continuo del sito <http://www.iss.it/riap> che presenta l'organizzazione del progetto Riap, rende disponibili i rapporti tecnici e le pubblicazioni prodotte dal progetto e permette agli operatori l'accesso alle applicazioni web dedicate.

<http://www.iss.it/demenze/> dedicato al tema delle demenze con la diffusione dei dati relativi alla mappa online dei servizi. Costante aggiornamento del sito web dedicato all'alcol <http://www.epicentro.iss.it/alcol/apd16.asp>.

Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei prodotti Immunobiologici

Il CRIVIB è stato istituito dal C.d.A. dell'Istituto Superiore di Sanità 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 Farmaci Biotecnologici, e la sorveglianza della loro qualità in ambito nazionale ed internazionale; tali attività sono espletate sulla base di normative nazionali, e, per alcuni casi, 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 ed 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.). Il Centro valuta anche le reazioni avverse e partecipa al controllo dei Farmaci Immunobiologici nell'ambito della Sorveglianza *Post-Marketing* a livello nazionale ed europeo. Tale attività, ripartita tra i vari Reparti ed Unità, riguarda non solo i Prodotti per i quali viene effettuato dal CRIVIB 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, anti-Polio Inattivato ed altri Vaccini Batterici, rilasciati da altri Laboratori Ufficiali per il Controllo dei Medicinali (OMCL). Per svolgere le attività sopra descritte, il Centro opera nell'ambito di un Sistema di Gestione 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*) ed Internazionali (OMS). Inoltre, gli Esperti del CRIVIB partecipano alle attività di Organismi Nazionali ed 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 e le Paralisi Flaccide Acute e le gastroenteriti da Rotavirus.

Il CRIVIB coordina, per quanto concerne il personale dell'Istituto, su mandato dell'AIFA lo svolgimento dell'attività ispettiva alle Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci e di Materie Prime (API) per il rispetto delle norme di Buona Pratica di Fabbricazione (GMP).

Il CRIVIB è organizzato in tre Reparti, una Unità Scientifica (suddivisa in tre Sezioni) alle dirette dipendenze del Direttore del Centro, ed 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 Prodotti Biologici svolge attività di ricerca in collaborazione con il Centro Nazionale Sangue relativo alla qualità delle tecniche sierologiche e di amplificazione genomica per prodotti ad uso trasfusionale.

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. Per quanto riguarda il Reparto Vaccini Batterici è stato sviluppato un progetto relativo alla sorveglianza della difterite a livello internazionale.

Il Reparto Vaccini Virali, infine, ha il compito di valutare la qualità e la sicurezza dei Vaccini anti-Polio 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 Paralisi Flaccida Acuta (PFA). Reparto Vaccini Virali ha svolto numerosi progetti di ricerca relativi alla attività sui Rotavirus, ed ha inoltre messo a punto metodi per la determinazione *in vitro* del contenuto di antigeni virali in preparazioni vaccinali quali vaccino antipapilloma e antipolio inattivato.

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. L'Unità per i 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. La Sezione Vaccini Influenza esegue attività di controlli analitici di Vaccini anti-Influenzali sia stagionali che pandemici. La Sezione Vaccini Epatite, si occupa della valutazione dei Vaccini per l'Epatite A e B. Tutti i Reparti e le Unità menzionate svolgono anche qualificata attività di ricerca nell'ambito della loro Missione. Parallelamente, l'Unità Vaccini Epatite ha ultimato la messa a punto di nuovi metodi per la determinazione della potenza del Vaccino per Epatite A. Infine, l'attività della Unità di Assicurazione della Qualità riguarda la definizione e il mantenimento del Sistema di Gestione della Qualità (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 2016

In attesa della effettiva riorganizzazione con la quale verranno unificate le Attività di Controllo e di Valutazione, dei Farmaci che vengono al Controllo in ISS, in un'unica Struttura (Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci, identificato come Laboratorio Ufficiale per il Controllo dei Medicinali Italiano - *Official Medicine Control Laboratory - OMCL*, nell'ambito dell' *OMCL Network* dell'Unione Europea, coordinato dall'*European Directorate for the Quality of Medicine and Healthcare EDQM* di Strasburgo), il CRIVIB, nel corso del 2016 il CRIVIB ha svolto 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 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* sempre per la valutazione della parte di Qualità nell'ambito delle sperimentazioni cliniche. È continuata l'attività di valutazione sui medicinali omeopatici a seguito di presentazione del dossier di primo rinnovo per la parte relativa alla sicurezza virale e alla Non-Clinica. Sono stati, inoltre, espletati dal CRIVIB insieme agli Esperti del Dipartimento di EOMM Pareri 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 Controlli su 700 lotti nell'ambito dei Servizi dell'ISS a Terzi (Ditte Produttrici) di Batch Release di Emoderivati, Plasma Pool e Vaccini Batterici e Virali e 40 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) e altri controlli analitici per Farmacovigilanza. Sono state eseguite 119 Ispezioni (più due internazionali) effettuate 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. 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. Importante è stata la partecipazione dei nostri Esperti a Commissioni Internazionali e Nazionali. Il CRIVIB, insieme al Settore Biologico e Animale, è stato oggetto di un Audit da parte del WHO e dell'EDQM a marzo e aprile ed entrambi si sono conclusi con esito positivo dopo verifica della conformità alle norme e alle procedure comunitarie per i Controlli Analitici.

Centro Nazionale Malattie Rare

Il CNMR viene istituito mediante *Gazzetta Ufficiale* 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). Medicina narrativa.
- *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 2016

Reparto Test genetici

- Controllo Esterno dei Qualità dei test genetici (CEQ)

L'attività del *Controllo Esterno di Qualità dei Test Genetici* (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, con modifica del 9 aprile 2015 G.U. Serie generale n. 82; la partecipazione, a pagamento, 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 2016, si è svolto il XII turno di CEQ.

Nel 2016 hanno partecipato e inviato i dati 110 laboratori di cui 5 nuovi, 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 76 laboratori agli schemi di genetica molecolare e 77 laboratori agli schemi di citogenetica.

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

- *Gennaio-Marzo 2016*: Invio dei risultati del CEQ 2015 ai laboratori; preparazione ed elaborazione dati CEQ 2015 per il Convegno tenutosi presso l'ISS il 15.04.16; revisione dei criteri di valutazione, dei criteri di esclusione e del manuale d'uso della piattaforma informatica del CEQ.
- *Aprile-Giugno 2016*: registrazione laboratori partecipanti al XII turno di Controllo Esterno di Qualità dei test genetici

- *Maggio-Dicembre 2016*: aggiornamento e integrazione dati della piattaforma informatica per la gestione sia delle registrazioni on-line al CEQ che dei dati inseriti dai laboratori per la valutazione. Ciò al fine di limitare sempre più l'uso di carta e velocizzare i tempi di gestione ed elaborazione dei dati.

- *Giugno 2016*: apertura degli schemi e invio dei campioni ai laboratori partecipanti agli schemi di genetica molecolare; in particolare sono state inviate 392 aliquote di DNA genomico, controllate e validate, a 76 laboratori.

- *Luglio-Settembre 2016*: chiusura scaglionata degli schemi con controllo dei dati prima dell'apertura delle valutazioni

- *Ottobre-Dicembre 2016*: 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, secondo i criteri di valutazione pubblicati sul sito del CNMR (<http://www.iss.it/tege/index.php?lang=1&id=153&tipo=4>) con riunioni di valutazione in sede.

- *Novembre-Dicembre 2016*: riunioni di valutazione ed elaborazione dei risultati del XII turno di Controllo Esterno di Qualità da inviare ai laboratori.

- Controllo Esterno di Qualità del Test del sudore (Gazzetta Ufficiale Serie generale n. 82, 9 aprile 2015).

Il principale obiettivo di questo programma di CEQ è assicurare e standardizzare la qualità nell'esecuzione e nell'interpretazione del risultato del test del sudore, principale metodo di diagnosi per la fibrosi cistica. La partecipazione, a pagamento, è aperta sia a laboratori pubblici che privati. Nel corso del 2016 al CEQ test del sudore hanno partecipato 15 laboratori pubblici afferenti ad altrettanti Centri di Riferimento per la fibrosi cistica in Italia. I risultati relativi all'anno precedente sono stati oggetto di una pubblicazione al momento al referaggio su Annali dell'Istituto Superiore di Sanità (ID submission: 530). Inoltre, i principali risultati e le criticità del progetto sono state discusse con tutti i partecipanti nel corso di incontri ad hoc in occasione del XII Meeting della Società Italiana Fibrosi Cistica (Milano, 2016) e del Convegno annuale sui Controlli esterni di qualità organizzato presso l'Istituto Superiore di sanità (Aprile, 2016).

- Programma controllo esterno di qualità in genetica molecolare oncologica.

Nel 2015, è stato concluso il 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'aprile 2015, è stato ufficializzato il programma in Genetica Molecolare Oncologica essendo stato inserito nel tariffario conto terzi dell'ISS con la tariffa 42.3. (G.U. Serie Generale n.82 del 09/04/2015)

Qui di seguito in dettaglio le attività svolte durante l'anno 2016:

- *Gennaio 2016*: chiusura degli schemi per l'inserimento dei dati da parte dei laboratori.

- *Febbraio 2016*: Apertura delle valutazioni dei risultati.

- *Marzo 2016*: valutazione dei risultati in call conference.

- *Aprile 2016*: presentazione dei dati preliminari al Convegno test genetici del 15.04.16.

- *Aprile-Giugno*: discussione ed elaborazione delle 46 schede da inviare ai laboratori partecipanti al CEQ con i risultati del CEQ e 46 schede con i risultati degli esercizi svolti dai laboratori.

- *Luglio 2016*: Invio dei risultati ai laboratori partecipanti.

- *Ottobre 2016*: Riunioni in call conference per discutere l'avvio del secondo turno e per la nomina di un nuovo valutatore.

- *Novembre-Dicembre 2015*: Avvio delle iscrizioni per il secondo turno di CEQ in Genetica Molecolare Oncologica e avvio del CEQ.

- 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) (valutatrice Dott.ssa Giovanna Florida).

– Partecipazione attività Network GENISAP per il progetto CCM 2014 – Azione Centrale – *Definizione e promozione di programmi per il sostegno all’attuazione del Piano di Intesa del 13/03/13 recante Linee di indirizzo su “La Genomica in Sanità Pubblica”*.

In particolare il contributo è finalizzato all’implementazione dei seguenti obiettivi:

OBIETTIVO SPECIFICO 1 “Definire un sistema di criteri di qualità per la standardizzazione di requisiti di qualificazione per la rete di laboratori di riferimento che erogano test genetici (Azione 2.4 del piano d’Intesa)”.

OBIETTIVO SPECIFICO 3 “Identificare strumenti di valutazione delle tecnologie genomiche per la prescrizione appropriata di test genetici (Azione 3.2 del piano d’Intesa) con l’obiettivo di definire le metodologie di riferimento per la valutazione dei test.

Gennaio 2016: sono stati redatti i documenti finali del progetto.

– Eventi formativi

Convegno annuale sui controlli esterni di qualità “Controllo Esterno di Qualità dei test genetici e Controllo Esterno di qualità del test del sudore per Fibrosi Cistica - Risultati 2015”, ISS, 15.04.16.

– Attività di formazione

- Maggio 2016: Docenza relativa alle maggiori problematiche rilevate nel CEQ di Fibrosi Cistica, con riferimento anche agli aspetti europei dei CEQ nel corso di formazione: Geni e Test genetici: dal laboratorio alle applicazioni cliniche – Il modulo: malattie correlate al gene CFTR. Approcci diagnostici nella fibrosi cistica (12-13 maggio 2016) Organizzato da Scuola medica ospedaliera di Roma (docenti Dott.ssa Federica Censi; Dott.ssa Maria Chiara de Stefano)

- Giugno 2016: Docenza relativa alle maggiori problematiche rilevate nel CEQ, con riferimento all’utilità nella pratica clinica nel corso di formazione: Geni e Test genetici: dal laboratorio alle applicazioni cliniche IV modulo: Affidabilità analitica, validità e utilità clinica nei test genetici di vecchia e nuova generazione. Il calcolo del rischio e la gestione del paziente. Indicatori, CQI e VEQ (23-24 giugno 2016) Organizzato da Scuola medica ospedaliera di Roma (docenti Dott.ssa Federica Censi; Dott.ssa Maria Chiara de Stefano)

– Partecipazione a corsi e convegni

- Salvatore M, Ferrari G, *Test del sudore. Programma CEQ: risultati dei primi 2 anni*, in XII Meeting Nazionale della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica, Milano, 6-7.05.16.

- Censi F, Tosto F, de Stefano MC, Florida G, Salvatore M, Taruscio D, *Il Controllo Esterno di Qualità dei Test Genetici in Italia nel 2015: risultati generali*, in Convegno “Controllo Esterno di Qualità dei test genetici e Controllo Esterno di qualità del test del sudore per Fibrosi Cistica - Risultati 2015”, ISS, 15.04.16.

- Salvatore M, et Al, *Il Controllo Esterno di Qualità del Test del Sudore: dal progetto pilota al primo turno ufficiale*, in Convegno “Controllo Esterno di Qualità dei test genetici e Controllo Esterno di qualità del test del sudore per Fibrosi Cistica - Risultati 2015”, ISS, 15.04.16.

Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici

– Attività di ricerca

L’attività di ricerca svolta nel corso del 2016 nel Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici del Centro Nazionale Malattie Rare si è concentrata sull’individuazione di biomarcatori per alcune malattie rare e sulla 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 avvalgono 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. Tuttavia, infatti, circa il 30% delle malattie rare manca di una diagnosi certa.

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. In particolare, sono proseguiti gli 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. È attualmente in corso una collaborazione con colleghi del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze (Dr Macioce) e del Dipartimento di Ematologia e Oncologia Sperimentale (Dr Labbaye) sul ruolo di una proteina del complesso, la distrobrevina, nel differenziamento neuronale alla luce di un possibile coinvolgimento di microRNA e ipossia.

I risultati ottenuti sono stati oggetto di una pubblicazione su PLoSOne (PLoSOne, 2016 May 25; 11(5): e0156325. doi:10.1371/journal.pone.0156325. eCollection 2016). Nel corso del 2016 è proseguita, inoltre, la collaborazione con colleghi del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze (Dr Ambrosini) sulla leucoencefalopatiamegalencefalica con cisti subcorticali (MLC), allo scopo di utilizzare la tecnologia Crispr/Cas9 per correggere, in cellule iPSC derivate da fibroblasti di pazienti, mutazioni causa della patologia. È inoltre proseguita la collaborazione con colleghi del Dipartimento AMPP (Dr Filomena Mazzei) 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

Personale del reparto (Dr M. Salvatore) ha partecipato alle attività di gestione e coordinamento del Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC). Nel corso del 2016 è stato rinnovato l'accordo fra tutti i direttori dei Centri FC e l'Istituto Superiore di Sanità (04.10.16) che ha, tra le principali caratteristiche, l'inserimento nel comitato scientifico della Lega Italiana Fibrosi Cistica (LIFC) e della Società Italiana Fibrosi Cistica (SIFC) nonché la definizione di uno specifico Comitato Tecnico dedicato appositamente alla conduzione tecnica del registro. Le attività svolte nel 2016 hanno portato alla pubblicazione del rapporto dati dell'anno 2010 (Registro Italiano Fibrosi Cistica: Rapporto 2010. EpidemiolPrev2016; 40(2) Suppl 2: 1-48). È stato organizzato uno specifico controllo di qualità per verificare la correttezza dei dati inseriti dai 29 centri Regionali fibrosi cistica. Il Reparto ha inoltre partecipato alle attività del Board del Registro Europeo Fibrosi Cistica partecipando e a specifici incontri organizzati dalla Società Italiana Fibrosi Cistica. Il Comitato Scientifico e Tecnico hanno inoltre scelto il nuovo software (GLGNet) che sarà impiegato per la raccolta dei dati dai centri FC a partire dal 2018. Il software sarà adottato nell'ambito del progetto RegistRare del CNMR. Sono stati raccolti i dati relativi agli anni 2011-14, elaborati e presentati al XII congresso della società italiana FC (Salerno, 2016), e in corso di pubblicazione. I dati e le principali caratteristiche del RIFC sono stati rappresentati in occasione di diversi congressi, workshop e corsi (cfr. paragrafo seguente "Corsi e Convegni").

– Corsi e convegni

- "Riunioni Gruppi Professionali, di Lavoro e delle Commissioni. Registro Italiano Fibrosi Cistica", in XII Meeting Nazionale della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica, Milano, 6-7.05.16.

- "Plenaria. Lo Strumento Registro" in XII Meeting Nazionale della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica, Milano, 6-7.05.16.

- RIFC: *presentazione dati 2011-14* in sessione “Registri e Linee Guida”, XII Congresso Nazionale della Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica. Salerno, 9-12.11.16.
- Salvatore M, *Registri di patologia: Registro Italiano Fibrosi Cistica*, in Convegno “La Sorveglianza delle Malattie Rare in Italia”, ISS, Roma, 12.04.16;
- Floridia G, *Supporto alla ricerca ed alle cure: malattie non diagnosticate e ricerca traslazionale*, in Convegno “La Sorveglianza delle Malattie Rare in Italia”, ISS, Roma, 12.04.16;
- Salvatore M, Torrieri P. (con Crimi M), *Experiences with building and managing a registry* INTERACTIVE SESSION #5 in “4th International Summer School on Rare Disease and Orphan Drug Registries”, organizzata da ISS (CNMR in collaborazione con URE), ISS, Roma, 26-28.09.16;
- Salvatore M. (con Puppo Fornaro G.), *Esperienze di collaborazione: Ricerca (Registro Italiano Fibrosi Cistica)*, in Convegno “Centro Nazionale Malattie Rare e Associazioni dei pazienti: insieme per CollaboRARE”, organizzato dal CNMR con UNIAMO-Federazione Italiana Malattie Rare Onlus e Associazione Malattia Rara Sclerodermia e altre malattie rare "Elisabetta GIUFFRÈ"- As.Ma.Ra. Onlus, nell'ambito del SANIT-Forum Internazionale della Salute, Roma, 20.11.16.

– Progetto bilaterale Italia-USA: Le Malattie Rare Senza Diagnosi

Dal 2016 il CNMR coordina, in collaborazione con l'NIH americano, un progetto supportato dal Ministero Affari Esteri, finalizzato alla raccolta di informazioni e di campioni biologici relativi a pazienti con malattie rare senza diagnosi a livello globale. Nel corso del primo anno di progetto (2016), personale del Reparto (Dr. M. Salvatore) ha partecipato alla attività di raccolta dei dati sui pazienti attraverso la collaborazione con i centri Italiani partecipanti e il Partner USA .

I risultati sono rendicontati nella sezione "Progetti speciali".

– Attività istituzionale

Nell'ambito dei compiti istituzionali, nel corso del 2016 il personale del Reparto:

- ha risposto ad interrogazioni/mozioni parlamentari: N. 5-07313 On. Boldrini: fibromialgia (Dr. M. Ceccarini); N. 5-08809 On. Mantero: fibromialgia (Dr. M. Ceccarini);
 - ha elaborato la valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'art. 31, comma 3, e art. 33, comma 2 del D. Lgs. n. 26/2014 per l'autorizzazione preventiva dal parte del Ministero della Salute a progetti di ricerca che prevedono l'utilizzo di animali da laboratorio (Prot.2391/SSA/2015, Codice DB064.0) (Dr. M. Ceccarini).
 - ha partecipato in attività di tipo normativo in qualità di rappresentante Italiano al Comitato per i Farmaci Orfani (COMP) presso l'EMA (Dr. A. Magrelli) (EMA/OD/207/15; EMA/OD/230/15; EMA/OD/243/15; EMA/OD/255/15; EMA/OD/246/15; EMA/OD/002/16; EMA/OD/024/16; EMA/OD/208/15; EMA/OD/047/16; EMA/OD/020/16; EMA/OD/037/16; EMA/OD/028/16; EMA/OD/125/16; EMA/OD/096/16; EMA/OD/102/16; EMA/OD/092/16; EMA/OD/093/16; EMA/OD/202/15; EMA/OD/133/16; EMA/OD/142/16; EMA/OD/154/16; EMA/OD/161/16; EMA/OD/165/16; EMA/OD/186/16; EMA/OD/188/16;
 - in qualità di Membro dello Scientific Advice Working Party (Dr A. Magrelli), è stato Coordinatore di procedure di valutazione per assistenza al protocollo di Farmaci per procedure centralizzate;
 - in qualità di esperto per l'Agenzia Italiana del Farmaco [AIFA] (Dr. Magrelli) è stato coinvolto nella valutazione di studi clinici (EudraCT 2013-000051-40; EudraCT 2014-003876-22; VHP934 - givinostat Duchenne; VHP906 - 2016-000602-10; EudraCT 2013-003405-26; EudraCT 2012-0002773-64; EudraCT: 2015-003755-21; EudraCT: 2015-003713-23; EudraCT 2016-000917-59).
- Partecipazione a convegni con presentazione orale:

- Magrelli A, Primo Incontro Pubblico Osservatorio Farmaci Orfani - Sala degli Atti Parlamentari del Senato della Repubblica - Roma, 16 Novembre 2016.
- Magrelli A, *La normativa UE sui farmaci orfani: nuovi indirizzi, rischi e opportunità*, nel Convegno “II Orphan Drug Day - La legislazione europea sui farmaci orfani: 15 anni di successi, quale futuro?”, Roma, 20.09.16.
- Taruscio D, partecipante alla *Tavola rotonda: Come si può replicare il successo nei prossimi 15 anni?*, nel Convegno “II Orphan Drug Day - La legislazione europea sui farmaci orfani: 15 anni di successi, quale futuro?”, Roma, 20.09.16.
- Magrelli A, partecipante al *Tavolo Pilota-Farmaci Orfani*, nella sessione “Essere squadra sulle frontiere della ricerca e delle scelte. playdecide per un early dialogue di sistema - Sessione solo su invito”, nell’evento “Playdecide per un early dialogue di sistema”, organizzato da UNIAMO-Federazione Italiana Malattie Rare, Montecitorio, Roma, 26.07.16;
- Magrelli A, *Farmaci orfani e terapie innovative, verso una cura delle malattie rare: costi, numeri e difficoltà* in Corso “Comunicare le Malattie Rare. Aspetti scientifici e aspetti comunicativi”, organizzato da Federazione Nazionale Stampa Italiana in collaborazione con Ufficio Stampa ISS, ISS, Roma, 21.06.16;
- Partecipazione a convegni con presentazione poster:
 - Andrea Ecker, Franca Ligas, Segundo Mariz, Frauke Naumann-Winter, Karl-Heinz Huemer, Armando Magrelli, Pippo Capovilla, Koen Norga, Bruno Sepodes. *Experience from the Committee for Orphan Medicinal Products and the Paediatric Development Committee regarding medical condition(s) targeted by medicinal products in the context of Orphan Designation and Paediatric Investigational Plan*, in “ECRD 2016: The European Conference on Rare Diseases & Orphan Products”, organizzato da EURORDIS, Edimburgo (Gran Bretagna), 26-28.05.16;
 - Maria E. Sheean, Giuseppe Capovilla, Dinah Duarte, Andreas Farkas, Mathias Hofer, Michel Hoffmann, Julian Isla, Armando Magrelli, Segundo Mariz, Ana Mingorance, Benedetta Polsinelli, Mario Ricciardi, Evyenia Shaili, Violeta Stoyanova-Beninska, Josep Torrent-Farnell, Stelios Tsigkos, Bruno Sepodes. *Case Study: Complex Regional Pain Syndrome*, in “ECRD 2016: The European Conference on Rare Diseases & Orphan Products”, organizzato da EURORDIS, Edimburgo (Gran Bretagna), 26-28.05.16;
 - Maria E. Sheean, Giuseppe Capovilla, Dinah Duarte, Andreas Farkas, Mathias Hofer, Michel Hoffmann, Julian Isla, Armando Magrelli, Segundo Mariz, Ana Mingorance, Benedetta Polsinelli, Mario Ricciardi, Evyenia Shaili, Violeta Stoyanova-Beninska, Josep Torrent-Farnell, Stelios Tsigkos, Bruno Sepodes. *Revisiting Pre-Clinical Models used to Support Orphan Drug Designations in Rare Neurological Condition.*, in “ECRD 2016: The European Conference on Rare Diseases & Orphan Products”, organizzato da EURORDIS, Edimburgo (Gran Bretagna), 26-28.05.16;
 - Maria Teresa Quaranta, Isabella Spinello, Rosa Paolillo, Gianfranco Macchia, Alessandra Boe, Marina Ceccarini, Catherine Labbaye, Pompeo Macioce. *miR-143/ β -DB/synapsin I, new players in early stages of neural differentiation*. XIV Congresso della Federazione Italiana Scienze della Vita (FISV), Università "Sapienza", Roma, 20-23.09.16.

Reperto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione

– Prevenzione primaria delle Malformazioni Congenite.

Il CNMR nel 2016 ha proseguito le attività 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”) partecipando con i propri ricercatori a incontri, convegni, workshop e gruppi di lavoro nazionali.

In particolare, per ciò che riguarda gli eventi congressuali si fa riferimento al Convegno: "Prevenzione primaria e secondaria delle Malattie Rare: stato dell'arte e prospettive future - ISS,

11/04/2016". Il Convegno, rivolto alla comunità scientifica e agli operatori sanitari, aveva l'obiettivo di promuovere e sostenere azioni per la prevenzione primaria delle Malformazioni Congenite (MC) e più in generale degli esiti avversi della riproduzione.

Oltre a ciò sono stati affrontati tramite workshop e gruppi di lavoro, argomenti importanti per quanto concerne le attività di prevenzione primaria delle Malformazioni Congenite, come la sicurezza alimentare in gravidanza (in collaborazione con SANS - Dipartimento sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria), e la sorveglianza delle MC (in collaborazione con i responsabili di alcuni Registri Regionali Malformazioni Congenite e EUROCAT).

La tematica del rischio malformativo determinato da Zika virus è stata affrontata in collaborazione con il Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione - Ufficio II e Ufficio V). In particolare, riguardo questa attività è stato realizzato il gruppo di lavoro multidisciplinare "Gruppo di lavoro nazionale Virus Zika e Microcefalia congenita". Questo gruppo ha svolto la propria attività a mezzo di una serie di call conference e di incontri scaturiti in un Workshop tenutosi presso l'ISS, il 14 settembre 2016 "Definizione del protocollo operativo per il controllo e monitoraggio delle infezioni da Zika virus in gravidanza, microcefalia e altri outcome riproduttivi connessi". Questa attività sta proseguendo nel corso del 2017.

Il CNMR ha organizzato sui temi della prevenzione primaria un Convegno al "Sanit 2016", dal titolo "Centro nazionale Malattie Rare e associazioni dei pazienti Insieme per collaborare", 20.11.16. La manifestazione ha ricevuto la medaglia del Presidente della Repubblica.

Inoltre, le attività sulla prevenzione primaria di malformazioni congenite sono state implementate dal CNMR attraverso il Corso rivolto ai giornalisti "Comunicare le malattie rare" organizzato dalla Federazione Stampa Italiana e Ufficio Stampa ISS, 21 giugno 2016, dedicato a Francesco Marabotto.

Il CNMR ha partecipato agli Incontri di salute per i ricercatori, in collaborazione con la Presidenza dell'ISS "La nostra ricerca per la salute della donna" (ISS, 22.04.16) con la relazione "Acido folico per la prevenzione dei difetti congeniti".

Con riferimento alla sorveglianza epidemiologica delle malformazioni congenite il CNMR ha proseguito e aggiornato le attività connesse al lavoro statistico incluso nel Programma Statistico Nazionale (PSN) del Sistema Statistico Nazionale (SISTAN) 2014-2016 con il lavoro "Statistiche da fonti amministrative organizzate - Integrazione delle fonti di dati per la stima e le analisi delle Malformazioni Congenite (MC)".

– *Prevenzione secondaria di malattie rare*

Con riferimento allo Screening Neonatale esteso il CNMR ha collaborato alla definizione degli atti normativi emanati nel 2016, in particolare Legge n. 167, 19 agosto 2016 e DM del 13 ottobre 2016. Viene definito il Coordinatore nel Direttore Generale dell'ISS, Angelo Del Favero. Nel Gruppo di Coordinamento Nazionale, le cui funzioni sono definite dagli atti normativi sopra riportati, è presente Domenica Taruscio, Direttore del CNMR.

In collaborazione con PRE - Servizio relazioni esterne e centro rapporti internazionali il CNMR ha lavorato alla messa a punto della seconda edizione del Corso FAD "Screening neonatale esteso per la prevenzione di malattie metaboliche congenite (malattie rare)". Anche le attività di sorveglianza epidemiologica dello Screening neonatale, svolte dal CNMR, sono incluse nel Programma Statistico Nazionale (PSN) del Sistema Statistico Nazionale (SISTAN) 2014-2016 con il lavoro "Monitoraggio e controllo dei programmi di Screening neonatale esteso di Malattie Rare: PKU e patologie incluse nei programmi di Screening neonatale esteso e facoltativo".

– *Linee guida*

Nel corso del 2016, il CNMR ha svolto una intensa attività internazionale nell'ambito delle linee guida per le malattie rare. In particolare è stato realizzato l'ultimo anno dell'attività di

coordinamento del progetto “RARE-Bestpractices – Platform for sharing best practices for the management of rare diseases”, progetto quadriennale finanziato nell’ambito del Settimo Programma Quadro dell’Unione Europea.

Tra le attività svolte nell’ambito del progetto RARE-Bestpractices il CNMR ha organizzato la RARE-Bestpractices Conference tenutasi a Roma il 24 novembre 2016.

Il personale del CNMR nel 2016 ha partecipato in qualità di relatore sul tema delle linee guida a diverse conferenze, workshop e corsi internazionali tra cui: EURORDIS Membership Meeting tenutosi ad Edinburgo il 26 Maggio 2016, il RARE-Bestpractices workshop tenutosi presso il “French National Institute of Health and Medical Research” a Parigi il 25 Ottobre 2016 e i corsi internazionali organizzati dall’associazione per la ricerca sull’efficacia dell’assistenza sanitaria, Centro Cochrane Italiano, il "Course for health care guidelines developers on treatment of rare diseases", tenutosi presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano, 10-12.02.16, e il "Course for health care guidelines developers on diagnosis of rare diseases", tenutosi all'università di Modena e Reggio Emilia, 6-7.06.16.

– 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’attività è descritta nella relativa sezione in Progetti Speciali*].

– Valutazione della Qualità dei Registri di patologia

Obiettivo di questo lavoro è la stesura documenti, manuali, raccomandazione e procedure per la valutazione della qualità dei registri di patologia. Per il raggiungimento dell’obiettivo, è stato creato un gruppo di lavoro internazionale composto da esperti nel disegno ed implementazione di registri di patologia, includendo anche una rappresentanza dell’Associazione dei pazienti.

Durante 2016, il gruppo di esperti ha elaborato una Check-List for Quality Assessment of Rare Diseases Registry che è stato presentato all’Workshop: EndoERN Registries & ICT Workshop - 15th December 2016 Glasgow.

– Accordo di Collaborazione tra ISS e Assessorato regionale della Salute – Dipartimento Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico della Regione Sicilia, relativo al progetto: Rafforzamento ed Integrazione del Registro Malattie Rare e della Sorveglianza Delle Malformazioni.

Durante l’anno 2016 è stata elaborata la Relazione tecnica scientifica sullo stato di avanzamento ed il rendiconto dei primi 12 mesi di attività di questo progetto.

– Studio di fattibilità e supporto all’implementazione dei registri di patologia rara nell’Area Mediterranea.

Il 23.10.16, in collaborazione con l’Ufficio Relazioni Esterne ISS, è stata realizzata una “Study Visit” presso l’istituto di Sanità Pubblica Albanese (IPH). L’incontro è stato svolto nell’ambito del KEP Project (Ref. No. 1206.007-15) “Development of a training program on Management of Disaster Prevention, Preparedness and Rapid Response”, coordinato dall’URE. All’incontro, al quale hanno partecipato Direttore Generale dell’IPH albanese, sono state presentate le attività del CNMR. I partner albanesi hanno espresso un interesse particolare sul tema dei registri di patologia. Sono state raccolte tutte le informazioni necessarie per l’impostazione di uno studio di fattibilità e dell’implementazione di un registro di malattie rare in Albania.

– Attività di expertise

- Partecipazione alle riunioni tecniche del Progetto CCM “Creazione e sviluppo del Network Italiano a supporto del progetto BRIDGE- Health finalizzato a dare strutturazione e sostenibilità

nelle attività europee nel campo della Health Information”, coordinato dal Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Dismetaboliche e dell’Invecchiamento dell’ISS.

- Partecipazioni alle riunioni tecniche della Consensus Conference la Presa in Carico delle Malattie Rare e Ultrarare ad Accumulo Lisosomiale, coordinato dal SDA Bocconi School of Management.

- RD-Connect

RD-Connect (www.rd-connect.eu) è un progetto di 6 anni coordinato dall’Università di Newcastle e finanziato nell’ambito del VII Programma Quadro come parte dell’impegno dell’UE verso l’International Rare Diseases Research Consortium (IRDiRC).

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

Al suo quarto anno di attività, il progetto RD-Connect, il cui meeting annuale si è tenuto a Barcellona (9-11.03.16) ha raggiunto i seguenti obiettivi:

- aggiornamento e popolamento del catalogo online di registri e biobanche rilevanti per le malattie rare; il catalogo online di RD-Connect, è attualmente popolato da diversi registri (N=170) con il numero dei casi registrati disponibile per la comunità dei ricercatori. Inoltre è stata fatta una mappatura dei registri in linea con le Reti di riferimento Europee per le malattie rare;

- ontologie per la standardizzazione della descrizione fenotipica nei registri;

- linked data; identificativi unici per i pazienti; application program interface;

- (API) comuni, glossario di termini rilevanti; Procedure Operative Standard;

- (SOP) per la raccolta, l’archiviazione, il recupero e la qualità dei dati dei registri e per rendere i dati interoperabili alla fonte.

Per il raggiungimento di questi obiettivi, nel 2016, sono stati organizzati i seguenti eventi e partecipato con poster e presentazioni ai seguenti congressi, workshops e corsi:

- RD-Connect Annual Meeting (Barcellona, ES, 9-11.03.16.): sono stati co-organizzati i workshop:

- “Including biobanks and registries in the RD-Connect platform”: (i) How registries can participate in the RD-Connect Platform (ii) Registries in the ID-Card;

- “Linked data – Integrating data from registries and biobanks”: (i) Interoperability Demo Scenario “RD-Connect Demonstrator”;

- European Human Genetics Conference (ESHG 2015, Barcellona, ES, 21-24.05.16) è stato presentato il poster “RD-Connect workshop for patient registries in Rome: “A Bring Your Own Data for beginners on data linkage and ontologies”;

- Next generation registries: going FAIR, going Gold, Roma, ISS; Roma, 27-29.07.16, co-organizzato dal CNMR, RD-Connect, Università di Leiden e ELIXIR-NL;

- 4th International Summer School on Rare Diseases and Orphan Drug Registries, organizzato dal CNMR in collaborazione con ufficio relazioni esterne (ISS, Roma, 26-28.09.16);

- RD-Connect Bring Your Own Data workshop: to link rare disease registries, co-organizzato dal CNMR, RD-Connect ed ELIXIR-NL (ISS, Roma, 29-30.09.16);

- Semantic Web Application and Tools 4 Life Science, SWAT4LS, 9th International SWAT4LS abstract accettato come comunicazione orale: Registries of domain-relevant semantic reference models help bootstrap interoperability in domains with fragmented data resources;

- Cancer Institute: "Antoni van Leeuwenhoek" hospital, Amsterdam (NL), 5-8.12.16;

- Semantic Web Application and Tools 4 Life Science, SWAT4LS, 9th International SWAT4L è stato presentato il poster e fatta una comunicazione orale: “The organisation of Bring Your Own Data (BYOD) workshops to make life science data linkable at the source;

- Cancer Institute: "Antoni van Leeuwenhoek" Hospital Amsterdam, Amsterdam (NL), 5-8.12.16.

– Realizzazione di studi Patient-reported outcomes (PROs).

Gli studi PROs sono studi orientati a quantificare outcome riferiti dal paziente: stima della Qualità di vita delle persone con malattie rare; stima dei costi socio-economici connessi alla malattia rara riferiti dal paziente; soddisfazione al trattamento dal punto di vista dei pazienti.

Attività:

- realizzazione di studi Patient-reported outcomes (PROs) nell'ambito del progetto europeo BURQOL (Social economic burden and health-related quality of life in patients with rare diseases in Europe, finanziato dalla DG Sanco della Commissione Europea;

- partecipazione alla Task Force "Outcome Measures for Rare Diseases Task Force (PCOMs)" di IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium). IRDiRC è nato ad aprile 2011 da un'iniziativa della Commissione Europea e dell'US National Institute of Health per sostenere la collaborazione internazionale per la ricerca sulle malattie rare. IRDiRC riunisce ricercatori e organizzazioni che investono nella ricerca sulle malattie rare con lo scopo di conseguire due obiettivi principali: rendere disponibili 200 nuove terapie per le malattie rare e sviluppare strumenti diagnostici per la maggior parte delle malattie rare entro la fine del 2020. Per il raggiungimento degli obiettivi sono state create 5 Task Force: Patient Relevant/Reported Outcome Measures; Small Population Clinical Trial; Matchmaker Exchange; Machine Readable Consent; Data Mining/Repurposing. Il CNMR è coinvolto attivamente nella Task Force "Patient Relevant/Reported Outcome Measures" (PCOM), nella realizzazione di documenti e raccomandazioni;

- stesura di un protocollo di studio sulla valutazione della Qualità della Vita correlata allo stato di salute dei pazienti affetti da sindrome del Cri di Chat e delle persone che li assistono, quantificando anche il carico sociale ed economico che la malattia comporta per le famiglie e per la società in Italia. Tale studio si realizzerà in collaborazione con CERGAS -Università Bocconi, Associazione Bambini Cri di Chat (associazione ABC), UOC Pediatria, Ospedale Sant'Andrea di Roma) e SOC Pediatria Ospedale Castelli, Verbania;

– *RD-ACTION (Data and Policies for Rare Diseases)*

La Joint Action "Rare Disease Action" (RD-ACTION), co-finanziata dalla Commissione Europea (EU Health Programme, 1/6/2015-31/5/2018), rappresenta il nuovo organo di supporto della Commissione Europea e coinvolge non solo tutti gli Stati membri, ma anche Norvegia, Islanda, Georgia, Armenia e Australia.

I principali obiettivi di questa azione europea, che seguono idealmente i lavori già iniziati dall'EJA, sono: contribuire all'implementazione delle raccomandazioni della Commissione Europea in ambito di malattie rare; supportare lo sviluppo di Orphanete la sua sostenibilità e aiutare gli Stati membri a introdurre l'Orphacodenei propri sistemi sanitari, per garantire riconoscibilità alle malattie rare; consolidare le buone pratiche.

Il CNMR, nello specifico, è co-coordinatore del Workpackage2 dedicato alla dissemination e leader del Task 2.5 "Sustainablehealthsystems for rare diseases", che ha l'obiettivo di supportare le autorità nazionali nel condividere risorse e strategie per la sostenibilità dei sistemi sanitari, con particolare riferimento alle malattie rare.

Nel 2016, sono state realizzati:

- review di letteratura scientifica "SustainableHealthSystems for Rare Diseases", con l'obiettivo di identificare i meccanismi che influenzano sostenibilità, equità e resilienza dei sistemi sanitari per le malattie rare;

- organizzazione del primo workshop del Task 2.5, con l'obiettivo di condividere i risultati della review, identificare le aree principali per la sostenibilità dei sistemi sanitari;

- identificazione e avvio attività di gruppi di lavoro specifici per aree tematiche (prevention, educational programs and training for professionals, patientempowerment, integrated care, financialsustainability, networks).

– Accordo di Collaborazione “ReMaRe – Orientare e fare REte nelle MALattieraRE”

L’Accordo biennale firmato tra ISS (CNMR) e Federsanità ANCI a ottobre 2016, si prefigge di promuovere la conoscenza, la comunicazione e l’interazione dei soggetti e dei percorsi della Rete Nazionale Malattie Rare, in un’ottica di integrazione di aspetti sanitari e sociali. Obiettivo dell’Accordo è realizzare un progetto (18 mesi) che metta a sistema quanto già attivo sul territorio italiano in tema di malattie rare e che fornisca strumenti di lavoro concreti per attivare modelli organizzativi in grado di dare risposte ai pazienti in tutte le Regioni, in linea con quanto definito all’interno del Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, avvalendosi di finanziamenti esterni (da reperire tramite bando di sponsorizzazione entro marzo 2017).

Il progetto intende coinvolgere, in un’ottica sistemica, molteplici soggetti (referenti regionali per le malattie rare, società scientifiche, associazioni di pazienti ed organizzazioni del terzo settore), in percorsi formativi destinati a personale di sportelli informativi di ASL e Comuni, pazienti con malattia rara e loro caregiver, medici di medicina generale e pediatri di libera scelta. Inoltre, prevede anche il monitoraggio di sistemi complessi, con la sperimentazione e la valutazione dell’intero progetto in almeno 10 ASL. Risultato atteso dell’intero progetto è una maggiore conoscenza, che, tramite la formazione e l’uso di specifici strumenti, possa promuovere e migliorare la collaborazione tra diversi soggetti del sistema socio-sanitario, con un conseguente vantaggio in termini economici, di tempo e di benessere per tutti coloro che sono coinvolti.

– Formazione

Da diversi anni, il CNMR progetta e sperimenta modelli di intervento formativo nell’ambito delle malattie rare, per professionisti dell’ambito sanitario, sociale ed educativo, pazienti e loro familiari, oltre a partecipare su invito a numerosi corsi e convegni organizzati da terzi, in ambito nazionale e internazionale. Tra le attività realizzate nel 2016, sono stati realizzati eventi formativi e divulgativi, trasversalmente a progetti e attività dei reparti del CNMR:

– Informazione

L’informazione sulle malattie rare ha progressivamente assunto un ruolo centrale nei programmi e azioni di salute pubblica europei e nazionali, non ultimo nel Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016 che raccomanda “il potenziamento e il sostegno alla massima diffusione delle fonti informative istituzionali attualmente disponibili (siti web, telefoni e punti informativi nazionali, regionali e locali), promuovendone l’utilizzo da parte di tutti i portatori d’interesse”. In linea con tali considerazioni e in tale direzione si muove da anni l’impegno del Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), che offre quotidianamente - a cittadini e professionisti - informazioni aggiornate attraverso differenti strumenti, quali attività editoriali, social network, sito web (www.iss.it/cnrmr) e Telefono Verde Malattie Rare (TMVR 800.89.69.49). Quest’ultimo, è stato istituito nel 2008 per offrire contenuti e strumenti che promuovano conoscenze, buone pratiche e processi di empowerment riguardanti le malattie rare attraverso un supporto personalizzato fornito da un’équipe multidisciplinare con diverse competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali. Il servizio - gratuito su tutto il territorio nazionale da telefoni fissi e cellulari - è attivo dal lunedì al venerdì (dalle ore 9:00 alle ore 13:00). Nel 2016, sono pervenute circa 2000 richieste di informazioni (su un totale di oltre 23.000 dal 10/3/2008 al 31/12/16).

Nel corso del 2016, l’équipe 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 e altre attività istituzionali;
- monitoraggio normativa e implementazione database dei presidi della rete nazionale malattie rare;
- monitoraggio e implementazione database associazioni di pazienti;
- implementazione della banca dati del “Servizio cerca contatti”;
- aggiornamento informazioni siti dedicati a presidi, associazioni di pazienti, medicina narrativa del portale web www.iss.it/cnmr;
- aggiornamento delle informazioni sugli account Twitter (@TVMR_CNMR) e Facebook (Telefono Verde Malattie Rare);
- attività di informazione (incluse richieste per i media) e formazione in corsi e convegni sul territorio nazionale, in collaborazione con enti, istituzioni e associazioni di pazienti.

A partire dal 3 marzo 2016, in occasione della “Giornata Mondiale dei Difetti Congeniti”, il TVMR ha avviato un servizio dedicato ai cittadini e in particolare alle giovani coppie che intendono avere un bambino di: - informazione sulle corrette prassi di assunzione preconcezionale dell'acido folico per ridurre il rischio di malformazioni congenite; - orientamento sulle altre principali tematiche della prevenzione primaria dei difetti congeniti.

Inoltre, il servizio - flessibile alle necessità emergenti collegate in qualche modo allo specifico ambito delle MR - si mette costantemente in rete con i principali enti di riferimento interni ed esterni all'ISS per far fronte alle richieste dei cittadini, in particolare (ad esempio nel 2016 per rilevare gli effetti teratogeni del virus Zyka).

Dal 2012 il TVMR è membro dell'European Network of Rare Diseases Helplines (ENRDH), promosso da EURORDIS per supportare e condividere esperienze e informazioni tra le helpline dei Paesi europei partecipanti.

Nei primi mesi del 2016, per rafforzare le collaborazioni fra servizi telefonici istituzionali, ottimizzare il flusso informativo e migliorare il supporto alle persone con malattia rara, ai professionisti e alla popolazione ingenerale, il TVMR ha promosso la costituzione della Rete Italiana Centri di Ascolto e informazione sulle MALattieraRE (R.I.C.A.Ma.Re). L'iniziativa prevede una adesione volontaria. Nel 2016 hanno confermato la loro adesione: il Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare - Friuli Venezia Giulia, il Centro Interregionale delle Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta, il Centro di Coordinamento Rete Regionale per le Malattie rare – Lombardia, il Centro Ascolto Malattie Rare – Toscana, il Centro di Coordinamento Regionale Malattie Rare – Campania, il Coordinamento Regionale Malattie Rare – Sardegna, il Coordinamento Regionale Malattie Rare – Puglia e lo Sportello Informativo e di Accoglienza per le Malattie Rare - Sicilia. La Rete è nata dal bisogno di superare la frammentazione delle informazioni e di condividere conoscenze e competenze. Per perseguire i propri obiettivi, si pianificano momenti di incontro mensili, programmazione e discussione attraverso videoconferenze. Nel mese di novembre 2016, il TVMR ha organizzato a Roma anche un workshop operativo in aula con tutti partner presso l'ISS, per: a) definire e condividere gli strumenti per migliorare e uniformare l'informazione ai cittadini; b) ideare e condividere percorsi formativi e modelli operativi e qualitativi per operatori di servizi informativi, ASL/ASP e distretti.

Sito web dedicato alle malattie rare e farmaci orfani. Il sito web e i sottositi in esso contenuti, fornisce informazioni costantemente aggiornate su: malattie rare; farmaci orfani; rete nazionale dei presidi/centri per la diagnosi e cura; Associazioni di pazienti; malformazioni congenite e prevenzione primaria di alcune di esse; linee guida per la gestione clinica dei pazienti; test genetici; medicina narrativa.

– Eventi

Sono stati organizzati eventi di informazione/sensibilizzazione, in particolare: a) il convegno "La voce del paziente. Unitevi a noi per far sentire la voce delle malattie rare" (29.02.16, ISS) organizzato, in occasione della IX Giornata Mondiale delle Malattie Rare con UNIAMO - Federazione italiana malattie rare; b) lo spettacolo teatrale "Rari per caso" (19.03.16, Auditorium dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma). Inoltre, nell'estate 2016 si è intrapresa l'organizzazione dell'evento "Rari, mai invisibili" in occasione della X Giornata delle malattie rare, previsto per il 20 febbraio 2017 presso Spazio Nove, Roma.

– Ricerca sperimentale

La ricerca sperimentale del Reparto 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 di Ricerca Finalizzata 2013: Calcitonin oligomers as a model to study the amyloid neurotoxicity: the focal role played by lipid rafts in the prevention and cure;

- Progetto ASI (Bando per Ricerche di Biomedicina e Biotecnologie in Ambito Spaziale DC-DTE-2011-033): Studio multidisciplinare degli effetti della microgravità sulle cellule ossee (S.M.E.M.C.O);

- Consolidate the Foundations 2015 dal titolo "Consolidate" the Vitamin D "Foundations" of the Bone-Muscle Crosstalk in Elderly .

– Progetto Ricerca Triennale ISS:

- Studi funzionali della proteina mutante SHOC2S2G responsabile della sindrome Noonan-simile con capelli caduchi in fase anagen: alterazioni della localizzazione e dell'attivazione delle small GTP-bindingproteins ;

- Nuove mutazioni di small GTP-bindingproteins causano sindromi rare ad ampio spettro fenotipico

– Progetto scientifico per un Database Nazionale per l'Emoglobinuria Parossistica Notturna: analisi dei dati raccolti. Sono stati definiti gli obiettivi e un piano di analisi statistiche adeguati al fine di procedere ad una pubblicazione. Elaborazioni statistiche, per lo più di natura descrittiva, finalizzate a un reportistica di base concernenti le principali caratteristiche cliniche dei pazienti collezionati nel Registro EPN.

– Ricerca Finalizzata anno 2011-2012. Progetti di Rete: Sviluppo di approcci diagnostici e terapeutici innovativi per le immunodeficienze primitive.

Il CNMR ha predisposto lo sviluppo del database che costituirà un valido strumento per la raccolta delle informazioni relative alle immunodeficienze primitive dai singoli centri aderenti al progetto.

Il link per la versione Beta Database per i test sarà inserito online a fine marzo e per procedere con i test preliminari sul funzionamento e le progressive modifiche nei contenuti, volte ad ottimizzare il sistema in vista dell'utilizzo da parte degli utenti.

– *E-rare3*: "ERA-NET rare disease research implementing IRDiRC objectives" (2015-2020).

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

Il Centro Nazionale Malattie Rare è partner del progetto fin dalla sua prima edizione nel 2006.

Nell'ambito del progetto il Centro Nazionale Malattie Rare è leader del WP9 (Strengtheningresearchcollaboration and enhancingknowledgetranslation)il cui obiettivo è il rafforzamento della comunicazione e delle interazioni tra i diversi soggetti interessati al fine di aumentare la consapevolezza riguardo all'importanza della ricerca delle malattie rare e il suo finanziamento.

A tal fine è stato sviluppato un piano di comunicazione e è stato organizzato a Barcellona (9-12 marzo 2016) il joint meeting E-RARE_RE(ACT) congress.

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

Nell'ambito del WP 8 dedicato ad attuare gli obiettivi di IRDiRC nella politica di ricerca strategica di E-Rare-3, il CNMR si è occupato della raccolta delle esigenze di ricerca che emergono da attività specifiche delle agenzie nazionali e reti internazionali, instaurando una collaborazione con il progetto RARE BestPractices.

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, quali le “sostanze chimiche”, le miscele che le contengono, gli articoli e i materiali. 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, designato "Autorità competente REACH e CLP" e Autorità competente per i Biocidi e i prodotti correlati; sulla base di Accordi Stato Regioni- PA, rappresenta il riferimento tecnico - scientifico delle Regioni e Province Autonome anche al fine di implementare e coordinare la rete dei laboratori di controllo per quanto riguarda il controllo dei prodotti chimici (D.M. 22.11.2007 compiti e funzioni e risorse finanziarie e Accordo CSR Stato – Regioni n.181/2009 e Accordo CSR n. 88/2015). Nel 2015 è stato inoltre individuato quale Laboratorio nazionale di riferimento e struttura di coordinamento della rete dei laboratori.

Il Centro è stato appositamente istituito nel 2007 nell’ambito delle strutture dell’Istituto Superiore di Sanità sulla base dall’art. 5 bis della Legge del 6.4.2007, n. 46 con lo scopo di adempiere agli impegni nazionali ed 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 e supportare le Autorità centrali e nazionali per l’attuazione dei Piani nazionali di controllo dei prodotti chimici.

Le attività sono finalizzate al raggiungimento degli obiettivi previsti dal quadro normativo europeo e nazionale che riguarda: 1) la registrazione, valutazione, autorizzazione e restrizione delle sostanze (Regolamento (CE) N.1907/2006 (REACH); 2) la classificazione di pericolo, etichettatura e imballaggio delle sostanze e miscele (Regolamento (CE) N.1272/2008 (CLP); 3) la valutazione delle sostanze e dei prodotti biocidi, dei presidi medico chirurgici e della classificazione dei fitosanitari; 4) il controllo dei rischi connessi ad incidenti rilevanti da sostanze pericolose; 5) l’esposizione agli agenti chimici; 6) la sicurezza generale dei prodotti per la tutela della salute del consumatore (decreto Lg.s. 206/2005 s.m.i. o Codice del Consumo) che ha introdotto un sistema di scambio rapido di informazioni per garantire un elevato livello di protezione della salute e sicurezza dei consumatori (RAPEX); 7) la sicurezza dei preparati e degli articoli, compresi quelli destinati a fasce di popolazione vulnerabili, il tessile, i prodotti cosmetici, i detersivi, i materiali per le costruzioni e trasporto, i prodotti per autodifesa ed altri prodotti; 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 Nazionale 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 dall’uso di sostanze, di miscele pericolose e di articoli siano adeguatamente controllati e che le sostanze estremamente preoccupanti (SVHC) siano gradualmente sostituite da alternative idonee, che i test su animali siano ridotti al minimo e sostituiti con l’utilizzo di metodi alternativi, assicurando il buon funzionamento del mercato interno dell’Unione Europea. Le ricadute delle valutazioni e delle proposte di misure di gestione dei rischi, dalle autorizzazioni alle restrizioni d’uso, interessano le imprese, i consumatori e le autorità nazionali ed europee.

Altre attività di particolare rilievo sono rappresentate dalla partecipazione dei suoi esperti ai diversi Comitati dell'ECHA, quali il *Risk Assessment Committee*, il *Member States Committee*, il FORUM per l'armonizzazione delle procedure di vigilanza e il Comitato CE delle Autorità competenti degli Stati Membri (CARACAL), il *Biocides Product Committee* (BPC), i comitati OCSE, in particolare, il *Cooperative Chemicals Assessment Meeting* (COCAM) 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, alla Commissione consultiva permanente per la salute e sicurezza sul lavoro e Commissione per l'aggiornamento delle tabelle e degli elenchi delle malattie professionali.

Nel ruolo di interfaccia dell'ECHA, interviene in diversi processi quali, la formulazione di proposte di inserimento di sostanze prioritarie da candidare per il “Piano di azione a rotazione Comunitario (CoRAP)” gestito dall'ECHA al fine di valutare le sostanze e individuare le misure di gestione di rischi, il coordinamento delle attività per la selezione delle sostanze estremamente preoccupanti (SVHC: cancerogene, mutagene, tossiche per la riproduzione, interferenti endocrini, PBT e vPvB) da valutare a livello europeo e, su incarico 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'Autorità Competente ed è coinvolto nel coordinamento dell'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici in commercio e su problematiche legate alle sostanze, preparati pericolosi ed articoli anche nell'ambito del sistema RAPEX e della vigilanza.

Gestisce, in accordo con l'Autorità competente e con le Regioni e Province autonome, il sistema informativo integrato per la gestione dei dati (sistema REACH-IT e la piattaforma 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 REACH-CLP, in merito a iniziative per l'informazione del consumatore sui rischi chimici, alle sostanze da candidare per le autorizzazioni (allegato XIV REACH) o per le procedure di restrizione (allegato XVII REACH) e alle proposte di classificazione armonizzata predisponendo i relativi fascicoli.

In attuazione agli Accordi Stato, Regioni e Province autonome n.181/2009 e n.88/2015, è designato Laboratorio nazionale di riferimento per i prodotti chimici e fornisce supporto tecnico-scientifico alle strutture competenti per le attività di controllo e alla rete dei laboratori, predisponendo il Piano di controllo analitico annuale e i criteri per i campionamenti, le attività di prova e l'implementazione dei Sistemi di gestione per la qualità dei laboratori di controllo; 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, anche per il corpo ispettivo centrale, in materia REACH e CLP, Biocidi-PMC-Fitosanitari, cosmetici, fornisce supporto tecnico – scientifico alle attività dell'Help Desk nazionale REACH (Ministero dello Sviluppo Economico) e gestisce le attività relative alla classificazione di pericolo delle sostanze secondo il sistema introdotto dal regolamento CLP, assicurando il funzionamento dell'Help Desk nazionale CLP anche per supportare le imprese. Altri interventi del Centro riguardano le attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione, le attività OECD e ONU sulla valutazione del pericolo e sulla

classificazione armonizzata e l'etichettatura per le sostanze e le attività correlate alla Convenzioni internazionali sulle sostanze chimiche.

Il CSC ha inoltre il compito di gestire e 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) 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 biocidi, 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 e prodotti correlati.

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 (ACCREDIA). 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 2016

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

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

Nanomateriali

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

- al “*Competent Authorities for REACH and CLP*” (CARACAL), nel sottogruppo “*SubGroup on nanomaterials*” (CASG Nano) coordinato dalla Commissione Europea;
- al *Working Group on Nanomaterials* dell'Agenzia Chimica Europea (ECHA_NMWG) in qualità di supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute, designato come Autorità Competente Italiana nel quadro dell'applicazione ed implementazione dei Regolamenti REACH e CLP
- allo *Steering Groups (SGs) 5/6 “Risk Assessment and Regulatory Programmes”* del *Working Party on Manufactured Nanomaterials* (WPMN) dell'OECD, allo scopo di definire l'applicabilità degli attuali e proposti regimi regolatori e di affrontare l'analisi del rischio dei nanomateriali.
- all’“*ONU Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (ONU-GHS) Sub-Committee*” dove è stato creato un gruppo di lavoro denominato “*ICG nano*” (*Informal Correspondence Group on nanomaterials*) per la valutazione dell'applicabilità del sistema di classificazione ed etichettature globalmente armonizzate ai nanoamateriali.

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

- all'FP7 NANoREG “*A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials*”;
- all'H2020 ProSAFE “*Promoting the Implementation of Safe by Design*”;

- all'H2020 NANoREg II “*Promoting the Implementation of Safe by Design*”.

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

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

REACH-IT - R4BP – RIPE

Help Desk CLP

Partecipazione a Comitati a livello nazionale, europeo ed internazionale

Al fine di supportare l'Autorità Nazionale Competente REACH e l'ECHA, il Centro ha partecipato ai lavori dei diversi comitati nazionali, europei ed internazionali, quali:

- Comitato RAC (*Risk Assessment Committee*) presso ECHA;
- Comitato degli Stati Membri dell'ECHA;
- Gruppo di lavoro ED presso ECHA;
- Comitato sulla sicurezza alimentare;
- Gruppo di lavoro anticoagulanti presso ECHA;
- *Intergovernmental Negotiation Committee* (INC7) per la Convenzione di Minamata
- *Enforceability of Restrictions* del FORUM dell'ECHA;
- Sottogruppo CARACAL: *Sub-Group on CLP Labelling and Packaging* (CASG-LP);
- Comitato Autorità Competenti del REACH e del CLP (CARACAL) e del BPR;
- Gruppi Europei *ECHA-Nanomaterial Working Group* (NMWG) ed *ECHA-Group of Assessment Already Registrant Nanomaterials* (GAARN);
- *BT Expert Group* presso l'ECHA;
- *Risk Management Expert Meeting*;
- *Task Force on Hazard assessment* - OCSE;
- *Task Force on Exposure assessment* - OCSE;
- *Task Force on Biocides* - OCSE;
- Autorità Competenti in materia di Biocidi (4 riunioni);
- *Working group “Sustainable use directive”* presso COM (3 riunioni);
- *Working group “Coformulants”* presso COM (1 riunione);
- *Working group “Endocrine disruptors”* presso ECHA e presso COM (2 riunioni);
- *Exchange Network on Exposure Scenarios* – ECHA;
- *Partner Expert Group* (PEG) per la consultazione ed aggiornamento della linea guida sulle richieste per le sostanze negli articoli;
- *Partner Expert Group* (PEG) per l'aggiornamento delle linea guida su etichettatura ed imballaggi delle sostanze e miscele pericolose;
- *Partner Expert Group* (PEG) per l'aggiornamento dei criteri per la classificazione di sostanze e miscele pericolose;
- Gruppo di lavoro per la ratifica della Convenzione di Minamata sul mercurio presso il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare;
- *PBT Expert Group* presso l'ECHA nell'ambito dei lavori relativi alla “*Roadmap to 2020*” per l'identificazione di SVHC”;
- *Risk Management Expert Meeting*” (RiME);
- Comitato tecnico di Coordinamento REACH (CTC);
- Gruppo di Lavoro Piano di azione nazionale per l'implementazione della direttiva uso sostenibile (4 riunioni);
- Gruppo di Lavoro “Sostegno alle imprese” del CTC;
- Gruppo di Lavoro supporto alle imprese per BPR;

- Gruppo di Lavoro “Attività di valutazione e Supporto ai Comitati dell’ECHA” del CTC coordinato dal CSC;
- Gruppo di lavoro presso Minsan Anticoagulanti – Biocidi;
- Gruppo di lavoro “Linea guida sull’etichettatura dei fitosanitari”, presso Minsan
- Commissione nazionale per la sicurezza Alimentare (4 riunioni);
- Consiglio tecnico scientifico per la Direttiva uso sostenibile presso Ministero Agricoltura (4 riunioni);
- Commissioni istituite dal Ministero del Lavoro per l’individuazione di valori limite di esposizione professionale ad agenti chimici e stesura di linee-guida e documenti per l’applicazione della valutazione del rischio negli ambienti di lavoro e ai lavori dell’Agenzia Europea su sicurezza e salute negli ambienti di lavoro;
- Attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione all’interno della *task force* per la valutazione del pericolo delle sostanze chimiche e al Comitato ONU per la definizione e l’aggiornamento del sistema globale armonizzato GHS (*Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals*);
- *Biocidal Products Committee (Biocidal Products Regulation (EU) 528/2012*, presso ECHA, 5 riunioni);
- *Working Groups of the Biocidal Products Committee (WG-BPC)*; riunioni presso ECHA: WGI2016 (virtuale), WGII2016 (durante il quale sono stati discussi gli *assessment report* di ‘active chlorine released from chlorine’, ‘active chlorine released from calcium hypochlorite’ and ‘active chlorine released from sodium hypochlorite’ e le specifiche di riferimento di ATMAC/TMAC, sostanze di cui l’Italia è *Evaluating Competent Authority*); WGIII2016 (durante il quale è continuata la discussione sugli *assessment report* degli ‘active chlorine’ per la parte di *Human Health*); WGIV2016 (durante il quale è continuata la discussione sugli *assessment report* degli ‘active chlorine’ per la parte di *Human Health* e sulla specifica di riferimento di ‘active chlorine released from calcium hypochlorite’); WGV2016;
- *Ad hoc Human Exposure Working Group Meeting (HEAdhoc-1)*;
- *Biocides Coordination Group (CG)*: 2 riunioni ;
- Gruppo di lavoro “*Poison centres*” presso COM, 1 riunioni ed un workshop;
- Gruppo di lavoro “*Alignment of DAR and CAR for C&L*” presso ECHA, 1 riunione
- Commissione Consultiva Permanente per la Salute e la Sicurezza sul Lavoro Lavoro (Art. 6 D.lgs 81/08) e *Online Interactive Risk Assessment (OIRA)* nell’ambito di tali attività è stato completato un supporto informatico (OiRA Tool) per la Valutazione del rischio prevista dal D.lgs. 81/08 e per esso si è iniziata una sperimentazione con le piccole e medie imprese;
- Commissione Ministeriale per l’aggiornamento delle Tabelle e degli elenchi delle Malattie Professionali in tale attività si è proceduto nel corso del 2016 alla verifica delle malattie correlate al lavoro per le esposizioni ad agenti chimici e cancerogeni;
- 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*);
- Gruppo di lavoro incaricato di svolgere l’istruttoria per l’aggiornamento dell’Allegato I parte II alla parte quinta del D. Lgs 3 aprile 2006, n. 152, relativo ai valori limite di emissione in atmosfera di inquinanti generati da impianti- Ministero dell’Ambiente (Direzione Generale per i Rifiuti e L’Inquinamento, Divisione IV-Inquinamento atmosferico, acustico ed elettromagnetico);
- Progetto Europeo EHS per supportare l’industria e le piccole e medie imprese europee (PMI) nell’applicazione del Regolamento CLP. Nel corso del 2016 sono state attivate attività di

formazione per gli RSPP durante le quali il CSC è stato chiamato per gli aspetti di competenza in relazione al rischio chimico negli ambienti di lavoro;

- Supporto al Ministero del Lavoro per l'aggiornamento delle direttive europee in tema di sostanze chimiche, cancerogene e mutagene nei luoghi di lavoro;
- Coordinamento del Gruppo di lavoro dei laboratori di controllo, in attuazione all'Accordo CSR n.88/2015 per la predisposizione del Piano di controllo analitico 2015 – 2016;
- *Partner Expert Group (PEG) for Biocides Guidance on Estimating Dietary Risk from Transfer of Biocidal Active Substances into Foods – Non-professional Uses (ARTFood Project 2)*;
- *Working Party on SPC of Anticoagulant Rodenticides (AVKs)*.

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

Pareri su sostanze, prodotti ed articoli

Su specifica richiesta del Ministero della Salute, dell'autorità giudiziaria e delle autorità competenti regionali, in relazione ad emergenze sul territorio nazionale, sono stati elaborati pareri relativi alla valutazione dei rischi associati all'esposizione a sostanze chimiche e all'uso di articoli destinati al consumatore, di sigarette elettroniche e miscele per ricarica, ceramica, vetri artistici, detersivi, prodotti pericolosi, filiera del tessile e del pellame, dispositivi di autodifesa a base di *Capsicum*, articoli per l'infanzia, preparati per tatuaggi, sostanze pericolose nei cosmetici, End of waste per campi in erba sintetica, fibre artificiali vetrose (FAV) in pannelli isolanti, distruttori endocrini e pareri sulla conformità alle disposizioni dei Regolamenti REACH e CLP.

Altre valutazioni e controlli analitici hanno riguardato la conformità della classificazione di pericolo delle sostanze chimiche e delle miscele in base alla Direttiva Sostanze Pericolose (DSD), Regolamento CLP ed anche nell'ambito del sistema di allerta rapido, *European Rapid Alert System for non-food consumer products* (RAPEX) relativo ai prodotti chimici e agli articoli in commercio che rientrano nel campo di applicazione del Codice del consumo (D. Lgs. 6 settembre 2005, n. 206) e a segnalazioni da parte dei NAS o dell'Autorità giudiziaria. Nel 2016 in particolare è stata affrontata la problematica relativa alla sigaretta elettronica, per verificare sperimentalmente la potenziale pericolosità dei liquidi di ricarica attraverso il controllo del contenuto di nicotina e di eventuali altre sostanze chimiche. L'attività è stata svolta su richiesta ed in collaborazione con Organi di controllo, quali NAS e Polizia tributaria a seguito di sequestri effettuati sul territorio nazionale. I risultati degli studi sperimentali hanno fornito evidenze in base alle quali è stato possibile valutare la conformità della classificazione di pericolosità ed etichettatura alle norme vigenti. In tale ambito è stata elaborata una Linea Guida per gli Organi di controllo, i consumatori e gli operatori nell'ambito di un progetto CCM. L'intervento del Centro ha riguardato anche sulla pericolosità nell'impiego di Preparati pericolosi a seguito di segnalazioni da parte del Ministero della Salute, NAS, Sistema di allerta RAPEX e Centri Anti Veleno (CAV).

È stata condotta la valutazione della qualità di Schede di dati di sicurezza in adempimento dell'art. 31 del REACH, su specifica richiesta del Ministero della Salute, dell'Autorità giudiziaria e delle Autorità competenti regionali, anche in relazione ad emergenze sul territorio nazionale.

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

Prodotti biocidi, fitosanitari e presidi medico chirurgici (PMC) - valutazioni a fini autorizzativi

La valutazione delle domande di autorizzazione dei prodotti biocidi e della documentazione ad esse relativa è stata finalizzata all'autorizzazione e all'immissione sul mercato dei prodotti biocidi ed al riconoscimento reciproco delle autorizzazioni all'interno dell'Unione Europea. Nell'ambito di tale attività, sono stati valutati Domande di autorizzazione nazionale, Mutui riconoscimenti e Variazioni tecniche.

Nell'ambito del programma di revisione dei principi attivi biocidi, sono state presentate e discusse al *Biocidal Products Committee* (BPC) dell'ECHA le seguenti sostanze di cui l'Italia è *Evaluating Competent Authority* (eCA): ATMAC/TMAC (PT8), *Brodifacoum* (PT14, rinnovo dell'approvazione), *Bromadiolone* (PT14, rinnovo dell'approvazione), *active chlorine released from chlorine* (PT2 e PT5), *active chlorine released from calcium hypochlorite* (PT2-3-4-5) e *active chlorine released from sodium hypochlorite* (PT1-2-3-4-5). A supporto di tale attività sono stati presentati all'ECHA gli *Assessment Report* (combinati, laddove la sostanza è stata supportata da più notificanti) e le *Draft Opinion* di suddette sostanze; il *Combined Final CAR* di ATMAC/TMAC (PT8); i *Draft Final CAR* di *active chlorine released from chlorine* (PT2 e PT5), di *active chlorine released from calcium hypochlorite* (PT2-3-4-5) e di *active chlorine released from sodium hypochlorite* (PT1-2-3-4-5).

A seguito di valutazione dei nuovi metodi d'analisi (per la determinazione del principio attivo, delle sue impurezze e dei solventi di processo) e dei risultati derivanti dall'analisi di cinque lotti rappresentativi di concentrato tecnico condotta per ciascuna fonte coperta dalla richiesta di approvazione, sono state derivate le specifiche di riferimento di ATMAC/TMAC (PT8). Inoltre, a seguito di valutazione dei dati del controllo di qualità forniti dai membri del gruppo che ha supportato l'approvazione, sono state stabilite le fonti di riferimento di *active chlorine released from chlorine* (PT2 e PT5), *active chlorine released from calcium hypochlorite* (PT2-3-4-5) e *active chlorine released from sodium hypochlorite* (PT1-2-3-4-5). Infine, in vista della *'early ACP-Working Group discussion'* di gennaio 2017 sui attivi sali d'ammonio quaternario diversi da DDAC e C12-16-ADBAC (supportati rispettivamente per PT1-2-3-4-6 e PT1-2-3-4), è stato presentato ad ECHA un documento per illustrare la posizione dell'Italia in merito a identità, set di dati chimico-fisici e metodi d'analisi (per sostanza attiva, impurezze e per i residui nelle matrici rilevanti).

Nel settore dei PMC, attività soggetta a tariffa ai sensi del Decreto del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità del 14 maggio 2010 e ss.mm.ii e della Disposizione Commissariale n.44 del 30/03/2015, sono stati elaborati n. 280 pareri a fini autorizzativi. Nel settore dei prodotti fitosanitari valutazione del pericolo con classificazione ed etichettatura di n.50 prodotti fitosanitari ai fini dell'attuazione di programmi in materia di prodotti fitosanitari a seguito dell'emanazione di Regolamenti e Direttive Comunitarie, e ai fini dello svolgimento delle attività di cui ai Regolamenti (CE) n. 396/2005, (CE) n. 1107/2009 e alla Direttiva 2009/128/CE, in materia di prodotti fitosanitari per la loro ammissibilità in commercio; inoltre sono stati valutati, ai fini della classificazione di pericolo e dell'etichettatura, di 278 prodotti fitosanitari soggetti a riclassificazione secondo il Regolamento (CE) n. 1272/2008, per l'assolvimento dei compiti di natura tecnico-scientifica di cui al Decreto Legislativo 17 marzo 1995, n. 194, ed al D.P.R. 290/2001, gravanti sullo Stato italiano in ottemperanza ai Regolamenti (CE) n. 396/2005, 1107/2009, in materia di prodotti fitosanitari.

Nel settore dei Prodotti Fitosanitari è stato concluso e consegnato il Report di classificazione armonizzata (CLH) per la sostanza attiva erbicida *halosulfuron-methyl* (Num. CAS. 100784-20-1), per la quale l'Italia è Stato membro relatore. Ai fini autorizzativi di coadiuvanti di prodotti fitosanitari sono stati redatti n. 40 pareri inerenti la classificazione di pericolo ai sensi del Regolamento CLP.

Attività per le Regioni e PA - Coordinamento della rete dei laboratori di controllo e supporto alle Autorità centrale e regionali

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) - Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC) - è stato individuato Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) REACH - CLP per il coordinamento della Rete dei laboratori di controllo, in base all'Accordo Stato - Regioni, Rep. Atti n.88 del 7 maggio 2015. e attività svolte dal LNR nel corso del 2016 hanno riguardato il coordinamento tecnico-scientifico dei laboratori della rete, attraverso la collaborazione con le Autorità nazionale e regionali per elaborare i Piani annuali di campionamento e mediante la definizione dei criteri per stabilire l'affidabilità dei metodi e la loro validazione e la qualità dei risultati analitici. Il LNR è stato coinvolto nella fase identificativa delle sostanze in quanto tali o presenti in miscele o articoli, soprattutto quelle ritenute estremamente preoccupanti, che possono essere di interesse per l'identificazione dei settori e della tipologia di prodotti su cui orientare i controlli e per la programmazione dei controlli stessi a livello nazionale, con specifico riguardo alla verifica delle restrizioni previste dall'Allegato XVII del Regolamento REACH. Nel corso del 2016, le attività tecnico-scientifiche a supporto della rete dei laboratori hanno previsto:

- identificazione delle sostanze di interesse per la programmazione dei controlli a livello nazionale definiti nel "Piano nazionale delle attività di controllo per l'attuazione dei Regolamenti REACH e CLP";
- raccolta dei metodi di prova, potenzialmente applicabili al controllo delle sostanze selezionate nei prodotti/materiali/matrici che ricadono nel campo di applicazione dei regolamenti REACH e CLP, in collaborazione con i referenti dei Laboratori della rete;
- selezione e raccomandazione dei metodi di prova, in funzione della loro disponibilità (metodi di riferimento di cui all'allegato XVII del Regolamento REACH, metodi normati, metodi pubblicati da organizzazioni tecniche, metodi sviluppati o adottati sulla base delle conoscenze scientifiche purché validati in conformità a protocolli scientifici riconosciuti a livello internazionale), per i controlli sui prodotti contenenti le sostanze considerate prioritarie;
- elaborazione della Proposta nell'ambito del "Piano Nazionale delle attività di controllo sull'applicazione dei Regolamenti REACH e CLP - Anno 2016", predisposta con il Gruppo Tecnico Interregionale (GTI) REACH, d'intesa con l'Autorità Competente Nazionale REACH - CLP.

La Proposta indica:

- a) le priorità ai fini del controllo delle restrizioni dell'Allegato XVII del REACH e della conformità ai criteri del Regolamento (CE) 1272/2008 (CLP), sulla base delle richieste delle Autorità nazionale e regionale, per l'attuazione del Piano Nazionale di Controllo;
- b) le miscele/prodotti/articoli da sottoporre a campionamento e le sostanze da ricercare;
- c) le modalità tecnico-operative per l'esecuzione delle ricerche con particolare riferimento ai metodi di prova, alle tecniche analitiche e ad alcune caratteristiche di *performance* ai fini della verifica della conformità alle restrizioni REACH;
- d) i laboratori ufficiali di controllo disponibili per l'anno 2016 e i Referenti della Rete dei laboratori.

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

- metodi di riferimento di cui all'Allegato XVII del REACH;
- metodi di prova (normati e non normati) potenzialmente applicabili per l'attuazione dei controlli previsti dal "Piano Nazionale delle attività di controllo sull'applicazione dei Regolamenti REACH e CLP - Anno 2016".

In considerazione della limitata disponibilità di metodi analitici per il controllo delle restrizioni REACH, presso il LNR sono state svolte e sono tuttora in corso attività sperimentali finalizzate allo sviluppo e alla validazione di metodi di prova in GC/MS, HPLC/Fluo/DAD e

LC-MS/MS per lo studio di specifiche sostanze nelle matrici che ricadono negli scopi del regolamento REACH, con particolare riferimento alle sostanze organiche e alle sostanze di interesse prioritario per le possibili ricadute sulla salute umana e l'ambiente (Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA) nei pneumatici e prodotti derivati (*end of waste*), composti organici volatili (Benzene, Toluene, Cloroformio, Triclorobenzene) nelle colle/adesivi, pitture e vernici spray, dimetilfumarato nei giocattoli e articoli per l'infanzia, nicotina, aldeidi e altre sostanze organiche volatili nei liquidi di ricarica per sigaretta elettronica. In particolare, sono stati sviluppati e validati metodi di prova in HSGC/MS per la determinazione di Toluene nelle vernici spray e Benzene, Cloroformio e Toluene nelle colle. Le procedure di prova relative ai nuovi metodi di prova saranno trasferite ai Laboratori della rete al fine di garantire l'armonizzazione delle prestazioni analitiche. Il LNR ha inoltre supportato l'Autorità Competente nazionale, il GTI REACH – CLP nella definizione delle istruzioni per il campionamento e i criteri di controllo. Per rispondere alle criticità emerse nell'applicazione del Piano nazionale di controllo è stato elaborato un parere tecnico-scientifico basato su criteri e valutazioni internazionali ed europee che supportano la possibilità di utilizzare metodi alternativi sulla base del principio dell'equivalenza, al fine di garantire la fattibilità dei controlli in base alle competenze e dotazioni strumentali della rete dei laboratori. Il LNR ha inoltre supportato le Regioni, le Province autonome, il GTI REACH e l'Autorità Competente nazionale nella individuazione dei laboratori dell'ISS per lo svolgimento delle analisi di revisione e i centri analitici di eccellenza, a tale scopo ha una verifica presso l'Istituto per lo studio delle macromolecole (ISMAC), sede di Biella del Consiglio Nazionale delle Ricerche, candidatosi quale Centro analitico di eccellenza per le sostanze contenute nelle pelli e nei tessuti.

Al fine di verificare e armonizzare le prestazioni dei laboratori coinvolti nel controllo ufficiale, il LNR ha organizzato un circuito interlaboratorio basato sulla determinazione di Cadmio, Nichel e altri metalli in una miscela costituita da un simulante il liquido di ricarica per sigaretta elettronica. L'esercizio organizzato a beneficio dei laboratori afferenti al sistema di controllo ufficiale, ha avuto lo scopo di verificare ed armonizzare il livello delle prestazioni dei partecipanti con particolare riferimento alla tecnica analitica ICP-MS adottata dalla maggior parte dei laboratori della rete. Per la pianificazione e lo svolgimento dell'esercizio il LNR si è avvalso della collaborazione del Reparto "Metodologie e Indicatori per la sicurezza chimica nelle Filiere Alimentari e Salute Umana (Reparto MISC)" del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA-ISS). In particolare si è usufruito dell'esperienza pluriennale del Laboratorio di riferimento dell'Unione Europea per gli elementi chimici in alimenti di origine animale (EURL-CEFAO) nell'organizzazione e conduzione di circuiti interlaboratorio a partire dalla produzione dei campioni fino all'elaborazione statistica dei dati e alla valutazione delle prestazioni dei partecipanti.

Attività di ricerca

Le attività di ricerca, svolte anche nell'ambito di Convenzioni con altri Enti di Ricerca e con il Ministero della Salute, Progetto CCM, sono state focalizzate verso:

- sviluppo e la validazione di un metodo analitico per la determinazione degli Idrocarburi policiclici aromatici (IPA) in articoli e miscele;
- sviluppo e l'implementazione di metodi validati e/o alternativi per la determinazione delle caratteristiche fisico-chimiche e della potenziale attività geno/tossicologica di nanomateriali fabbricati, importati ed utilizzati in quanto tali o come componenti di articoli e miscele;
- sviluppo e la validazione di procedure analitiche in LC-MS/MS e GC-MS per la determinazione di nicotina nei preparati 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;

- validazione di procedure per la determinazione del benzene, toluene, etilbenzene, xilene (BTEX) tramite gas cromatografia/spazio di testa (HS/SPME/GC/MS) nei liquidi di ricarica, ai fini della valutazione del rischio per la salute umana;
- validazione di procedure analitiche per la determinazione di sostanze pericolose in colle e vernici ai fini della valutazione del rischio da esposizione professionale e non.

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'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con il CSC contribuirà alla definizione di una procedura di valutazione del rischio chimico in serra.

Nell'ambito del Progetto di Ricerca CCM 2014 - 2016 "Nuovi articoli e nuovi rischi per la salute: la sigaretta elettronica", sono state svolte le seguenti attività:

- monitoraggio su tipi diversi di liquidi di ricarica per sigaretta elettronica di produzione nazionale ed internazionale ai fini della determinazione di nicotina e sostanze correlate e BTEX, ed elaborazione dei risultati;
- sviluppo delle attività relative al circuito inter-laboratorio tra le UU.OO. del progetto, al fine di confrontare le prestazioni dei metodi di prova per la ricerca di BTEX, IPA e metalli, ed elaborazione dei risultati;
- stesura del Report relativo alla conclusione del Progetto;
- Organizzazione e svolgimento del Convegno conclusivo per la presentazione dei risultati del Progetto.

Nell'ambito del Progetto di Ricerca "Valutazione del rischio associato alla presenza di Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA) nei materiali di intaso dei campi di calcio in erba sintetica", sono state svolte le seguenti attività:

- messa a punto di procedure preparative di estrazione e purificazione di campioni di pneumatici da analizzare tramite GC-MS e HPLC-UV/DAD;
- stesura del Report relativo alle attività del progetto.

Nell'ambito dell'Accordo di collaborazione tra il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità "Sviluppo di metodi di screening e di conferma e loro trasferimento alla rete dei laboratori per l'attuazione dei regolamenti REACH e CLP", sono state svolte le seguenti attività:

- identificazione preliminare delle sostanze di interesse ritenute prioritarie sulla base della loro pericolosità correlata a possibili effetti sul sistema endocrino con particolare riguardo a fasce vulnerabili di popolazione;
- sviluppo e validazione di un metodo di conferma GC/MS idoneo al controllo di IPA in componenti in gomma provenienti da articoli tessili;
- elaborazione di appropriati protocolli e report di validazione sia ai fini della registrazione delle caratteristiche di performance del metodo che per la dichiarazione di idoneità del metodo per lo scopo previsto. Il metodo di prova e le relative procedure di campionamento saranno rese disponibili ai laboratori della rete coinvolti nel controllo della restrizione sugli IPA nei prodotti di consumo, al fine di armonizzare ed ottimizzare le prestazioni analitiche per le attività di controllo;
- Inizio dell'attività di pianificazione di un circuito interlaboratorio, quale strumento per la valutazione indipendente dei risultati prodotti dai laboratori della rete di controllo, di particolare rilevanza in un settore per il quale non vi sono ancora specifiche prove valutative né materiali di riferimento certificati.

Nell'ambito del Progetto di Ricerca CCM 2015 "Interventi rischi sostanze chimiche", sono state svolte le seguenti attività:

- rendicontazione dei metodi disponibili nella normativa applicabile e nella letteratura scientifica nonché dei metodi di prova proposti/utilizzati dalla rete dei laboratori ufficiali;
- valutazione delle caratteristiche di performance dei metodi disponibili, ove riportate, per verificare l'idoneità dei metodi per gli scopi previsti, anche attraverso il contributo degli esperti del "Gruppo di lavoro laboratori" sottogruppo del Gruppo Tecnico Interregionale (GTI) REACH.
- armonizzazione dei criteri tecnico-scientifici e delle modalità operative per l'esecuzione dei controlli analitici relativamente agli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA) negli pneumatici e ai Composti Organici Volatili (COV) in miscele.
- elaborazione del protocollo e del report di validazione dei metodi di conferma in GC-MS sviluppati per i diversi analiti, in conformità a quanto stabilito dalle procedure del Sistema Qualità del Laboratorio del CSC.
- individuazione delle sostanze e delle matrici per la pianificazione di un circuito interlaboratorio.

Attività di formazione e informazione in ambito REACH e CLP

Gli esperti del CSC sono stati coinvolti in attività di informazione/formazione in diversi MASTER e Corsi di formazione organizzati da Università ed Enti Nazionali ed ASL, quali la Scuola di specializzazione sul Rischio chimico dell'Università di Roma La Sapienza, l'elaborazione di materiale didattico utile al corso *e-learning* iniziato a gennaio 2016 e rivolto ai "Tutor REACH/CLP" per la Pubblica Amministrazione ed indirizzato principalmente a NAS, GdF, Dogane, NOE, USMAF, ASL, ARPA e Regioni, oltre al corso di formazione del Gruppo ispettivo centrale per l'attività di controllo sui prodotti chimici organizzato dal Ministero della Salute e sulla Buona Pratica di Laboratorio per la certificazione dei centri di saggio. Gli esperti del CSC hanno partecipato al Corso di formazione nazionale REACH-CLP 2016. Il CSC ha organizzato il 1° Corso in materia di biocidi e cosmetici, tenutosi presso l'Istituto Superiore di Sanità a Novembre.

Il CSC ha continuato a collaborare nell'ambito del Comitato di redazione del sito web istituzionale per il REACH (www.reach.gov.it). Presso il laboratorio del Centro sono state progettate e completate due tesi di laurea sperimentale in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche in collaborazione con l'Università "Sapienza". Nell'ambito della "Convenzione per Tirocinio di formazione e orientamento" tra Istituto Superiore di Sanità e Università degli studi di Bari, una tirocinante curriculare ha svolto il programma previsto presso il laboratorio del Centro.

Normative e Linee guida

Sicurezza e CLP

Biocidi e Prodotti fitosanitari

Convenzione ISS/Organismo Nazionale di accreditamento

Nell'ambito della convenzione tra ISS e l'Organismo Nazionale di Accreditamento, è proseguita la partecipazione all'attività di accreditamento nell'ambito del Comitato Settoriale di accreditamento e del Comitato per l'attività di accreditamento e l'attività di informazione/formazione su tematiche di interesse sanitario riguardanti gli "Strumenti per la prevenzione e il controllo di Legionella e Salmonella per i laboratori di prova", la "sigaretta elettronica" e la "normativa e controllo dei Biocidi e prodotti cosmetici" in collaborazione con il Ministero della Salute.

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. 13 verifiche ispettive di BPL presso i Centri di saggio certificati dal Ministero della Salute.

Certificazione CE 0373 per Dispositivi Medici

L'attività di supporto al Ministero della Salute e all'Organismo notificato ISS 0373 ha comportato la valutazione di n. 42 fascicoli tecnici ai fini della certificazione/rinnovo di prodotti come dispositivi medici ai sensi della direttiva 93/42/CEE e ss.mm.ii e n. 35 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 aprile 2007, ai sensi dell'art. 12 della Legge 21 ottobre 2005 n. 219 recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati". Il Comitato Direttivo, presieduto dal Direttore del Centro medesimo, è composto dal Presidente dell'ISS, da tre responsabili delle strutture di coordinamento intra-regionale e interregionale indicati dalla Conferenza Stato-Regioni e da tre rappresentanti delle associazioni e federazioni di donatori volontari di sangue. D'intesa con il Comitato Direttivo e con la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale, il CNS svolge funzioni di coordinamento e di controllo tecnico scientifico in materia di attività trasfusionali come disciplinato dalla Legge 219/05 allo scopo di conseguire: a) l'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati, b) i più alti livelli di sicurezza sostenibilmente raggiungibili nell'ambito del processo finalizzato alla donazione e alla trasfusione del sangue per una più efficace tutela della salute dei cittadini, c) condizioni uniformi del servizio trasfusionale su tutto il territorio nazionale, d) lo sviluppo della medicina trasfusionale, del buon uso del sangue e di specifici programmi di diagnosi e cura.

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

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

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

Resoconto attività 2016

Nell'ambito delle funzioni del CNS, si descrivono di seguito le attività che hanno caratterizzato il 2016, per settore di afferenza.

Settore qualità e sistemi ispettivi

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

Alla luce delle esperienze maturate a livello regionale con l'applicazione dell'ACSR del 16.12.2010 ed in considerazione delle criticità e dei punti di debolezza emersi, nel corso del 2016 il CNS è stato impegnato in un percorso finalizzato alla manutenzione evolutiva dell'Accordo stesso, con l'intento di meglio conformare alcuni aspetti alle esigenze regolatorie europee e addivenire ad un più adeguato e oggettivo livello di omogeneità fra regioni.

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

a) Procedure regionali di applicazione dell'Accordo e relativi sistemi di verifica (Allegato B dell'ACSR del 16.12.2010): in questo ambito, anche in riferimento alla garanzia di uniforme erogazione dei LEA associati alle attività trasfusionali (come puntualmente definiti dall'art. 5 della Legge 21 ottobre 2005, n. 219), nel corso degli anni sono state rilevate significative disomogeneità fra regioni per vari aspetti: i) modalità organizzative; ii) tempistiche di avvio dei processi di accreditamento istituzionale delle attività (ritardo, anche notevole, in varie regioni); iii) composizione dei team di verifica; iv) criteri di valutazione utilizzati; v) livello di terzietà delle valutazioni (certamente migliorabile). La revisione del CNS ha avuto come obiettivo lo sviluppo e la messa a punto di alcuni strumenti di omogeneizzazione delle procedure di verifica dei ST e delle UdR, a partire da esperienze europee provate e condivise nelle sedi internazionali. Tra questi strumenti, il principale consiste in un documento di sintesi, denominato Relazione tecnica del ST/UdR finalizzato ad uniformare la raccolta di tutte le informazioni preliminari delle strutture da verificare, utili alla pianificazione delle visite stesse. Al fine di mettere a punto questo strumento, il CNS ha ritenuto opportuno testare l'adeguatezza del format elaborato, in

termini di chiarezza ai fini della sua compilazione, presso un campione di ST e di UdR rappresentativi di diverse realtà e con differente complessità organizzativa. Le osservazioni ricevute dalle Strutture coinvolte sono state raccolte ed analizzate al fine di ricavare spunti utili per una revisione migliorativa del format delle Relazioni sopra citate.

b) Requisiti minimi strutturali, tecnologici ed organizzativi (Allegato A dell'ACSR del 16.12.2010): l'evoluzione normativa nazionale (con particolare riferimento al DM 2.11.2015) e internazionale, che hanno interessato il settore in questi ultimi anni, nonché gli esiti delle visite di parte seconda effettuate dalle Aziende di produzione dei plasmaderivati e di quelle di parte terza effettuate dalle commissioni regionali per l'autorizzazione e l'accreditamento delle strutture trasfusionali, hanno evidenziato la necessità di aggiornare i requisiti autorizzativi applicabili per i ST e le UdR, anche al fine di ottenere una migliore armonizzazione rispetto alla normativa europea e maggiore chiarezza e omogeneità applicativa. La revisione critica dell'Allegato A del suddetto Accordo è stata operata a fronte di una analisi approfondita della nuova normativa applicabile e delle aree di criticità emerse dalle visite condotte presso le strutture trasfusionali.

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

I due ACSR sopra citati e l'entrata in vigore di nuova normativa trasfusionale hanno generato dubbi interpretativi presso SRC, professionisti, Associazioni di volontariato. Alle varie richieste di chiarimento pervenute, il CNS ha fornito risposte formali, motivate e armonizzate. Per agevolare la possibilità di presentazione dei quesiti e di accesso alle risposte pertinenti al DM 02.11.2015, il CNS ha anche realizzato la sezione Frequently Asked Questions (FAQ) sul proprio sito.

Nel primo quadrimestre dell'anno, il CNS ha svolto una serie di attività finalizzate alla manutenzione dell'elenco nazionale dei Valutatori per il sistema trasfusionale (VSTI), istituito con il Decreto del MS 26 maggio 2011 in applicazione dell'articolo 2, comma 1-sexies, lettera a), del Decreto legge 29 dicembre 2010, n. 225, convertito in Legge 26 febbraio 2011, n. 10. In particolare, il CNS ha offerto opportunità di recupero ai VSTI che non avevano partecipato alle sessioni dei previsti eventi di verifica del mantenimento delle competenze organizzati alla fine del 2015. In seguito, con riferimento alla normativa sopra citata, il CNS ha effettuato una valutazione complessiva della posizione di ciascun VSTI, sia riguardo agli esiti della verifica delle competenze svoltesi contestualmente agli eventi di aggiornamento organizzati dal CNS nel 2015, sia in relazione alla verifica del numero di visite effettuate rispetto a quanto previsto nell'Allegato B dell'ACSR del 16.12.2010. A fronte di tali elementi, attraverso il Decreto del Direttore CNS Prot. n. 909 del 18.04.2016, è stato pubblicato l'aggiornamento dell'"Elenco nazionale dei Valutatori del sistema trasfusionale italiano", cui le Regioni possono attualmente attingere per la costituzione dei team di verifica per l'autorizzazione/accreditamento istituzionale delle rispettive strutture trasfusionali.

Al fine di garantire la tracciabilità e l'aggiornamento costante delle informazioni inerenti ad ogni VSTI inserito nel suddetto elenco, il CNS ha avviato negli ultimi mesi del 2016 le attività

di progettazione di un apposito data-base, nel quale confluiranno i dati che il CNS ha raccolto sino ad ora e raccoglierà nei prossimi anni.

Nel 2016 è proseguita l'attività della Community web-based, operativa su piattaforma NSIS con la finalità di fornire uno spazio di discussione e di consultazione ai VSTI attivi nelle visite di verifica regionali (Progetto Emoqual "Supporto dei nuovi percorsi di autorizzazione all'esercizio e accreditamento istituzionale dei Servizi trasfusionali e delle Unità di Raccolta del sangue e degli emocomponenti"). Il CNS, in qualità di moderatore, è intervenuto nelle discussioni del forum riguardo ai requisiti di cui agli ACSR del 16.12.2010 e del 25.07.2012, fornendo indicazioni basate su evidenze scientifico-normative ai quesiti posti. La manutenzione della Community ha richiesto l'aggiornamento dei riferimenti normativi di settore e delle utenze, in particolare a seguito della pubblicazione del nuovo elenco nazionale dei VSTI. È stata avanzata una proposta di sviluppo della Community a favore di una maggiore interattività tra utenti e CNS.

Nel corso del 2016, il CNS ha organizzato un evento di formazione in modalità e-learning, con lo scopo di supportare gli operatori della rete trasfusionale (ST, UdR, VSTI) nella corretta gestione del processo di confezionamento e trasporto del sangue e degli emocomponenti e nella applicazione delle metodologie e tecniche per la risk analysis, due temi che negli ultimi anni sono risultati essere particolarmente critici nell'ambito della gestione dei sistemi di gestione della qualità. Il corso è stato realizzato con l'ausilio di collaboratori con esperienza sia in ambito trasfusionale che di sistemi qualità. Il corso, fruibile su piattaforma Eduiss da settembre a dicembre, ha riscosso un largo interesse (449 iscritti).

In accordo a quanto definito nell'Allegato A dell'ACSR del 16.12.2010, i sistemi gestionali informatizzati (SGI) 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 2016, il CNS ha proseguito le attività di confronto con le principali 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. Inoltre, nel corso dell'anno, il CNS ha avviato una attività di analisi puntuale della normativa e delle linee guida disponibili ai fini della definizione delle regole per l'immissione in commercio dei sistemi gestionali informatici impiegati nei ST e nelle UdR. Tali regole saranno oggetto di uno specifico decreto la cui emissione è prevista dal D.M. 02.11.2015.

Nel 2016 è proseguito il supporto alle Regioni (ad esempio il Lazio) in difficoltà a costituire autonomi team di verifica per l'effettuazione delle visite di verifica di cui all'ACSR del 16.12.2010. Il CNS ha fornito, in appoggio, propri Valutatori qualificati, iscritti al sopra citato Elenco nazionale.

Inoltre, nell'ultimo trimestre dell'anno, il CNS, su mandato del Ministero della Salute e di concerto con le Regioni, è stato coinvolto in varie visite di verifica associate a misure di controllo motivate dall'evenienza di incidenti trasfusionali gravi. Le visite, che hanno riguardato diversi contesti territoriali, sono state condotte ai sensi del comma 4, dell'articolo 5 del Decreto Legislativo 261/2007.

Per ciascuna visita di verifica, finalizzata alla autorizzazione e all'accreditamento o associata a misure di controllo, i Valutatori del CNS hanno redatto report finali, recanti le risultanze emerse, inviati alle Regioni interessate e/o al Ministero della Salute. Le non conformità rilevate, classificate secondo approccio europeo in relazione all'impatto sulla sicurezza dei pazienti, dei donatori, dei prodotti trasfusionali e degli operatori, hanno fornito alle strutture visitate un riferimento per la pianificazione di interventi adeguati alla gravità delle deviazioni riscontrate.

Nel 2016, il CNS ha proseguito il monitoraggio sugli esiti degli audit di parte seconda effettuati dalla Azienda Kedrion sulle strutture trasfusionali del territorio nazionale. A seguito

della decadenza delle norme transitorie di cui al DM 12.04.2012, gli audit sono stati condotti secondo l'approccio delle Good Manufacturing Practices (GMP). I rapporti finali messi a disposizione dalla Azienda farmaceutica sono stati analizzati nei contenuti e sotto il profilo metodologico e confrontati con le risultanze dei paralleli percorsi di autorizzazione e accreditamento istituzionale di competenza regionale.

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

Nell'ultimo trimestre dell'anno, è diventata operativa la seconda fase 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 21.10.2005)". Il progetto, che vede come capofila la regione Toscana in accordo con il CNS, è stato dedicato all'approfondimento del tema del "Trasporto delle unità di sangue/emocomponenti e relativi campioni biologici dalle sedi di raccolta ai poli di lavorazione e qualificazione biologica". Nel mese di ottobre sono stati nominati i tre borsisti dedicati al progetto ed è stato costituito uno specifico gruppo di lavoro, coordinato dal CNS e partecipato dalle Regioni Toscana ed Emilia Romagna. Di seguito si è proceduto alla formazione teorico-pratica dei borsisti, alla definizione di un cronoprogramma per lo sviluppo dei lavori e alla raccolta di materiale bibliografico di riferimento sull'argomento allo studio.

Nel corso dell'anno, il CNS ha proseguito le attività previste per la progettazione del Sistema di gestione per la qualità, sulla base della norma UNI EN ISO 9001:2015.

Settore coordinamento Italian Cord Blood Network (ITCBN)

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

Nell'ambito della riunione sono state presentate le attuali linee di tendenza della comunità scientifica in tema di trapianto del sangue cordonale, che hanno imposto alla rete italiana una profonda riflessione sul tema della sostenibilità. La riduzione dell'attività di raccolta, riconducibile a problematiche di diverso tipo (carenze organizzative dei punti nascita, scarsa motivazione del personale ostetrico, riduzione del personale in sala parto, elevato turn-over, assoluta mancanza di coinvolgimento dei ginecologi, diffusione di pratiche di parto che prevedono un clampaggio ritardato o addirittura assenza di clampaggio (lotus birth) e raccolta per la conservazione autologa) hanno imposto alla rete italiana di rivedere criticamente i propri modelli organizzativi, valutando l'opportunità di mantenere solo i punti nascita con indici di performance adeguati e di prevedere per queste strutture forme di incentivazione del personale ostetrico.

Alla luce dei dati nazionali e internazionali, che dimostrano una riduzione del numero di trapianti di sangue cordonale e una chiara preferenza delle unità cordonali ad elevata cellularità, è necessario introdurre nuove strategie di bancaggio che prevedano un'ulteriore aumento della soglia di cellularità e una migliore tipizzazione HLA; quest'ultima dovrebbe essere assimilata a quella applicata al donatore adulto.

Il CNS ha portato a termine un progetto di ricerca sull'analisi dei costi delle attività delle banche cordonali, producendo un rapporto istituzionale, dal quale emerge la necessità di ridurre

il numero delle banche cordonali, nelle quali concentrare le attività di banking, secondo un modello di rete hube and spoke. Questo modello potrebbe favorire, nelle banche spoke lo sviluppo di programmi di raccolta delle unità cordonali mirati alle minoranze etniche e di programmi di impiego alternativo del sangue cordonale, riservando a poche banche hub lo svolgimento delle attività correlate alla crioconservazione delle unità cordonali con cellularità adeguata all'uso trapiantologico. Infatti le suddette attività risultano, anche dallo studio italiano, cost-consuming e possono risultare sostenibili solo attraverso il raggiungimento di economie di scala con la loro concentrazione in poche banche.

Il CNS e il CNT hanno avviato i lavori per la definizione dell'Accordo Stato-Regioni relativo al percorso ispettivo ai sensi degli articoli 6 e 7, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n.191.

Il CNS e il CNT hanno finalizzato, dopo condivisione con le banche del network, le Linee guida per la raccolta dedicata del sangue cordonale e le Linee guida per la ricerca delle emoglobinopatie nel sangue cordonale. Tali documenti rappresentano strumenti di armonizzazione e standardizzazione dei comportamenti a livello nazionale nei rispettivi ambiti di pertinenza.

Il CNS ha coordinato e sostenuto il programma degli esercizi VEQ per le banche del network con il supporto tecnico-scientifico della Banca Cordonale dell'Emilia Romagna.

Sono stati condotti da alcune banche cordonali con funzioni di capofila i seguenti studi clinici:

- Protocollo di produzione e impiego del Cord Blood Platelet Gel (CBPG) nel trattamento delle ulcere del piede diabetico;
- Protocollo di produzione e impiego clinico di siero collirio, coordinato dalla banca cordonale dell'Emilia-Romagna;
- Protocollo di produzione di eritrociti da unità cordonali donate a fini solidaristici impiegati per le trasfusioni in età neonatale, coordinato dalla Banca cordonale del Policlinico Gemelli di Roma, Unicatt;
- Ricostituzione midollare dopo trapianto con UBC-CD34 trattate con vescicole extracellulari derivate da cellule mesenchimali, coordinato dalla banca regionale Puglia;
- Studio genetico centralizzato finalizzato ad arricchire la composizione etnica del parco donatori della ITCBN, coordinato dalla banca di Pavia.

I protocolli sono stati messi a disposizione di tutte le banche del network italiano.

Settore sicurezza trasfusionale

Nell'ambito del perseguimento della qualità e della sicurezza trasfusionale, il settore, attraverso la stretta collaborazione con il Centro Valutazione prodotti immunobiologici (CRIVIB) dell'ISS, ha coordinato, anche per l'anno 2016, gli esercizi di VEQ dei test di screening per le malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (HBV, HIV, HCV, sifilide, WNV). Anche per gli esercizi VEQ 2016 è stata registrata la partecipazione di tutti i laboratori di qualificazione biologica dei servizi trasfusionali italiani, di molti laboratori esteri, alcuni laboratori clinici ed un Laboratorio QC afferente a una Ditta produttrice di emoderivati. La performance complessiva è stata buona.

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

Il CNS, in collaborazione con i servizi di sanità pubblica e di sanità veterinaria delle Regioni Emilia-Romagna, Lombardia, Veneto, Friuli Venezia Giulia e Sardegna, ha definito i provvedimenti per la prevenzione della trasmissione trasfusionale del West Nile Virus (WNV). Nel corso della stagione estivo-autunnale 2016 sono state emanate numerose circolari di aggiornamento delle aree provinciali con subentrato rischio WNV, dove prontamente sono state introdotte le misure di prevenzione della trasmissione trasfusionale. A queste si sono aggiunte

circolari con indicazioni relative a stati esteri con analogo rischio e rapid alert diretti alla Commissione europea e agli Stati membri.

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

Nell’ambito del miglioramento della compliance dei donatori di sangue alle procedure di selezione, basate sul questionario anamnestico pre-donazione, il CNS ha coordinato un gruppo di lavoro per la definizione di materiale informativo relativo ai comportamenti sessuali a rischio di trasmissione dell’HIV e di un questionario da utilizzare per l’intervista dei donatori rilevati positivi ai marcatori infettivi testati sulla donazione. Tali materiali hanno il duplice scopo, il primo di migliorare le conoscenze e la consapevolezza dei donatori rispetto all’infezione da HIV e il secondo di favorire l’identificazione dei fattori di rischio che hanno determinato l’infezione nel donatore.

In tema di qualità e sicurezza degli emocomponenti, il CNS ha istituito un gruppo di lavoro multidisciplinare per l’aggiornamento degli ambiti di applicazione clinica appropriata degli emocomponenti topici, su mandato del già citato Decreto 2 novembre 2015. Il gruppo di lavoro ha svolto una riunione presso il CNS, nella quale è stato dato mandato al CNS stesso di elaborare una lista di indicazioni appropriate sulla base delle evidenze scientifiche disponibili in letteratura. Le società scientifiche partecipanti al gruppo di lavoro si sono impegnate a somministrare un questionario ai propri soci, volto a rilevare il grado di utilizzo degli emocomponenti topici nella differenti branche della medicina e della chirurgia.

Tra i compiti attribuiti al Centro Nazionale Sangue dalla Legge n. 219/2005 è previsto quello di effettuare “studi e ricerche sulla qualità e sull’appropriatezza delle prestazioni trasfusionali”. Pertanto, in tale ambito, anche alla luce della pubblicazione della Risoluzione dell’Organizzazione Mondiale della Sanità WHA 63.12 del 21/05/2010, recante “Availability, safety and quality of blood products” che incoraggia gli stati membri a promuovere il Patient Blood Management (PBM), il CNS ha incoraggiato e sostenuto a livello nazionale l’attivazione del programma di PBM quale iniziativa volta a definire e implementare metodi e strumenti innovativi e più efficaci per garantire l’appropriatezza della gestione, organizzativa e clinica, della risorsa sangue. Questa strategia si propone di identificare il paziente a rischio di trasfusione e fornire un piano di gestione teso a ridurre o eliminare il bisogno di trasfusione allogenica, riducendo al contempo i rischi collegati, i costi di gestione e tutti i costi crescenti associati alla trasfusione stessa; pertanto non solo presenta forti implicazioni di qualità, sicurezza ed efficacia ma al contempo consente sostanziali risparmi in termini economici. Inoltre, poiché ai sensi all’articolo 25, comma 5, del decreto del Ministro della salute 2 novembre 2015 è previsto che, sulla base di linee guida emanate a cura del Centro nazionale sangue, al fine della prevenzione della trasfusione evitabile, vengano definiti e implementati, sul territorio nazionale, specifici programmi di PBM, il Centro nazionale sangue ha elaborato la Linea guida CNS 05 per il Programma PBM, approvata il 27 ottobre 2016 dalla Sezione trasfusionale del Comitato tecnico sanitario a cui, ai sensi del D.P.R. 28 marzo 2013, n 44, sono state trasferite le funzioni della Consulta Tecnica Permanente per il Sistema Trasfusionale (art 13, legge 219/2005).

Il CNS, nell’ambito delle attività di coordinamento del gruppo di lavoro istituito per l’analisi dei costi delle prestazioni di aferesi terapeutica e finalizzato alla proposta di una tariffa di rimborso delle stesse prestazioni nell’ambito del nomenclatore tariffario nazionale in corso di

revisione, ha individuato le aziende sanitarie campione per la rilevazione dei costi; sono state definite le griglie e inviate alle rispettive aziende. Nel contempo il CNS ha messo a conoscenza il MS di questa attività, chiedendo l'inserimento di alcune prestazioni di aferesi terapeutica (lipido-aferesi, foto-aferesi, immuno-assorbimento, eritrocitoaferesi) nel nomenclatore tariffario, nelle more di formulare per queste prestazioni una proposta di tariffa.

Rapporti internazionali:

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

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

Settore emovigilanza

I dati relativi all'attività di emovigilanza 2015, raccolti a livello nazionale secondo lo standard informativo SISTRA entro marzo 2016, sono stati elaborati, presentati e discussi in appositi incontri organizzati con le SRC e le associazioni di volontariato dei donatori di sangue. I dati nazionali sono stati inseriti nel database "International Surveillance of Transfusion-Associated Reactions and Events" (ISTARE) dello International Haemovigilance Network, nel report template "Serious Adverse Reactions and Events" (SARE) della Commissione Europea, nel survey dell'European Directorate for the Quality of Medicine (EDQM) del Consiglio d'Europa. Sono stati pubblicati, in italiano e inglese, i dati 2014 di emovigilanza (Rapporti ISTISAN 16/41) e sorveglianza epidemiologia dei donatori (Rapporti ISTISAN 16/40).

Nell'ambito dell'emovigilanza 2015, le reazioni più frequentemente segnalate sono state le reazioni febbrili non emolitiche (38,8%) e le reazioni allergiche solo con sintomi cutaneo-mucosi (28,1%). Il 12,9% è rappresentato da reazioni che coinvolgono l'apparato respiratorio. Le reazioni indesiderate alla donazione allogenica segnalate sono state 7.435, pari 1 ogni 2.428 donazioni, di cui il 14,2% severe. Le donazioni in aferesi si associano a reazioni avverse con maggiore frequenza rispetto alle donazioni di sangue intero; prevale la reazione vaso-vagale di tipo immediato (72,7%) ma solo nel 4,3% dei casi essa è severa.

Per quanto riguarda la sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione di sangue ed emocomponenti, oltre al calcolo dell'incidenza e della prevalenza per 100.000 donatori, per ogni infezione è stata eseguita un'analisi sui donatori positivi per caratteristiche anagrafiche (sesso, età, nazionalità) e categoria del donatore (first time o repeat tested), sulle metodiche impiegate nello screening e sui fattori di rischio infettivo. 1.691 donatori sono risultati positivi ai marcatori delle malattie trasmissibili con il sangue e emocomponenti: 694 per HBV (Hepatitis B Virus) (40,6%), 252 per HCV (Hepatitis C Virus) (14,7%), 129 per HIV (Human Immunodeficiency Virus) (7,5%) e 634 per TP (Treponema pallidum) (37,1%). 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.

Il CNS è partner del progetto internazionale "Notify", coordinato dal CNT, per la parte relativa al sangue e agli emocomponenti. Nell'ambito del progetto il CNS ha partecipato con suoi rappresentanti agli incontri di lavoro organizzati nel corso del 2016.

Settore ricerca e formazione

Nel corso del 2016 sono iniziate o proseguite le attività inerenti i seguenti progetti:

Progetti di carattere scientifico e tecnologico:

- Sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione: studio delle caratteristiche cliniche, virologiche e molecolari della fase acuta delle infezioni da HIV, HCV e HBV e delle infezioni occulte da HBV nella popolazione dei donatori di sangue. In collaborazione con l'Università di Milano e la Società Scientifica SIMTI;

- Programma di collaborazione a valenza umanitaria e scientifica per l'utilizzo razionale ed etico di Fattore VIII da plasma nazionale. In collaborazione con la Fondazione IRCSS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Milano;

- Validazione di cellule eritroidi espanse in vitro da donatori con fenotipo raro.

- Studio multicentrico "IPTAS II" (Italian Platelet Technology Assessment Study).

- Progetto Rete Banche Cordonali - Programma VEQ inter-banche, sangue cordone ombelicale. In collaborazione con l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola – Malpighi.

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

- Progetto di sorveglianza epidemiologica in collaborazione con il Dipartimento di Biologie cellulari e neuroscienze e con le SRC relativo alla verifica della trasmissibilità trasfusionale della MCJ sporadica;

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

Progetti gestionali:

- Progetto Legge 21 ottobre 2005 n.219: supporto ai percorsi di qualità e regolatori ed alle azioni di sistema con implicazioni di carattere economico-finanziario, correlati alle attività della rete trasfusionale italiana ed ai relativi fondi di finanziamento;

- Progetto Health Technology Assessment (HTA). In collaborazione con l'Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari dell'Università Cattolica del Sacro Cuore;

- Studio di nuovi mezzi di comunicazione digitale per la divulgazione della cultura della donazione. In collaborazione con il Politecnico di Milano;

- Convenzione tra la Rete Italiana Città Sane OMS e il CNS finalizzata alla realizzazione di iniziative e progetti sulle tematiche della salute della solidarietà e della prevenzione secondo le direttive dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

- Progetto Legge 21 ottobre 2005 n.219: supporto ai percorsi di qualità, procedure e gestione per budget del Centro nazionale sangue.

- Metodi e strumenti per la compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati.

Nel corso del 2016 sono state svolte le seguenti attività di formazione:

Corsi e convegni:

- Efficacy of platelet gel from cord blood: an overview of laboratory studies and clinical experiences;

- L'uso appropriato dell'albumina nella pratica clinica: le raccomandazioni AISF-SIMTI nel paziente con cirrosi epatica. Con il contributo scientifico di: Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF) e Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI);

- L'utilizzo dei medicinali plasmaderivati in Italia;

- Recenti acquisizioni su conservazione dei globuli rossi e outcome clinici / Storage of red blood cells and clinical outcomes: new insights. Con il contributo scientifico di: Società Italiana di Emoreologia Clinica e Microcircolazione (SIECM); Società Italiana di Fisiologia (SIF); Società Italiana Talassemie ed Emoglobinopatie (SITE); Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI);

- Patient Blood Management: strategie in ostetricia e nel peri-operatorio / Patient Blood Management: strategies in obstetrics and in the peri-operative period. Con il contributo scientifico di: Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO); Società Italiana di Medicina Trasfusionale e Immunoematologia (SIMTI); Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI); Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT).

Corsi di formazione:

- Corso di aggiornamento sugli aspetti amministrativi e gestionali della rete trasfusionale. In collaborazione con: Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS) e Università Cattolica del Sacro Cuore (Roma);

- 8th EuBIS Seminar and Training 'Good practice in blood components and medicinal products referring to GP and GMP' - Quality management and inspection criteria for blood establishments and pharmaceutical products. In collaborazione con: European Blood Inspection System (EuBIS) Academy;

- Il trasporto del sangue e degli emocomponenti dalla sede di raccolta alla sede di lavorazione (Modulo e-learning). In collaborazione con: Ufficio Relazioni Esterne – Istituto Superiore di Sanità;

- 3° Corso di aggiornamento professionale per i referenti SISTRA.

Settore plasma e plasmaderivati

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

- Ha coordinato il Gruppo di Lavoro relativo al "Programma finalizzato allo sviluppo della raccolta di plasma nei servizi trasfusionali e nelle unità di raccolta ed alla promozione del razionale ed appropriato utilizzo dei farmaci plasmaderivati, di cui all'art. 26, comma 2, del D.Lgs. n. 261/2007". I risultati del lavoro concluso nell'anno, sono stati ampiamente condivisi con le Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali e i livelli nazionali e regionali delle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue. Tutto ciò ha consentito al CNS di fornire al Ministero della Salute le indicazioni per l'emanazione del primo Programma

nazionale plasma e plasmaderivati che fissa gli obiettivi strategici e gli indirizzi per conseguirli nel periodo 2016-2020 con particolare attenzione al tema dell'autosufficienza, della sostenibilità del Sistema, dell'efficienza produttiva e dell'appropriatezza nell'utilizzo clinico dei medicinali plasmaderivati. Il Programma nazionale quinquennale, di cui al D.M. 2 dicembre 2016, sarà declinato in obiettivi specifici per ciascuna Regione, secondo gli indicatori previsti, all'interno del Programma annuale nazionale per l'autosufficienza di cui all'art. 14 della Legge n. 219/2005.

- Nell'ambito della proroga della Convenzione con la Fondazione IRCCS Ca' Granda dell'Ospedale Maggiore Policlinico di Milano relativa al "Programma di collaborazione a valenza umanitaria e scientifica per l'utilizzo razionale ed etico di Fattore VIII da plasma nazionale", il CNS ha proseguito l'attività di coordinamento dell'invio dei medicinali plasmaderivati a titolo gratuito consentendo, nel corso del 2016, l'esportazione di ulteriori 2.300 flaconi destinati ai progetti in corso in India.

- Ha partecipato alle fasi conclusive del progetto "Metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati" finanziato dal MS 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. I risultati del progetto sono stati presentati nel corso dell'incontro divulgativo che si è tenuto a Roma il 13/10/2016 alla presenza del Ministero della Salute, delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali e le Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue aderenti al CIVIS.

- Ai fini dell'autosufficienza nazionale, ha promosso e supportato le attività delle nuove aggregazioni interregionali per la stipula delle convenzioni partecipando con un proprio rappresentante al Gruppo di Coordinamento del Raggruppamento Interregionale Plasma e Plasmaderivati (RIPP), avente la Regione Emilia Romagna come capofila, e all'Accordo Pla.Net, avente la Regione Toscana come capofila.

- Ai fini dell'esportazione dei medicinali plasmaderivati prodotti da plasma nazionale eccedenti il fabbisogno nazionale nell'ambito di accordi/programmi/progetti a fini umanitari, sono state espletate le procedure volte al rilascio della dichiarazione di conformità, di cui al Decreto del MS 12 aprile 2012 recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti".

- Ha svolto attività di supporto tecnico-scientifico all'aggiornamento e implementazione del quadro regolatorio relativo al sistema plasma e medicinali plasmaderivati con particolare riferimento all'emanato D.M. 2 dicembre 2016 recante "Disposizioni sull'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti".

Nell'ambito delle attività previste dalla Legge, con particolare riferimento ai DD.MM. del 12 aprile 2012, il CNS ha rilasciato ad AIFA:

- pareri tecnico-scientifici sulle istanze di importazione del sangue umano e dei suoi prodotti per gli aspetti di competenza relativi alla valutazione dei rischi associati all'origine, qualità e sicurezza del plasma, ex artt. 5 e 5 bis del D.M. 12 aprile 2012 "Disposizioni per l'importazione ed esportazione del sangue umano e dei suoi prodotti";

- pareri tecnico-scientifici inerenti alle informazioni relative alla materia prima plasma di cui al Modulo 3 del dossier dei medicinali da plasma nazionale nonché sulle variazioni di tipo II, ex D.M. 12 aprile 2012 "Modalità transitorie per l'immissione in commercio dei medicinali emoderivati prodotti dal plasma umano raccolto sul territorio nazionale";

- pareri tecnico-scientifici ad hoc di tipo clinico e non clinico.

Tra le attività svolte, si confermano quelle assegnate al CNS dalla normativa vigente in relazione al monitoraggio della qualità del plasma inviato al frazionamento dai servizi trasfusionali, alla valutazione dello stato di implementazione delle Linee Guida prodotte dal

CNS e alla gestione delle azioni correttive e preventive di eventi avversi gravi che coinvolgono il plasma italiano e i suoi prodotti, in collaborazione con le altre Autorità competenti in materia di plasma e farmaci plasmaderivati.

Settore sistemi informativi

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

Nell'ambito dei compiti istituzionali del CNS, sulla base di SISTRA, è stato predisposto il Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2016 (art. 14 della legge 219 del 21 ottobre 2005), che conferma una consistente carenza di GR a carico di Sardegna e Lazio. Il fabbisogno compensativo delle regioni carenti ammonta complessivamente a circa 70.000 unità. La produzione aggiuntiva programmata in varie regioni, un costante monitoraggio del sistema, l'impegno al miglioramento continuo della qualità e dell'appropriatezza in alcuni ambiti strategici ed il coordinamento in rete esercitato dal CNS, hanno consentito, anche per l'anno 2016, la complessiva autosufficienza nazionale di GR. Le carenze previsionali risultano coperte da cessioni interregionali programmate mediante accordi convenzionali; inoltre, nella programmazione della produzione, si registrano più incisivi impegni a perseguire l'autosufficienza locale da parte delle realtà regionali dove oggi esistono importanti margini di miglioramento. L'analisi dei dati evidenzia la necessità dell'impegno delle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue e delle SRC, per le rispettive competenze, a ridurre la variabilità infra-annuale della raccolta del sangue e degli emocomponenti, a mantenere in equilibrio la chiamata dei donatori e a facilitare l'accesso ai ST e alle UdR territoriali, in particolare nella stagione estiva e nel primo trimestre di ogni anno, con interventi programmati ed incisivi. Per quanto riguarda l'invio di plasma alla lavorazione industriale per la produzione di medicinali plasmaderivati, la maggior parte delle regioni del centro-sud resta collocata al di sotto della media nazionale, con livelli di autosufficienza di medicinali plasmaderivati bassi o molto bassi. Per quanto concerne la domanda dei medicinali plasmaderivati, in relazione alle fonti informative disponibili (anni 2011-2014, Rapporti ISTISAN 16/7), si prevede un trend in decremento della domanda di albumina mentre sarà richiesta una forte attenzione alla domanda di immunoglobuline polivalenti per uso endovenoso, che potrebbe subire incrementi significativi anche a seguito di possibili nuove indicazioni cliniche approvate e off-label.

I dati di attività trasfusionali validati, relativi agli anni 2009-2014, sono stati presentati e discussi nelle sedi di confronto istituzionali e scientifiche e sono oggetto di pubblicazioni a cura del CNS. SISTRA è stato progressivamente ampliato con ulteriori sezioni ed è oggi in grado di fornire la maggior parte delle informazioni necessarie a produrre la documentazione indispensabile alle industrie di plasmaderivazione per la lavorazione del plasma (Plasma Master File).

È stata quotidianamente utilizzata la Bacheca nazionale. Nel corso del 2016 sono state richieste attraverso la bacheca 19.992 unità di globuli rossi, il 57% delle quali di gruppo ematico

O Rh +. Solo tre regioni: Toscana, Lazio e Sicilia hanno rendicontato le richieste evase attraverso la Bacheca (1.406 unità).

È stata utilizzata la nuova sezione dedicata alle maxi emergenze, in particolare nei due momenti di criticità relativi al disastro ferroviario verificatosi in Puglia (tra Andria e Corato) il 12 luglio che causò 23 morti e 50 feriti, e al terremoto di Amatrice con circa 300 vittime. L'esperienza è stata positiva in quanto quasi tutte le strutture regionali di coordinamento per le attività trasfusionali avevano creato una scorta per le maxi emergenze. È stato messo in evidenza il fatto che le campagne alla donazione di sangue, effettuate in concomitanza di tali eventi non erano giustificate, e pertanto l'esigenza di un coordinamento con la protezione civile, con le associazioni di donatori volontari di sangue e con tutti i media. La programmazione della raccolta sangue è lo strumento imprescindibile per evitare spechi di questa preziosa e limitata risorsa.

Nel maggio del 2016 è stata prodotta la matrice economica per gli scambi interregionali relativi al 2015 nei tempi di legge e trasmessa ai coordinatori regionali in attesa della definizione del testo unico per la mobilità sanitaria, pubblicato di recente. In particolare sono stati scambiati fra le regioni 72.051 emocomponenti corrispondenti ad un valore economico di 12.159.370 euro. Tutti gli scambi di emocomponenti effettuati nel 2015 sono stati gestiti in SISTRA.

Anche nel 2016, in SISTRA sono stati gestiti programmi di VEQ per i marcatori di qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti.

Il sistema SISTRA-ITCBN ha permesso, anche nel 2016, di raccogliere, elaborare e gestire informazioni e dati riguardanti le 19 Banche di Cordone Ombelicale pubbliche presenti sul territorio italiano. In particolare le informazioni sono relative a: anagrafiche delle Banche e dei Centri Raccolta e dati di attività relativi alla raccolta, conservazione e distribuzione delle unità cordonali ad uso solidaristico, dedicato e autologo.

Il 18 ottobre è stato organizzato nell'aula Pocchiari dell'Istituto Superiore di Sanità il "III Corso di aggiornamento professionale per i referenti SISTRA".

Settore comunicazione

Attività progettuali:

- Coordinamento di un progetto di comunicazione nazionale: "assemblea plenaria nazionale della comunicazione" cui hanno partecipato rappresentanti del Sistema sangue designati dalle principali Associazioni e federazioni di donatori di sangue e dalle Regioni. L'obiettivo principale del progetto, il cui organismo di direzione e coordinamento è stato il Centro nazionale sangue, è stato perseguire una maggiore coesione e un'integrazione delle dinamiche di comunicazione all'interno del Sistema sangue coniugando il pluralismo delle voci dei singoli attori. Il gruppo ha prodotto e presentato in data 11 maggio 2016 un documento di sintesi dell'attività svolta al Comitato Direttivo Centro Nazionale Sangue.

- Attività di verifica e analisi tecnica conclusiva delle attività realizzate dal Politecnico di Milano in relazione al Progetto di ricerca "Studio di nuovi mezzi di comunicazione digitale per la divulgazione della cultura della donazione".

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

- Realizzazione dell'immagine grafica coordinata e del materiale promozionale dei seguenti corsi di formazione: "The efficacy of platelet gel from cord blood: an overview of laboratory studies and clinical experiences", 21/01/2016; Corso di aggiornamento sugli aspetti amministrativi e gestionali ALTEMS-CNS, 02-03/2016; "L'uso appropriato dell'albumina nella pratica clinica: le raccomandazioni AISF-SIMTI nel paziente con cirrosi epatica", 29/03/2016; "L'utilizzo dei medicinali plasmaderivati in Italia", 12/05/2016.

- Convegno istituzionale con la collaborazione delle Associazioni e federazioni dei volontari italiani del sangue AVIS, CROCE ROSSA, FIDAS, FRATRES dal titolo "La vitale cultura del

dono e il Sistema Sanitario in Italia” ideato in occasione della Giornata mondiale del donatore di sangue 2016 per promuovere una riflessione comune sull’importanza del ruolo del volontariato nel nostro Sistema Sanitario nazionale. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 16/06/2016, con il patrocinio di Ministero della salute, Conferenza delle Regioni e delle Province autonome.

- Coordinamento di tutte le fasi della partecipazione del Centro nazionale sangue alla notte della Ricerca 2016 organizzata dall’Istituto Superiore di Sanità, 30/09/2016.

- Progettazione e coordinamento di tutte le fasi di realizzazione di uno stand espositivo del Centro nazionale sangue che è stato presente, durante l’anno 2016, presso i convegni nazionali delle seguenti Società Scientifiche di settore: SIMTI, SIAARTI, ANMDO, Siset

Organizzazione conferenze stampa:

- Conferenza stampa per il lancio della Campagna di comunicazione realizzata dal Centro nazionale sangue “Only One”, Istituto Superiore di Sanità, settembre 2016.

- Conferenza stampa di presentazione della settimana nazionale per la donazione del midollo osseo e cellule staminali emopoietiche “Match it now”, Camera dei Deputati, in collaborazione con Centro Nazionale Trapianti, IBMDR, ADMO, ADOCES, con il patrocinio del Ministero della salute.

Redazione di comunicati stampa:

Progetti e campagne di comunicazione e informazione:

- Ideazione e coordinamento editoriale di uno spazio web (landing-page) dedicato alla diffusione dei principi generali, dei contenuti informativi ed esplicativi del PBM nonché dei più significativi progetti PBM a livello mondiale. La pagina è visibile all’indirizzo (www.centronazionale sangue.it/pbm).

- Ideazione e coordinamento editoriale di uno spazio web (landing-page) #PLASMAITALIA: un progetto pensato per aumentare a 360 gradi l’informazione e la consapevolezza dei cittadini sulla donazione di plasma; la produzione di plasmaderivati in Italia; l’importanza della programmazione nazionale e regionale e dell’utilizzo appropriato e responsabile di un bene prezioso come il plasma umano donato volontariamente e gratuitamente. Si prevede lo sviluppo del progetto nel corso del 2017 in collaborazione con il Ministero della salute, la Conferenza delle Regioni e delle province Autonome, le Associazioni di donatori AVIS, FIDAS, FIDAS, FRATRES e il suo completamento nello stesso anno.

- Realizzazione e coordinamento nazionale, in collaborazione Centro Nazionale Trapianti, della campagna di comunicazione “MATCH IT NOW” settimana nazionale per la donazione del midollo osseo e cellule staminali emopoietiche, che si è svolta dal 17 al 25 settembre 2016. L’evento, patrocinato dal Ministero della Salute, è stato promosso dall’Istituto Superiore di Sanità, dal Centro Nazionale Trapianti, dal Centro Nazionale Sangue, dal Registro IBMDR e dalle federazioni ADMO e ADOCES, all’interno della più ampia cornice del secondo World Marrow Donor Day (la giornata mondiale del donatore di midollo osseo), che si celebra in tutto il mondo il 17 settembre 2016. Nel corso della settimana di “Match It Now” si sono alternate su tutto il territorio italiano eventi, manifestazioni e iniziative con l’obiettivo di informare correttamente i cittadini sulla donazione delle cellule staminali emopoietiche e di consentire l’arruolamento di nuovi donatori. Le piazze italiane sono state animate dai volontari delle associazioni di settore, affiancati dai medici e personale sanitario.

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'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con la funzione di Presidente, dal Direttore Generale del Centro e dai rappresentanti dei Centri Regionali (CRT) di riferimento per i trapianti designati dalla conferenza Stato-Regioni. Per adempiere alle proprie funzioni il CNT si avvale di una struttura operativa articolata in 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 – Istituto Superiore Sanità, AIFA – Agenzia Italiana per il Farmaco e CNS – Centro Nazionale Sangue). Funge da punto di riferimento per gli operatori del settore, coordina i gruppi di lavoro delle banche dei tessuti, raccoglie ed 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 ed 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 Centro Nazionale Trapianti (CNT), in accordo con il Ministero dell'Istruzione e della Ricerca, 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 CSE; 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 2016

Rapporti con le regioni

- Supporto allo sviluppo e implementazione del sistema di inserimento nel SIT della dichiarazioni di volontà attraverso gli uffici anagrafe dei comuni.
- Coordinamento e supporto alle attività discendenti dall'adesione al Protocollo di ricerca "Trapianto e adesso sport". Il protocollo ha quale scopo quello provare l'efficacia dell'attività fisica come contrasto alle patologie metaboliche insorgenti nella fase post trapianto.
- Predisposizione del documento di riorganizzazione delle rete dei laboratori HLA. Promuovere una ridefinizione della rete di laboratori di tipizzazione tissutale in base alle indicazioni di standard quali-quantitativi nazionali ed internazionali.

Rapporti internazionali

- Nel corso del 2016 hanno avuto luogo le trattative per la firma dell'accordo tra l'Ospedale Mater Dei di Malta e l'Azienda Ospedaliera San Camillo di Roma per la tipizzazione dei donatori di rene maltesi e l'allocazione dei reni.
- Sono state concluse le trattative per il rinnovo dell'accordo Italia-Grecia.
- Progetti europei condotti: (i) ARTHIQS (Good practice on donation, collection, testing, processing, storage and distribution of gamets for assisted reproductive technologies and hematopoietic stem cells for transplantation) maggio 2014 – aprile 2017 (prorogato a ottobre 2017) (ii) VISTART Joint action "VISTART – Vigilance and Inspection for the Safety of Transfusion, Assisted Reproduction and Transplantation" 10/10/2015-09/10/2018 (iii) EuroGTPII (European Good Tissue PracticesII) Aprile 2016 – Marzo 2019 (iv) EUDONORGAN (Training and Social Awareness for Increasing Organ Donation in the European Union and Neighbouring Countries) settembre 2016-agosto 2019.

Settore organi e tessuti

- Aggiornamento delle linee guida e protocolli operativi per il settore organi
- Sviluppo e implementazione del trapianto da donatore a cuore fermo e delle tecniche di riperfusione.
- Monitoraggio della fase di trasporto nazionale nel settore degli organi. Supporto alla Presidenza del consiglio dei ministri nell'attivazione dei voli di stato in urgenza.

- Avvio del programma nazionale delle donazioni.
- Aggiornamento delle linee guida in tema di autorizzazioni dei centri trapianto di cui all'art. 16 L. 91/99. coordinamento del gruppo di lavoro.
- Attività di allocazione degli organi a livello nazionale in base all'art. 8, comma 6 lett. f), l), m) m-ter) *coordinamento operativo nazionale*.
- Coordinamento e sorveglianza della Rete nazionale trapianti attraverso sistema informativo trapianti.
- Promozione della Qualità e sicurezza degli organi e dei donatori attraverso il funzionamento della second opinion nazionale, aggiornamento dei protocolli operativi relativi alla valutazione del rischio del donatore.
- Monitoraggio, controllo e prevenzione del 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.
- Promozione del trapianto da vivente come alternativa al donatore cadavere programma aggiuntivo al programma da cadavere.
- Coordinamento e monitoraggio sulla catena di trapianti in modalità cross over da donatore samaritano.
- 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 CSE.
- Coordinamento registro nazionale cellule emopoietiche e controlli di qualità dei Laboratori HLA.
- Coordinamento della Commissione CSE e della commissione DEDICO.
- Coordinamento in collaborazione con CNS della rete nazionale delle Banche di sangue cordonale (ITCBN – Italian Cord Blood Network).
- 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
- Avvio delle attività di riorganizzazione delle rete dei laboratori HLA. Promozione della ridefinizione della rete di laboratori di tipizzazione tissutale in base alle indicazioni di standard quali-quantitativi nazionali ed internazionali
- Predisposizione linee guida di cui all'art. 6, D.lgs. 191/2007 per il settore delle cellule staminali emopoietiche e per il settore dei tessuti. coordinamento dei gruppi di lavoro multidisciplinari
- Gestione degli eventi/reazioni avverse gravi per cellule, tessuti e cellule riproduttive. Comunicazioni alla Commissione Europea
- 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 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 (ITCBN – Italian Cord Blood Network)

- 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
- Avvio delle attività di riorganizzazione delle rete dei laboratori HLA. Promozione della ridefinizione della rete di laboratori di tipizzazione tissutale in base alle indicazioni di standard quali-quantitativi nazionali ed internazionali
- Collaborazione tecnica nella definizione dei decreti legislativi di recepimento delle Direttive 2015/565/CE e 2015/566/CE, entrambe dell'8 aprile 2015

Programma per la sicurezza nel settore dei trapianti di organi, tessuti e cellule

- Audit delle strutture per i trapianti con il supporto del dipartimento di tecnologia e salute
- Audit dei centri per i trapianti
- Audit degli istituti dei tessuti (tessuti, CSE, PMA)
- Gestione del registro degli eventi e delle reazioni avversi gravi. Gestione degli eventi/reazioni avverse gravi per cellule, tessuti e cellule riproduttive. Comunicazioni alla Commissione Europea

Programma formativo

- Sviluppo di format di corsi da adottarsi nelle singole regioni e monitoraggio sull'implementazione
- Ideazione e realizzazione di corsi per il miglioramento della qualità e della sicurezza del settore trapiantologico per gli operatori del settore degli organi e dei tessuti
- Ideazione, sviluppo e realizzazione di piani di formazione per gli operatori di area critica al fine di abbassare il numero delle opposizioni alla donazione.

Programma di comunicazione

- Coordinamento, elaborazione e realizzazione delle iniziative nazionali (fra cui le campagne di comunicazione e le giornate nazionali di settore) e degli strumenti di comunicazione e sensibilizzazione dedicati alla donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule.
- Avvio e sviluppo della campagna “ Diamo il meglio di noi”. Coinvolgimento di associazioni, enti pubblici e privati nella promozione della diffusione della corretta informazione sul tema della donazione e trapianto.
- Promozione delle attività connesse al progetto “Trapianto e adesso sport”. iniziative: Novecolli Cesenatico, Granfondo di Roma
- Armonizzazione delle attività e degli obiettivi di comunicazione e informazioni promossi dalle regioni e dalle Aziende sanitarie locali in materia di donazione e trapianto di organi tessuti e cellule. sviluppo del progetto di comunicazione ed informazione in tema di trapianto di organi da donatore vivente
- Attività di ufficio stampa;
- Coordinamento della comunicazione nazionale di crisi

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.

L'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 2016

Nel periodo gennaio – dicembre 2016 all'ON 0373 sono pervenute 774 richieste (attività tariffata) di certificazione CE ai sensi della Direttiva 93/42/CEE e ss.mm.ii. presentate dai fabbricanti di dispositivi medici. Sono stati inoltre avviati i contatti per la certificazione CE di tre nuovi fabbricanti di dispositivi medico-diagnostici in vitro.

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

A seguito delle attività valutative di cui sopra l'ON 0373 ha provveduto all'emissione di 507 certificazioni CE (attività tariffata) e 145 approvazioni (attività tariffata) di modifiche a documentazione tecnica e/o al Sistema di Gestione della qualità dei fabbricanti di dispositivi medici.

L'ON 0373 ha inoltre svolto 131 verifiche ispettive (attività tariffata) presso fabbricanti di dispositivi medici, ognuna delle quali ha impegnato in media due ispettori per due giorni.

L'attività di verifica ispettiva è stata svolta sia ai fini del rilascio di nuove certificazioni CE che ai fini del mantenimento delle certificazioni CE dei sistemi di gestione della qualità dei fabbricanti che hanno ottenuto la certificazione CE presso questo ON.

L'elevato numero di valutazioni effettuate e di certificazioni/pareri emessi ha comportato un notevole impegno da parte sia del personale contingentato nell'ON che del personale afferente ad altri Centri e/o Dipartimenti dell'ISS che collaborano con l'ON nelle attività di Certificazione CE di dispositivi medici.

Le attività di cui sopra infatti prevedono, come stabilito dal Sistema di Gestione della Qualità in vigore, la registrazione di ogni fase del processo certificativo (accettazione richieste, valutazione della fattibilità dell'iter di certificazione CE, predisposizione degli incarichi di valutazione/ispezione, formalizzazione dei pareri di valutatori e/o ispettori, comunicazioni dell'esito dei processi valutativi alle aziende, acquisizione del parere del "Final Reviewer" e del Comitato di Certificazione, emissione di certificazioni CE e/o di pareri ecc.).

In particolare in merito al Sistema di Gestione della qualità dell'ON 0373 si sottolinea che a seguito della verifica ispettiva di mantenimento della designazione dell'ON 0373, effettuata dal Ministero della Salute nei giorni 2-6 novembre 2015, è stata avviata nel 2015 e conclusa nel 2016 una completa revisione del Sistema di Gestione della qualità implementato per la gestione delle attività di certificazione CE, e ciò anche a seguito della necessità, individuata dall'ISS, di procedere ad una unificazione delle suddette attività svolte dalle Sezioni dell'ON 0373 precedentemente afferenti al Centro ONDICO e ai Dipartimenti TESA e MIPI dell'ISS.

A tale scopo con Decreto n. 274/15 del 19 novembre 2015 della Direzione Generale, è stato istituito un Gruppo Tecnico (GT) con il compito di provvedere, entro il 7 marzo 2016, agli adempimenti necessari alla progettazione di un Sistema di Qualità Unificato per la gestione delle Certificazioni CE dei DM e degli IVD di competenza dell'ON 0373.

L'attività del suddetto GT, coordinata dalla Dott.ssa Roberta Marcoaldi, ha portato alla risoluzione delle NC e osservazioni riscontrate dal Ministero della Salute nel corso della verifica ispettiva dei giorni 2-6 novembre 2015, nonché alla proposta di un nuovo modello organizzativo dell'ON 0373 ed alla conseguente predisposizione di tutta la documentazione richiesta dal:

- *"Regolamento di esecuzione (UE) n. 920/2013 della Commissione del 24 settembre 2013 relativo alla designazione e alla sorveglianza degli organismi notificati a norma della direttiva del Consiglio 90/385/CEE sui dispositivi medici impiantabili attivi e della direttiva 93/42/CEE del Consiglio sui dispositivi medici" del 25/09/2013*

e dalla

- *"Raccomandazione della Commissione del 24 settembre 2013 relativa alle verifiche e alle valutazioni effettuate dagli organismi notificati nel settore dei dispositivi medici" del 25/09/2013*

inviata al Ministero della Salute in data 25/01/2016 ai fini del rinnovo della designazione dell'ON 0373.

Il nuovo sistema di qualità implementato consta in totale di:

- 1 manuale di gestione della qualità
- 52 procedure gestionali (PGS)
- 11 istruzioni operative (IST)
- 10 documenti (DOC)
- 179 moduli (MOD) per la registrazione delle attività.

Il nuovo Sistema di Gestione della Qualità implementato per l'ON 0373, è stato verificato dal Ministero della Salute, Autorità Competente per i dispositivi medici, e dal Join Assessment Team (JAT), costituito da due rappresentanti della Commissione europea e da due rappresentanti

di altre Autorità competenti (tedesca e inglese), durante la verifica ispettiva svoltasi nei giorni 7-11 marzo 2016.

Le attività di follow up inerenti la verifica ispettiva di cui sopra hanno fortemente impegnato il personale dell'ON 0373 che oltre alla gestione delle attività ordinarie è stato coinvolto nel processo di revisione del sistema di gestione della qualità, partecipando anche ai seguenti incontri con il Ministero della Salute:

- 25 maggio
- 22 settembre
- 5 ottobre
- 6 ottobre
- 24 ottobre
- 13 dicembre.

Nel corso del 2016 l'ON 0373 ha anche provveduto allo svolgimento di numerosi corsi di aggiornamento per il personale interno (valutatori, ispettori, personale di segreteria) coinvolto nell'attività di certificazione CE di dispositivi medici e di dispositivi medico diagnostici in vitro.

Si è inoltre provveduto ad avviare il reclutamento e la relativa formazione di 15 nuove unità di personale da avviare alla qualifica di *ispettore di sistemi di qualità*. Il percorso formativo individuato ha previsto corsi residenziali gestiti sia da enti esterni che da docenti interni.

Personale dell'ON 0373 ha inoltre partecipato, in qualità di docente/relatore, a corsi, convegni e seminari organizzati dalle Università e da Società Scientifiche, ed a commissioni tecniche (Marcoaldi e Sepe).

Servizio Biologico e per la gestione della sperimentazione animale

Il Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale (SBGSA) è stato istituito con D.L.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 ed 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 ed ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci, di Principi Farmacologicamente Attivi (API) e di Farmaci innovativi destinati alla sperimentazione clinica ed 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, è previsto 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, INAIL 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 ed 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 ed 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 2016

Settore I: Servizio Biologico

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

Attività di controllo analitico: nell'ambito della Convenzione con AIFA, che include farmacovigilanza, batch-release e controllo post marketing su territorio nazionale, sono state sottoposte al controllo della sterilità e del contenuto in endotossine n° 718 unità di campione di Farmaci e Dispositivi Medici sterili. È stato firmato l'accordo di collaborazione con l'ON0373 al fine di effettuare controlli analitici conformi alle norme UNI/EN 17025 per i laboratori di prova anche sui dispositivi medici che richiederanno il marchio CE all'ISS.

Attività ispettiva: gli ispettori del SB, su incarico della Presidenza e nell'ambito della Convenzione con AIFA, hanno verificato l'applicazione delle GMP ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci, di API, di Gas medicinali e di MTA destinati a Sperimentazione Clinica e/o Terapie Avanzate.

Attività derivante dalla partecipazione a Commissioni interministeriali e Gruppi di Lavoro: sono stati emessi, collegialmente, 150 pareri autorizzativi per l'impiego e per gli impianti destinati all'uso confinato di MOGM (D. Lgs. 206/01); il SB ha partecipato al Gruppo di lavoro per la stesura della "Linee guida per il contenimento del rischio biologico per gli addetti ai servizi necroscopici ed autoptici" istituito presso il Ministero della Salute. La linea guida è stata valutata positivamente dal CSS ed è in fase di approfondimento da parte della Conferenza Stato-Regioni.

Sistema di Assicurazione della Qualità: tutta l'attività di controllo analitico (Saggi di sterilità, LAL test e Saggio dei Pirogeni) è stata eseguita in compliance con quanto previsto per gli OMCL (laboratori di prova 17025) dell'EDQM. Il Sistema è stato valutato positivamente tramite audit da parte dell'EDQM (26-28 aprile 2016) e dagli ispettori Europei per quanto attiene ai saggi su dispositivi medici da svolgere su richiesta di ON0373.

Laboratorio di Classe B: il laboratorio è stato oggetto di riqualifica periodica secondo quanto previsto dall'Accordo di Mutuo Riconoscimento (MRA) Canada-Europa. I risultati, oggetto di teleconferenza annuale tra AIFA/ISS e AACC Canadesi, hanno confermato la rispondenza delle attività svolte dall'ISS con quanto stabilito dal MRA.

Attività di formazione: è stata svolta attività di docenza per il personale dell'ISS, dell'INAIL e del SSN su differenti tematiche (rischio biologico e sicurezza, impiego confinato di MOGM). Attività di docenza è stata svolta, in collaborazione con il SPP dell'ISS, per l'attuazione degli obblighi di formazione previsti dal D. Lgs. 81/08 per gli aspetti attinenti al titolo X, rischio biologico. Il SB ha partecipato all'attività di formazione specifica inserita nel progetto dell'ISS sull'Alternanza Scuola-lavoro.

Nell'ambito del Progetto CCM-Azioni Centrali del Ministero della Salute sono stati effettuati due Moduli di formazione teorico-pratica per la formazione di un Corpo Ispettivo della Direzione Generale del Ministero incaricato di vigilare sugli impianti e sulle operazioni condotte con MOGM; i corsi intensivi hanno avuto un accredito di 50 ECM.

Attività tecnico/impiantistica: nell'impianto pilota del SB sono state allestite prove di fermentazione per la produzione delle emoproteine citocromo P450EryK e neuroemoglobina ricombinanti, espresse in E.coli BL21(DE3) da utilizzare negli studi di dinamica strutturale mediante luce di sincrotrone e free electron laser (XFEL) nell'ambito del Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks X-probe project (MSCA ITN X-Probe).

Linea 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". Nel corso del 2016, utilizzando la tecnica di SDS-PAGE, è stato intrapreso uno studio preliminare sull'espressione del gene znuA,

coinvolto nel sistema di trasporto dello zinco, sia in presenza che in assenza di H₂O₂, prodotta dalla cellula ospite durante il meccanismo di difesa.

Settore II: Servizio Sperimentazione Animale

Attività Istituzionale: con l'istituzione della piattaforma per la gestione telematica delle richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale, Banca Dati Telematica della Sperimentazione Animale, da parte del Ministero della Salute, si è cercato di snellire le procedure e rispettare i tempi previsti dalla normativa (40 giorni lavorativi) e di annullare i tempi di attesa dovuti alle comunicazioni tradizionali e al sistema cartaceo.

Nel corso dell'anno 2016, sono pervenute in Istituto 1987 richieste di autorizzazione per progetti che prevedono l'utilizzo di animali. L'80% dei progetti presentati ha richiesto la necessità di chiarimenti ed integrazione per l'applicazione del principio delle 3R. L'attività valutativa dei progetti è stata coordinata dal Servizio che si è avvalso per questa attività, di circa 100 esperti, competenti nelle diverse aree tematiche e collocati nelle diverse strutture dell'ISS. Ogni valutazione è stata espletata mediante una valutazione scientifica espressa dall'esperto competente ed una valutazione tecnica, espressa dai tecnologi del Servizio e relativa all'applicazione di tutte le misure di tutela del benessere animale che possono ridurre la sofferenza degli animali.

Allo scopo di armonizzare l'attività valutativa, il Servizio ha organizzato nel corso dell'anno, una serie di incontri con gli esperti, anche per mettere a punto un sistema di assegnazione dei progetti legata ad alcune "parole chiave", sistema che prenderà vita nel corso del 2017.

Nel corso dell'anno, inoltre, sempre allo scopo di ottimizzare le procedure di valutazione tecnico-scientifica, si sono svolti alcuni incontri con i colleghi dell'Ufficio 6 - Direzione Generale della Sanità e dei Farmaci Veterinari del Ministero della Salute.

Il Servizio ha inoltre partecipato agli incontri (5) relativi al Tavolo Tecnico sui Metodi Alternativi, sempre organizzato dalla Direzione Generale della Sanità e dei Farmaci Veterinari del Ministero della Salute.

Attività Formazione: sempre nell'ambito dell'attività valutativa dei progetti, si sono evidenziate alcune criticità relative alla gestione e alla presentazione dei progetti di ricerca. Allo scopo di fornire un'informazione completa sulle finalità della normativa e delineare criteri e modalità per un'adeguata presentazione dei progetti di ricerca che prevedono l'utilizzo di animali, il Servizio ha organizzato una serie (5) di Corsi residenziali a pagamento (quota € 200) con rilascio di crediti formativi ECM (17) destinati ai componenti dell'Organismo per il Benessere Animale (OPBA, Responsabile del Benessere Animale e/o Veterinario Designato) (22-23 marzo, 20 - 21 aprile 2016) e per Responsabili di Progetto, con le medesime modalità (6-7 luglio, 18-19 ottobre e 12 - 13 dicembre 2016).

Inoltre è stato organizzato un Convegno dal titolo "Tutela degli animali e qualità della scienza" con lo scopo di focalizzare alcuni punti importanti di discussione ad ormai due anni dal recepimento in Italia (D.L.vo 26/2014) della normativa europea per la tutela del benessere degli animali in sperimentazione. L'evento al quale hanno partecipato relatori di importanza nazionale ed internazionale, ha visto una rilevante presenza di più di 100 partecipanti.

Inoltre il personale laureato del Servizio ha svolto attività di docenza anche in eventi organizzati da enti e/o strutture pubbliche (IZS, Università, ecc).

Attività gestione sperimentazioni: Il Responsabile del Benessere ed i Veterinari Designati hanno svolto attività di controllo routinaria sia sulle strutture di stabulazione che sulle sperimentazioni in prima persona che attraverso l'attivazione di un gruppo di tecnici esperti che hanno coordinato l'attività del personale stabularista. È stata svolta attività di recupero dello stabulario MIPI. Il controllo sulle sperimentazioni si è esplicato anche mediante un'attività di formazione individuale teorica- pratica del personale che temporaneamente frequenta gli stabulari (tesisti, borsisti, ecc.) conformemente a quanto richiesto dal D.L.gs. n.26/14. Nel corso

dell'anno 2016, l'OPBA interno all'Istituto, ha svolto la sua attività, mediante riunione con cadenza pressoché bimensile, finalizzata soprattutto alla condivisione delle importanti scelte operative strategiche per l'ISS, in materia di sperimentazione animale e ha approvato in prima istanza i progetti interni dell'ISS, che prevedono l'utilizzo di animali. Sono stati approvati 26 progetti di ricerca che hanno già concluso il loro iter autorizzativo.

Attività di Ricerca

The Reverse Transcriptase Encoded by LINE-1 Retrotransposons in the Genesis, Progression, and Therapy of Cancer. Sciamanna I, De Luca C, Spadafora C. *Front Chem.* 2016 Feb 11;4:6. Review.

Enhanced expression of LINE-1-encoded ORF2 protein in early stages of colon and prostate transformation. De Luca C, Guadagni F, Sinibaldi-Vallebona P, Sentinelli S, Gallucci M, Hoffmann A, Schumann GG, Spadafora C, Sciamanna I. *Oncotarget.* 2016 Jan 26;7(4):4048-61.

Servizio Informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali

Il servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali (SIDBAE) è un servizio tecnico-scientifico istituito con decreto 20 gennaio 2003 (art. 10) ed 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 ed ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri Nazionali ed i Servizi tecnico-scientifici dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere nazionale ed internazionale. Inoltre gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispone i collegamenti WAN. Progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica dell'Istituto (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 ed 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 ed altre risorse elettroniche, su richiesta dell'utenza interna ed 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 MEDLARS (Medical Literature Analysis and Retrieval System), 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 ed elettronico; raccoglie e diffonde tutta la documentazione ricevuta dal World Health Organization 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'Istituto Superiore di Sanità, 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 2016

Nel corso dell'anno 2016 il SIDBAE nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, ha svolto le seguenti attività:

Settore informatico

Il Settore informatico gestisce un'infrastruttura IT avanzata basata su virtualizzazione delle risorse, dispositivi di sicurezza e unità di storage professionali. Il centro stella della rete ISS è composto da un sistema ridondato in due siti, la rete è segmentata in circa 85 VLAN per accrescerne l'affidabilità e l'efficienza; la sicurezza è garantita da due livelli di cluster firewalling per il controllo delle connessioni e da un Intrusion Prevention System (IPS) nonché da un sistema di protezione antivirus gestito centralmente. Sono presenti tre livelli di backup, sia su disco che su nastro, localizzati in aree geografiche distanti (recuperabili mediante un processo di disaster recovery); la frequenza di backup è giornaliera. L'infrastruttura è sviluppata nel rispetto di un modello di sicurezza in accordo con le prescrizioni normative e nel rispetto dei

requisiti minimi per la garanzia della sicurezza e per il trattamento dei dati relativi alla privacy, compatibilmente con le risorse disponibili.

Il Settore Informatico si confronta continuamente con la necessità di fornire un supporto al passo con il continuo avanzamento tecnologico e le nuove esigenze emergenti, nonché di mantenere inalterata la risposta ai requisiti base di adeguato supporto architetture, sicurezza delle informazioni e dei dati sensibili trattati e, non ultimo, di mantenimento dei costi. Pertanto, nell'anno 2016, si è dato avvio ad una revisione architetture dei sistemi con l'obiettivo di avviare la migrazione di una parte dell'infrastruttura in ambiente Cloud. Questa attività prevede diversi *step* che porteranno alla migrazione di alcuni servizi con priorità per quelli ad elevato carico. Considerando la sempre crescente quantità di informazioni a disposizione, la migrazione verso architetture *cloud-based*, è da considerarsi preliminare per la realizzazione di architetture altamente scalabili e in grado di supportare l'analisi avanzata di grandi quantità di dati. In quest'ottica si sta procedendo all'individuazione e all'analisi dei modelli di analytics di riferimento e al loro utilizzo in particolare in un contesto di Big Data.

Nel corso del 2016 è stata portata a compimento la migrazione della posta elettronica ad un sistema aggiornato ed è stata implementata la piattaforma LimeSurvey con la quale è possibile creare sondaggi con diverse tipologie di domande, anche dipendenti tra loro. Le domande vengono organizzate in gruppi e possono essere facilmente modificate tramite un'interfaccia grafica *WYSIWYG*. Il sistema integrato di template in HTML garantisce un elevato grado di personalizzazione grafica della struttura.

Con l'occasione della riorganizzazione in corso dell'ISS si è impostato un processo per la ridefinizione delle prestazioni coerentemente alle nuove linee di indirizzo che l'Istituto si sta dando. Questo consentirà la determinazione delle attività da potenziare o avviare nonché dei relativi livelli dei servizi. L'insieme di queste attività contribuirà alla ridefinizione dell'architetture in generale e in particolare di quelle cloud permettendo una scelta tra pubblico, privato o ibrido; scelta che dovrà essere compatibile con la tipologia dei dati trattati sia per mandato istituzionale che nell'ambito delle attività di ricerca.

Nel corso del 2016 sono proseguite le attività di collaborazione con i Dipartimenti, i Centri nazionali, i Servizi finalizzata alla realizzazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale.

Le attività più rilevanti, distinte tra infrastruttura e architetture software, sono state:

Amministrazione e gestione infrastruttura

- Sistema di posta elettronica istituzionale.
- Web Farm.
- Database.
- *Active directory* del dominio iss.it.
- Certification authority del dominio iss.it.
- Server applicativi.
- Sistema per l'aggiornamento dei sistemi operativi Microsoft dei computer del dominio iss.it.
- Sistema di antivirus.
- *Firewall* di frontiera e interni dell'Istituto.
- LAN degli armadi di rete e delle VLAN.
- *Storage* istituzionale.
- Back-up istituzionali (file system, database e posta elettronica).
- Blade server.
- Sistemi monitoraggio sicurezza rete.
- Sistema di gestione dei contenuti (*Content Management System*, CMS)
- Piattaforma *Sharepoint* per i siti di collaborazione.

- Piattaforma DOCEBO e MOODLE per formazione a distanza.
- Piattaforma NetBox per la pubblicazione del sito web istituzionale.
- Piattaforma DotNetNuke per i siti di collaborazione.
- Piattaforma DSpace;
- Piattaforma private storage cloud

Servizi

- Virtualizzazione dei server.
- Piattaforma per il trasferimento in sicurezza di masse di dati (*File Transfer Protocol (FTP) Secure, FTPS*).
- Collegamenti sicuri tramite tunnel crittografici (*Virtual Private Network, VPN*) tra l'Istituto e varie organizzazioni europee (Progetti EMEA, *Genetics of Healthy Ageing* GEHA, *TwinNet*, ECHA).
- Assistenza utenza rete.
- Sistema anti-SPAM, circa il 95% del traffico mail.
- Gestione motore di ricerca GOOGLE del sito www.iss.it.
- Implementazione piattaforma per motore di ricerca NUTCH.
- Citrix XenApp per la pubblicazione via web delle procedure sviluppate *in house*.
- Corso di inglese autodidattico attraverso piattaforma DOCEBO.
- Gestione di questionari attraverso piattaforma MOODLE.
- Formazione in aula didattica informatizzata.
- SSIS (SQL Server Integration Services) (extraction, transformation, and load, ETL)
- Piattaforma Integration Services per estrazione, caricamento e controllo dei dati.
- Sviluppo di software per la gestione di siti di collaborazione.

Istituzionale

- L'SI, attraverso i suoi specialisti è membro dell'*Information Technology Working Group (IT WG)* per l'Italia dell'EFSA e partecipa al "*Working-group on e-protocol submission for OCABR*" nell'ambito dell'EDQM.
- Analisi per la realizzazione del sistema informatico per la conservazione dei documenti informatici e dell'introduzione della fatturazione elettronica.
- Gruppo di lavoro presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri per l'aggiornamento del DM 8/7/2005 per l'accessibilità agli strumenti informatici.
- Partecipazione al progetto "European Multicentre Tics in Children Studies" EMTICS.
- Valutazione di conformità alla normativa vigente in materia di accessibilità dei siti web.
- Area sviluppo software (documentale, amministrativo/gestionale, registri, supporto attività di ricerca e controllo documentale).
- Amministrazione del sito Piramide e della banca dati dei periodici indicizzati da PubMed.
- Amministrazione dell'applicazione web Base Dati Traduzioni WHO per l'identificazione e recupero di traduzioni in italiano di documenti WHO.
- Gestione database di bioetica (SIBIL).
- Gestione database Biblioteca ISS (Sebina).
- Gestione database dei termini *Medical Subject Headings (Mesh)* e loro traduzione.
- Gestione del portale sulla privacy.
- Gestione portale Intranet dell'ISS.
- Gestione del sito istituzionale e di tutti i progetti ad esso afferenti.

- Pubblicazione online della letteratura scientifica prodotta dal personale dell'ISS e di altre comunità scientifiche utilizzando una versione personalizzata di DSpace.
- Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione del servizio di fornitura di documenti non reperibili in ISS (RecDoc).
- Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione della legislazione nel settore delle sostanze pericolose.
- Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione delle Linee Guida.
- Applicativo Intranet e Internet inserito nel Sistema Gestione Qualità per le apparecchiature e i prodotti del Dipartimento SPVSA.
- Applicativo Intranet per la gestione delle procedure relative alle attività di valutazione e controllo, tariffata e non tariffata.
- Sviluppo di banche dati e interfacce web per la gestione dell'attività delle Unità operative dell'ISS.
- Sviluppo e amministrazione di applicazione per la gestione dei servizi a pagamento.
- Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per l'aggiornamento e pubblicazione di curricula vitae.
- Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per la raccolta dei dati inerenti i titoli di studio del personale ISS.
- Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per la gestione del Bollettino Ufficiale dell'ISS.

Registri

- Registro assuntori GH.
- Registro Protesi anca (RIAP).
- Registro Gemelli.
- Registro Trichinella.
- Registro degli Ipotiroidei congeniti.
- Registro AIDS.
- Registro per i Difetti congeniti della membrana eritrocitaria.
- Registro per il Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD).
- Registro sperimentazione EMTICS.
- 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).
- European Register of Cystic Echinococcosis - Progetto: Heracles (Human cystic Echinococcosis ReseArchin CentraL and EasternSocieties).
- Registro Italiano della Sindrome Emolitico-Uremica.
- Supporto.

Ricerca

- Applicativo per il controllo dei dati per le SDO.
- Applicativo per Sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario (ISSIN-HBCR).
- Comunicazioni per l'EDQM.
- Gestione delle comunicazioni delle Malattie Sessualmente Trasmesse (MST).
- Gestione di iscrizioni a congressi/corsi online e pagamenti.
- Gestione e integrazione dati di un centro anti veleno (CAV).
- Gestione normativa inerente a sostanze cancerogene.
- Gestione web del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale (SEIEVA).

- Progettazione e sviluppo di database per la sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario: Network italiano ISS.
- Progettazione e sviluppo di software per la gestione della rete nazionale dei Registri Tumori italiani/europei.
- Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Bonifiche.
- Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Cancerogeni.
- Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Sensibilizzanti.
- Sviluppo di database e applicazione web per la gestione delle Fioriture Algali.
- Sviluppo di database e applicazione web per la raccolta dati sulla sorveglianza HIV.
- Sviluppo di database e applicazione web per inserimento dati dei campioni inviati dall'ISS ai laboratori Europei di Riferimento per Escherichia coli (EURL VTEC).
- Sviluppo di database e applicazione web per inserimento dati dei campioni inviati dall'ISS ai laboratori Europei di Riferimento per la ricerca di larve di Trichinella (EURL for Parasites).
- Sviluppo di database e applicazione web per inserimento dati dei campioni inviati dall'ISS ai laboratori Europei di Riferimento per la ricerca di larve di elementi chimici nel cibo di origine animale (EURL-CEFAO).
- Sviluppo di database e applicazione web per inserimento dati dei campioni inviati dall'ISS ai laboratori Nazionali di Riferimento per la ricerca di residui di inibenti nel latte (LNR).
- Sviluppo di database e applicazione web per inserimento dati dei campioni inviati dall'ISS ai laboratori Nazionali di Riferimento per la ricerca dei metalli pesanti negli alimenti(LNR).
- Schede di Sicurezza delle sostanze chimiche (Centro nazionale sostanze chimiche).
- MEDUSA - MEDicina Utenti SALute in rete (Settore documentazione).
- I-ToP, Ingredients of Tobacco Products (Centro nazionale sostanze chimiche).
- Piattaforma informatica per la raccolta e analisi dati del progetto "Network Italiano per il riconoscimento precoce dei Disturbi dello Spettro Autistico".
- Piattaforma informatica per la gestione delle ispezioni nell'ambito del rilascio della certificazione di conformità alle BPL e della lista nazionale degli ispettori secondo Decreto del Ministro della salute 24 novembre 2015.
- Piattaforma informatica per la gestione dell'Archivio Preparati Pericolosi, concernente le informazioni relative ai preparati immessi sul mercato e considerati pericolosi per i loro effetti sulla salute o in base ai loro effetti a livello fisico e chimico, compresa la composizione chimica, disciplinati dal Decreto Legislativo 14 marzo 2003 n. 65.

Infrastrutture per reti

- Infrastruttura informatica di EUROCARE, studio epidemiologico sulla sopravvivenza dei malati di cancro in Europa.
- Infrastruttura informatica per Alleanza contro il cancro (ACC), fondata nel 2002 dal Ministero Nazionale della Salute (MS) come associazione tra sei istituti oncologici (fondatori) riconosciuti come centro di alto livello di cura del cancro e di ricerca (Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico- IRCCS).
- Infrastruttura informatica per la gestione in rete delle Biobanche e dei Centri di Risorse Biologiche (CRB-Net) per il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita - Presidenza del Consiglio dei Ministri.

Bioinformatica

- Sviluppo software dedicati alla problematica delle Biobanche.

- Selezione e integrazione di software di diagnostica per immagini.
- Sviluppo dell'infrastruttura hardware e software per l'elaborazione parallela, in particolare per gli studi di genetica basati sul sequenziamento del DNA.
- Implementazione piattaforma web open source Galaxy, largamente diffusa nell'ambito della ricerca medica con particolare riferimento all'analisi di una grande mole di dati.

Settore Documentazione

Il Settore Documentazione (SD) nel corso del 2016 ha svolto i compiti istituzionali di recupero dell'informazione tecnico-scientifica disponibile online (oltre 500 ricerche bibliografiche per l'utenza interna all'ISS) e di fornitura in formato elettronico di documenti non reperibili in Italia (729 articoli ordinati in totale, rispettivamente per l'utenza interna (542) ed esterna (187), 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 120 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 e revisione dei dati (1316 nuove voci nel 2016), per un totale di 58.325 termini tradotti, disponibili sul sito <http://www.iss.it/site/Mesh/>.

Ha completato le ricerche di letteratura scientifica necessarie all'elaborazione della linea guida "Emorragia post-partum" (CNE), pubblicata nel 2016.

Ha completato le ricerche bibliografiche per la linea guida "Tutela della salute e assistenza socio-sanitaria alle popolazioni migranti", frutto della collaborazione tra ISS, INMP (Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e per il contrasto delle malattie della Povertà) e SIMM (Società Italiana di Medicina delle Migrazioni) e per la linea guida "Passaporto biologico dell'atleta", entrambe in corso di pubblicazione.

Ha eseguito per conto del Centro Sostanze Chimiche numerose ricerche su archivi online specializzati del settore.

In qualità di unità operativa II del progetto di ricerca GR6 "Alfabetizzazione sanitaria ed empowerment del paziente attraverso lo sviluppo di un sistema informativo elettronico nel campo della salute", finanziato dal Ministero della Salute, ha organizzato e svolto i Corsi di formazione ECM "Prendersi cura della salute attraverso l'informazione di qualità" Siracusa, 11 febbraio 2016, e "Prendersi cura della salute attraverso l'informazione di qualità", Catania, 21 ottobre 2016, rivolti a rappresentanti di associazioni di pazienti oncologici ed operatori sanitari. Ha presentato un poster sul progetto GR6 agli Stati Generali della Ricerca 2016. Ha revisionato il linguaggio e la qualità delle animazioni (oltre cento) realizzate per il portale Medusa, <http://www.iss.it/medusa>.

Ha organizzato e svolto un corso di formazione ECM sul PubMed (maggio 2016), e ha partecipato con due unità in qualità di docenti al Corso di alta formazione in Oncofertilità, organizzato da Sapienza Università di Roma (settembre 2016).

Ha svolto attività di segreteria tecnica per i due corsi "Strumenti per la sorveglianza e la presa in carico delle persone con autismo" (novembre 2016).

Ha partecipato attivamente con quattro unità di personale al comitato di redazione del costituendo Portale della Conoscenza: in totale nel corso del 2016 il Settore Documentazione ha redatto 30 contributi, relativi a varie tematiche di particolare spessore, quali, ad esempio, Sclerosi Laterale Amiotrofica, Malattia di Crohn, Artrite Reumatoide, Malattia di Parkinson, Leucemie, Tumore della mammella, Meningite, ecc.

Durante il 2016, in collaborazione con URE, è stato elaborato il piano strategico triennale (2016-2018) del Settore, con definizione della mission, della vision e dei valori di riferimento, nonché degli obiettivi strategici ed operativi.

Sempre nel corso del 2016 il Settore ha partecipato, con il reparto OGM e Micotossine dell'ISS, al bando EFSA "Methodology development in risk assessment. Integrated methodologies for the risk assessment of mycotoxin mixtures in food and feed", aggiudicandosi il progetto, che ha tra i suoi obiettivi anche la realizzazione di una revisione sistematica della letteratura scientifica relativa a miscele di micotossine negli alimenti e nei mangimi.

Il Settore ha inoltre partecipato alle attività del progetto Alternanza Scuola Lavoro e ha effettuato attività di tutor a una tirocinante.

Nell'ambito dell'attività internazionale, partecipa alle attività dell'EAHIL (European Association for Health Information and Libraries): un'unità del settore è stata membro eletto dell'Executive Board per il triennio 2013-2016; un'unità è membro dell'Editorial Board e collabora alla rivista quadrimestrale. Nell'ambito delle attività EAHIL ha partecipato alle riunioni del Board e alla Conferenza EAHIL di Siviglia nel 2016, presentando due relazioni e coordinando il gruppo di lavoro sui MeSH. Un'unità di personale è stata eletta a giugno 2016 Presidente dell'EAHIL per il biennio 2017-2018.

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.

Settore Biblioteca

Nel corso del 2016 la Biblioteca ha svolto le seguenti attività:

- Acquisizione e gestione di 450 periodici in formato cartaceo con registrazione, trattamento e archiviazione di oltre 2200 fascicoli.
- Acquisizione e gestione di oltre 19.000 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 Publications Finder.
- Gestione dei contratti consortili per l'accesso a banche dati bibliografiche e testuali.
- Gestione dei prestiti per il personale interno dell'istituto.
- Fornitura dei documenti per richieste provenienti dall'esterno.
- Fornitura dei documenti per richieste interne dei ricercatori dell'istituto.
- Fotocopie per l'utenza .
- Assistenza in sede agli utenti di sala per ricerche bibliografiche:
- 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 SIBIL.
- 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 a distanza.
- 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.
- Corso ECM "La Biblioteca biomedica in rete. Teoria e tecnica del reperimento dell'informazione" (24-25 maggio),
- Corso ECM "Le risorse informative biomediche ad accesso libero in rete" (25-26 ottobre),.

- Corso ECM “Le risorse informative biomediche a carattere periodico nel web: percorsi di ricerca” (28-29 novembre),.
- Seminari per l’utilizzo della piattaforma Web of Science e l’assegnazione dell’identificativo univoco ResearcherID e ORCID (varie date).
- Seminario per gli utenti interni sull’utilizzo della base dati PIVOT, Una piattaforma integrata per la ricerca di finanziamenti (23 giugno).
- Seminario per gli utenti interni sull’utilizzo delle base dati SCOPUS e INCITES (26 settembre).
- Seminario per gli utenti interni su “Open access: buone pratiche e rischi di contraffazione” (13 dicembre).
- Gestione del servizio per gli utenti interni: "Prenota la Sala Lettura" per attività istituzionali di breve durata (riunioni, seminari ecc.): 8 eventi.
- Partecipazione al Sistema BIBLIOSAN del Ministero della Salute in qualità di membro effettivo del Comitato di Gestione.
- Gestione del sito web “BIBLIOSAN 2.0” e aggiornamento settimanale dei contenuti.
- Organizzazione del XI Workshop BIBLIOSAN “La Biblioteca in tasca” (Auditorium IRCCS Bambino Gesù, 30 novembre 2016).
- Partecipazione al progetto “Alternanza Scuola-Lavoro” in qualità di tutor/docenti al percorso “Comunicazione scientifica e gestione delle conoscenze”.
- Partecipazione alla Notte Europea dei Ricercatori (30 settembre) con l’organizzazione di 2 visite guidate alla Biblioteca e ai suoi fondi di pregio.
- Partecipazione in qualità di organizzatori, docenti, esercitatori al corso di formazione “Il reperimento dell’informazione tecnico-scientifica: strategie di ricerca per l’utilizzo delle risorse informative messe a disposizione dalla rete delle biblioteche (1-2 dicembre c/o Biblioteca ISPRA).
- Realizzazione del progetto di digitalizzazione full text dei volumi costituenti il Fondo Antico, in collaborazione con l’Università di Roma “La Sapienza”: gli oltre 1.000 volumi costituenti il fondo sono ora liberamente accessibili in rete sulla piattaforma Google Book’s.
- Elaborazione del piano strategico triennale 2016-2018.

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 21.000 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 218.172
- Numero di interrogazioni su basi dati a pagamento 87.977
- Accessi al sito web della Biblioteca 34.203 (Biblioteca 20.480; Centro Documentazione OMS 12.063; Rari 1.660; media 94 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.

Di grande importanza ed impegno per la quantità di risorse impiegate è stata infine l’attività svolta durante l’intero anno nell’ambito del Comitato Redazionale del costituendo Portale della Conoscenza con la redazione di numerose voci da parte delle 8 persone della Biblioteca coinvolte nel progetto.

Settore Attività Editoriali

Nel corso del 2016 il Settore Attività Editoriali (SAE) ha espletato le seguenti attività:

Pubblicazioni ISS

- 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*, le presentazioni dei manoscritti continuano ad avvenire attraverso il sistema Open Journal System (OJS), ormai pienamente operativo per la gestione del processo di *peer review*. Il 2016 ha fatto registrare un importante incremento nella presentazione dei manoscritti e nel numero dei lavori pubblicati, tanto da richiedere una integrazione nella spesa dovuta al maggior numero di pagine lavorate per fascicolo. Nel 2014 i lavori presentati erano 71, 119 nel 2015 e ben 181 nel 2016. A questi articoli vanno aggiunti quelli facenti parte di monografie che non passano per OJS (44 articoli). Per il *Notiziario*, la sua qualità è aumentata grazie all'attività di referaggio degli articoli, all'ampliamento della sezione "News" e all'introduzione di nuove Rubriche, tra cui "Opinioni a confronto". Per la serie *Rapporti ISTISAN*, sono stati pubblicati più di 45 volumi per un totale di 4400 pagine, e 7 volumi della serie *ISTISAN Congressi*. È stato realizzato un nuovo opuscolo sui compiti e sulle attività dell'ISS, sulla base del nuovo Regolamento di organizzazione e funzionamento dell'ISS. È stata pubblicata la Dispensa per la scuola "Breve storia della ricerca sul cancro: un racconto per educare alla ricerca".

- Prosegue il servizio di e-mail alert per le tutte le serie di pubblicazioni.

- La competenza editoriale del SAE è stata richiesta inoltre per la pubblicazione di nuova rivista, *Rare Diseases and Orphan Drugs Journal* (RARE) alla quale collabora personale SAE.

- È stata pubblicata la Dispensa per le scuole "Breve storia della ricerca sul cancro: un racconto per educare alla ricerca".

Archivio digitale pubblicazioni

Gestione del database bibliografico delle pubblicazioni prodotte dai ricercatori ISS, con collegamenti a full-text, previa verifica delle politiche di archiviazione degli editori. Per l'archivio digitale aperto delle pubblicazioni ISS (DSpace ISS) è stato programmato, in accordo con il nuovo Servizio tecnico scientifico ISS di coordinamento e supporto alla ricerca, il ripristino della piattaforma e la sincronizzazione con il database bibliografico interno, ai fini di una massima visibilità della produzione scientifica dell'Ente.

A salvaguardia della qualità e dell'integrità della ricerca si è attivata, in collaborazione con la Biblioteca ISS, una attività informativa sugli inconvenienti legati al *predatory publishing*, una pratica scorretta di pubblicazione alimentata dal mero interesse al profitto che in maniera fraudolenta aggira gli autori invogliandoli alla pubblicazione su periodici privi di qualsiasi filtro di qualità. Si è cercato di arginare l'inconveniente della disambiguazione degli autori ai fini di una corretta attribuzione dei lavori di ricerca, in modo da favorire la valutazione della produzione scientifica. In tale prospettiva si è avviata un'attività in collaborazione con la Biblioteca ISS che ha avviato la creazione di ResearcherID, codice univoco attribuito al singolo ricercatore.

Attività di interesse storico e divulgazione scientifica

- Recupero e conservazione degli strumenti e fotografie di interesse storico-scientifico dell'ISS e recupero della memoria orale. Il patrimonio di foto storiche (circa 30.000 unità), ordinato in categorie tematiche e collocato in appositi contenitori *acid free* per la conservazione a lungo termine, è stato catalogato con il programma XDams, conforme allo standard del Ministero dei Beni culturali e ambientali di catalogazione dei beni fotografici (scheda F) previsto dall'Istituto Centrale per il Catalogo e la Documentazione (ICCD) a seguito di sessioni didattiche sull'uso del programma. Le foto storiche catalogate nel 2016 sono state circa 1000, appartenenti alla collezione miscellanea "Documentario", che contiene immagini significative di eventi che hanno caratterizzato la storia della sanità pubblica tra gli anni '20 e la fine degli anni

'50. È stata inoltre definita, sulla piattaforma XDams, la struttura di indice dell'intero archivio delle immagini e dei video (foto storiche, foto correnti, oggetti storico-artistici, strumenti di interesse storico-scientifico, video storici e correnti). Durante il 2016 sono state inserite nella base di dati XDams tutte le schede degli oggetti storico-artistici catalogati nell'ambito della convenzione ISS-MiBAC. Questa parte del database è dunque ora completa.

- È stato completato il volume della serie I beni storico-scientifici dell'ISS interamente dedicato alla storia del Laboratorio di Fisica dell'ISS (più di 500 pagine), che verrà presentato nel VII Convegno Storie e Memorie dell'Istituto Superiore di Sanità, nel marzo 2017. Per il volume della stessa serie dedicato alla ricognizione dei beni di interesse storico artistico dell'ISS si è preferito sospendere la lavorazione fino al completo inserimento delle schede catalografiche in XDams.

- L'attività di catalogazione degli strumenti conservati presso il deposito ISS è stata di grande utilità per la selezione e il reperimento degli strumenti che saranno esposti nel Museo ISS. Il catalogo elaborato dal gruppo di lavoro è stato fondamentale a questo scopo. È stato aggiornato l'opuscolo illustrativo degli strumenti in visione permanente presso la Biblioteca e la Sala Rari.

- La promozione dell'immagine istituzionale ha registrato un significativo sviluppo attraverso la partecipazione a diverse manifestazioni: Prima Giornata nazionale della salute della donna, con un proprio stand nell'area "Villaggio Salute della Donna" e l'organizzazione di un ampio calendario di incontri del pubblico con i ricercatori ISS; Stati generali della ricerca sanitaria (Roma); Conferenza annuale dell'International Society for Environmental Epidemiology (ISEE); Forum della sostenibilità e opportunità nel settore della salute (Firenze); 11° Forum Risk Management in Sanità (Firenze). In tutti gli eventi è stato sempre organizzato uno stand espositivo con personale SAE dedicato per fornire informazioni, orientare i visitatori sulle attività svolte dall'ISS e per la distribuzione delle sue pubblicazioni.

- Partecipazione, per il secondo anno consecutivo, al Festival della Scienza di Genova (Piazza delle Feste, Area Porto Antico) sul tema dei "Segni". Sono stati organizzati e coordinati dal SAE laboratori interattivi su "Scopriamo i segni della salute" con diversi percorsi articolati su invecchiamento, malattie neurodegenerative, nanotecnologie, ecosistema, tatuaggi, traumi, resilienza nella prevenzione delle malattie sessualmente trasmesse. Nove gruppi di ricercatori ISS si sono alternati presentando e discutendo gli argomenti scientifici con i 150 studenti delle scuole medie superiori partecipanti.

- 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. Il gruppo ISS (SAE e Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate) che si occupa di e-Bug si è allargato coinvolgendo colleghi del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze e Biblioteca. Sono anche state coinvolte alcune scuole romane (Istituto Massimo e Liceo Classico Giulio Cesare) per testare il materiale del progetto.

- Partecipazione, per la prima volta, all'edizione 2016 della Notte Europea dei Ricercatori, importante appuntamento di comunicazione scientifica, nell'ambito di un progetto promosso dalla Commissione Europea e coordinato da Frascati Scienza, rete di università e istituti di ricerca italiani. Il SAE, in collaborazione con altre strutture ISS, ha organizzato gli eventi (11 conferenze, 47 mostre e 9 visite guidate in laboratori e biblioteca) in cui circa 250 ricercatori e tecnici ISS hanno illustrato le molteplici attività svolte per la promozione e tutela della salute pubblica. Un pubblico di circa 1.000 persone (tra cui 300 studenti) ha partecipato alla Notte in ISS il 30 settembre 2016.

- È stato istituito un gruppo di coordinamento ISS per l'Alternanza scuola lavoro presso l'Istituto (Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Settore Attività Editoriali e Unità

di Gestione Tecnica, Patrimonio Immobiliare e Tutela della Sicurezza e Salute dei Lavoratori). Ad aprile 2016 è partita la fase pilota del progetto ed è stato firmato un accordo di collaborazione ISS-MIUR. Combinando le competenze pluridisciplinari dell'ISS e le necessità di formazione delle scuole, sono stati sviluppati percorsi formativi incentrati sull'applicazione del metodo scientifico galileiano a tematiche di salute pubblica. Sono stati offerti 26 percorsi suddivisi in 4 aree tematiche di salute pubblica e comunicazione scientifica (Ambiente & salute; Malattie: dalla biologia alla clinica; Prevenzione & stili di vita; Comunicazione & scienza) coinvolgendo più di 100 ricercatori afferenti a diverse strutture ISS. Hanno partecipato al progetto pilota 4 scuole di Roma con 80 studenti tra aprile e giugno 2016. Sulla base di questa esperienza, l'ISS ha elaborato un modello organizzativo di eccellenza che potrà essere trasferito agli altri enti di ricerca descritta in un numero monografico del Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità (Volume 29, n. 7-8, luglio-agosto 2016, Supplemento 1 "Alternanza scuola lavoro all'Istituto Superiore di Sanità: verso un modello di best practice per gli enti di ricerca").

- Partecipazione al Portale della Conoscenza. Il Settore ha partecipato alla realizzazione del Portale della conoscenza, sia come attività redazionale di testi destinati alla pubblicazione online, sia nella ricerca di immagini.

Attività di collaborazione internazionale

- 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. In particolare è stato sviluppato il programma di training in comunicazione e information literacy con sessioni di esame in loco.

- Partecipazione attiva a progetti, eventi e manifestazioni congressuali, in particolare nell'ambito della *European Association of Science Editors* (EASE) e della *European Association for Health Information and Libraries* (EAHIL), con ruoli di responsabilità nell'organizzazione di diverse attività, coordinamento di gruppo di ricerca e di lavoro, partecipazioni a comitati, editor in chief. In ambito EASE in particolare sono state sviluppate le linee guida SAGER (Sex and Gender Equity in Research) nell'ambito dell'EASE Gender Policy Committee coordinato da ISS

- Progetto BRIF. Il SAE ha continuato a partecipare attivamente alle attività del 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" sta continuando a sensibilizzare editori di riviste scientifiche e ricercatori ad utilizzare concretamente la linea guida "Developing a guideline to standardize the citation of bioresources in journal articles (CoBRA)". Successivamente al workshop di Tolosa del 2015, sono stati pubblicati diversi articoli, effettuati interventi a congressi internazionali e presentati poster che hanno coinvolto attivamente la comunità internazionale sull'utilizzo delle linee guida.

- Collaborazione con AICA (Associazione Italiana per l'Informatica e il Calcolo Automatico) e DBS (Associazione Documentalisti e Bibliotecari in Sanità) per l'organizzazione di attività formative basate sul modulo di certificazione EC- DL (*European Computer Driving Licence*) *HealthDoc* a favore degli operatori sanitari, relativamente a informazione e documentazione su supporto elettronico in ambito biomedico. La metodologia del pacchetto formativo HealthDoc è stata illustrata come *best practice* attraverso un poster presentato al convegno internazionale INFORUM 2016 tenutosi a Praga il 24 e 25 maggio 2016.

Attività di supporto tecnico

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. Nella riorganizzazione del Settore, come struttura di Presidenza, la produzione di progetti grafici e video-fotografici è notevolmente aumentata rispetto agli anni precedenti.

Progetti Speciali

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

Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all'infrastruttura europea per la ricerca clinica (*European Clinical Research Infrastructures Network, ECRIN*)

Il nodo italiano dell'infrastruttura di ricerca europea ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*) è rappresentato dall'ISS su mandato del Ministero della Salute con il compito di costituire la rete di istituzioni italiane d'eccellenza nel campo della ricerca clinica e rappresenta l'unità nazionale del network europeo.

L'infrastruttura ECRIN, nata su indicazione dell'ESFRI (*European Strategy Forum on Research Infrastructures*) ha lo scopo di sostenere la realizzazione di progetti di ricerca clinica multinazionale, soprattutto di natura accademica, attraverso la fornitura di informazioni, consulenze e servizi per la sperimentazione clinica. ECRIN intende, cioè, operare come un sistema di facilitazione della ricerca clinica europea indipendente, che sia in grado di coprire ogni area della ricerca medica (dall'oncologia alle malattie cardio-vascolari, alla neurologia, alle malattie infettive) e di assicurare qualità e competenza essenziali alla realizzazione di studi clinici ampi, favorendo la cooperazione internazionale e il progresso delle conoscenze scientifiche.

Il supporto che ECRIN intende fornire è rivolto a sostenere l'intero studio clinico, dalla fase iniziale di progettazione, attraverso informazioni e consulenze (su metodo e disegno dello studio) alla fase di attuazione 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.

Dopo una prima fase progettuale sotto il programma europeo FP6, ECRIN si è articolato in un progetto europeo FP7, ECRIN-Preparatory Phase (ECRIN-PPI), in cui erano rappresentati 14 Paesi (Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Ungheria, Irlanda, Italia, Polonia, Spagna, Svezia, Svizzera e Gran Bretagna) e in un secondo progetto FP7, conclusosi a dicembre 2015, ECRIN-Integrating Activity, in cui i paesi coinvolti erano diventati 23. I paesi partecipano principalmente con reti nazionali di centri clinici o con istituzioni direttamente o indirettamente coinvolte nella sperimentazione clinica. Tutte le istituzioni o reti nazionali sono connessi al coordinamento europeo (che ha sede in Francia presso l'INSERM) attraverso gli European Correspondent, figure chiave nella trasmissione delle informazioni e nella organizzazione delle attività dei partner nazionali. Le reti nazionali sono costituite 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.

A novembre 2013, l'infrastruttura ha acquisito lo status di consorzio europeo di ricerca European Research Infrastructures Consortium, ERIC, e ai 5 paesi fondatori del consorzio

ECRIN-ERIC (Italia, Germania, Portogallo, Spagna, e Francia) nel 2015 si sono uniti Ungheria (Member), Repubblica Ceca e Turchia (Observer) e nel 2016 la Norvegia.

La partecipazione italiana a ECRIN ha l'obiettivo di promuovere la ricerca clinica nazionale no-profit, favorendo la partecipazione a studi internazionali. La presenza di un valido sistema di facilitazione della ricerca clinica è, infatti, fondamentale per consentire la conduzione di studi clinici no-profit, altrimenti ridotti in numero e qualità dalle numerose difficoltà operative quali l'eterogeneità dei sistemi sanitari e amministrativi nei diversi stati o ancora la scarsità di fondi disponibili per la ricerca indipendente. La possibilità di supportare studi clinici di grande rilievo scientifico implica ricadute positive per il progresso del nostro paese, per l'assistenza sanitaria (in virtù del miglioramento delle conoscenze scientifiche), e per le imprese, soprattutto quelle di piccole e medie dimensioni che, coinvolte in attività produttive in ambito sanitario, potrebbero avviare nuovi studi.

Resoconto attività 2016

Le attività del 2016 si sono svolte in diversi ambiti che riguardano la partecipazione italiana al consorzio europeo e la realizzazione della rete italiana di *Clinical Research Center e Clinical Trial Unit* prevista dalla partecipazione ad ECRIN-ERIC.

Sul versante europeo, l'Italia partecipa agli organi di *governance* del consorzio previsti dallo statuto: l'Assembly of Member e il Network Committee, composti rispettivamente dai rappresentanti governativi e dai rappresentanti scientifici dei paesi Membri. Entrambi i rappresentanti per l'Italia sono dell'ISS. Tali organi hanno elaborato nel corso di teleconferenze e *face-to-face meeting*, documenti, relativi alle attività per il 2016-17, tra cui le *Internal Rules of Procedures*, lo *Strategy plan* e il *Workplan*, e organizzato le attività europee.

Per quanto riguarda la rete italiana dell'infrastruttura di ricerca europea, ItaCRIN, per individuare le strutture (CRC e CTU) idonee ad entrare a far parte della rete nazionale si è proceduto con ricerche su web e contatti. Le strutture interessate e con le caratteristiche generali che rispondevano ai criteri di ECRIN sono state invitate a compilare il questionario online, presente sul sito (www.iss.it/itacrin/). In base alle informazioni raccolte, sono state effettuate *site-visit* volte ad approfondire la conoscenza delle competenze e dei servizi disponibili presso le strutture italiane e incontri in sede con alcune delle CTU. A fine 2016, le CTU che aderiscono alla costituenda rete sono 9 e hanno già in corso attività in trial clinici supportati da ECRIN.

È stato firmato il Framework Agreement (FA) tra ECRIN-ERIC e ISS come National Hub per l'Italia ed è in corso l'elaborazione dei FA tra ECRIN-ERIC e le CTU italiane, entrambi necessari per la partecipazione ai progetti H2020. Due CTU italiane partecipano alla call per la certificazione ECRIN-ERIC dei datacenter. L'attività dello European Correspondent per l'Italia si è svolta in termini di supporto ai progetti di trial clinici che coinvolgono il nostro paese e come rete degli European Correspondent di ECRIN-ERIC. ECRIN-ERIC sta supportando o ha supportato 39 progetti europei multinazionali, di cui 17 coinvolgono l'Italia. Inoltre, numerosi progetti sono supportati in fase di preparazione della proposta per call H2020: 12 hanno superato la prima fase e coinvolgono l'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 critico nello sviluppo di un nuovo farmaco.

Per poter giudicare se un nuovo farmaco possa essere utilizzato nell'uomo, è necessario esaminare i risultati degli studi preclinici e i dati relativi alla qualità farmaceutica del prodotto. La valutazione di questi risultati, ai fini della definizione degli effetti tossici e farmacodinamici sull'uomo, è un'attività di "eccellenza" in campo regolatorio, per la quale è necessario coinvolgere esperti con elevata competenza in particolari settori (qualità, farmacologia e tossicologia previsionale) e consolidata esperienza nella valutazione dei farmaci.

Così la normativa italiana, sin dal 1973 (Legge 519/73), ha previsto la formulazione di un parere dell'ISS prima di avviare la sperimentazione clinica di fase I in Italia. Tale attribuzione all'Istituto è stata reiterata dapprima nel DPR 754/1994 e, successivamente, nel DPR 70/2001, che all'art. 2, comma 3, lettera c), afferma che l'ISS: "provvede all'accertamento della composizione ed innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo".

Nell'ambito del DPR 439/2001 è stata istituita la *Commissione per l'ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di fase I* (art.7), la quale ha iniziato i suoi lavori nel marzo 2002 e, con il contributo fondamentale degli esperti dell'Istituto e di una segreteria tecnico scientifica e amministrativa dedicate, ha operato nel rispetto delle indicazioni della normativa stessa, dei principi di indipendenza, trasparenza e di rigore scientifico nella valutazione delle singole proposte, elementi che hanno da sempre caratterizzato gli interventi dell'Istituto. Infine, i Decreti L.vi 211/2003 e 200/2007 hanno indicato l'ISS come l'Autorità Competente per l'autorizzazione di tutte le sperimentazioni cliniche di Fase I da condursi sul territorio nazionale.

A partire dal 2012, l'assetto normativo relativo alla sperimentazione clinica è radicalmente cambiato. Con la Legge n. 189 dell'8 novembre 2012, si stabilisce che "*le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuiscono dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211, all'Istituto Superiore di Sanità sono trasferite all'AIFA*". Di fatto, tuttavia, il ruolo tecnico-scientifico dell'ISS nella valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I è rimasto invariato. L'AIFA sancisce, demandando all'ISS la valutazione della documentazione presentata a supporto delle richieste di ammissibilità di una sperimentazione clinica di fase I, le modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione di Autorità Competente, in modalità provvisoria con la Determina AIFA n. 1/2013 del 7 gennaio 2013 e definitivamente con il Decreto del Ministero della salute 27 aprile 2015 in cui vengono indicate le "*Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche dei medicinali trasferite dall'Istituto Superiore di Sanità all'Agenzia Italiana del Farmaco*". Il Decreto Ministeriale specifica altresì, l'applicazione a tutte le sperimentazioni di Fase I, I-II e I-III, indipendentemente da quale sia la fase di sperimentazione che sarà svolta in Italia e lascia in vigore le procedure valutative già in essere presso l'Istituto che continua a fornire il parere tecnico scientifico all'Autorità Competente grazie al lavoro della Commissione supportata dalle valutazioni degli esperti ISS e dalle segreterie tecnico scientifiche ed amministrative dedicate.

Importanza della sperimentazione di fase I

La possibilità di sperimentare i nuovi farmaci nelle fasi precoci di sviluppo continua a rappresentare un'importante occasione di crescita ed innovazione per il Paese.

Nel settore dello sviluppo farmaceutico, tuttavia, l'Italia occupa una posizione piuttosto marginale rispetto all'Europa e a molte altre nazioni del mondo; in particolare il nostro Paese ha mostrato storicamente una certa carenza nella capacità di ricerca clinica "*early phase*".

Per questa ragione, negli ultimi anni l'Istituto Superiore di Sanità ha avviato una serie di iniziative volte a facilitare/promuovere la sperimentazione di fase I in Italia.

In particolare, oltre a promuovere il confronto con tutte le parti interessate (IRCCS, Industria, Accademia), l'ISS ha adottato numerose misure di carattere più prettamente pratico quali potenziamento della segreteria tecnico-scientifica e amministrativa, riorganizzazione del processo di valutazione, aggiornamento della lista degli esperti, introduzione di procedure di autorizzazione telematica.

Se da un lato la sperimentazione clinica di fase I (intesa sul volontario sano) ha un impatto marginale sul territorio nazionale, dall'altro canto, è riconosciuta l'eccellenza dei centri clinici italiani per la conduzione di sperimentazioni cliniche in contesti oncologici o di malattie rare e neurodegenerative. Pertanto, l'Istituto attraverso la Commissione, presieduta dal Presidente dell'ISS, è principalmente chiamato a valutare l'ammissibilità di protocolli clinici di Fase I sempre più complessi, integrati con fasi successive e in linea con le tendenze internazionali che prevedono, in particolare nel contesto oncologico, l'applicazione di protocolli adattativi di Fase I, I/II e I/III.

L'ISS è da sempre impegnato ad incrementare la capacità valutativa dei propri esperti, essendo questo aspetto una parte integrante della propria *mission*, e l'applicazione di questo impegno è andata anche aumentando nel tempo ai fini della promozione della sperimentazione di fase I. Per tale ragione le due segreterie dedicate, una tecnico scientifica e una amministrativa, hanno instaurato un'efficiente collaborazione operativa con l'Ufficio Sperimentazioni Cliniche di AIFA, per fare sì che il trasferimento di competenze non determinasse ritardi e/o inefficienze in un processo ormai rodato e ben funzionante.

Un ulteriore sforzo nel contribuire e rafforzare il ruolo valutativo dell'ISS per le richieste di ammissibilità alle sperimentazioni cliniche di Fase I, consiste nella più recente partecipazione alla valutazione delle procedure VHP (*Voluntary Harmonisation Procedure for the assessment of multinational Clinical Trial Applications*), richieste di autorizzazione alla sperimentazione clinica su base volontaria istituite presso l'*EU Heads of Medicines Agencies* (HMA). La partecipazione a tali procedure è considerata un esercizio propedeutico per l'avvio delle autorizzazioni alle sperimentazioni cliniche in Europa, su base centralizzata, secondo quanto previsto dal Regolamento (UE) n. 536/2014 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 16 aprile 2014, sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, che diventerà definitivamente applicativo a partire dal 2018.

Resoconto attività 2016

La Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, entrata in carica con DM 5.12.2014 si è riunita nel corso dell'anno 2016 in 10 sedute ordinarie (una al mese con l'esclusione di agosto e novembre).

Complessivamente nell'arco dell'anno sono state ricevute, con un netto incremento rispetto agli anni precedenti, 92 domande di autorizzazione e 303 richieste di emendamenti sostanziali a protocolli già autorizzati. Il tempo medio effettivo di valutazione delle domande si è mantenuto ai livelli dell'anno passato, nei limiti dei tempi di istruttoria previsti dalla normativa a partire dalla validazione della documentazione da parte dell'Autorità Competente (30, 60 o 90 giorni a seconda della tipologia dei prodotti e/o delle indicazioni terapeutiche proposte). Il programma di *audizioni pre-submission* ha continuato a richiamare un notevole interesse fra i ricercatori delle istituzioni pubbliche e private. Nel 2016 sono state condotte 5 audizioni.

Il carico di lavoro ha impegnato notevolmente la segreteria tecnico-scientifica, che nel corso del 2016 si è avvalsa del supporto di sei unità di personale (un dirigente tecnologo, tre primi ricercatori e due ricercatori), mentre la segreteria amministrativa si è avvalsa del lavoro di sei unità di personale (tre unità in più rispetto all'anno precedente).

La segreteria tecnico-scientifica continuerà, insieme alla Commissione e all'Autorità Competente, a mettere in atto ogni possibile iniziativa, di cui sono elencati sotto alcuni esempi, con il fine ultimo di rendere sempre più efficiente l'attività istruttoria senza comprometterne l'elevato livello scientifico, attualmente raggiunto.

a) mantenere il tempo medio effettivo di valutazione delle domande almeno ai livelli dell'anno passato (35-40 giorni in media per le sperimentazioni cliniche e 15 giorni per gli emendamenti sostanziali) implementando le procedure di approvazioni telematiche da parte della Commissione fra le sedute ordinarie.

b) potenziare l'efficienza del processo valutativo a supporto della sperimentazione clinica precoce nel nostro Paese, anche attraverso la messa in atto di attività formative.

Sono previsti ulteriori corsi di formazione per esperti ISS che hanno espresso interesse per l'attività valutativa.

c) individuazione di opportuni incentivi volti a stimolare l'interesse dei ricercatori e dell'industria in merito a questa attività (migliorare la comunicazione). È previsto, in particolare, lo svolgimento di un *workshop* ISS/AIFA sui protocolli adattativi in oncologia (novembre 2017), rivolto ad un'ampia piattaforma di potenziali Promotori (IRCCS, Università, Aziende farmaceutiche) e Comitati Etici al fine di armonizzare il dibattito nazionale ed internazionale in corso sulla valutazione di questi specifici Protocolli clinici.

d) incentivare ulteriormente il programma di audizioni "pre-submission".

Banca di campioni biologici

La ricerca epidemiologica delle malattie cronico-degenerative necessita di informazioni sui fattori di rischio ambientali e comportamentali relativi a un considerevole numero di soggetti da seguire nel tempo. La disponibilità di campioni biologici permette di analizzare biomarcatori di suscettibilità ed esposizione in tempi successivi all'esame delle coorti in studio, quando si sviluppa la malattia, producendo una definizione appropriata dei profili di rischio individuali e di comunità. La costituzione di reti di biobanche che raccolgono campioni e dati relativi a coorti prospettiche di popolazione rappresenta quindi un valore aggiunto sia per la individuazione della eventuale componente genetica di patologie multifattoriali (incluse le interazioni gene-ambiente) sia per il potenziale di conoscenza epidemiologica ed eziopatogenetica necessaria per la pianificazione di programmi di prevenzione.

Negli anni ottanta gli studi di coorte sulle malattie cardiovascolari condotti nell'ambito de *Il progetto Cuore* avevano portato a collezionare campioni di siero di popolazione generale. Nel tempo le modalità di raccolta e di conservazione sono state modificate, adeguandosi a quelle del progetto europeo EPIC che all'inizio degli anni novanta ha creato le basi per procedure standardizzate di estrazione, stoccaggio e conservazione di campioni biologici. Altri gruppi di ricerca del CNESPS hanno avviato importanti raccolte di materiale biologico proveniente da studi epidemiologici di popolazione. È stata quindi creata nel 2005 la biobanca di popolazione, infrastruttura di ricerca in salute pubblica del Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute (biobanca CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità.

Afferiscono alla biobanca CNESPS i campioni biologici dei seguenti studi epidemiologici:

- Il Progetto CUORE coordinato dal Reparto di 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, il ruolo predittivo di nuovi fattori di rischio e lo stato di salute della popolazione italiana; si tratta di campioni biologici appartenenti a 25.460 individui di età 20+ raccolti dal 1993 al 2012 (urine delle 24h fino al 2014).

Per il Progetto CUORE sono stati estratti 3928 campioni di siero e 4358 campioni di plasma e sono stati inviati ad Amburgo alla University Heart Center, Clinical for General and Interventional Cardiology Genomics and Systems Biology per la determinazione di nuovi biomarcatori (APO_A, APO_B, C_PEPTID, CREATININE, CRP, CYSTATIN_C, GLUCOSE, HDL, INSULIN, LDL, LP_A, NT_PRO_BNP, SHBG, TESTOSTERON, TRIGLYCERIDES, TROPONIN_HS, VIT_D) nell'ambito del progetto BIOMARCARE.

- Il Progetto IPREA, coordinato dal Reparto Salute delle popolazioni, il cui obiettivo comune è quello di valutare i disturbi cognitivi nella popolazione italiana e l'associazione fra fattori di rischio, declino cognitivo e demenza, con campioni biologici appartenenti a 2.228 individui.
- Il Registro Nazionale Gemelli, coordinato dal Reparto di Epidemiologia Genetica, il cui obiettivo è quello di stimare il ruolo che fattori ereditari ed ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, con campioni biologici appartenenti a 2.500 gemelli (DNA da saliva, N gemelli=2000; buffy coat, siero e plasma, N gemelli=500).
- Il Progetto ESEN, coordinato dal Reparto di Malattie Infettive il cui obiettivo è quello di valutare l'immunità verso le malattie prevenibili da vaccino in un campione rappresentativo della popolazione italiana: si tratta di campioni di siero di 3.500 individui.
- Il Progetto PICCOLI+, coordinato dal Reparto di Epidemiologia Genetica in cui obiettivo è costituire una coorte di 3.000 nuovi nati, con relativa raccolta di campioni biologici del neonato e della madre, da seguire prospettivamente fino all'età di 4 anni. Attualmente sono già stati raccolti campioni di siero, plasma, frammenti di cordone ombelicale, spot ematici su carta bibula di 3.385 piccoli e 3.385 madri; disponiamo di informazioni su esposizione in gravidanza, durante il periodo di follow-up; vengono monitorati outcome di salute pediatrica.

Attualmente la stazione criogenica è composta da 5 contenitori di azoto liquido, di cui 2 contengono campioni biologici immersi in azoto liquido (temperatura di -196°C) e 3 contengono campioni biologici in vapori di azoto liquido (temperatura di -132°C). I campioni biologici sono contenuti in paillettes, etichettate per il riconoscimento con un codice a barre e con un manicotto di colore diverso a seconda del tipo di campione biologico conservato (siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate); le paillettes sono raggruppate in 12 visotubi di differenti colori contenuti in bicchieri (globelet) stipati in canister. Sono disponibili 6 freezer a -80°C che contengono campioni di siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate, DNA estratto e campioni di urine delle 24. In 4 freezer a -30°C sono contenuti DNA estratto, e siero dei primi studi epidemiologici risalenti agli anni '80. I freezer a -80°C sono collegati con il sistema di erogazione dell'azoto liquido in modo che, in caso di interruzione della corrente elettrica, oltre all'attivazione del gruppo elettrogeno, sia disponibile una immissione di vapori di azoto liquido per il mantenimento della temperatura all'interno dei freezer. Il controllo della stazione criogenica viene quotidianamente effettuato dal personale del CNESPS.

La numerazione e la mappatura del materiale biologico è archiviata attraverso un software che permette di localizzare il materiale conservato all'interno della banca e di conoscere il tipo e la numerosità dei campioni a disposizione. I campioni biologici sono appaiati alla banca dati

epidemiologici conservata al CNESPS (informazioni ed esami raccolti nella popolazione alla linea base e nel corso del follow-up).

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: Simona Giampaoli, Lorenza Nisticò, Antonia Stazi, Emanuele Scafato, Cristina Rota, Chiara Donfrancesco, Luigi Palmieri. Per la parte etica è consulente Virgilia Toccaceli. La parte tecnico-organizzativa è curata da Cinzia Lo Noce e da Riccardo Scipione.

Resoconto attività 2016

Per il Progetto CUORE sono stati estratti 3928 campioni di siero e 4358 campioni di plasma e sono stati inviati ad Amburgo alla University Heart Center, Clinical for General and Interventional Cardiology Genomics and Systems Biology per la determinazione di nuovi biomarcatori (APO_A, APO_B, C_PEPTID, CREATININE, CRP, CYSTATIN_C, GLUCOSE, HDL, INSULIN, LDL, LP_A, NT_PRO_BNP, SHBG, TESTOSTERON, TRIGLYCERIDES, TROPONIN_HS, VIT_D) nell'ambito del progetto BIOMARCARE.

Banche dati Sostanze e Archivio preparati pericolosi

Presso il Centro nazionale sostanze chimiche (Centro), dal 2017 *Centro nazionale sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione del consumatore*, nel 2016 è stata svolta un'intensa attività nel campo di sostanze, miscele e articoli. Nell'ambito di tali attività sono stati predisposti e regolarmente aggiornati, sulla base delle disposizioni vigenti e delle informazioni tecnico-scientifiche disponibili, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Centro. Alcuni di questi archivi sono resi accessibili a utenti selezionati, come i Centri Antiveleeni nazionali per quanto riguarda l'Archivio Preparati Pericolosi per la gestione delle intossicazioni da prodotti pericolosi, alle autorità delle Regioni e Province autonome competenti per l'attività di vigilanza e a tutti i cittadini, quale contributo a 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.

Gli archivi gestiti e aggiornati dal Centro sono: 1) Inventario Nazionale Sostanze Chimiche; 2) Archivio Preparati Pericolosi; 3) Banca Dati Etichettatura Sostanze; 4) Banca dati dei Cancerogeni; 5) Banca dati dei Sensibilizzanti; 6) Banca dati Bonifiche; 7) Banca dati dei Modelli di Schede di Dati di Sicurezza. Inoltre, il Centro gestisce le piattaforme informatiche rese disponibili dall'Agenzia ECHA: REACH-IT Authority, IUCLID6 for chemicals, Portal Dashboard MSCA, R4BP Biocides, IUCLID6 Biocides, ePIC, PD-NEA.

Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC) - L'art. 9 della Legge del 23 dicembre 1978, n. 833 ha affidato all'ISS il compito di approntare e aggiornare periodicamente l'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC), corredato dalle caratteristiche chimiche, fisiche e tossicologiche necessarie per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nei prodotti, negli articoli e nell'ambiente. Questa banca dati relazionale rappresenta

una sistema di archiviazione di dati su sostanze chimiche che viene mantenuto costantemente aggiornato in relazione alla pubblicazione di rapporti, monografie, classificazioni/valutazioni e opinioni pubblicati da enti comunitari e internazionali i cui riferimenti bibliografici vengono regolarmente inseriti nella banca dati.

Archivio Preparati Pericolosi (APP) - L'Istituto Superiore di Sanità è l'organismo incaricato di ricevere le informazioni relative ai preparati immessi sul mercato e considerati pericolosi per i loro effetti sulla salute o in base ai loro effetti a livello fisico e chimico, compresa la composizione chimica, disciplinati dal decreto Lgs. 65 del 14/03/2003. Il responsabile dell'immissione in commercio deve trasmettere all'Istituto superiore di sanità le informazioni relative ai preparati pericolosi immessi sul mercato, compresa la composizione chimica, da utilizzare esclusivamente a scopi sanitari in vista di misure preventive o curative e da adottare, in particolare, in caso di emergenza. L'Archivio preparati pericolosi, gestito dal Centro dell'ISS, rappresenta un punto di riferimento di primaria importanza nel quadro della prevenzione e della protezione dei consumatori e dei lavoratori esposti accidentalmente o professionalmente a prodotti chimici. L'accesso immediato alla composizione chimica dei preparati pericolosi presenti sul mercato nazionale consente, soprattutto, tempi di intervento molto più rapidi in caso di intossicazione accidentale, ma rende anche più efficaci gli interventi in materia di prevenzione. Inoltre, secondo quanto disposto all'articolo 3 comma 1 del D.P.R. 6 febbraio 2009, n. 21 concernente l'esecuzione delle disposizioni di cui al regolamento (CE) n. 648/2004 del 31 marzo 2004 relativo ai detersivi, all'Archivio preparati pericolosi confluiscono le schede tecniche dei detersivi aventi l'elenco degli ingredienti di cui all'articolo 9 paragrafo 3 del regolamento 648/2004 secondo le specifiche dell'allegato VII parte C, modificato dal regolamento 1907/2006 del 20 giugno 2006 (REACH). La registrazione all'APP è riservata alle imprese che devono comunicare le informazioni in conformità al D.Lgs. 65 del 14/03/2003 ed all' Art. 45 del regolamento CLP. Una volta avvenuta la registrazione, previa autorizzazione, le aziende possono effettuare le loro notifiche utilizzando il sito web ISS, tramite la funzione di editing, o in alternativa viene consentito alle aziende che dispongono di propri archivi informatizzati, di trasferire i dati richiesti in un formato compatibile con il data base di gestione dell'archivio.

Banca Dati Etichettatura Sostanze (BDSP) - riporta la classificazione ed etichettatura armonizzate in accordo con il Reg. CLP per circa 8000 sostanze, con i seguenti dettagli: nome, numeri CAS, CE e Indice, limiti di concentrazione specifici. Sono inoltre riportati i nomi in lingua italiana e i codici identificativi (CAS e CE) per le circa 101.000 sostanze cosiddette "esistenti" presenti sul mercato europeo. Sono evidenziate per le singole voci le restrizioni previste dall'Allegato XVII del Regolamento N. 1907/2006 in materia di fabbricazione, immissione sul mercato e uso di talune sostanze, preparati e articoli pericolosi. La BDSP è autonoma ma alimenta le banche dati: Archivio preparati pericolosi, Modelli di schede dati di sicurezza di sostanze chimiche, Banca Dati Cancerogeni, Banca Dati Sensibilizzanti.

Banca Dati Cancerogeni (BDC) - Il D.lgs. n. 81 del 9/4/2008 sulla salute e sicurezza sul lavoro stabilisce, nel Capo II del Titolo IX, le norme per la protezione dei lavoratori da agenti cancerogeni e mutageni. Il D.lgs. n. 81 fa riferimento non solo alle sostanze classificate cancerogene e mutagene in modo armonizzato secondo il Reg. CLP ma anche a quelle che, pur non avendo una classificazione armonizzata, rispondono ai criteri di classificazione. Tale disposizione responsabilizza enormemente il datore di lavoro, affidandogli il compito di individuare se all'interno della propria azienda si realizzino le condizioni per l'applicazione del Titolo IX. La BDC è predisposta e aggiornata dal Centro Nazionale Sostanze Chimiche, con il supporto del Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali e di esperti interni ed esterni all'ISS. La BDC non classifica i cancerogeni ma presenta, per la medesima sostanza, in forma sintetica e integrata, le classificazioni e valutazioni di cancerogenicità

ufficiali formulate da Organismi competenti a livello comunitario e internazionale quali: UE secondo il Reg. CLP, *International Agency for Research on Cancer*, *US Environmental Protection Agency* e *National Toxicology Program*. Vengono inoltre riportati, quando disponibili, i valori limite di esposizione professionale comunitari e i corrispondenti recepimenti nazionali e i valori limite professionali stabiliti dall'*US American Conference of Industrial Hygienists* – ACGIH e dalla *Deutsche Forschungsgemeinschaft* – DFG tedesca. La BDC è una banca dati relazionale ed è inoltre una banca fattuale, satellite dell'Inventario Nazionale delle Sostanze Chimiche dalla quale deriva e si alimenta. Le informazioni contenute per ogni singola sostanza sono corredate da riferimenti bibliografici e pur essendo esaustive in sé consentono di risalire alla fonte originale e in alcuni casi di collegarsi direttamente ad essa mediante la rete.

La Banca Dati Sensibilizzanti (BDS) - realizzata e gestita in collaborazione con il *Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici* e con il Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali e con esperti ISS, ad accesso libero sul sito dell'ISS, contiene informazioni su sostanze sensibilizzanti o potenzialmente tali. La BDS non propone classificazioni ma presenta, in forma sintetica, informazioni non riservate relative a questo *endpoint* e pertanto include sostanze classificate come sensibilizzanti dalla UE nell'ambito del Regolamento CLP, sostanze classificate come tali da enti competenti in materia di valutazione del rischio per l'ambiente di lavoro (es. US ACGIH e DFG) o anche in generale sostanze esaminate da istituzioni internazionali sia governative (US NTP) che di settore (*Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers* – ETAD; *Human and Environmental Risk Assessment* - HERA).

Banca Dati Bonifiche (BDB) - predisposta, aggiornata e gestita dal CHIM e dal Reparto Suolo del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria con il supporto del Settore informatico dell'ISS fornisce informazioni non riservate, validate, aggiornate e complete su sostanze di interesse nelle procedure di bonifica di siti contaminati. Le sostanze prese in considerazione sono sia sostanze presenti nella normativa (D Lgs 152/2006) sia sostanze per le quali il D. Lgs 152/2006 non definisce una concentrazione limite ma che sono state rilevate in siti di bonifica e per le quali è stato chiesto all'Istituto Superiore di Sanità di proporre una concentrazione di riferimento.

Banca Dati di Modelli di Schede Dati di Sicurezza di sostanza chimiche (BD_SDS) - predisposta, gestita, aggiornata e distribuita dal Centro Nazionale Sostanze Chimiche con il supporto del Servizio 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. 2015/830). I modelli di SDS non sono legalmente vincolanti e sono destinati ad aziende che devono predisporre SDS per adempiere agli obblighi del Reg. REACH e agli organi preposti ad attività di controllo. I modelli sono importabili in formato odt (formato modificabile dall'utente che può modificare e integrare la SDS modello personalizzandola in relazione alla propria realtà aziendale).

Resoconto attività 2016

Le Banche Dati prodotte dal Centro sono implementate e aggiornate in relazione al progredire delle conoscenze scientifiche e delle disposizioni legislative pertinenti. Sulla base delle valutazioni dell'Agenzia europea per le sostanze chimiche (ECHA) sull'importanza della comunicazione lungo la catena di approvvigionamento mediante la Scheda di sicurezza (SDS) e sulle priorità di sensibilizzazione e cancerogenicità per le sostanze estremamente preoccupanti (SVHC) e tenendo presente il prosieguo e ampliamento delle collaborazioni in essere nell'ambito di progetti (es. Progetto Sentieri), si proceduto nelle attività per 1) incrementare e

aggiornare le Banche dati, anche in considerazione dell'apprezzamento e dei suggerimenti da parte del Forum ECHA per il lavoro svolto in Italia a supporto delle PMI e delle autorità di vigilanza; 2) proseguire l'ampliamento in BDC e BDS del panorama delle valutazioni formulate da enti accreditati e 3) proseguire l'associazione nella BDC per ogni sostanza agli organi bersaglio per i quali la IARC riporta un'associazione causale tra esposizione e insorgenza del cancro.

Archivio preparati pericolosi - Nel 2016 la registrazione delle aziende responsabili dell'immissione in commercio dei preparati pericolosi e dei detergenti all'Archivio Preparati Pericolosi (APP) ha coinvolto un totale di 5031 imprese consentendo al Centro di fornire il supporto tecnico scientifico per i 9 Centri Antiveneni accreditati (CAV) per un totale di n.70 medici abilitati, alle Regioni e all'Autorità competente (Ministero della Salute). Nel corso dell'anno sono state validate n. 762 nuove imprese e fornite n. 929 consulenze tecnico – scientifiche a mezzo mail. Non calcolabile anche il supporto telefonico fornito alle imprese, alle Autorità regionali e centrali. Per mezzo di apposite query strutturate vengono monitorate le aziende produttrici ai fini dell'aggiornamento in base al regolamento n. 1272/2008 (CLP). In merito all'attività a livello europeo finalizzata all'armonizzazione del funzionamento degli Archivi degli Stati Membri, che dovrebbero collaborare con la Commissione Europea, il Centro ha partecipato ai Tavoli di lavoro relativi al “Feasibility study on interlinked databases, format and basic application to facilitate exchange of information between Poison Centres” ed al Workshop, tenutosi a Bruxelles presso la Commissione Europea. Diversi gli eventi informativi/formativi ai quali i referenti dell'APP hanno partecipato per garantire l'informazione sui criteri per la nuova classificazione di pericolo ed etichettatura e sui nuovi orientamenti europei in materia di Archivi preparati e criticità nella redazione delle schede di sicurezza (SDS). Il Centro ha inoltre supportato il Ministero della Salute per la revisione della normativa in materia di funzionamento dell'Archivio preparati e dei criteri per garantire l'informazione ai Centri Antiveneni e la collaborazione fra i CAV e le Autorità centrali e regionali e l'ISS.

Banca Dati Inventario Nazionale Sostanza Chimiche (INSC) - Nel 2016 sono proseguite le attività di gestione e aggiornamento dell'INSC in relazione alla pubblicazione e/o aggiornamento di nuovi rapporti da parte di enti quali IARC, INRS, NTP, USEPA, OECD. Questa attività ha comportato l'inserimento nell'INSC di circa 50 nuove sostanze e l'aggiornamento di circa 100 sostanze già presenti.

Banca Dati Etichettatura Sostanze (BDSP) - Nel corso dell'anno 2016 è stata aggiornata la classificazione e l'etichettatura delle sostanze sulla base del Regolamento 2015/1221 (7° ATP del Reg. CLP). È stata predisposta una nuova interfaccia che verrà resa disponibile entro il 2017.

Banca Dati Cancerogeni (BDC) - Nel 2016 la BDC è stata aggiornata in considerazione della pubblicazione: di nuovi adeguamenti dell'Allegato VI del Reg. CLP (Reg. 2015/1221 e Reg. 2015/491), di nuove Monografie IARC (5 nuove monografie pubblicate nel periodo 2015-2016), del XIV *Report on Carcinogens* (rilasciato a novembre 2016 che contiene 248 profili di agenti chimici) e di nuove valutazioni emesse dall'US EPA.

Banca Dati Sensibilizzanti (BDS) - Nel 2016 la BDS è stata aggiornata in considerazione della pubblicazione: di nuovi adeguamenti dell'Allegato VI del Reg. CLP; di nuove opinioni della *Scientific Committee on Consumer Safety – SCCS* della Commissione Europea; degli aggiornamenti dell'US ACGIH e della *Deutsche Forschungsgemeinschaft* tedesca che hanno introdotto nei loro elenchi nuovi sensibilizzanti dermali e/o respiratori.

Banca Dati Bonifiche (BDB) - Nel 2016 è proseguito il mantenimento e aggiornamento della BDB.

Banca dati di Modelli di Schede di sicurezza di sostanze (BD SDS) - Nel 2016 è iniziata la lavorazione di 80 nuove sostanze che verranno inserite in BD_SDS entro giugno 2017. Inoltre,

sono state parzialmente aggiornate le 330 SDS già presenti, in considerazione della pubblicazione di nuove disposizioni comunitarie che aggiornano sia il Reg. 1907/2006 che il Reg. 1272/2008, dell'aggiornamento da parte di ECHA della lista delle sostanze SVHC e della pubblicazione di letteratura scientifica recente.

Piattaforme REACH-IT Authority, IUCLID6 for chemicals, Portal Dashboard MSCA, R4BP Biocides, IUCLID6 Biocides, ePIC, PD-NEA - Nel corso del 2016 è stato necessario supportare gli ispettori della Autorità regionali, anche per la sostituzione e modalità per garantire l'accesso alle informazioni sulle sostanze registrate presso l'ECHA dal 2010 con l'ausilio dei dispositivi messi a disposizione dall'ECHA per i 240 utenti nazionali per le diverse piattaforme; L'assistenza agli ispettori ha previsto attività di informazione e di supporto tecnico scientifico per l'uso dei portali e per la risoluzione dei problemi connessi alle disfunzioni degli stessi.

Nel corso del 2016 l'Agenzia ECHA ha rilasciato le nuove versioni di: REACH-IT Authority, IUCLID6, gli amministratori hanno provveduto alla installazione della nuova piattaforma, necessaria per l'acquisizione delle informazioni per la valutazione delle sostanze e dei dossier di registrazione, per 70 esperti delle diverse amministrazioni coinvolte: ISS, Ministero della Salute, Ministero dello Sviluppo Economico, Ministero dell'Ambiente e ISPRA. piattaforma.

BBMRI.it e la partecipazione nazionale alla infrastruttura BBMRI-ERIC

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, che spaziano dalla ricerca di base a quella personalizzata, sono insostituibili per comprendere i meccanismi di eziopatogenesi e di progressione delle malattie, per validare potenziali biomarcatori e per approntare una medicina preventiva e predittiva efficace.

Tuttavia, le potenzialità di conoscenza racchiuse nei milioni di campioni conservati sono ridotte dalla frammentazione delle collezioni, dall'eterogeneità delle procedure operative, dalla mancanza di un catalogo delle biorisorse, da procedure di adozione dei consensi informati e politiche di condivisione dei campioni molto eterogenee e da una qualità non sempre appropriata a raggiungere gli obiettivi della ricerca. La costituzione di infrastrutture pan-europee e di servizi per la ricerca, in aree prioritarie identificate dall'European Strategy Forum for Research Infrastructure (ESFRI), è uno degli strumenti con i quali l'Unione europea vuole rispondere alle esigenze in materia di innovazione, crescita e occupazione. Tra le infrastrutture di ricerca europee afferenti alle Scienze della Vita, BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure) ha lo scopo di creare una rete europea delle reti nazionali delle biobanche di patologia e di popolazione.

BBMRI-ERIC: stato dell'arte

3 Dicembre 2013: BBMRI acquisisce lo status legale ERIC (European Research Infrastructure Consortium)

Central Executive Management Office/Headquarter di BBMRI-ERIC: in Graz (Austria).

Direttore scientifico BBMRI-ERIC: Jan-Eric Litton.

Membri fondatori (Dic. 2013) di BBMRI-ERIC: Austria, Belgio, Repubblica Ceca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Italia, Lettonia, Malta, Norvegia, Olanda, Svezia

Obiettivo: La missione del consorzio europeo BBMRI-ERIC e delle reti nazionali delle biobanche, quali BBMRI.it, è quella di assicurare l'accesso regolato alle risorse biologiche per

garantire una ricerca di eccellenza, che permetta il miglioramento della prevenzione, diagnosi e cura delle malattie e quindi della salute umana. BBMRI-ERIC si propone di fornire tutti i servizi necessari per garantire una gestione appropriata delle biobanche sia da un punto di vista etico che tecnologico, promuovendo la cultura della qualità dei campioni biologici, dell'innovazione e della solidarietà umana per fini scientifici di ricerca, che è alla base della "cessione" del proprio campione biologico ai fini di ricerca scientifica.

Nuovi Membri: (maggio 2015): Regno Unito; (gennaio 2016) Norvegia

Membri Osservatori:(dicembre. 2015): Norvegia, Polonia, Svizzera, Turchia, IARC/WHO

Stato dell'arte sulla partecipazione nazionale a BBMRI

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.

Partecipazione Italiana a BBMRI-ERIC. Il Ministero Salute e il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), che hanno dato delega all' Istituto Superiore di Sanità (ISS) a firmare e garantire la partecipazione nazionale e al pagamento della relativa fee annuale, sono gli stakeholder ministeriali della infrastruttura.

Coordinatore del Nodo nazionale BBMRI.it è Marialuisa Lavitrano, Univ. Bicocca, Milano.

Rappresentanti governativi per BBMRI-ERIC: Primo delegato: Luca Sangiorgi, IOR, Bologna; Secondo delegato: Elena Bravo, ISS. Advisor: Gaetano Guglielmi (Ministero Salute); Maria Rosa Martoccia (ISS)

Project manager: Barbara Parodi

Segretariato-Generale del nodo nazionale BBMRI: ISS, responsabile Elena Bravo

Comitato di governance BBMRI.it è composto: M. Lavitrano (Università Milano-Bicocca, Milano), L. Sangiorgi (IOR RIT-IRCCS Rizzoli, Bologna), E. Bravo (Istituto Superiore di Sanità, Roma), M.G. Daidone (IRCCS Istituto Tumori, Milano), L. Milanesi (Istituto di Tecnologie Biomediche, CNR, Milano), B. Parodi (IST-Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova), A. Paradiso (IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari), G. Stanta (Università di Trieste).

Portale: www.bbmri.it

I principali obiettivi di BBMRI.it sono:

- coordinare le attività delle biobanche erisorse biomolecolari, promuovere l'efficienza ed interoperabilità
- fornire servizi attraverso i Common Services
- favorire un migliore accesso per gli utenti del settore pubblico e privato
- contribuire all'infrastruttura di ricerca europea BBMRI-ERIC
- armonizzare le procedure operative standard (SOPs) delle biobanche
- implementare il sistema di gestione della qualità
- migliorare l'intero per abilità dei database di ricerca
- incoraggiare le collaborazioni pubblico/privato
- promuovere e facilitare le biobanche in un percorso di sostenibilità economica

Al fine di svolgere al meglio le attività del nodo BBMRI.it, il Coordinatore del nodo ha inoltre istituito il Comitato di Redazione del portale e la Commissione Valutazione Biobanche.

L'Organigramma di BBMRI.it e tutti gli aggiornamenti sono disponibili sul portale dell'infrastruttura www.bbmri.it.

Il processo di integrazione delle biobanche italiane in una rete nazionale che dà accesso a campioni, dati e servizi complementari alle attività di biobanking, offre nuove opportunità alla comunità scientifica, poiché le biobanche di ricerca che operano in qualità sono ritenute partner strategici dalle piccole, medie e grandi imprese. La operatività completa delle reti di BBMRI

permetterà un accesso facilitato alle risorse biologiche, ai dati associati e alla fruizione dei servizi di alta qualità dell'infrastruttura.

Resoconto attività 2016

La convenzione tra ISS e CNR “Rete Nazionale dei Centri di Risorse Biologiche e delle Biobanche (BBMRI.it)” terminata a fine 2015 è stata rendicontata. Una nuova convenzione sulla rete BBMRI.it è stata attivata nel marzo 2016. Tra gennaio e marzo le attività del nodo sono state garantite dall'ISS. Come previsto dalla nuova convenzione i fondi per il supporto delle attività del coordinatore del nodo, Common Service (CS) ELSI per le questioni etiche, legali e sociali (*CS-ELSI.it*) con sede alla Università la Bicocca, Milano, e per il CS per la Gestione della qualità, con sede al IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino - IST, sono state trasferiti dall'ISS ai rispettivi istituti e quelli per il *CS-IT.it* per l' Information Technology accreditati direttamente dal CNR al suo Istituto Tecnologie Biomediche di Milano.

Con la riorganizzazione dell'ISS, anche al fine di migliorare il coordinamento e la sinergia tra le infrastrutture di ricerca europee (ERIC), è stato istituito il servizio *Coordinamento e Supporto alla Ricerca*; durante il 2016 si è avviato il lavoro di integrazione e armonizzazione delle attività di BBMRI nel nuovo assetto istituzionale.

Attività principali:

Come per gli anni passati, il progetto ha garantito la partecipazione puntuale e capillare dei rappresentanti nazionali alle riunioni dello steering committee, financial committee, management committee, e Assembly of Member di BBMRI-ERIC e quindi contribuito a tutte le attività e funzioni necessarie alla realizzazione del Working Plan (WP) di questa infrastruttura.

Le attività dei CS-nazionali si sono potenziate e meglio strutturate permettendo al contempo una maggiore fruibilità dei servizi a livello nazionali e una migliore integrazione e complementarietà con le attività dei CS-europei.

Nel corso del 2016, la rete nazionale delle biobanche si è consolidata e aumentato la qualità e la varietà dei servizi offerti incluse nuove attività di training nel settore.

Il sito www.bbMRI.it è stato completamente ridisegnato ed acquisito maggiore fruibilità per qualsiasi tipo di utente che desidera essere informato e/o interagire con la infrastruttura stessa.

La giornata delle biobanche italiane si è svolta il 29 novembre alla Bicocca ed ha visto ampia partecipazione delle biobanche e istituti mandatori, di società scientifiche ed organizzazioni dei pazienti. Tale evento è stato determinante per la definizione del piano di lavoro (work plan, WP) di BBMRI.it per gli anni 2017-2018. Tale WP è stato approvato nel corso della Riunione del Comitato di BBMRI Italia che si è tenuta all'Istituto Superiore di Sanità il 17 Gennaio 2017.

La partecipazione dell'ISS nel nel working group per il biobanking dell' “ISO- Techninal Committee 276 Biotechnonology” è continuata e ha garantito il contributo dell'Italia alla preparazione delle norme per la gestione in qualità delle biobanche di ricerca.

Ulteriore traguardo è il riconoscimento di ATMA come Expert center di BBMRI. ATMA è un centro di eccellenza per la verifica e la validazione di biomarkers, molecular biomarkers e imaging biomarkers, che ha due hub principali negli IRCCS CRO di Aviano e SDN di Napoli. L'Expert center presso il campus di Aviano, è una facility di ricerca clinica di eccellenza che mette a disposizione laboratori e una biobanca di oltre 10.000 campioni di tessuti ed è in grado di ospitare corsi residenziali che avvierà le attività senza richiesta di fondi aggiuntivi.

Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia

La caratterizzazione dei ceppi infettanti di TSE 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 TSE 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 individui con TSE.

Nel progetto si prevede di approfondire la caratterizzazione di TSE animali (BSE e BASE) già trasmesse a capre mediante passaggio successivo in topi knock-in per il gene della proteina prionica umana.

Scopo del progetto è:

- i) valutare la presenza di prioni nell'encefalo e nella milza di capre sperimentalmente infette con BASE e BSE;
- ii) valutare l'eventuale infettività degli stessi tessuti per l'uomo mediante trasmissioni sperimentali in linee di topi transgenici esprimenti la proteina prionica umana;
- iii) descrivere il decorso clinico e neuropatologico di BASE e BSE passata nelle capre nei tre genotipi murini;
- iv) fornire nuovi dati per effettuare valutazioni del rischio di passaggio zoonotico di BASE e BSE nell'uomo attraverso il passaggio accidentale in capre;
- v) ampliare le conoscenze relative alla presenza di EST xenospecifiche nei piccoli ruminanti.

I risultati ottenuti permetteranno di valutare i possibili rischi per l'uomo legati ad un eventuale aumento di tropismo per l'uomo dell'agente della BASE caprina e ad una eventuale distribuzione periferica dei prioni di BASE e BSE nella capra. L'acquisizione di queste conoscenze sarà quindi utilizzata al fine di elaborare nuovi approcci nella profilassi e nella diagnostica utili a migliorare le strategie di gestione di tali malattie.

Resoconto attività 2016

Durante il 2016 abbiamo rianalizzato i dati ottenuti dalla caratterizzazione 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 sono stati messi a confronto con i dati di trasmissione dello stesso caso in arvicole rosse prodotti nel Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare e hanno permesso di dimostrare la assoluta novità di questo ceppo infettante di MCJ e la sua diversità rispetto a quelli sinora descritti e ad alcuni casi di MCJ derivanti da pazienti con genotipo PRNP identico che ci sono serviti come confronto per il nuovo caso e per validazione del sistema sperimentale attraverso il confronto con la letteratura.

Il potenziale infettivo di questo ceppo e la sua filogenesi restano ancora da definire.

Controllo Esterno di Qualità del Test del Sudore per Fibrosi Cistica

Controllo Esterno di Qualità del Test del sudore (Gazzetta Ufficiale Serie generale n. 82, 9 aprile 2015).

Il principale obiettivo di questo programma di CEQ è assicurare e standardizzare la qualità nell'esecuzione e nell'interpretazione del risultato del test del sudore, principale metodo di diagnosi per la fibrosi cistica. La partecipazione, a pagamento, è aperta sia a laboratori pubblici che privati.

Resoconto attività 2016

Nel corso del 2016 al CEQ test del sudore hanno partecipato 15 laboratori pubblici afferenti ad altrettanti Centri di Riferimento per la fibrosi cistica in Italia. I risultati relativi all'anno precedente sono stati oggetto di una pubblicazione al momento al referaggio su Annali dell'Istituto Superiore di Sanità (ID submission: 530). Inoltre, i principali risultati e le criticità del progetto sono state discusse con tutti i partecipanti nel corso di incontri ad hoc in occasione del XII Meeting della Società Italiana Fibrosi Cistica (Milano, 2016) e del Convegno annuale sui Controlli esterni di qualità organizzato presso l'Istituto Superiore di Sanità (Aprile, 2016).

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) e del Mar Nero

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 realizzati 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.

Il Network di epidemiologi costruito a partire dal 2006 con il progetto Episouth si è consolidato ed esteso, sostenuto da vari progetti a finanziamento della Commissione Europea (Episouth, EpisouthPlus, MediLabSecure) e del Ministero della Salute italiano (EpiMed, Episouth Plus, MedPreMier, ProVacMed).

Il Network coinvolge i Paesi del Bacino del Mediterraneo e del Mar Nero. L'approccio regionale, con Paesi dell'UE, Paesi nel processo di accesso all'UE, e infine Paesi non appartenenti all'EU, si è dimostrato in più occasioni estremamente innovativo e appropriato ad affrontare tematiche di preparazione e prevenzione dei rischi sanitari in questa area geografica che presenta, al di là delle divisioni politiche (UE verso non-UE) e delle suddivisioni in

differenti uffici regionali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (EURO, EMRO e AFRO) una condivisione geografica e climatica, ma anche un'antica propensione ai flussi di beni e persone, che creano similitudini epidemiologiche e di potenziali rischi per la sanità pubblica.

Si ricorda con orgoglio il conferimento del “European Health Award” del 2014 al Network e alle iniziative svolte per la Sanità Pubblica nel settore della sicurezza sanitaria.

L'obiettivo è quello di rafforzare la sicurezza sanitaria nel bacino del Mediterraneo e nei Paesi del Mar Nero attraverso il rafforzamento della preparazione e della risposta a potenziali minacce per la salute, nonché la loro precoce identificazione a livello nazionale e regionale nel contesto dell'implementazione delle IHR-2005 dell'OMS.

La rete intende rafforzare le capacità nazionali attraverso l'implementazione di azioni concertate e coordinate sulla base dei piani nazionali di preparazione e risposta e identificando strategie mirate che facilitino lo scambio di informazioni, allerte e procedure tra i Paesi UE e non-UE coinvolti nella Network.

La Rete si incardina nel quadro del partenariato Euro Mediterraneo “EuroMed-Unione per il Mediterraneo” che il Ministero della Salute italiano ha voluto sostenere e rilanciare già da alcuni anni.

La partecipazione a reti Europee già esistenti su argomenti specifici viene promossa per rafforzare la collaborazione e una risposta efficace ovunque in Europa, nel Bacino del Mediterraneo e nei Balcani.

Dopo più di 10 anni di lavoro, oggi la Rete di Istituti di Sanità Pubblica e Ministeri della Salute coordinata dall'ISS rappresenta un contesto quasi unico per raccogliere e divulgare informazioni, rafforzare e formare le risorse umane, avere un quadro più chiaro del contesto peculiare in questa regione e utilizzare armonicamente le risorse in gioco per far fronte ad altri possibili rischi per la sanità pubblica contribuendo ad assicurare la sicurezza sanitaria nel bacino del Mediterraneo e del Mar Nero.

Iniziative in corso:

a) Il *Progetto MediLabSecure* (finanziato dalla Commissione Europea) 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 quattro settori della virologia umana, animale, entomologia medica e sanità pubblica 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 sono dedicate al rafforzamento della sorveglianza integrata, nel quadro della strategia “One Health”, tramite studi, indagini e attività formative coinvolgenti tutti i settori dell'iniziativa.

b) il progetto “I programmi vaccinali nei Paesi dell'area mediterranea: strategie e coperture (*Rete ProVacMed*)” (finanziato dal Ministero della Salute Italiano) si pone l'obiettivo di rafforzare le conoscenze sul controllo delle malattie infettive prevenibili da vaccino nel bacino del Mediterraneo e del Mar Nero che possono costituire delle minacce alla salute pubblica promuovendo a) la raccolta di informazioni sulle strategie vaccinali, comprese le informazioni sui programmi a livello sub-nazionale, per migliorare la conoscenza dei programmi vaccinali presenti nei paesi del bacino del Mediterraneo e del Mar nero, b) la rilevazione delle coperture vaccinali a livello nazionale, sub-nazionale e/o in sottogruppi di popolazione (ad es. donne gravide e popolazioni migranti).

Resoconto attività 2016

Progetto MediLabSecure:

Elaborazione, a seguito di una revisione sistematica della letteratura, di una griglia per la descrizione dei livelli di integrazione dei settori nella sorveglianza epidemiologica delle arbovirus

Pubblicazione dei risultati dell'indagine, basata sulla griglia sopra menzionata, condotta tra i partecipanti al progetto per la virologia umana e animale, l'entomologia medica e la salute pubblica al fine di individuare il livello di integrazione nella regione (M. G. Dente, F. Riccardo, G. Nacca, A. Ranghiasi, J. C. Manuguerra, C. Escadafal, M. A. Jimenez-Clavero, E. Perez Ramirez, V. Robert, M. Picard, F. Cherblanc, L. Gaayeb, K. Victoir, S. Declich on behalf of the Medilabsecure Network. Strengthening integrated surveillance for arboviruses in the Mediterranean and Black Sea regions in the framework of the One Health approach. Quaderni della società italiana di medicina tropicale e salute globale N. 1, 2016: 41-48.

Organizzazione e partecipazione alla riunione di Progetto Medilabsecure (Istituto Superiore di Sanità, Roma i, 10 Maggio 2016)

Partecipazione alla site visit in Armenia – 25-27 Ottobre 2016, dedicata al rafforzamento delle attività del progetto in questo paese.

Preparazione e realizzazione di un Workshop (nell'ambito della riunione di Progetto) con i rappresentanti dei 4 settori dei paesi coinvolti, completo di esercizio formativo per stimolare lo sviluppo di un approccio intersettoriale alla valutazione del rischio di trasmissione del Virus Crimea-Congo (Belgrado 16-17 Novembre 2016).

Preparazione e realizzazione dello studio MeSa (Situation analysis on integrated surveillance of arboviruses in the Mediterranean and Black Sea Region), che ha comportato la conduzione di tre studi con missioni nei tre paesi del Network (Serbia a luglio 2016, Tunisia a settembre 2016 e Georgia a dicembre 2016).

Partecipazione alla Conferenza Annuale MediPIET (Marrakesh, Marocco, 5-9 Dicembre 2016) con presentazione dal titolo "Strengthening preparedness to arbovirus infections in Mediterranean and Black Sea Countries: towards common criteria to assess and report on One Health strategy".

Rete ProVacMed:

Finalizzazione e pilota del questionario per l'indagine con pre-compilazione con i dati disponibili per ciascun Paese, relative a tutte le malattie prevenibili da vaccino indagate. Il questionario comprende informazioni generali sul Paese partecipante, sulle campagne di immunizzazione supplementari (SIA), sui protocolli e le procedure di offerta vaccinale specifiche per migranti arrivati nel paese negli ultimi 12 mesi ("newly arrived migrants"), su dati specifici per ogni vaccino indagato (poliomielite, difterite-tetano, rosolia, morbillo e epatite B).

Identificazione dei contact point per la compilazione del questionario, rivolto a esperti in tema di vaccinazioni attraverso la rete "Network for the control of cross-border health threats in the Mediterranean Basin and Black Sea" (descritta a pagina 2). Dei 21 paesi non-EU del bacino del Mediterraneo e del Mar Nero, non è stato possibile identificare la persona di riferimento per le attività e quindi la compilazione del questionario in 3 paesi (Turchia, Siria e Marocco). Pertanto il questionario è stato inviato ai referenti di 18 paesi non-EU dell'Area del Mediterraneo e del Bacino del Mar Nero: Albania, Algeria, Armenia, Bosnia & Erzegovina, Egitto, Georgia, Giordania, Kosovo, Israel, Libano, Libia, Moldavia, Montenegro, Palestina, Serbia, Repubblica di Macedonia-FYROM, Tunisia e Ucraina.

Lancio della indagine nel mese di dicembre 2015 con conclusione della raccolta dei questionari a maggio 2016: il questionario è stato completato da 15 dei 18 paesi invitati a partecipare (83,3%), mentre Libano, Libia e Montenegro non hanno risposto all'indagine.

Organizzazione di un Workshop on “Immunization Strategies and Coverage in non-EU Countries of Mediterranean Basin and Black Sea” il 16 e 17 giugno presso ISS, Rome (Italy) per la condivisione dei risultati dell'indagine, delle esperienze e delle conoscenze sulle strategie di vaccinazione nei Paesi del Mediterraneo e del Mar Nero. Il workshop aveva anche l'obiettivo di consolidare la rete di esperti in tema di vaccinazioni appartenenti ai paesi non EU dell'Area del Mediterraneo e del Bacino del Mar Nero e di stimolare la discussione sulle strategie vaccinali indirizzate ai migranti, che rappresenta un tema molto caldo nell'attuale contesto storico e politico. Hanno partecipato 22 esperti provenienti da 9 Paesi non-UE e 7 Paesi UE del Bacino del Mediterraneo, oltre a rappresentanti dell'OMS, ECDC e della Commissione Europea. Per l'Italia erano presenti esperti del Ministero della Salute, dell'Università La Sapienza di Roma, oltre allo staff CNESPS-ISS.

Preparazione del “Report on Immunization Strategies and Coverage in non-EU Countries of Mediterranean Basin and Black Sea” che verrà pubblicato nel 2017 anche come Rapporto ISTISAN.

EU Joint Action: Health Examination Survey

La Joint Action è una azione congiunta, lanciata dalla Commissione Europea, rivolta a raggiungere obiettivi comuni di particolare rilievo in salute pubblica, caratterizzata dalla identificazione e sostegno da parte dei Ministeri della Salute dei paesi membri di gruppi di lavoro e di esperti nel settore di interesse. Per valutare l'andamento delle malattie cronicodegenerative e le azioni comuni rivolte a contrastarle, è necessario disporre di dati confrontabili, rappresentativi, periodicamente raccolti con metodologie standardizzate da personale adeguatamente addestrato. 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 Health Examination Survey - www.ehes.info. 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 cronicodegenerative. Tale obiettivo permette di valutare i target raccomandati dal WHO nel Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases da raggiungere entro il 2020.

L'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/ Health Examination Survey 2008-2012 è riconosciuta parte integrante della J.A. EHES attraverso:

1. la raccolta di informazioni e la misurazione di determinanti della salute su un campione casuale di residenti rappresentativo della popolazione generale adulta seguendo metodologie standardizzate raccomandate negli studi europei FEHES-Feasibility European Health Examination Survey- e EHES- European Health Examination Survey;
2. la descrizione delle caratteristiche individuali riconosciute come fattori di rischio e delle abitudini di vita nei diversi livelli socio-economici;
3. la valutazione della prevalenza di condizioni a rischio;
4. 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;
5. il monitoraggio 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 della popolazione esaminata, adeguata per la realizzazione degli obiettivi previsti, è stata di 9111 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) più un piccolo campione di età 25-34 anni.

Il Progetto è stato approvato dal comitato etico dell'ISS nel marzo 2008 e nel novembre 2009 ed è condotto in collaborazione con l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri- Fondazione per il tuo Cuore Heart Care Foundation. 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 (3 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, il questionario sulla attività fisica e sulle 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 uguale o 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.

I dati di questa indagine vengono utilizzati per il capitolo sulle malattie cardiovascolari nella Relazione sullo stato sanitario del paese.

Resoconto attività 2016

Sono stati analizzati secondo due differenti classi sociali (stabilite in base agli anni di studio) gli andamenti temporali negli ultimi 10 anni prendendo come riferimento anche una precedente indagine eseguita con la stessa metodologia in tutte le regioni relativi ai principali stili di vita (abitudini alimentari, inattività fisica, abitudine al fumo, eccessivo consumo di sale nella

alimentazione), dei fattori di rischio (pressione arteriosa, indice di massa corporea, colesterolemia totale e HDL, glicemia a digiuno), delle condizioni a rischio (dislipidemia, ipertensione arteriosa e diabete), delle principali patologie cardiovascolari, delle comorbidità; sulle persone di età uguale o superiore a 65 anni è stata valutata la capacità cognitiva.

Il nodo nazionale di European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS) e la rete italiana IATRIS

Nell'ultimo decennio una forte attenzione della comunità scientifica, dei governi e dell'opinione pubblica in generale è stata concentrata sulla necessità di promuovere a livello sia nazionale che internazionale la ricerca traslazionale, ovvero iniziative specifiche idonee a permettere un efficiente trasferimento delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche a vantaggio dei pazienti e del cittadino. Tale necessità è particolarmente importante per l'Italia, dove l'eccellenza della ricerca biomedica non trova adeguato riscontro nello sviluppo concreto di nuovi farmaci ed interventi medici preventivi o terapeutici, ma rispecchia anche un'esigenza transnazionale, che vede i paesi europei protagonisti di un processo di rilancio della ricerca sanitaria e della competitività in un contesto globale. In questi ultimi anni l'ISS ha svolto un ruolo sempre più attivo nel promuovere la ricerca traslazionale attraverso la promozione di progetti in collaborazione con altri centri di ricerca e clinici in Italia e mediante le recenti azioni di coordinamento di reti di eccellenza della ricerca in campo oncologico. Già nel 2006 venivano descritte dall'Europa i fabbisogni infrastrutturali nel campo delle scienze biomediche, e veniva finanziata la fase preparatoria per la costruzione di un'infrastruttura dedicata in modo specifico alla medicina traslazionale: EATRIS (European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine). Obiettivo del progetto EATRIS è la creazione di una Infrastruttura di Ricerca (RI) distribuita in Europa come rete di centri in grado di offrire i servizi di qualità ed alta coerenza tecnico-scientifica necessari per il trasferimento dei risultati della ricerca di laboratorio in applicazioni cliniche, con particolare attenzione alle sperimentazioni di fase I-IIa.

Nel 2008, l'ISS, in qualità di rappresentante dell'Italia, ha ricevuto dal Ministero dell'Università e Ricerca, di concerto con il Ministero della Salute, il mandato di coordinare la partecipazione italiana ad EATRIS. A tal fine, l'ISS ha avviato la costruzione del nodo nazionale denominato IATRIS, (Italian Advanced Translational Research Infrastructure), coordinando una rete di istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale in grado di dare contributi specifici e complementari nell'area della medicina traslazionale. IATRIS rappresenta oltre che un nodo nazionale, un progetto a lungo termine che si prefigge l'obiettivo di favorire l'avanzamento di progetti di ricerca traslazionale di particolare rilevanza scientifica e sanitaria per il Paese fornendo supporto, competenze specifiche, e accesso ad infrastrutture in qualità. Tale obiettivo sarà raggiunto attraverso la costruzione già avviata e il potenziamento di una rete di centri traslazionali, distribuiti sul territorio nazionale, ognuno dei quali dotato di tecnologie d'avanguardia e strutture operative che garantiscano l'accesso a un sistema efficiente e integrato di trasformazione delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche, secondo criteri di assicurazione della qualità.

IATRIS nasce come una rete di 21 centri/reti, definita da un accordo interistituzionale e coordinata dall'ISS.

A seguito delle decisioni prese in seno all'Assemblea dei Partecipanti, è stata approvata l'adozione per la Rete IATRIS della forma associativa di Associazione Riconosciuta.

Il 15 dicembre 2015 presso l'ISS, i seguenti 13 centri hanno sottoscritto l'atto costitutivo della Associazione A_IATRIS:

- Istituto Superiore di Sanità, Roma
- Centro di Medicina Rigenerativa “Stefano Ferrari”, Modena
- IRCCS - Ospedale San Raffaele S.r.l., Milano
- IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
- Centro Regionale Biomarcatori Diagnostici Prognostici e Predittivi, Azienda ULSS 12, Venezia
- IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri Milano
- Consorzio Collezione Nazionale dei Composti Chimici e Centro Screening (CNCCS), Roma
- Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione S.r.l., Palermo
- IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
- Fondazione IRCCS “Istituto Nazionale dei Tumori”, Milano
- Istituto Nazionale Tumori IRCCS “Fondazione G. Pascale”, Napoli
- S.D.N. S.p.a., Napoli
- Istituto Ortopedico Rizzoli IRCCS, Bologna

L'Associazione, in analogia con EATRIS, è strutturata in 5 piattaforme di prodotto (PP) (PMTA, piccole molecole, traccianti per imaging, biomarcatori e vaccini) Gli obiettivi di IATRIS sono: a) fornire servizi per lo sviluppo di progetti di medicina traslazionale ad elevato impatto socio-economico e sanitario; b) attivare progettualità congiunte intorno a temi di forte interesse per l'Italia, nel contesto dell'ottavo Programma Quadro “Horizon 2020”; c) avviare programmi nazionali di formazione per la medicina traslazionale.

Resoconto attività 2016

Il 2016 ha visto l'ingresso nell'Associazione di nuovi istituti. In particolare il 30 maggio l'AP ha approvato l'ingresso di:

- Centro di Riferimento Oncologico (CRO) – Aviano
- Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.)
- Istituto Oncologico Veneto IRCCS.

Il 20 settembre l'AP ha approvato l'ingresso di Santa Lucia IRCCS

Nel corso del 2016 è stato dato l'avvio delle procedure per l'ottenimento del riconoscimento giuridico dell'A_IATRIS. Inoltre sono stati nominati gli organi di governance. L'Assemblea dei Partecipanti, riunitasi il 11 febbraio 2016 ha nominato il Prof. Giuseppe Banfi (IOG e HSR, Milano), il Dottor Alfredo Budillon (AB; INT-Pascale, Napoli) e il Prof. Maurilio Marcacci (IOR, Bologna) quali membri eletti del Comitato Direttivo e ha espresso parere positivo alla nomina del Dott. Filippo Belardelli quale Coordinatore pro tempore dell'Associazione. Nel giugno 2016 la Dott.ssa Franca Moretti è stata nominata coordinatrice dell'Associazione

Al fine di raggiungere gli obiettivi della A_IATRIS, è stato definito un nuovo piano di lavoro delle attività focalizzato sui seguenti punti:

- Sviluppo di un database. È stato progettato e implementato un database ovvero un inventario dettagliato delle risorse (facilities, tecnologie, competenze) che ciascun partecipante mette a disposizione della A_IATRIS. Il database sarà una base di partenza per la preparazione di “expertise documents” funzionali sia alla promozione dell'offerta sia alla creazione di sinergie per sviluppare progetti congiunti.
- Costituzione di un gruppo di esperti sul trasferimento tecnologico (TT) e la proprietà intellettuale (IP). È stato costituito un gruppo di esperti con lo scopo di agevolare le Parti nella tutela della proprietà intellettuale e a supporto del focal point sull'argomento.

- Sviluppo e implementazione delle Piattaforme di Prodotto e delle Task Forces. Sono state istituite ed hanno iniziato i loro lavori, le TF di prodotto con il compito di: a) proporre al CS idee progettuali di particolare rilevanza sanitaria e di interesse strategico per il paese; b) definire i bottlenecks per lo sviluppo dei prodotti specifici di piattaforma c) elaborare proposte per il loro superamento; d) rilevare eventuali carenze presenti all'interno della piattaforma e discutere ed organizzare programmi di formazione per il miglioramento dell'offerta di servizi
- Attività di promozione della A_IATRIS. Il coordinamento ha organizzato e ha partecipato a meeting, convegni e riunioni con gli stakeholders rilevanti per promuovere le attività della A_IATRIS, portare all'attenzione di potenziali clienti l'offerta di servizi, e per la realizzazione di partenariati pubblico-privati (vedi elenco allegato).
- Sito web e apertura agli utenti esterni. È in fase di finalizzazione la creazione del nuovo sito web dell'Associazione. Sarà attivata un'area riservata, per consentire l'archiviazione e la condivisione riservata di documenti fra gli Associati. Sarà promossa e pubblicizzata l'apertura ad utenti esterni degli sportelli virtuali sugli aspetti regolatori ed etici, sui bandi di ricerca, e sulla consulenza su IP e TT.
- Formazione. A_IATRIS ha pianificato un'intensa attività di formazione per sviluppare competenze traslazionali presso le istituzioni che si occupano di ricerca preclinica e clinica, che potrà assumere diverse forme di erogazione come corsi residenziali o addestramento e tutoraggio nelle sedi di utilizzo delle tecnologie destinati a figure professionali e con livelli di conoscenza differenti. Tali attività verranno perseguite utilizzando le competenze presenti all'interno della Associazione.

Partecipazione alle attività di EATRIS-ERIC

Nel 2016 il Coordinamento del nodo nazionale ha supportato il C&S di EATRIS in Amsterdam nelle seguenti attività: supporto ai centri nazionali firmatari dell'EFA (EATRIS Framework Agreement) e assistenza nella compilazione dei questionari relativi al database di EATRIS; promozione delle attività e offerta di EATRIS; partecipazione a progettualità congiunte.

Riunioni EATRIS:

I rappresentanti del nodo nazionale hanno partecipato ai seguenti meeting organizzati da EATRIS:

- EATRIS Platforms Combined Meeting, January 28/29th 2016, Barcelona, Spain
- INFRADEV-3 meeting will take place on Friday, March 4th, 2016 Amsterdam.
- EATRIS Board of National Directors & Product Platform Chairs, April 7-8, 2016, Tallinn, Estonia
- EATRIS Board of Governors, May 3, 2016, Tallinn, Estonia
- Meeting with the Operations & Finance Director of EATRIS, Istituto Superiore di Sanità, September 9th, 2016.
- EATRIS Board of Governors and Board of National Directors combined meeting November 24-25, 2016, Amsterdam, the Netherlands

Riunioni A_IATRIS:

- Prima Assemblea dei Partecipanti alla Associazione A_IATRIS, Istituto Superiore di Sanità, 11 febbraio 2016.
- Riunione di insediamento del Comitato scientifico e del Consiglio Direttivo della Associazione A_IATRIS, Istituto Superiore di Sanità, 4 aprile 2016.
- Riunione del Consiglio Direttivo, Associazione A_IATRIS, Istituto Superiore di Sanità, 5 luglio 2016.
- Assemblea Straordinaria dei Partecipanti, Consiglio Direttivo e Comitato Scientifico dell'Associazione A_IATRIS, Istituto Superiore di Sanità, 30 maggio, 2016.

- Assemblea dei Partecipanti e Comitato scientifico della Associazione A_IATRIS, Istituto Superiore di Sanità, 20 settembre 2016
- Prima riunione del Tavolo tecnico di Coordinamento degli ERIC, 15 giugno 2016 nella Sala Conferenze del MIUR

Riunione preparatoria all'evento di presentazione dell'Associazione A-IATRIS, Ministero della Salute, 7 settembre 2016

RIUNIONI REALIZZANDA MOSTRA SCIENTIFICA ITINERANTE, Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale, 9 settembre 2016, 6 ottobre 2016

- Incontro di lavoro e visita alla struttura della Fondazione Santa Lucia, Roma, 9 novembre 2016.
- Partecipazione alla prima riunione per la costituzione di un Comitato di Coordinamento BioMed-RIs, 20 Luglio 2016, Milano
- Partecipazione alla prima riunione del Gruppo permanente interdisciplinare terapie avanzate organizzato da Gruppo di lavoro terapie avanzate FARMINDUSTRIA, 25 ottobre, Roma
- Evento di presentazione della Rete italiana nel campo della medicina traslazionale (Associazione A_IATRIS) dal titolo “L’Infrastruttura di Ricerca italiana per la Medicina Traslazionale: la promozione della salute incontra innovazione competitività e sviluppo”, Istituto Superiore di Sanità, 19 ottobre 2016.
- Partecipazione ad evento “Le terapie avanzate: un successo Made in Italy” organizzato da FARMINDUSTRIA, 25 ottobre, Roma
- Workshop: A_IATRIS, the translational medicine infrastructure and the EATRIS European infrastructure. Meet in Italy for Life Sciences, Roma, 27 ottobre 2016.
- Workshop: La rete nazionale delle Infrastrutture di Ricerca nella roadmap europea: innovazione e Competitività in Biomedicina, Roma, 28 Settembre 2016

Il sistema di sorveglianza PASSI

La Sorveglianza Passi (*Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia*) si caratterizza come una sorveglianza in Sanità Pubblica che raccoglie in continuo informazioni sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali, della popolazione italiana adulta di 18-69 anni, connessi all’insorgenza 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 Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, dell’Istituto Superiore di Sanità, il compito di progettare e sperimentare un sistema di sorveglianza per il monitoraggio dei progressi verso gli obiettivi dei Piani Sanitari Nazionali e la valutazione del Piano Nazionale della Prevenzione e dei i Piani Regionali della Prevenzione, dove le informazioni raccolte devono servire alla programmazione aziendale e regionale e consentire una valutazione e un ri-orientamento delle politiche di sanità pubblica a livello locale.

Per rispondere a questi obiettivi nel 2007, in collaborazione con tutte le Regioni e Province Autonome italiane, viene avviata in forma sperimentale la sorveglianza PASSI che, entrando a

regime nel 2008 si caratterizza quindi come strumento interno al Sistema Sanitario in grado di produrre, in maniera continua e tempestiva, informazioni a livello di ASL e Regione.

La raccolta delle informazioni avviene tramite interviste telefoniche, effettuate nel corso di tutto l'anno da operatori delle ASL, a campioni mensili rappresentativi per genere ed età della popolazione di 18-69enni del proprio bacino di utenza (estratti dalla anagrafe sanitaria degli assistiti della ASL). Ogni ASL partecipante effettua circa 25 interviste al mese (per 11 mensilità) per circa complessive 300 interviste l'anno. Il questionario utilizzato è costituito da un nucleo fisso di domande e da eventuali moduli opzionali, per rispondere a specifiche esigenze o a problemi emergenti. Dal 2008 ad oggi, sono state raccolte, ogni anno, circa 35.000 interviste.

I dati raccolti vengono poi riversati via web in un database nazionale, cui hanno accesso i coordinatori aziendali e regionali, secondo un approccio gerarchico ognuno per i dati di propria competenza, <https://www.passidati.it/>. Questo portale ospita gli strumenti standardizzati per l'analisi dati, con i quali ciascuna regione o ASL è messa in grado di elaborare i propri dati e i principali risultati già elaborati, oltre ad altri materiali utili alla stesura dei report. Lo stesso portale fornisce anche in automatico alcuni indicatori di monitoraggio, nel continuo, di qualità dei dati e di performance della ASL (tassi di risposta, sostituzione, rifiuto, eleggibilità, le interviste effettuate, ect). A partire da marzo-aprile di ogni anno ASL e Regioni possono scaricare i propri dati, i propri strumenti di analisi e i risultati già elaborati, relativi all'anno di rilevazione precedente.

Un website dedicato a PASSI sul portale di Epicentro <http://www.epicentro.iss.it/passi/>, aperto a tutti i cittadini, ospita i principali risultati a livello nazionale e regionale, commentati con grafici e tabelle, aggiornati ogni anno con i dati relativi all'anno di rilevazione precedente.

Passi viene quindi disegnato come un sistema di sorveglianza gestito dalle Asl che lo portano avanti in ogni fase, dalla rilevazione all'utilizzo dei risultati, giovandosi del supporto e dell'assistenza di un coordinamento centrale, che assicura la messa a punto e diffusione di procedure standardizzate di rilevazione (il piano di campionamento, il questionario standardizzato, gli strumenti di monitoraggio della qualità dei dati raccolti e delle *performance* nella rilevazione delle singole aziende) di strumenti di analisi dei dati (per la elaborazione dei dati aziendali e regionali) e provvede alla comunicazione dei risultati (diffusione su sito web dei principali risultati a livello nazionale e regionale).

Adattandosi bene al servizio sanitario regionalizzato Passi è costruito dunque come sistema su tre livelli: un livello aziendale con le attività di rilevazione, memorizzazione dei dati, analisi e comunicazione alle comunità locali, un livello di coordinamento regionale che provvede, tra l'altro, alla comunicazione ai pianificatori regionali e alla definizione delle esigenze/obiettivi territoriali di rilevazione, un livello centrale con compiti di disegno della rilevazione, piani di analisi, formazione e sviluppo.

Il continuo confronto e il feedback con le Regioni operato attraverso le piattaforme web di dati e le occasioni di confronto diretto nel corso dell'anno (workshop, site visit), garantiscono recettività delle esigenze locali. Nell'arco di 12 mesi vengono discussi, condivisi e messi a punto con i referenti regionali le modifiche o i moduli aggiuntivi ai questionari rispondenti alle esigenze locali, affinché siano operativi nell'anno successivo di rilevazione.

Tarato sui bisogni locali, utile ai fini della programmazione regionale e aziendale, il sistema si è mostrato flessibile e adattabile a rispondere a esigenze generali o locali, anche in situazioni di emergenza (stagione 2009-2010 per la pandemia di influenza A/H1N1 2009-2010, Terremoto Aquila 2009).

Dal 2012 inoltre il Ministero della Salute, nell'ambito dei lavori di revisione della griglia LEA, ha inserito alcuni Indicatori traccianti descrittivi degli stili di vita come fattori di rischio

delle MCNT, a fonte PASSI e ISTAT, per la verifica degli adempimenti in ambito di prevenzione, che il coordinamento centrale di PASSI è stato chiamato a sviluppare e fornire.

Resoconto attività 2016

Il sistema informativo

Rilevazione

La rilevazione si svolge in continuo e il riversamento delle interviste avviene nel corso dell'anno fino al primo bimestre dell'anno successivo; a chiusura del *dataset* 2016 risultano riversate nel database nazionale oltre 34.450. Si mantiene alta l'estensione della sorveglianza, tutte le Regioni partecipano al sistema PASSI con copertura totale, ad eccezione della Lombardia (che sin dall'avvio aderisce solo con poche Asl fra cui la ASL della Città di Milano e le ASL di Bergamo e Pavia) e della Sardegna che ha partecipato con 7/8 Asl. Le 124 Asl (delle 137 ASL italiane) che hanno partecipato al PASSI nel 2016 garantiscono una copertura di oltre il 90% della popolazione residente in Italia. Circa il 90% di esse partecipa con campioni rappresentativi a livello aziendale.

L'approfondimento su fumo introdotto, con nuove domande dedicate, nel questionario 2016, in risposta ad un obiettivo del progetto Azioni Centrali CCM 2015 "Sistema di Monitoraggio dell'applicazione del DLgs di recepimento della direttiva 2014/40/UE e di Valutazione dei suoi Effetti sui comportamenti associati alla Salute (MADES)", verrà mantenuto anche nel corso del 2017.

L'approfondimento su fertilità introdotto, con un'intera sezione dedicata, nel questionario 2016, nato dall'esigenza di rispondere ad alcuni obiettivi del progetto Azioni Centrali CCM 2015 "Studio Nazionale della Fertilità" in linea con il "Piano nazionale per la fertilità" (del maggio 2015 - Ministero della Salute) ha consentito di raccogliere informazioni sulla propensione alla riproduzione, sulla conoscenza della fisiologia della fertilità e sull'accesso ai servizi sanitari in tema di fertilità nella popolazione in età fertile (18-49 anni), non verrà riproposto nel 2017.

Il questionario 2016 si è poi arricchito di due moduli opzionali, messi a punto su proposta specifiche di regione: Modulo su "Health Literacy" adottato in Toscana e un modulo su "Uso degli antibiotici" in Sardegna. Un terzo modulo su "Esitazione vaccinale" su proposta della Regione Campania è tutt'ora in esame.

Monitoraggio

Nel primo quadrimestre 2016 sono stati realizzati e rilasciati a tutte le Regioni/P.A. dei report corredati di grafici con i principali indicatori di monitoraggio, relativi alla raccolta dati 2015. Il continuo *feedback* con le Regioni operato nel corso dell'anno sugli aspetti della qualità dei dati e sulle performance di processo del sistema è risultato efficace per migliorare le performance complessive delle ASL. Nel 2016 gli indicatori di performance a livello nazionale sono molto buoni, comparati a indagini simili: il tasso di risposta è stato del 86%, quello di rifiuto del 10%.

Il network

La formazione

È stato organizzato 1 workshop, accreditati ECM, rivolto ai Coordinatori/Referenti regionali del sistema PASSI e PASSI d'Argento il 26 e 27 settembre 2016, dedicato a fare il punto sullo stato dell'arte delle attività 2016, condividere la programmazione delle attività successive e del 2017, e fare un focus su tabagismo: presentare le strategie a livello internazionale delle misure di contrasto al fumo, le nuove misure introdotte dal DLgs Tabacchi di recepimento della direttiva UE 40, e il loro significato per la salute e valutare il contributo

delle sorveglianze al monitoraggio degli esiti sulla popolazione di alcune delle nuove misure introdotte nel DLgs Tabacchi.

Collaborazione con gruppi/centri di competenza e approfondimenti tematici

Nel corso del 2016 sono proseguite le collaborazioni con gruppi/centri di competenza e enti di ricerca su diverse tematiche indagate dalle sorveglianze, fra questi: l'Osservatorio Nazionale Screening su i dati relativi alla partecipazione spontanea agli screening oncologici; IGEA sul Diabete; AIE, Age.Na.S e Università di Torino su disuguaglianze di salute ed effetti della crisi economica sulla salute; CPO Piemonte e ISPO Toscana su fumo; SIPREC su malattie cerebro e cardiovascolari; Medici del lavoro, Epi Piemonte e CeRIMP su salute occupazionale. Si sono aggiunte collaborazioni con la Rete Città Sane e AIRTUM. Tali proficue collaborazioni rappresentano il riconoscimento in ambito professionale e scientifico dei dati di sorveglianza rafforzandone l'attendibilità e quindi la spendibilità per l'azione.

La comunicazione dei risultati

Website

Sul website dedicato a PASSI <http://www.epicentro.iss.it/passi/>, la sezione dedicata alla diffusione dei risultati ristrutturata nel 2015 (*Passionline*) è stata messa a regime e implementata con tutti i risultati relativi alla raccolta di dati 2015. Questo nuovo sistema di diffusione dei risultati consente di accedere sia ai risultati a livello nazionale (aperti a tutti i cittadini) sia ai risultati a livello locale (con accesso riservato ai soli referenti della rete PASSI, ognuno per i dati di propria competenza). Disegnato per rendere più fruibili e ancor più tempestivi i risultati PASSI anche a livello locale, si è dimostrato efficace a questo scopo e nel giugno 2016 ospitava tutte le sezioni tematiche aggiornate con i dati della raccolta 2015 (21 sezioni tematiche per circa 70 pag web per ogni sezione) favorendo anche la stesura di contributi locali che numerosi sono stati segnalati e sullo stesso portale. Lo stesso sito, ospita anche contributi e approfondimenti su tematiche particolari o di interesse nazionale elaborate a partire dai dati PASSI, nel 2016 sono stati pubblicati focus su: i) Uso di sigarette rollate a mano ii) Donne: salute, stili di vita e prevenzione in un confronto di genere, iii) Fumo e alcol in gravidanza e durante l'allattamento.

Inoltre questo website ospita contributi e articoli scientifici pubblicati su riviste scientifiche nazionali e internazionali su i risultati PASSI e le relazioni presentate a convegni e conferenze nazionali/internazionali e dal territorio (ASL e regioni)

Regioni e Ministero: gli indicatori PASSI per la prevenzione (PRP e l'indicatore di prevenzione LEA su stili di vita)

Nel corso del 2016 in collaborazione con ISTAT e su mandato del Ministero della Salute (nota del 22 febbraio 2016 (DGPRES-COD_UO-P 0004967) sono proseguiti i lavori finalizzati alla ridefinizione di alcuni aspetti del protocollo operativo, per la definizione dell'indicatore di prevenzione sugli stili di vita, inserito nella nuova griglia LEA (Livelli Essenziali di Assistenza). La definizione e metodologia di calcolo di tale indicatore sono frutto di un Gruppo di Lavoro, istituito con decreto dirigenziale del Direttore Generale della Prevenzione del Ministero della Salute in data 2 novembre 2012 (DGPRES/25068) rinnovato con nota del 2 marzo 2016 (Prot 02/03/2016-000625), del quale hanno fatto parte rappresentanti dell'ISTAT e del Gruppo Tecnico Nazionale PASSI per l'ISS. Con nota del 3 luglio 2014 (id.142427502) e successiva la Direzione Generale della Prevenzione del Ministero della Salute ha chiesto di procedere all'elaborazione e fornitura dell'indicatore a fonte PASSI. Per gli anni 2013-2014 l'indicatore composito è stato inserito nell'Addendum della griglia LEA, non impattante su gli esiti di valutazione ai fini della certificazione delle Regioni, nel 2015 è stato introdotto nella griglia LEA come valutativo e confermato per il 2016.

Nel corso del 2016 sono state fornite al Ministero della Salute le stime regionali dell'indicatore composito stili di vita, di fonte PASSI, rivisti e aggiornati per gli anni 2013 e 2014 e per il 2015, secondo le modalità concordate con il Ministero della Salute.

Comunicazione scientifica

Diversi i contributi su riviste scientifiche e partecipazione a convegni fra i quali:

- 3 Articolo internazionale su Disaster Med Public Health Prep e su Epidemiol Prev su effetti del terremoto sulla salute
 - 1 Articolo su Annali Istituto Superiore di Sanità su Passi d'Argento
 - 4 contributi su "Numeri come Notizie" di E&P screening, isterectomia, mobilità attiva, fumo e tabacco in gravidanza e durante l'allattamento)
 - 1 contributo su Monografia della Società italiana di Diabetologia su diabete
 - 3 contributi su Osservasalute su screening oncologici
 - Diversi contributi su *Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2015 (Comorbidità, Fumo, Attività Fisica, Malattie Respiratorie Croniche e altri contributi minori)*
- Partecipazioni al convegno AIE

Il volo di Pegaso

Dal 2008, il CNMR promuove il Concorso artistico-letterario "Il Volo di Pegaso. Malattie rare: parole e immagini". Obiettivi principali di questa attività di sensibilizzazione sono: i) promuovere e diffondere la conoscenza delle malattie rare e ii) fornire uno spazio di espressione e visibilità per le persone con malattie rare, così come per tutti i cittadini che intendono partecipare.

Ogni anno gli organizzatori propongono un tema legato al mondo delle malattie rare: il concorso è aperto a tutti e chi intende partecipare può presentare un'opera nelle sezioni previste (es. narrativa, poesia, arti visive), che sono valutate da giurie indipendenti. Isolamento e abbandono, indifferenza, ma anche forte volontà e coraggio, condivisione e tolleranza: molteplici e diversi sono le emozioni, i sentimenti, i vissuti che le opere in concorso veicolano. Per ogni edizione è organizzata una Cerimonia di Premiazione e un'esposizione delle opere, che hanno luogo in occasione della Giornata Mondiale delle Malattie Rare (ultimo giorno di febbraio), ed è elaborato e pubblicato un catalogo delle opere.

Tramite i *social network* dedicati e nel sito web (www.iss.it/pega) 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 2016

Nel 2016 sono state realizzate le seguenti attività:

- progettazione e realizzazione della premiazione della VIII edizione, tema "Le avversità possono essere delle formidabili occasioni" (Thomas Mann). Per la prima volta il concorso ha stretto una partnership de "Il Cantiere teatrale - Laboratorio di Arti Sceniche", che ha adattato drammaturgicamente e portato in scena il racconto vincitore della sezione narrativa. A condurre la cerimonia, tenutasi nell'Aula Pocchiarri dell'ISS il 29.02.16 e trasmessa in diretta streaming sul sito del Sole 24OreSanità, l'attrice Francesca Reggiani;

- partecipazione al "Laboratorio di scrittura creativa e drammaturgia *Il Volo di Pegaso*" presso "Il Cantiere Teatrale", Roma (gennaio 2016);
- progettazione e realizzazione, in collaborazione con "Il Cantiere Teatrale", dello spettacolo *Rari per caso* tenutosi il 19.03.16 presso l'Auditorium dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;
- gestione dei canali di comunicazione social (Twitter e Facebook);
- collaborazione con l'Associazione senza scopo di lucro MatEr – Movie, Art, Technologies & Research, per la progettazione e realizzazione della IX edizione e per diverse iniziative di comunicazione:
- progettazione e lancio della IX edizione del Concorso, patrocinato dal Ministero dei Beni e delle Attività Culturali e del Turismo (MIBACT). Tema: "Il Viaggio". Sette sezioni: (letterarie) narrativa e poesia; (arti visive) disegno, pittura, scultura, fotografia, opera grafica digitale. Per la prima volta, il Bando di Concorso è stato distinto in Categorie: Minori, Adulti principianti e Adulti professionisti. Giuria: Maria Rita PARSI, psicoterapeuta, membro Comitato ONU per i diritti dei fanciulli (presidente), Cesare BIASINI SELVAGGI, Condirettore editoriale Exhibart, Santino CARTA, curatore d'arte, Giovanna CONFORTO, storyteller, membro dell'International School of Storytelling, Vincenza FERRARA, storico d'arte, esperta in ICT e apprendimento, Maria Giovanna LUINI, scrittore e medico, Gian Paolo SERINO, critico letterario, giornalista e scrittore, Vittorio SGARBI, critico e storico d'arte, scrittore. Ambasciatore nel mondo della IX edizione de "Il Volo di Pegaso": Carlo Capria (Presidenza del Consiglio dei Ministri);
- progettazione e realizzazione della Mostra itinerante *I colori di Pegaso*, selezione delle opere delle otto edizioni del Concorso, che ha avuto luogo a Roma, presso la Loft Gallery Spazio MatEr, dal 6 al 20.05.16 e a Foligno, nell'ambito del Social Hackaton Umbria 2016, dal 6 al 9.07.16;
- Promozione del Concorso nell'ambito degli eventi per l'estate a Roma e a Milano, con la Mostra "L'Enfant Prodige": dal 10.06.16, per tutta l'estate, a Roma presso la Loft Gallery Spazio MatEr, la mostra "L'Enfant Prodige", personale di Alexandre D'Abbronzio, artista di soli 5 anni che convive quotidianamente con una malattia rara. Nella mostra sono veicolate informazioni sul Concorso; dal 13.06.16, per tutta l'estate, a Milano sul "The Cube Darsena Summer Village 2016", ogni giorno sono state trasmesse le immagini legate alla mostra e al Concorso.

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, Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge 493/99, resisi 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 EUROCOST e proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT, come indicato nel paragrafo dedicato alla sicurezza stradale.

L'attività primaria del sistema consiste:

- a) raccolta dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione;
- b) la valutazione e l'elaborazione dei predetti dati;
- c) la valutazione dell'efficacia delle misure di prevenzione e di educazione sanitaria;
- d) la redazione di piani mirati ai rischi più gravi e diffusi per prevenire i fenomeni e rimuovere le cause di nocività;
- e) la stesura di una relazione annuale sul numero degli infortuni e sulle loro cause.

Sono attribuite al reparto Ambiente e Traumi le competenze relative all'attuazione dell'art. 4 Legge n. 493, 3 dicembre 1999 (Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambiente di Civile Abitazione - SINIACA).

Resoconto attività 2016

Il sistema SINIACA, in accordo con la propria mission, nel corso dell'anno 2016 si è occupato principalmente della sorveglianza degli infortuni domestici e dell'attuazione di progetti nazionali di promozione della salute mirati ai rischi principali d'incidente domestico sulla base delle evidenze prodotte dal sistema di sorveglianza.

Queste attività sono state svolte in stretto coordinamento con quelle del progetto del progetto UE Bridge Health il Working Package WP-7 Injury Surveillance Platform, di cui il SINIACA è partner country. Questo mediante il consolidamento del Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambienti di civile Abitazione (SINIACA ex art. 4 Legge 493/99) e la sua integrazione nel sistema europeo IDB, in attuazione della raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea n. 2007/C 164/01 sulla prevenzione degli infortuni e la promozione della sicurezza.

Nel corso del 2016 le attività del progetto speciale SINIACA, previste dalla normativa vigente (Legge 493/99), sono state svolte in stretto coordinamento con quelle dell'Injury Database europeo (EU-IDB), detenuto dalla Commissione Europea, di cui il reparto è National Database Administrator (NDA) per l'Italia.

Nell'ambito di queste attività di sorveglianza degli incidenti e della violenza opera una rete campionaria di pronto soccorso ospedaliero (PS) di rilevazione degli infortuni. La rete opera a due livelli: analitico e sintetico. Al primo livello una vasta rete di ospedali distribuiti sul territorio nazionale ha rilevato con una codifica di elevato dettaglio le cause esterne di traumatismo o avvelenamento (dinamica, ambiente, attività infortunato, prodotti coinvolti), in conformità con le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sulla sorveglianza degli infortuni. La rilevazione analitica ha luogo in ospedali di 8 Regioni: Piemonte, Valle d'Aosta, P.A. Trento, Liguria, Emilia-Romagna, Umbria, Marche, Sardegna.

Al secondo livello tutti gli ospedali di intere Regioni campione hanno rilevato tutti gli accessi in PS secondo la sola tipologia generale d'incidente o evento violento (domestico, stradale, aggressione, etc.) e la diagnosi principale codificata in formato ICD-9-CM (International Classification of Diseases 9th Revision - Clinical Modification) a partire dalle codifiche dei flussi informativi nazionali EMUR (EMergenza Urgenza). Questa rilevazione si è svolta in 4 Regioni: Piemonte, Toscana, Abruzzo, Sardegna.

Le casistiche rilevate a livello nazionale sono state verificate per qualità e convertite in formato europeo per la trasmissione dei dati ai competenti uffici della Commissione Europea (DG SANCO).

Parallelamente, è stato avviato un progetto dedicato alla prevenzione degli incidenti in età pediatrica (progetto CCM SEPES: Sicurezza in Età Pediatrica Educazione a Scuola). Il progetto, dopo l'analisi epidemiologica, sulla base dei dati di sorveglianza SINIACA e IDB, dei principali gruppi di popolazione e fattori di rischio d'ustione ha portato allo sviluppo di un kit didattico-educativo mirato, mediante idonee tecniche di comunicazione visuale, al target dei bambini più piccoli delle scuole d'infanzia e primaria. Nell'ambito delle proprie competenze l'ISS ha fornito supporto tecnico e consulenza al Ministero della Salute sui temi degli incidenti domestici. Inoltre, è stata effettuata attività di promozione della salute mediante divulgazione dei risultati delle ricerche al pubblico sui siti tematici ISS della sicurezza stradale e domestica e attraverso i mass-media.

Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

L'Unione Europea ha scelto di perseguire un elevato livello di tutela della salute nel settore alimentare (Reg. CE 178/2002). Per far ciò si è dotata di una legislazione estremamente avanzata, costituita da un quadro armonizzato di norme per l'organizzazione dell'intero settore della sicurezza alimentare. In questo contesto, la designazione di Laboratori di Riferimento Europei (EURL) e Nazionali (LNR) di comprovato valore tecnico-scientifico e organizzativo ha l'obiettivo di contribuire ad assicurare un'elevata qualità e uniformità dei risultati analitici a livello europeo, funzionale ad un approccio armonizzato in materia di controlli ufficiali degli alimenti.

Il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (DSPVSA) 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 DSPVSA operano numerosi laboratori e centri di referenza nazionali e internazionali. In particolare, presso il DSPVSA sono collocati due dei tre Laboratori Europei di Riferimento presenti in Italia:

- *European Union Reference Laboratory (EURL) for Escherichia coli, including Verotoxigenic E. coli (VTEC)*
- *European Union Reference Laboratory (EURL) for Chemical Elements in Food of Animal Origin (CEFAO)*

Questi operano su incarico della DG SANCO della Commissione Europea, in base al Reg. CE 882/2004.

A livello nazionale, presso il DSPVSA sono collocati i seguenti Laboratori e Centri Nazionali di Riferimento, istituiti dal Ministero della Salute, sia in applicazione del Reg. CE 882/2004, che con specifici provvedimenti:

- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per le infezioni da Escherichia coli;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per il controllo della contaminazione virale dei molluschi bivalvi;

- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per il latte e i prodotti a base di latte;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA);
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per gli additivi nei mangimi;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per i residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per i metalli pesanti negli alimenti;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per le micotossine;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali;
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB);
- Laboratorio Nazionale di Riferimento OGM ai sensi del Regolamento UE 1981/2006.

I laboratori di riferimento operano in conformità alla norma UNI EN ISO/IEC 17025 nell'ambito del Sistema di Gestione della Qualità del Dipartimento (n. accreditamento ACCREDIA 0779).

Laboratorio Europeo di Riferimento per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale (EURL-CEFAO)

Il Laboratorio Europeo di Riferimento per gli elementi chimici in alimenti di origine animale (EURL-CEFAO), è responsabile per i residui del gruppo B3c elencati nella Direttiva 96/23/CE. Dal 2004 l'EURL-CEFAO è accreditato secondo la norma ISO/IEC 17025 e, per fronteggiare più tempestivamente le necessità derivanti dall'aggiornamento della legislazione di riferimento (CR 1881/2006) o da problematiche emergenti, dal 2010 ha ampliato il suo accreditamento acquisendo lo "scopo flessibile".

I suoi compiti, definiti nell'articolo 32 del Regolamento (CE) 882/2004, consistono principalmente nel fornire ai laboratori nazionali di riferimento dell'Unione Europea (EU LNR) dettagli sui metodi analitici, nell'organizzare prove valutative interlaboratorio (Proficiency Test, PT) e nel condurre training per personale degli LNR e/o esperti dei Paesi Terzi. Per quanto riguarda lo sviluppo di metodi analitici nel laboratorio sono presenti tutte le principali tecniche analitiche del settore. Su richiesta o a seguito di problematiche emergenti, l'EURL distribuisce i propri metodi agli EU LNR in forma di linee guida. Inoltre, l'EURL-CEFAO ha potenziato negli anni la sua attività di organizzatore di prove valutative interlaboratorio con l'intento di fornire al proprio network esercizi più attinenti alle analisi svolte dai LNR rispetto a quelli commercialmente disponibili. Per svolgere al meglio tale attività ha sviluppato una notevole specializzazione nella preparazione di materiali nelle diverse forme fisiche (liquidi, liofilizzati o congelati) e con livelli di concentrazione degli analiti scelti in base a specifiche esigenze, a problematiche emergenti e/o ad esiti dei precedenti esercizi.

Dal 2010, il laboratorio è inoltre accreditato come PT provider in accordo con la ISO Guide 43-1 poi ISO/IEC 17043. Tale accreditamento ovviamente costituisce una ulteriore qualifica, ed un valore aggiunto alle prove valutative in quanto organizzate secondo uno schema accreditato. Negli ultimi anni la collaborazione con alcuni LNR nell'organizzazione di PTs si è accresciuta, infatti i campioni prodotti dall'EURL sono stati utilizzati dagli LNR italiano, francese e tedesco per organizzare prove valutative a beneficio dei propri laboratori ufficiali nazionali.

Un'altra grande parte del lavoro dell'EURL è dedicata al compito di fornire assistenza scientifica e tecnica alla Commissione Europea per pareri istituzionali su revisioni di limiti di legge per le combinazioni elementi/matrici di competenza, revisioni delle legislazioni e la valutazione del Piano Nazionale di Monitoraggio dei Residui annualmente presentato da ogni stato membro.

Laboratorio Europeo e LNR per Escherichia coli

Le infezioni da E.coli-VTEC costituiscono un grave problema di sanità pubblica e sono incluse dalla UE nella lista ad elevata priorità delle zoonosi da sorvegliare e controllare

(Direttiva 2003/99 EC sulla sorveglianza e il controllo delle zoonosi). Fin dagli anni '90, il Dip. 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 Laboratorio Nazionale di Riferimento per questi patogeni e dalla Commissione Europea quale EURL per E. coli. Le attività includono la tipizzazione fenogenotipica degli stipiti a fini diagnostici ed epidemiologici, la messa a punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la ricerca negli alimenti, l'organizzazione di prove inter-laboratorio e la somministrazione di formazione specializzata a livello comunitario e nazionale. Le attività di sorveglianza includono la 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 emolitica 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. Il laboratorio Europeo e Nazionale di riferimento per E. coli inoltre svolge attività di coordinamento della rete dei Laboratori Nazionali di Riferimento per E. coli negli stati membri UE e degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali a livello nazionale relativamente alle attività di ricerca, caratterizzazione e controllo dei ceppi patogeni di E. coli.

LNR per il controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi

Designato nel 2002 in applicazione del Reg. CE 882/2004, il Laboratorio Nazionale di Riferimento per il controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi svolge le seguenti attività:

- Coordinamento dei laboratori che effettuano i controlli virologici dei molluschi bivalvi;
- Assistenza alle Autorità Competenti dello Stato Membro nell'organizzazione della sorveglianza e del controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi;
- Assistenza tecnico-scientifica alle Autorità Competenti dello Stato Membro sulle problematiche inerenti alla presenza di contaminanti virali nei molluschi;
- Organizzazione di saggi comparativi per i laboratori di controllo ufficiale relativamente ai parametri virologici nei molluschi;
- Fornitura di materiali di riferimento per i saggi analitici per la determinazione dei virus nelle diverse matrici alimentari;
- Formazione del personale del SSN relativamente alle metodiche per la determinazione e caratterizzazione dei virus a trasmissione alimentare;
- Assistenza ai laboratori di controllo sugli aspetti tecnici e metodologici delle analisi virologiche nei molluschi;
- Disseminazione delle informazioni provenienti dall'EURL-Cefas (Centre for Environment, Fisheries and Aquaculture Science - UK);
- Collaborazione con i laboratori del SSN e con il Laboratorio Europeo di Riferimento.

Attività svolta nel 2016:

- Partecipazione all'incontro annuale dei LNR per il controllo delle contaminazioni batteriche e virali nei molluschi (Berlino, 25-27.05.2016);
- Organizzazione, in collaborazione con il LNR per il controllo delle contaminazioni batteriche nei molluschi (I.Z.S. dell'Umbria e della Marche), dell'incontro annuale dei Laboratori operanti nel controllo ufficiale dei molluschi bivalvi (Ancona, 15.06.2016);

- Partecipazione ai Proficiency Test organizzati dal EURL-Cefas per la determinazione dei virus nei molluschi (2 distribuzioni per un totale di 8 campioni analizzati con metodo quantitativo per 3 differenti analiti)
- Organizzazione di un Proficiency Test per i laboratori italiani che effettuano controllo ufficiale dei molluschi (1 distribuzione per un totale di 6 campioni da analizzare per 3 differenti analiti; 13 laboratori partecipanti) e successivo follow-up
- Distribuzione di materiali di riferimento per la determinazione di Epatite A e Norovirus in alimenti in accordo con la ISO/TS 15216 (21 forniture di RNA di controllo, controlli di processo o standard per qPCR a 15 sezioni territoriali di II.ZZ.SS. e/o ARPA)
- Partecipazione agli incontri preparatori per la stesura del protocollo tecnico per la Survey armonizzata europea sulla presenza di Norovirus nelle ostriche “Technical specifications for the baseline survey of norovirus in oysters” mandato EFSA-Q-2015-00455 (Weymouth, UK, 13-14.01.2016) e per la discussione degli aspetti organizzativi della survey stessa (EFSA, Parma, 17-18.05.2016)
- Partecipazione agli incontri per l’organizzazione a livello nazionale della Survey armonizzata europea sulla presenza di Norovirus nelle ostriche (Ministero della Salute, 02.03.2016 e 26.10.2016)
- Partecipazione in qualità di laboratorio unico per l’esecuzione delle analisi a livello nazionale e in qualità di data provider alla Survey armonizzata europea sulla presenza di Norovirus nelle ostriche (EU Commission DG SANTE Grant Decision - SI2; Accordo di collaborazione Ministero della Salute – ISS n° prot. Ministero della Salute 0036817-27/09/2016-DGISAN)
- Partecipazione del responsabile del LNR, dott.ssa Suffredini, agli incontri e alle discussioni elettroniche del CEN/TC275 WG 6 TAG4 per la revisione della norma ISO/TS 15216-1:2013 e della norma ISO/TS 15216-2:2013 per la determinazione quantitativa e qualitativa di HAV e Norovirus nei molluschi.
- Valutazione dei piani di monitoraggio per le aree di produzione dei molluschi eduli bivalvi delle Regioni Toscana e Abruzzo (Gruppo tecnico per la valutazione dei piani di monitoraggio per i molluschi – Ministero della Salute, DGISAN 937-P-11/01/2013)
- Partecipazione alla riunione presso la sede del Ministero della Salute (12.01.2016) per la discussione delle problematiche inerenti il ‘country profile’ dell’Italia (Audit FVO 2012-6542) nel settore dei prodotti della pesca e dei molluschi.

LNR per il latte e i prodotti a base di latte

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per il latte e i prodotti a base di latte, istituito dal 1997 con il DPR n. 54, e riconfermato con il Reg. CE 882/2004, opera secondo i compiti identificati nell’art 33 dello stesso regolamento.

Collabora con il Laboratorio Comunitario di Riferimento per il latte e i prodotti a base di latte (EURL-MMP) e fornisce supporto tecnico scientifico alle strutture periferiche del SSN.

Collabora con il LNR per i residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale relativamente allo screening delle molecole del gruppo B1 (Dir. 96/23/CE).

Attività svolta nel 2016:

- Conclusione dell’attività per l’aggiornamento delle equazioni di conversione per la determinazione della carica batterica in latte ovino e caprino tramite apparecchiature automatiche operanti in ciotometria di flusso e trasmissione del report in data 01/03/2016 (in collaborazione con CReLDOC dell’IZS-LT) (12 laboratori partecipanti)
- Organizzazione del workshop 2016 - LNR latte e prodotti a base di latte (ISS – 1 aprile 2016)
- Organizzazione di un circuito nazionale per la titolazione di un materiale di riferimento liofilizzato per la determinazione M1 nel latte (in collaborazione con LNR micotossine e con il

CRN Qualità latte bovino) (22 laboratori partecipanti: ISS + 11 sezioni IZZSS+ 10 laboratori privati)

- Organizzazione della PVI per la ricerca di residui di antibiotici nel latte con metodo di screening (circuito PVI-RRIL 2016: 31 sezioni IZZSS partecipanti)

- Partecipazione al workshop 2016 organizzato da EURL-MMP per i LNR per il latte (Maisons-Alfort, 5-7 ottobre 2016) e al Working Group on harmonization of conversion factors for total flora of raw milk (Maisons-Alfort, 5 ottobre 2016)

- Partecipazione alle diverse attività dell'EURL-MMP (revisione norme del settore, trasmissione dati per elaborazioni a livello centralizzato, partecipazione gruppi di lavoro, commento al rapporto tecnico "European harmonization of conversion equations between instrumental methods (flow cytometers) and reference method for the determination of total flora in raw cow's milk" version 1" (circular e-mail 2016/02).

- Partecipazione diretta al PT "interlaboratory proficiency testing trial on enumeration of microorganisms at 30 °C in raw cow's milk by EN ISO 4833-1 ILPT code: EILA7ANSES LSAI7SBCL/2016/05 (dic 2016).

LNR sugli Idrocarburi Policiclici Aromatici

L'attività del Laboratorio Nazionale di Riferimento 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.

Nello specifico l'attività relativa al 2016 si può così riassumere:
Collaborazione EURL e LNR:

- incontri/riunioni tecnico-operative, workshop, training-course, organizzati con l' EURL di competenza all'estero e in Italia: Presentazione della relazione: "View about contaminant EURLs from NRL Polycyclic Aromatic Hydrocarbons" al 10th Anniversary of contaminant EURLs, 6 ottobre 2016, Geel.

- elaborazione di commenti e/o pareri a dossier in trattazione svolti per il proprio EURL: Parere espresso, su richiesta dell'EURL, sul "Guidance Document on the estimation of LOD and LOQ for measurements in the field of contaminants in feed and food".

- partecipazione diretta a Proficiency Test (PT) dell'EURL: Partecipazione diretta a 1 PT organizzato dall'EURL: analisi campione pepe affumicato. Ricerca 4 IPA marker, aprile 2016. Personale del LNR coinvolto: dr. Ettore Coni; sig.re Mauro Di Pasquale. Esito positivo.

- estensione ai laboratori ufficiali italiani dell'invito alla partecipazione al PT dell'EURL: La partecipazione è stata estesa ai laboratori ufficiali italiani su invito diretto da parte dell'EURL. Adesione di 2 laboratori.

Atti di coordinamento:

- Metodiche trasferite: Il LNR distribuisce i metodi messi a disposizione dall'EURL ai laboratori incaricati del controllo ufficiale che ne facciano richiesta. Nel 2016 vi è stata una richiesta.

- Incontri tecnico-operativi organizzati con i laboratori, corsi di formazione, workshop: Workshop annuale del LNR-IPA con destinatari IIZZSS e altri laboratori ufficiali nazionali si terrà nel prossimo anno; Partecipazione di Ettore Coni in qualità di relatore al corso ECM organizzato dall'IZSMe "Dai campi Flegrei all'terra dei fuochi" con relazione sugli IPA negli alimenti (18 dicembre 2016).

- pareri/consulenze ai laboratori ufficiali del controllo: Sono stati dati pareri e/o consulenze alla Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti del Ministero della Salute e ai laboratori ufficiali nazionali in più occasioni mediante e-mail, telefonate, invio documenti ed incontri informali tenuti presso l'ISS (circa 10).

- Altro: Aggiornamento del database nazionale presente sul sito web del LNR-IPA e concernente i metodi in uso nei laboratori ufficiali nazionali. Il database è accessibile tramite password alla Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti del MinSal e ai laboratori nazionali ufficiali. Personale del LNR coinvolto: sig.re Mauro Di Pasquale; Adesione in qualità di LNR a un progetto di ricerca corrente presentato e approvato dall'IZSMe "Impiego di Gasteropodi terrestri come bio-indicatori di inquinamento da metalli e idrocarburi policiclici aromatici in aree a elevato rischio di contaminazione". Proficiency Test organizzati direttamente dal LNR sul territorio nazionale destinati ai Laboratori Ufficiali: Non è stato possibile organizzare Proficiency Test per l'assenza di fondi. Informative ricevute dall'EURL di competenza ed inviate sia al Ministero della Salute che ai Laboratori: Trasmissione tramite e-mail ai laboratori incaricati per il controllo ufficiale della versione finale del "Guidance Document on the estimation of LOD and LOQ for measurements in the field of contaminants in feed and food" (giugno 2016).

Pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL): Partecipazione del Dr. Ettore Coni, in qualità di responsabile del LNR-IPA, a 1 riunione di lavoro del gruppo Tecnico di Coordinamento – Piano Nazionale Monitoraggio contaminanti ambientali in alimenti di origine animale prodotti nei SIN; Revisione da parte del Dr. Ettore Coni, in qualità di responsabile del LNR-IPA, della relazione finale sul Piano SIN (marzo 2016).

LNR per gli additivi nei mangimi

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento svolge una duplice attività in ottemperanza a due differenti regolamenti comunitari.

Il LNR per gli additivi nei mangimi è stato istituito dal Ministero della Salute nel 2009 con i compiti identificati nell'art.33 del Regolamento CE 882/2004.

In tale ambito il LNR svolge attività di coordinamento tecnico-scientifico, formazione e aggiornamento del personale dei laboratori ufficiali di controllo nazionali (IIZZSS), di supporto (consulenza/pareri/gruppi di lavoro) al Ministero della Salute relativamente alle questioni inerenti gli additivi nei mangimi.

Mantiene contatti diretti con l'EURL-FA (IRMM - Geel, Belgio) partecipando ad incontri organizzati dall'EURL-FA (Official Control).

In accordo al Regolamento CE 1831/2003 e al Regolamento CE 378/2005 (che lo designa), il LNR è parte del "Consortium" dei LNRs con funzione di supporto all'EURL-FA (Authorisation) (IRMM - Geel, Belgio) nella valutazione dei metodi analitici proposti dalle Ditte nei relativi "Feed Additive Dossier" per la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione di un additivo per mangimi. In quest'ambito l'LNR partecipa ad incontri organizzati dall'EURL-FA a cui partecipano tutti gli LNR.

Attività 2016

Collaborazioni con il Laboratorio Europeo di Riferimento (EURL) nel proprio ambito di competenza:

1. Valutazione di N. 3 "Relazioni iniziali" del EURL-FA in merito ai metodi analitici proposti

dalle ditte richiedenti l'autorizzazione per la messa in commercio di additivi ad uso zootecnico (personale coinvolto: dr.ssa Cinzia Civitareale, Maurizio Fiori).

2. Risposta all'indagine del EURL-FA Control (Geel, Belgio) per consentire la stesura del loro work programme 2016-2017 riguardo l'organizzazione dei proficiency tests (invio tramite website 08.04.2016) (personale coinvolto: dr. Paolo Stacchini, dr.ssa Cinzia Civitareale).
3. Richiesta da parte del EURL-FA Control (Geel, Belgio) (via e-mail 18/03/2016) di revisione del metodo comunitario per la determinazione del diclazuril nelle premiscele e nei mangimi (invio risposta del 08/04/2016) (personale coinvolto: dr.ssa Cinzia Civitareale, Maurizio Fiori).

Atti di coordinamento, nella propria sfera di competenza, delle attività dei laboratori ufficiali responsabili dell'analisi dei campioni a norma dell'articolo 11
Attività di coordinamento attraverso:

1. Corso di Formazione presso la sede di Portici dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Mezzogiorno 13 e 14 aprile 2016 (personale coinvolto: dr.ssa Cinzia Civitareale).

2. Invio di standards analitici (coccidiostatici) al laboratorio IZS di Umbria e Marche sede di Perugia a seguito di espressa richiesta (personale coinvolto: dr.ssa Cinzia Civitareale, dr. Maurizio Fiori).

3. VI Workshop dei Laboratori Nazionali di Riferimento per metalli pesanti negli alimenti e nei mangimi e additivi nei mangimi, Torino 1-2 dicembre 2016. Titolo della presentazione: Aggiornamenti dall'EURL-FA. Personale del LNR coinvolto: dott. Paolo Stacchini, dott.ssa Cinzia Civitareale e dott. Maurizio Fiori.

Ai laboratori degli IZZSS è stata garantita l'informazione, attraverso avviso nello spazio riservato ai "Proficiency Tests" presente sul sito del LNR additivi nei mangimi o via e-mail relativamente alla possibilità di partecipare a: Proficiency Test per la determinazione di coccidiostatici nei mangimi, organizzato da DUCARES/KDLL (Kwaliteitsdienst Landbouwkundige Laboratoria) (Olanda). Novembre 2016 - richiesta all'EURL-FA di standard analitici (coccidiostatici) e loro invio al laboratorio IZS di Umbria e Toscana, sede di Perugia a seguito di espressa richiesta.

Personale del LNR coinvolto dott.ssa Cinzia Civitareale.

Consulenze per il Ministero della Salute:

1. PNAA – Richiesta da parte del Ministero (dr.ssa Laura Contu, e-mail del 19/05/2016 e del 24/6/2016 dal Ministero della Salute) di eseguire una ricognizione presso gli IZZSS della loro disponibilità di metodiche accreditate per il controllo dei mangimi (farmaci e additivi) per poter valutare la possibilità di modificare la programmazione dei controlli ufficiali sui mangimi (Capitolo 2 del PNAA) per l'anno 2017. L'attività è stata condotta in collaborazione con il C.Re.A.A. e ha portato all'invio, via e-mail, a tutti gli IZZSS, della richiesta di compilazione di una tabella elaborata allo scopo (12/07/2016) (personale coinvolto: dr.ssa Cinzia Civitareale, gruppo di lavoro del PNAA).

2. Richiesta da parte del Ministero (dott.ssa Alesandra Perrella, e-mail del 01/07/2016) di chiarimenti in merito alla traduzione italiana del termine inglese "ethyl acetate" a seguito di richiesta

inoltrata presso i loro uffici da parte della Commissione di fornire indicazioni in merito alla traduzione di alcuni regolamenti autorizzativi di additivi per mangimi recentemente votati allo SCOPAFF alimentazione animale. Risposta via e-mail del 04/07/2016 (personale coinvolto: dr.ssa Cinzia Civitareale).

3. Riunione sull'applicazione del Regolamento EU 1905/2015 - revisione della nota esplicativa DGSAF 24036 del 16/12/2013 concernente l'applicazione del Regolamento UE n. 225/2012 di modifica dell'allegato II del Regolamento CE n. 183/2005 per il riconoscimento di stabilimenti che immettono sul mercato, a scopo mangimistico, derivati degli oli vegetali e

grassi miscelati e relativo a specifici requisiti per la produzione, lo stoccaggio, il trasporto e i tests obbligatori per le diossine di oli, grassi e derivati.

4. Parere congiunto Centro di Referenza per l'alimentazione animale (CReAA, IZSPLV, Torino) e Istituto Superiore di Sanità (Roma), in merito alla "Proposta di modifica del Regolamento 1831/2003 ed in particolare sull'appropriatezza dell'impiego in acqua degli additivi tecnologici." - N. Prot. SPVSA.AL.22 - 30772 del 02/11/2016. Il parere è stato redatto a seguito di richiesta da parte del Ministero della Salute il 25/10/2016. Personale del LNR coinvolto: dott. Paolo Stacchini e dott.ssa Cinzia Civitareale.

LNR per i residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento svolge le attività previste dalla normativa comunitaria sui residui di tutte le sostanze farmacologicamente attive utilizzate legalmente e illegalmente negli allevamenti di animali da reddito. In particolare si occupa delle sostanze ad effetto anabolizzante e sostanze non autorizzate (Cat. A), le sostanze antibatteriche (Cat. B1), altri prodotti medicinali veterinari (Cat. B2) e altre sostanze e agenti contaminanti per l'ambiente quali elementi chimici e micotossine (Cat. B3b e B3d) come elencate nell'allegato 1 del D.Lvo 4.8.99 n.336 (G.U. n. 230 del 30.9.99, recepimento della direttiva 96/23/EC del 29.4.96). Le attività includono: sviluppo e validazione di metodi di screening, post-screening e conferma per l'analisi di farmaci ad attività antibatterica, di altri farmaci in alimenti di origine animale; assistenza al Ministero della Salute nella stesura annuale dei Piani Nazionali Residui di cui all'art. 13 del citato D.Lvo n. 336; coordinamento delle attività tecnico-scientifiche dei laboratori del SSN; formazione del personale di laboratori ufficiali.

Collabora con i diversi Laboratori Europei di Riferimento anche attraverso la partecipazione a riunioni periodiche e gruppi di lavoro.

Attività svolta nel 2016:

Incontri/riunioni tecnico-operative, workshop, training-course, organizzati con l'EURL di competenza all'estero e in Italia:

1. Partecipazione (dott.ssa Antonella Semeraro) al Workshop 2016 organizzato dall'EURL for residues of veterinary medicines and contaminants in food of animal origin. BVL, Berlino, 14-16 giugno 2016.

2. Partecipazione (dott. Maurizio Fiori) al Workshop 2016 e training course: "Steroid analysis in hair and serum", organizzato dall'EURL RIKILT, Wageningen, 14-18 novembre 2016.

Elaborazione di commenti e/o pareri a dossier in trattazione svolti per il proprio EURL: Non ci sono state richieste da parte dell'EURL.

Partecipazione diretta a Proficiency Test (PT) dell'EURL:

PT per cortisonici in urine bovine, organizzato da RIKILT, 2016.

PT per nitroimidazoli nelle uova, organizzato da BVL, 2016.

PT esteri degli steroidi nel pelo, organizzato da RIKILT, 2016.

PT beta agonisti fegato organizzato da BVL, 2016-in corso.

Estensione ai laboratori ufficiali italiani dell'invito alla partecipazione al PT dell'EURL: Ove prevista, la partecipazione avviene su invito diretto da parte dell'EURL.

Altro:

- Trasmissione all'EURL BVL Berlino, su loro richiesta, dell'aggiornamento della lista dei metodi di screening e conferma utilizzati dal LNR, in data 31/03/16.

- Trasmissione agli IZZSS della documentazione inviata dall'EURL RIKILT per la discussione della revisione della Decisione 657/2002/EC prevista durante il Workshop annuale 2016, in data 02/11/2016.

Atti di coordinamento:

Metodiche trasferite: Il LNR distribuisce i metodi messi a disposizione dall'EURL ai laboratori incaricati del controllo ufficiale che ne facciano richiesta. Non ci sono state richieste. Incontri tecnico-operativi organizzati con i laboratori, corsi di formazione, workshop: Riunione del Gruppo di lavoro su validazione metodi di analisi. Destinatari: IIZZSS. Istituto superiore di sanità, Roma, 23/02/16. Personale del LNR coinvolto: dott. Paolo Stacchini, dott. Maurizio Fiori, dott.ssa Silvia Ciardullo, dott.ssa Emanuela Gregori, dott.ssa Marina Patriarca, dott.ssa Antonella Semeraro.

Pareri/consulenze ai laboratori ufficiali del controllo: Trasmissione ai laboratori incaricati del controllo ufficiale, con email del 10/05/2016, di un documento riepilogativo, elaborato dal LNR, relativo a principi attivi ricercati nel controllo ufficiale, limiti e concentrazioni raccomandate. Personale del LNR coinvolto: dott.ssa Silvia Ciardullo.

Altro:

- Predisposizione e collocazione sul sito web del LNR (www.iss.it/lnre) di spazi condivisi per il gruppo di lavoro validazione metodi analitici e comunicazione delle chiavi di accesso a tutti i membri del gruppo di lavoro, completata il 10/06/2016..

- Richiesta di informazioni riguardanti le metodiche di screening utilizzate dai laboratori preposti al controllo ufficiale per la determinazione di antibiotici nelle matrici previste dal PNR, 8/11/2016.

Informative ricevute dall'EURL di competenza ed inviate sia al Ministero della Salute che ai Laboratori Ufficiali:

- Trasmissione del documento riepilogativo elaborato dagli EURL di riferimento sulle posizioni espresse dagli Stati Membri sulla revisione della Decisione 657/2002/EC, con email in data 08/03/16, ai laboratori incaricati del controllo ufficiale.

- Comunicazione dell'aggiornamento della normativa - Regolamento 37/2010, inviata con email in data 18/05/2016, ai laboratori incaricati del controllo ufficiale.

- Comunicazione del resoconto del Workshop annuale organizzato dall'EURL BVL Berlino, con email in data 24/06/2016, al Ministero della Salute, Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione, e ai laboratori incaricati del controllo ufficiale.

- Comunicazione dell'invito al Workshop annuale organizzato dall'EURL RIKILT Wageningen, con email in data 07/10/2016 ai laboratori incaricati del controllo ufficiale. Pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestatati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL):

- Risposta al Ministero della Salute in data 17/02/16, in merito alle richieste formulate dalla Commissione Europea-Expert Committee.

- Consulenza all'Autorità Competente per il PNI 2015-2018.

- Riunione del Gruppo di lavoro "Residui" tra Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Regioni e un rappresentante degli IIZZSS, in data 14 aprile 2016.

- Meeting Expert Committee "Residues of veterinary medicinal products in food of animal origin", 19 settembre 2016, Commissione Europea, Bruxelles, .

- Riunione del Gruppo di lavoro "Residui" tra Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Regioni e un rappresentante degli IIZZSS, in data 12 ottobre 2016

- Riunione tra Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità e IIZZSS, per la definizione del PNR, 4 novembre 2016 presso l'ISS.

- Riunione tra Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità e Regioni, per la definizione del PNR, 8 novembre 2016 presso Ministero della Salute

LNR per i metalli pesanti negli alimenti

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per i metalli pesanti negli alimenti è stato istituito nel 2010 con i compiti identificati nell'art. 33 del Regolamento CE 882/2004 che prevede, per ogni Stato Membro, la nomina di LNR a supporto delle attività dei laboratori comunitari di

riferimento indicati nel Regolamento CE 776/2006. I metalli pesanti sono disciplinati a livello comunitario dal Regolamento CE 1881/2006 e s.m. In tali normative sono definiti i limiti massimi consentiti nei prodotti alimentari di diversi contaminanti tra cui i metalli pesanti arsenico, cadmio, mercurio, piombo e stagno. La normativa comunitaria prevede inoltre, nel Regolamento CE 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. Il LNR opera per formare e informare coloro che operano nei laboratori ufficiali di controllo nazionali, relativamente al proprio settore di competenza. A tale scopo mantiene strette relazioni con EURL-CEFAO, Roma; EURL-HM, IRMM, Geel, Belgio.

Il LNR opera al fine di coordinare le attività dei laboratori ufficiali responsabili delle attività analitiche organizzando anche test comparativi tra i laboratori nazionali. È inoltre compito del LNR offrire assistenza tecnico scientifica al Ministero della Salute per l'attuazione dei piani di controllo e per la risoluzione di specifiche questioni attraverso l'emissione di pareri.

Attività svolta nel 2016

Partecipazione a Workshop organizzati dagli EURL di competenza:

- Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28 settembre 2016. Annual Workshop dell'EURL for Chemical Elements in Food of Animal Origin (EURL-CEFAO). È stata presentata una relazione su invito dal titolo " How to choose the "right" PT? A new Eurachem leaflet"

- Centro Comune di Ricerca, Institute for Reference Materials and Measurements Geel (BE). Annual Workshop dell'EURL for Heavy Metals in Food and Feed (EURL-HM), 5 ottobre 2016.

Contributi a documenti elaborati da EURL:

- Commenti al documento "Guidance Document on the Estimation of LOD and LOQ for Measurements in the Field of Contaminants in Feed and Food" elaborato dagli EURL per gli IPA, per i metalli pesanti e per le micotossine, su richiesta della EC DG SANTE, inviati per email in data 30/03/2016.

- Richiesta di chiarimenti sull'applicazione della correzione per il recupero nel caso della determinazione dell'arsenico inorganico nel riso in presenza di "estrazione acida" in accordo a quanto previsto nel Reg. (CE) 333/2007 e s.m., inviata all'EURL HM con e-mail del 31 marzo 2016.

Partecipazione a diversi Proficiency Test organizzati dagli EURL di competenza.

Atti di coordinamento:

- indagini sulla disponibilità di metodiche analitiche mirate nei laboratori incaricati del controllo ufficiale: Inseguito all'entrata in vigore del Reg. (UE) 1006/2015 che stabilisce tenori massimi per il contenuto di arsenico nel riso, è stata condotta un'indagine sulla disponibilità nei laboratori incaricati del controllo ufficiale di metodi per la determinazione dell'arsenico inorganico e totale nel riso e in altri alimenti.

- incontri tecnico-operativi, corsi di formazione, workshop:

- Corso di formazione "Incertezza di misura, incertezza di campionamento e limiti di legge", Sala Biblioteca dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Puglia e della Basilicata, Foggia, 24 maggio 2016.

- Corso di formazione "Aggiornamento per prove valutative e materiali di riferimento (ISO/IEC 17043)", Sala Biblioteca dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Puglia e della Basilicata, Foggia, 13 settembre 2016.

- Organizzazione, in collaborazione con il Centro di Referenza Nazionale per la Sorveglianza e il Controllo degli Alimenti per gli Animali (C.Re.A.A.) del "VI Workshop dei LNR per i metalli pesanti negli alimenti e nei mangimi e per gli additivi nei mangimi", Torino, Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta, 1 – 2 dicembre 2016. Destinatari: personale degli enti pubblici che opera nell'ambito del controllo ufficiale degli

alimenti e dei mangimi. Il programma dell'evento è disponibile sul sito del LNR (www.iss.it/meta).

- informazioni trasferite ai laboratori incaricati del controllo ufficiale:

- Comunicazione via e-mail in data 30.04.2016: "Modifica al Regolamento (CE) n. 333/2007 per quanto riguarda i metodi di campionamento e di analisi per il controllo ufficiale dei tenori di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari".

- Pubblicazione sul sito web www.iss.it/meta della nota "Modifica al Regolamento (CE) n. 333/2007 per quanto riguarda i metodi di campionamento e di analisi per il controllo ufficiale dei tenori di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari" e relativo documento. Data di pubblicazione: 30.04.2016.

- Pubblicazione sul sito web www.iss.it/meta della nota "Eurachem Workshop on Method Validation in Analytical Science. Current Practices and Future Challenges. Gent, 9-10 May 2016" e relativo link. Data di pubblicazione: 20.01.2016.

- Pubblicazione sul sito web www.iss.it/meta della nota "Raccomandazione della Commissione (EU) 2016/1111 del 6 luglio 2016 sul monitoraggio del nickel negli alimenti." e relativo documento. Data di pubblicazione: 14.07.2016.

Proficiency Test organizzati dal LNR per i laboratori ufficiali:

Sono state organizzate due prove valutative con l'ausilio dell'applicativo informatico appositamente sviluppato, che consente la registrazione on-line dei partecipanti, la trasmissione elettronica dei risultati e la disponibilità on-line dei rapporti conclusivi sulle prove. La prova valutativa 2016 numero 1 ha riguardato la determinazione delle concentrazioni totali di cadmio (Cd), mercurio (Hg), piombo (Pb) e rame (Cu) in carne di suino congelata. Hanno partecipato 13 laboratori. Tutti i laboratori che effettuano il controllo ufficiale con metodi accreditati hanno ottenuto esito positivo per gli elementi oggetto del controllo ufficiale (cadmio e piombo nella carne suina). Follow-up: In seguito all'entrata in vigore del Reg. (UE) 582/2016, è stata eseguita una verifica della conformità delle prestazioni dei laboratori ai requisiti previsti per i limiti di rivelazione e quantificazione. Le difformità rilevate sono state segnalate ai laboratori con richiesta di documentare le eventuali azioni correttive intraprese. La prova valutativa 2016 numero 2 ha riguardato la determinazione delle concentrazioni totali di cadmio (Cd), mercurio (Hg) e piombo (Pb) nel miele. Hanno partecipato 15 laboratori. Tutti i laboratori che effettuano il controllo ufficiale con metodi accreditati, tranne uno, hanno ottenuto esito positivo per l'elemento oggetto del controllo ufficiale (piombo nel miele). Follow-up: L'esito negativo della prova è stato comunicato al laboratorio, che ha risposto dando informazioni sulle cause del problema e la programmazione delle azioni correttive intraprese. Quattro partecipanti hanno riportato limiti di rivelazione e/o quantificazione non conformi ai requisiti del Reg. (UE) 582/2016. Le difformità rilevate sono state segnalate ai laboratori che hanno risposto dando informazioni sulle cause del problema e intrapreso azioni correttive. I risultati delle due prove sono stati discussi nel workshop annuale.

Pareri, consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestatati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL):

- Richiesta di consulenza 0016953 del 15/06/2016 da parte di IZS Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta-Torino su Giudizio di conformità per spezie per contenuto di cadmio e piombo.

- Richiesta di parere 0007997 del 21/03/2016 del Ministero Salute DGISAN Uff. 6. Revisione dei tenori massimi di mercurio nei pesci e nei prodotti della pesca

- Richiesta 0012501 del 02/05/2016 della ASL 10 S.I.A.N. San Dona' di Piave. Alluminio nel latte UHT latteria Soligo-Veneto.

- Parere 15902/AMPP.IA copia SVSA-AL del 06/06/2016 su richiesta dell'Unità Sanitaria Locale Umbria 2 - U.O.C. Igiene e Sanità Pubblica. Inquinamento mercurio fiume Paglia. Area orvietana provincia di Terni.

- Parere 19110 /SVSA-AL.22 del 05/07/2016 su richiesta del MINISTERO DELLA SALUTE - D.G.S.I.A.N. - UFFICIO 2. Parere sul sale alimentare.
 - Parere 21009//SVSA-AL.22 del 21/07/2016 in risposta a MIPAF, procura della repubblica c/o il tribunale di Firenze Pp5524/15-21 - richiesta valutazione su esito analisi di laboratorio.
 - Parere 580/interno del 18/11/2016 su richiesta del Dip. Farmaco/ISS. Medicinale potassio aspartat monico 1 meq/l fiale- Ricerca elementi inorganici e sostanze coloranti.
 - Parere 581/interno del 18/11/2016 su richiesta del Dip. Farmaco/ISS. Medicinale potassio aspartat monico 1 meq/l fiale- Ricerca elementi inorganici e sostanze coloranti.
- PARTECIPAZIONE A GRUPPI DI LAVORO: CODEX - Comitato per i metodi di analisi e campionamento (CCMAS)
- Coordinamento nazionale. Riunione presso Ministero delle Politiche Agricole Alimentari e Forestali, 1° febbraio 2016.

LNR per le micotossine

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Micotossine, come da regolamento CE/882/2004, svolge la propria attività, dal 2007, con la finalità di i) formare ed informare i laboratori ufficiali (LU) che operano sul territorio nazionale relativamente alle attività di controllo ufficiale effettuate sugli alimenti e sui mangimi per il controllo delle micotossine, ii) organizzare studi interlaboratorio, iii) supportare il Ministero della Salute nello sviluppo di attività legate alla valutazione del rischio da micotossine derivante dal consumo di alimenti e mangimi.

Nel 2016, il LNR ha svolto le seguenti attività:

- Organizzazione di due riunioni annuali con i LU, come deciso nella riunione svoltasi nel 2015.
- Finalizzazione dello studio di validazione interlaboratorio del metodo di analisi per la determinazione della ocratossina A in prodotti a base di carne suina.
- Organizzazione di un PT in collaborazione con il LNR-Latte dell'ISS e l'IZS dell'Abruzzo e Molise, per la determinazione dell'AFM1 in campioni di latte.
- Progetto per la valutazione del contenuto di micotossine in taluni integratori alimentari (caffè verde, tè verde, ginseng, uva rossa)
- Progetto finanziato dal MINSAL sulla esposizione del consumatore italiano alle micotossine
- Progetto per la caratterizzazione di materiali di riferimento certificati (ENEA)
- Progetto relativo al "Monitoraggio della presenza di tossine T2 ed HT2 in cereali e mangimi con tecniche di screening ELISA e di conferma HPLC-FLD e valutazione della esposizione (IZS Foggia).
- Partecipazione alle riunioni a Geel (Belgio) dell'EURL.
- Corso di formazione per la rete LU per una corretta interpretazione e svolgimento delle attività che fanno capo al nuovo Piano Nazionale di Controllo delle Micotossine nei Prodotti Alimentari (PNCMA).

Partecipazione diretta a Proficiency Tests (PT) dell'EURL:

- Alcaloidi del tropano (atropina e scopolamina) in prodotti a base di cereali (PT-JRC 03/2016, marzo-maggio 2016) in attesa di esito
- Alcaloidi del tropano (atropina e scopolamina) nel tè e infusi (PT-JRC 04/2016, aprile-giugno 2016) in attesa di esito
- Micotossine regolamentate, enniatine e beauvericina. 'Proficiency test for the determination of regulated mycotoxins and enniatins and beauvericin in cereal products' (fine anno). In corso
- Aflatossina B1 e aflatossine totali, 'Proficiency test for the determination of aflatoxins in defatted peanut powder.

In corso Proficiency Test organizzati direttamente dal LNR sul territorio nazionale destinati ai Laboratori Ufficiali:

- Proficiency Test per la determinazione dell'aflatossina M1 nel latte. Organizzato in collaborazione con LNR –Latte e Centro di referenza nazionale per la qualità del latte bovino IZSLER. Attualmente è in corso la valutazione statistica dei risultati.

- Proficiency Test per la determinazione dell'aflatossina M1 nel formaggio. Organizzazione e reperimento materiali.

- Proficiency Test per la determinazione della ocratossina A nel vino. Organizzazione e reperimento materiali.

Estensione ai laboratori ufficiali italiani dell'invito alla partecipazione al PT dell'EURL:

- Tropane alkaloids (atropine and scopolamine) in cereal-based products. PT-JRC 03/2016.

- Tropane alkaloids (atropine and scopolamine) in tea and herbal infusion PT-JRC 04/2016.

- Micotossine regolamentate, enniatine e beauvericina. 'Proficiency test for the determination of regulated mycotoxins and enniatins and beauvericin in cereal products' (fine anno). In corso.

Invito a studi di validazione:

- Invito esteso a tutti i laboratori ufficiali italiani alla partecipazione ai seguenti studi di validazione di metodo (SVM) secondo il mandato CEN mandate M/520:

- Ocratossina A nelle spezie, cacao e prodotti a base di cacao - SVM organizzato dall'EU-RL micotossine - (03/2016);

- Citrinina in prodotti alimentari MVS - SVM organizzato dal CODA-CERVA (LNR-Belgio) (03/2016);

- Alcaloidi del tropano (atropina e scopolamina) in tea and herbal infusion PT-JRC(04/2016)

- Alcaloidi dell'ergot e alcaloidi del tropano in feedingstuffs - SVM (pre-trial) organizzato da RIKILT (04/2016) (LNR- Paesi Bassi)

- Alcaloidi dell'ergot LC-MS/MS nei cereali e prodotti a base di cereali - SVM (pre-trial) organizzato da FERA (07/2016) (LNR- Regno Unito)

- Invito esteso a tutti i laboratori ufficiali italiani alla partecipazione allo studio di validazione per le tossine dell'Alternaria - SVM organizzato dall'EURL –Micotossine.

Atti di coordinamento:

Metodiche trasferite: Il LNR distribuisce i metodi messi a disposizione dall'EURL ai laboratori incaricati del controllo ufficiale che ne facciano richiesta. Richiesta di informazioni:

- metodo ZEA nell'olio, ASL Firenze

- metodo multi micotossina nei cereali e mangimi IZS Mezzogiorno, sez. di Portici

- metodo OTA nella paprica, ARPA Friuli Venezia Giulia

- metodo multi micotossina nei cereali e mangimi IZS Sicilia, sez. Palermo

Pareri/consulenze ai laboratori ufficiali del controllo: Richiesta parere in relazione alla interpretazione dei risultati analitici in autocontrollo e controllo ufficiale per aflatossina M1 nel latte.

Altro:

Censimento delle attività analitiche per le micotossine dei laboratori ufficiali italiani. Trasmissione ai LU del documento "Guidance Document on the Estimation of LOD and LOQ for Measurements in the Field of Contaminants in Feed and Food"

Pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL):

Gruppi di lavoro

- Predisposizione Piano Nazionale Controllo Micotossine.

- Gruppo di lavoro NSIS per attività di flusso dati del controllo ufficiale per le micotossine.

Pareri

- Pubblicazione del Regolamento (UE) 2016/239 relativo alla definizione dei tenori massimi di alcaloidi tropanici in alimenti a base di cereali destinati ai lattanti e bambini della prima infanzia

- Sviluppo e/o validazione di metodi analitici per monitoraggi conoscitivi di tossine vegetali negli alimenti. Invito a partecipare allo sviluppo e validazione metodi per:

- Tetraidrocannabinolo (materie prime e alimenti a base di canapa)
- Alcaloidi pirrolizidinici (miele, tè, infusioni vegetali e integratori alimentari vegetali)
- Alcaloidi dell'oppio (semi di papavero e derivati)
- Acido erucico (alimenti contenenti oli/grassi vegetali)
- Acido cianidrico (mandorle amare, albicocche e derivati)
- Aflatossine nel mais e nel latte. Intensificazione dei controlli
- Metodi di analisi per le tossine dell'*Alternaria* negli alimenti
- Dati di monitoraggio di tossine vegetali e micotossine negli alimenti

- Metodi di analisi per alcune "Fusarium tossine modificate" negli alimenti. Disponibilità metodi validati e/o pianificazione della validazione per le seguenti micotossine e forme modificate: ZEA, DON, T-2 e HT-2, NIV e FBs.

- Monitoraggi conoscitivi di tossine negli alimenti e disponibilità di metodi di analisi. Disponibilità metodi validati per: tetraidrocannabinolo, alcaloidi pirrolizidinici, alcaloidi dell'oppio, acido erucico e acido cianidrico.

LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali

La scrapie, EST propria dei piccoli ruminanti e ampiamente diffusa in Italia, si è aggiunta alla BSE tra le malattie ritenute di interesse prioritario per l'UE (Reg. CE/999/2001). Accanto ai test rapidi, la sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Reg. CE/36/2005) prevede la conduzione di approfondimenti analitici mirati alla caratterizzazione dei ceppi di prione e allo studio del gene della proteina prionica di tutti i casi di EST confermati. La sorveglianza della BSE nella popolazione ovi-caprina europea ha portato all'identificazione in Francia e Regno Unito di due casi di BSE in due capre. Inoltre a fronte della scoperta di diversi ceppi di BSE bovina dal 2014 la sorveglianza prevede anche la tipizzazione dei ceppi da tutti i casi di EST bovina. La normativa ha introdotto ulteriori elementi di forte novità individuando nella selezione dei caratteri di resistenza genetica alle malattie da prioni l'asse portante delle strategie di profilassi e controllo di tali patologie negli ovini. La realizzazione dei piani di selezione genetica nei Paesi europei (Reg. CE/999/2001) rappresenta una strategia innovativa e di enormi proporzioni nella gestione di una malattia trasmissibile. Tuttavia proprio in quanto ambiziosa e innovativa, tale strategia pone la necessità di accompagnare la sorveglianza ad un attento governo sanitario e ad una qualificata attività di ricerca. In quest'ambito il Decreto 25/12/2015 pubblicato in G.U. n. 21 del 27/01/2016, definisce le "Misure di prevenzione su base genetica per l'eradicazione della scrapie ovina classica, finalizzate all'incremento dell'allele di resistenza della proteina prionica (ARR) nell'intero patrimonio ovino nazionale" e attribuisce al Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) specifiche competenze di governo sanitario. Nel corso del 2106 il LNR ha svolto attività di sorveglianza e supporto alla profilassi conducendo 746 analisi del gene della proteina prionica nei piccoli ruminanti e indagini di caratterizzazione molecolare su 146 casi di malattia. L'NRL ha inoltre espresso pareri per il Ministero della Salute, partecipato alle attività dello Strain typing expert group sorto in seno al Laboratorio di riferimento europeo (EU-RL STEG) per le malattie da prioni degli animali su mandato della Commissione Europea per l'approfondimento di casi atipici, svolto attività di ricerca.

CNR per il Botulismo

Il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) svolge principalmente attività di: i) consulenza e supporto al SSN 24 -- ore al giorno tutti i giorni dell'anno -- per la gestione dei casi e dei focolai di botulismo umano ed animale che si verificano sul territorio nazionale; ii) diagnosi di laboratorio dei sospetti clinici; iii) raccolta ed elaborazioni di informazioni e dati demografici, clinici, microbiologici, e bio-molecolari sui casi umani ed animali nonché sui ceppi microbici isolati durante le attività di sorveglianza ad essi associati; iv) sviluppo, validazione e diffusione di metodiche analitiche rapide ed alternative all'uso degli animali da laboratorio; v) formazione per il personale del SSN coinvolto nella gestione dei casi e dei focolai di botulismo e del personale afferente agli IZZSS coinvolto nelle indagini di laboratorio; vi) ricerca tesa all'identificazione dei nuovi fattori di rischio per la malattia umana ed animale e alle strategie per mitigare il rischio botulismo.

Attività di sorveglianza dei casi e dei focolai di botulismo umano:

Nel 2016 il CNRB ha ricevuto la notifica di 45 sospetti incidenti di botulismo alimentare costituiti da 35 casi sporadici e 10 focolai (28 casi), per un totale di 63 persone coinvolte.

Di questi sono stati confermati in laboratorio 11 casi sporadici e 9 focolai per un totale di 32 persone coinvolte. A questi casi vanno aggiunti ulteriori 5 casi probabili.

In 5 focolai è stato riscontrato che l'alimento responsabile della tossinfezione era di produzione industriale ed è stata necessaria l'attivazione del Sistema di Allerta.

In particolare, i due focolai verificatisi nel mese di novembre, hanno avuto una certa risonanza mediatica e sono stati oggetto di trattazione in articoli di quotidiani e trasmissioni televisive. A questo proposito il personale del CNRB è intervenuto in qualità di esperto in due trasmissioni televisive ("Tempo e Denaro" - Rai 1-; "Mi Manda Raitre" - Rai 3 -) ed ha rilasciato un'intervista al quotidiano online "Il Fatto Alimentare".

Sono inoltre stati studiati 18 sospetti casi di botulismo infantile (4 confermati in laboratorio); un caso di botulismo da ferita (con esito fatale) e un sospetto caso di botulismo da colonizzazione intestinale dell'adulto. Durante la sorveglianza dei casi di botulismo infantile è stato descritto il primo episodio di trasmissione nosocomiale della malattia riportato al mondo e confermato mediante l'analisi genomica dei ceppi isolati dai campioni clinici dei due pazienti.

Pareri e position paper:

- Parere su richiesta del Dipartimento Prevenzione ASL-Centro Toscana – U.F. Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare – Empoli, in merito alla valutazione degli esiti analitici della sub-tipizzazione molecolare dei batteri botulinici effettuata sugli alimenti e sui campioni prelevati dai pazienti coinvolti nel focolaio.

- Parere su richiesta del Dipartimento di Sanità Pubblica AUSL Di Bologna – U.O. Sanità animale, in merito alla potenziale pericolosità e ai rischi per la salute pubblica legati al ritrovamento di germani reali deceduti a seguito di botulismo.

- Parere su richiesta del Dipartimento di Prevenzione ASL Roma 5 – Servizio di igiene degli alimenti e della nutrizione, in merito al processo produttivo delle olive nere coinvolte in un focolaio di botulismo

- Parere con campione su richiesta della Procura della Repubblica presso il Tribunale di Pistoia, in merito al farmaco Dysport oggetto di un procedimento penale per sospetta contraffazione.

- Proposta di modifica delle definizioni di caso di botulismo di cui alla Decisione 2012/506/EU.

Partecipazione a riunioni e gruppi di lavoro:

- 13.10.2016: Gruppo di esperti coordinato dal Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale, Conferenza di riesame della convenzione sulle armi biologiche e tossiniche. Riunione di coordinamento presso il MAECI.

- 21.11.2016: Riunione di coordinamento per la gestione dei focolai di botulismo alimentare verificatisi a Roma e Verona presso il Ministero della Salute..

Attività di formazione al personale del SSN:

- 09.06.2016: Corso di formazione organizzato dall'URE-ISS nell'ambito del progetto "Alternanza scuola & lavoro, dal titolo: MTA: focus on e strategie di controllo e prevenzione.

- 21.06.16: Corso di formazione organizzato dall'IZS del Mezzogiorno – sezione diagnostica di Catanzaro, dal titolo: Aggiornamento in materia di controlli delle conserve alimentari..

- 24.06.16: Corso di formazione organizzato dall'ASL di Lecce, dal titolo: Il Botulismo alimentare: dal sospetto clinico alle strategie di prevenzione e controllo.

- 29.11.16: Corso di formazione organizzato dall'IZS delle Regioni Lazio e Toscana, dal titolo: Botulismo umano ed animale: diagnosi di laboratorio.

- 05.12.16: Corso di formazione organizzato dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, dal titolo: Intossicazioni acute in età pediatrica.

- 12.12.16: Corso di formazione organizzato dall'ASL BAT, dal titolo: Il Botulismo alimentare: dal sospetto clinico alle strategie di prevenzione e controllo..

Attività di docenza presso l'Università e partecipazione a convegni internazionali in qualità di relatore.

Partner nazionali ed internazionali:

Nell'ambito delle attività internazionali il CNRB collabora costantemente con:

- Università degli Studi di Teramo – Facoltà di Bioscienze e tecnologie agro-alimentari e ambientali.

- Università degli Studi di Padova – Dipartimento di scienze biomediche.

- Policlinico Militare di Roma – Dipartimento Scientifico. Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS: Centro antiveleni di Pavia e centro nazionale di informazione tossicologica

- University of Helsinki. Faculty of Veterinary medicine. Helsinki. Finland.

- Integrated Toxicology Division of Medical Institute of Infectious Diseases - United States Army (USAMRIID). USA.

- Centers for Disease Control and Prevention – Enteric Diseases Laboratory Branch – National Botulism Laboratory. USA.

- Food and Drug Administration – Center for Food Safety and Applied Nutrition.

- Robert Koch- Institut. Unit of bacterial toxins. Germany.

- Institut Pasteur. Laboratory for anaerobic microorganisms and for botulism. France.

- French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety – ANSES. France.

- National Veterinary Institute. SVA. Sweden.

- Friedrich Loeffler Institut. Germany.

- Central Veterinary Institute of Wageningen. The Netherlands.

- Institute of Public Health M. Batut – Serbia;

- Kimron Veterinary Institute, Department of Bacteriology and Mycology – Israele;

- Veterinary and Food Institute, Department of molecular Biology – Slovakia;

- Institute for Hygiene and Veterinary Public Health, Department of Microbiology – Romania

Progetti di ricerca:

- Sviluppo e validazione di approcci analitici in vitro per la determinazione delle tossine botuliniche a scopi diagnostici. Ente finanziatore: Ministero della Salute.

- Nuovi inibitori del botulismo 2 (fase 1 di 2). Ente finanziatore: Ministero della Difesa.

- Animal botulism: innovative tools for diagnosis, prevention, control and epidemiological investigation. Anihwa-ERA-Net.

LNR OGM ai sensi del Regolamento UE 1981/2006

Il reparto OGM e Xenobiotici di origine Fungina, già nominato Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) dal regolamento UE/1981/2006, è stato confermato LNR anche nel nuovo regolamento 120/2014. I laboratori nazionali di riferimento OGM ai sensi della specifica normativa, costituiscono lo European Network GMO Laboratories (ENGL) che ha lo scopo di assistere il l'EURL OGM nella verifica e nella validazione dei metodi di rilevazione OGM, e svolgono funzione di supporto tecnico scientifico per l'ottimizzazione e per l'armonizzazione a livello comunitario delle analisi OGM. Le attività di supporto tecnico vengono realizzate principalmente mediante l'elaborazione di linee guida realizzate da gruppi di lavoro ad hoc e la partecipazione a studi di validazione inter laboratorio.

Nel 2015 il LNR-OGM ha partecipato ai due meeting annuali dell'EURL-OGM e a diversi gruppi di lavoro della rete ENGL finalizzati alla stesura e revisione dei seguenti documenti tecnici: Sample preparation procedures (SPP) e Method performance requirements (MPR), che sono stati pubblicati nell'anno 2015.

Nel 2016 è stata programmata, nell'ambito ENGL, la pubblicazione di altri 2 documenti tecnici relativi all'attività dei gruppi di lavoro, Digital PCR e Update nei metodi, quest'ultimo coordinato dal Reparto. Si parteciperà, inoltre, a tutte le attività della rete dei laboratori del controllo ufficiale italiano e europeo.

Nell'anno 2016 sono state svolte le seguenti attività:

Partecipazione a riunioni organizzate dall'EURL GMFF e da ENGL (European Network GMO analysis), ai Working Group tecnici specifici e alla validazione dei metodi analitici proposti dal notificante nell'ambito della normativa specifica.

- L'ENGL organizza 2 riunioni plenarie annuali in cui aggiorna il network sulle attività svolte e sulle problematiche tecnico scientifiche emergenti e sulle richieste della Commissione. Eventi: 25th plenary meeting 13- 14/04/2016, Ispra Italia (partecipante 1 ricercatore, Marzia De Giacomo); 26th plenary meeting 21-22/09/2016 (partecipante 1 ricercatore, Marzia De Giacomo).

- Working Group on digital PCR: WG istituito con lo scopo di redigere linee guida per lo sviluppo e la validazione di metodi di analisi per OGM basati su tecniche di digital PCR. Eventi: una riunione per la stesura del documento, 09-10/03/2016 (partecipante 1 ricercatore, Marzia De Giacomo);

- Working group on update of methods: WG istituito con lo scopo di elaborare linee guida per la valutazione, in fase di rinnovo dell'autorizzazione, dell'applicabilità e della validità dei metodi evento specifici validati in base alla normativa vigente. Eventi: due riunioni 02/02/2016 e 09-10/11/2016, ed una web conference 08/04/2016 per la stesura del documento, partecipazione e coordinamento del WG Roberta Onori.

Elaborazione di commenti e/o pareri a dossier in trattazione svolti per il proprio EURL:

- Partecipazione al Ring trial dell' EURL GMFF: validation study VL-02/15 concerning an event-specific method for the detection, identification and quantification of GM-Maize MON87403 (giugno 2016)

- Partecipazione diretta a Proficiency Test (PT) dell'EURL (denominazione PT, indicazione di analita/parametro/matrice, anno, periodo ed esito)

- Comparative testings (ILC-EURL-GMFF-CT-01/16). Test Item 1: "Mexican tortillas" identificazione degli eventi di mais GM presenti nel materiale e quantifica della concentrazione dei mais GM identificati. Test Item 2: "mangime a base di mais" identificazione degli eventi di mais GM 1507, 40278, MIR 162 e quantifica della concentrazione dei mais GM identificati.

Effettuati a marzo 2016

Contatti intercorsi con l'EURL di competenza ed inviate sia al Ministero della Salute che ai Laboratori Ufficiali

- Il LNR OGM partecipa alle riunioni annuali con la rete dei laboratori del controllo ufficiale sulle tematiche di analisi e campionamento degli OGM; in tale ambito effettua un aggiornamento sulle attività svolte a livello europeo. Nell'ambito dell'8° Workshop dei laboratori nazionali del controllo ufficiale OGM svoltosi il 23 e 24 Maggio 2016, presso l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle regioni Lazio e Toscana (Roma), sono state presentate le attività della Rete Europea dei Laboratori OGM (ENGL) (partecipanti 2 ricercatori: Marzia De Giacomo e Roberta Onori).

Numero di pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestatati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL)

- Partecipazione alla giornata di studio: "Il controllo ufficiale degli OGM nell'alimentazione umana ed animale: dal livello nazionale alle specifiche realtà territoriali" 3 marzo 2016 Ministero della Salute - Sala Niglio, Viale Giorgio Ribotta, 5 Roma. Nell'ambito di tale evento è stata presentata la comunicazione orale su: "Valutazione del rischio OGM in alimenti e mangimi" e partecipazione alla discussione plenaria sul controllo ufficiale di alimenti e mangimi geneticamente modificati. Proposte per promuovere un miglioramento del sistema attuale (Dott.ssa Roberta Onori).

- Gruppo di lavoro EFSA Scientific Network on Risk Assessment of GMOs su nomina del Ministero della Salute (dott. Carlo Brera, dott.ssa Roberta Onori): Partecipazione al 7th meeting 31 maggio - 1 giugno 2016, Parma.

Resoconto attività 2016

Nel corso del 2016, 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.

Durante l'anno 2016 l'EURL-CEFAO ha organizzato e gestito 2 circuiti interlaboratorio:

1) 24° PT sulla determinazione di Cd, Pb e Hg nel miele. Questa matrice, già proposta nel 2013, è stata riconsiderata in quanto ampiamente analizzata da molti laboratori di controllo dell'Unione Europea. Infatti, nonostante nell'anno 2013 non fossero stati ancora fissati i Massimi Livelli per Cd e Pb, quasi tutti gli stati membri avevano incluso il controllo di questi elementi nel miele nei loro Piani Nazionali di Monitoraggio dei Residui, fissando "Livelli di Azione" molto diversi tra loro. Data la crescente attenzione manifestata dagli stati membri per la determinazione di questo analita in matrici diverse dal pesce, l'EURL ha anche ritenuto utile includere il mercurio nell'esercizio.

In considerazione dell'entrata in vigore della CR (EU) 2015/1005 in cui è stabilito il Livello Massimo del Pb nel miele, nel 24° PT è stato richiesto ai partecipanti di dichiarare l'accettabilità del campione. Tutti i LNR hanno partecipato all'esercizio e cinque tra loro hanno sottomesso i risultati usando due differenti tecniche analitiche. Sono stati inoltre ricevuti i risultati anche da 5 laboratori extranetwork. I valori assegnati sono stati attribuiti per tutti gli analiti e le prestazioni dei partecipanti sono state globalmente soddisfacenti. Inoltre tutti i laboratori hanno espresso un corretto giudizio di accettabilità del campione per il Pb. I due rapporti relativi al PT (Short e Final) sono stati emessi e pubblicati nell'area ristretta dell'EURL-CEFAO.

Per quanto riguarda la gestione dei PT, l'EURL-CEFAO ha implementato una nuova area ristretta nel suo sito web che permette ai partecipanti di registrare la loro partecipazione agli esercizi e di sottomettere i risultati insieme a tutti i dettagli analitici richiesti. Nel 24° PT è stato richiesto ai partecipanti di sottomettere i risultati con due modalità: inviando, come di consueto, il modulo compilato via mail ed utilizzando anche la nuova area ristretta del sito web dell'EURL-CEFAO per la gestione dei PT, per verificarne il corretto funzionamento.

2) 25° PT sulla determinazione dell'As Totale, Cd and Pb nel latte. Questo esercizio è stato unicamente gestito con l'utilizzo della sottomissione dei risultati on-line in considerazione degli esiti positivi ottenuti nella gestione del PT precedente, Il latte è stato scelto in quanto matrice di grande interesse per il network anche in relazione al fatto che gli esercizi organizzati dall'EURL prevedono la ripetizione ciclica di alcune combinazioni matrice/analita per monitorare le prestazioni a lungo termine del network. Nel periodo 2006-2012 sono stati organizzati 6 esercizi sul latte ed è importante evidenziare come il livello di prestazioni del network sia globalmente migliorato negli anni malgrado i bassi valori delle concentrazioni di elementi (As, Cd, Pb) proposte. Questo miglioramento potrebbe essere dovuto non soltanto alla diffusione di tecniche analitiche più sensibili, ma anche alla possibilità offerta ai LNR, grazie all'adesione agli esercizi organizzati dall'EURL, di esercitare i loro metodi analitici. Anche in questo PT il network ha fornito prestazioni soddisfacenti per tutti gli analiti. Questo dato è particolarmente importante specialmente per il piombo in considerazione dei problemi di contaminazione che si possono incontrare nel dosaggio di basse frazioni di massa di questo elemento, che in questo esercizio è stato proposto con una concentrazione del 35% più bassa rispetto all'ultimo PT sul latte. Pertanto questo dato ha confermato non soltanto la stabilità delle prestazioni del network per questo elemento, ma ne ha evidenziato anche il trend di miglioramento. Per quanto riguarda la dichiarazione di conformità del campione per il piombo, tutti i partecipanti hanno espresso il loro giudizio.

L'attività analitica dall'EURL-CEFAO si è focalizzata su vari argomenti affrontando diverse problematiche con l'intento di distribuire linee guida ai LNR. In particolare è stato validato e distribuito un metodo per la determinazione dell'alluminio nel latte per mezzo della spettrometria di assorbimento atomico con fornace di grafite. In considerazione delle notevoli problematiche di contaminazione relative a questo elemento l'EURL-CEFAO ha fornito indicazioni in merito in base alla propria esperienza.

L'EURL ha inoltre approcciato le problematiche relative allo sviluppo di metodi analitici con l'utilizzo della diluizione isotopica associata con la spettrometria di massa al plasma accoppiato induttivamente. In particolare è stata studiata la bibliografia per individuare le possibili difficoltà della tecnica e per desumere informazioni applicabili nella scelta delle migliori combinazioni isotopo/matrice per un primo sviluppo di un metodo per le matrici di origine animale.

L'EURL-CEFAO ha inoltre organizzato un training dal titolo "Arsenic speciation in food matrices" tenutosi presso i suoi laboratori specificamente dedicato alle esigenze di ricercatori del LNR della Lituania.

L'EURL-CEFAO ha inoltre espletato il suo compito di supporto alla Commissione Europea ed ai LNR emettendo pareri tecnici connessi a problematiche analitiche, opinioni relative a normative in via di revisione ed effettuando la valutazione annuale dei Piani Nazionali di Monitoraggio dei Residui per il gruppo di sostanze di competenza. In funzione del suo ruolo, l'EURL-CEFAO è stato chiamato a collaborare con gli altri EURL per i residui nell'ambito della revisione della CD 657/EC. A tale scopo questo argomento è stato trattato in occasione del "Workshop annuale per gli LNR" inviando preventivamente ai laboratori un apposito questionario sull'argomento. Nel corso del Workshop sono stati organizzati gruppi di lavoro per dibattere le informazioni raccolte e poi riferire ai partecipanti.

L'EURL E.coli ha organizzato nel corso del 2016 due test comparativi per la valutazione esterna di qualità: PT17 con 37 laboratori partecipanti e PT18 con 36 laboratori. Inoltre L'EURL ha erogato formazione specializzata mediante l'esecuzione di un corso di formazione sull'utilizzo della genomica per la caratterizzazione dei ceppi patogeni di E. coli e di tre sessioni di training sulla identificazione della presenza di STEC negli alimenti, caratterizzazione molecolare degli isolati mediante PFGE e organizzazione di studi comparativi.

Dal 2013 l'EURL per E. coli coordina un'iniziativa finalizzata alla creazione di uno spazio condiviso per l'analisi dei dati ad alta intensità derivanti dall'applicazione delle tecnologie genomiche. Tale attività ha prodotto la realizzazione del portale bioinformatico ARIES (<https://w3.iss.it/site/aries/>), pubblico da Ottobre 2015, che nel corso del 2016 ha raccolto, per le applicazioni di genomica, utenti di 10 Stati Membri UE più Cina Australia ed Argentina.

Il gruppo del laboratorio di riferimento per E. coli inoltre coordina, in collaborazione con l'IZS delle Venezie e l'IZS Abruzzo e Molise, le attività del comitato nazionale per la genomica in sanità pubblica veterinaria (<http://www.sidilv.org/index.php/comitato-di-genomica/presentazione>).

Nel corso del 2016 il Comitato ha organizzato due eventi, uno nell'ambito dell'evento EXPO sanità a Maggio 2016 sulla genomica in sanità pubblica veterinaria e uno presso l'IZS Sicilia, sede di Palermo sulla metagenomica (<http://www.sidilv.org/index.php/comitato-di-genomica/attivit -del-comitato>).

In merito ai LNR, nel 2016, 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 2016, 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 2016.

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.

Relativamente al settore latte, sono state elaborate due rette uniche di conversione per la determinazione della carica batterica totale (CBT) a 30°C nel latte crudo di pecora e rispettivamente di capra per permettere l'armonizzazione a livello nazionale della valutazione del parametro CBT.

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 esempio 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, E. coli, vibrioni, clostridi neurotossigeni, virus enterici), nonché ricerche volte allo sviluppo di strategie innovative di prevenzione e controllo delle mastiti nella pecora.

Lotta al doping

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: - stabilire ed aggiornare per decreto le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite; - istituire la commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (ora Sezione per la Vigilanza ed il controllo sul Doping e per la tutela della salute nelle attività sportive del Comitato Tecnico Sanitario del Ministero della Salute), 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 2016

In base all'accordo di collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e la Sezione per la vigilanza e il controllo sul doping per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD), si elencano le attività riguardo al doping:

- Nei primi mesi del 2016 è terminato il progetto Reporting System Doping-Antidoping comprendente l'elaborazione ed archiviazione di dati ed avvenimenti connessi al doping e la produzione di un Report finale.

- Nel corso dei mesi gennaio-dicembre 2016 sono state effettuate 65 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.

- Nel luglio 2016 è stata effettuata una visita ispettiva presso il Laboratorio di Tossicologia Clinica e Antidoping dell'Azienda USL Toscana centro che ha richiesto un nuovo accreditamento (terza certificazione, di validità triennale) al fine di effettuare indagini analitiche volte a rilevare l'uso di sostanze doping negli atleti

- È in svolgimento il progetto sul Passaporto Biologico dell'atleta che si pone l'obiettivo di ancorare le linee guida operative della WADA (World Antidoping Agency) alle logiche del SNLG (Sistema Nazionale Linee Guida) dell'ISS attraverso un aggiornamento delle evidenze scientifiche sul tema. L'SNLG produce documenti di indirizzo (ovvero linee guida, documenti di revisione rapida e consensus conference) seguendo la metodologia evidence-based condivisa dalle principali agenzie internazionali che sviluppano linee guida (es. NICE, SIGN). Nel 2016 sono state elaborate le strategie di ricerca della letteratura (attraverso la combinazione di parole chiave specifiche) per ciascun quesito della Linea Guida nonché la ricerca sistematica della letteratura stessa, in collaborazione con il Settore Documentazione dell'ISS, tramite interrogazione (via piattaforma STN - Scientific & Technical Information Network) di diversi database. Nel giugno del 2016 inoltre, il gruppo di valutatori della letteratura (selezionato tra i membri del panel di esperti o segnalato dagli stessi membri del panel), ha partecipato ad un corso di formazione specifica per la valutazione qualitativa della letteratura e l'estrazione dei dati, organizzato presso l'ISS dal gruppo promotore della LG.

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 2016

Nell'ambito della collaborazione con l'NIH americano, dal 2016 il CNMR coordina, un progetto supportato dal Ministero Affari Esteri, il cui obiettivo è contribuire alla raccolta di informazioni e campioni biologici relativi a pazienti con malattie rare senza diagnosi a livello globale. Nel corso del primo anno di progetto (2016) sono stati concordati i criteri per l'inclusione dei pazienti all'interno di uno specifico database italiano basato sull'utilizzo del software PhenoTips (<https://phenotips.org>) in quanto ampiamente utilizzato dalla maggior parte della comunità scientifica internazionale coinvolta in questi studi e perché consente una raccolta standardizzata e di alta qualità del dato. Sono state incluse famiglie e casi sporadici, previa valutazione dei casi clinici, selezionati dai 6 Centri e dal partner americano coinvolti nello studio, al fine di escludere diagnosi note (in entrambi i casi si deve disporre di albero genealogico). In sintesi le informazioni raccolte riguardano a) dati demografici; b) problemi medici pertinenti e diagnosi precedenti; c) documentazione medica di esami fisici, ospedalizzazioni, consultazioni specialistiche, visite in uffici pertinenti; d) documentazione di esposizione ambientale; e) risultati di test di laboratorio. In particolare, nel caso di sequenziamento esonico, si è concordato di indicare la/le varianti identificate in un determinato gene; la posizione sul cromosoma di tale gene; l'eventuale conferma del risultato con

sequenziamento Sanger. Il fenotipo del paziente viene descritto usando Human Phenotype Ontology ossia una specifica nomenclatura universalmente utilizzata e conosciuta al fine di poter condividere, in un secondo momento, le informazioni raccolte con tutti i ricercatori coinvolti in queste attività a livello mondiale.

Sono stati inseriti nel database un totale di 53 casi senza diagnosi da parte dei 6 centri Italiani partecipanti e 14 casi dal partner USA. I casi sono raggruppati nelle seguenti categorie: Connectivetissuevasculardisorders, Intellectualdisabilitiessyndromes, Metabolicdisorders, Motor neuronssyndromes, Multiple abnormalitiessyndromes, Myopathies, Nephropathies, Systemicautoinflammatorysyndromes. Tra questi casi sono stati selezionati 6 casi specifici che sono stati inviati al sequenziamento mediante WES e WGS presso una ditta specializzata (outsourcing).

È stato realizzato un sito web dedicato al progetto MAE: <http://www.udnpitaly.com> per dare luce alle attività svolte nell'ambito del network italiano.

Su tale sito è presente il link diretto al database creato secondo finalità previste. I principali risultati e le novità del progetto sono state discusse in diversi corsi, convegni e workshop sia a livello nazionale che internazionale.

OKKIO alla salute

OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza nazionale sugli stili di vita e lo stato ponderale dei bambini tra 6 e 10 anni, promosso dal Ministero della Salute/CCM in collaborazione con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e coordinato dall'ISS in collaborazione con le Regioni. Ad oggi rappresenta nel nostro Paese il primo monitoraggio condotto sulla popolazione in età evolutiva, con metodologia e strumenti standardizzati su tutto il territorio nazionale e in accordo con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). La raccolta delle informazioni avviene nelle scuole campionate grazie al coinvolgimento di operatori del SSN appositamente formati e la collaborazione degli insegnanti; le misurazioni antropometriche avvengono in tutte le Regioni con gli stessi modelli di bilance e stadiometri al fine di rendere uniformi le stime.

Ad oggi sono state condotte, con cadenza biennale, cinque raccolte dati (2008/9, 2010, 2012, 2014, 2016) che hanno visto la partecipazione di tutte le Regioni e Provincie Autonome; ciascuna rilevazione ha raggiunto un campione di circa 45.000 bambini appartenenti a circa 2.600 classi III delle scuole primarie e 45.000 genitori, con tassi di rifiuto molto bassi (circa il 3%).

Gli ultimi dati disponibili si riferiscono al 2014 in quanto quelli del 2016 sono in fase di elaborazione e saranno resi noti il prossimo 4 maggio 2017 attraverso un convegno nazionale.

Nel 2014, il campione era costituito da 48.426 bambini e 50.638 genitori (solo il 3,4 % dei genitori ha rifiutato l'adesione dei figli) provenienti da tutte le Regioni italiane. I dati di questa raccolta 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: si è passati dal 23,2% di bambini di 8-9 anni in sovrappeso 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 2 ore al giorno e solo 1 bambino su 4 si reca a scuola a piedi o in bicicletta. Inoltre, come nel passato, emerge che, tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, il 38% ritiene che il proprio figlio sia sottopeso 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 e 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: 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 ferialo; 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.

Resoconto attività 2016

La V raccolta dati di OKkio alla SALUTE si è svolta nel 2016 (marzo-giugno) e i questionari di quest'ultima rilevazione hanno previsto l'introduzione di nuove domande, oltre a quelle preesistenti, che hanno riguardato: il peso alla nascita, il tipo di parto (cesareo o naturale/ a termine o pre termine), l'allattamento, l'uso del sale iodato in famiglia e a scuola e le abitudini relative alla salute in ambito familiare.

I primi mesi del 2016 hanno, dunque, previsto lo svolgimento di una serie di attività finalizzate ad avviare in tutte le Regioni italiane la raccolta dati; in ordine cronologico è stato necessario: Mettere a punto gli ultimi test sulla piattaforma predisposta ad hoc per l'inserimento dati; coordinare le Regioni nella definizione e controllo dell'elenco delle scuole, fornito dal MIUR, al fine di creare una lista di campionamento inclusiva di tutte le scuole presenti sul territorio; supportare alcune Regioni, che ne hanno fatto richiesta, nella formazione degli operatori da coinvolgere nella sorveglianza. Le Regioni per le quali è stato necessario organizzare una formazione in loco sono state: Veneto, Calabria e Basilicata; procedere al calcolo della dimensione campionaria e successiva estrazione del campione delle scuole da inviare alle regioni; procedere alla creazione di credenziali univoche a livello regionale e aziendale per l'inserimento dei dati in piattaforma web; predisporre ed inviare a tutte le Regioni il materiale di comunicazione che accompagna la sorveglianza: poster scuola e poster classe, brochure informativa per i genitori e attestati per i bambini.

Durante tutto il periodo della raccolta dati è stato necessario fornire assistenza continua alle Regioni al fine di permettere a tutte di rispettare la tempistica della rilevazione e superare eventuali problemi.

Terminata la raccolta dati (data di chiusura della piattaforma 30 giugno 2016), si è proceduto a: pulire il database ed effettuare controlli di coerenza delle variabili; produrre analisi preliminari a livello nazionale, regionale e aziendale; predisporre apposite cartelle in piattaforma web per la restituzione dei dati alle Regioni e alle ASL;

preparare i file con i dati regionali e aziendali con campioni rappresentativi; aggiornare la reportistica (Report Regionali e Report Aziendali) che sarà messa a disposizione delle regioni dopo la diffusione dei dati nazionali.

Poiché OKkio alla SALUTE è strettamente collegato all'iniziativa dell'OMS Europa "Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)", durante questo anno si è mantenuto costante il confronto con gli altri paesi partecipanti, attraverso riunioni telefoniche ed incontri in presenza.

Grazie all'expertise acquisita nell'ambito dell'eccesso ponderale dei bambini e i fattori di rischio ad esso associati, il nostro gruppo partecipa alla Joint Action Europea "JANPA-Joint Action on Nutrition and Physical Activity" che ha l'obiettivo di contribuire ad arrestare il sovrappeso e l'obesità nei bambini e negli adolescenti entro il 2020. La partecipazione a questa Joint Action è prevista per alcuni work packages specifici: wp2, wp4, wp6 e wp7.

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 5- 6 milioni di Italiani sono ancora esposti agli effetti della carenza nutrizionale di iodio. La strategia raccomandata dal WHO a livello mondiale per l'eradicazione dei disturbi da carenza iodica è quella di utilizzare come veicolo il sale alimentare arricchendolo delle opportune quantità di iodio. Tale scelta è giustificata dal fatto che il sale è un alimento consumato da quasi tutta la popolazione e il suo consumo è stabile. Inoltre, risulta un prodotto alimentare sul quale è possibile attuare efficacemente programmi di sorveglianza nei diversi punti critici del sistema di produzione e distribuzione.

L'emanazione nel marzo del 2005 della legge n. 55 "*Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica*" mette a disposizione a livello nazionale un importante strumento legislativo volto a ridurre la frequenza dei disordini derivanti della carenza di iodio. La normativa prevede infatti, una serie di misure volte a promuovere il consumo di sale arricchito di iodio su tutto il territorio nazionale, quali la presenza obbligatoria di sale iodato nei punti vendita, la fornitura del sale comune soltanto su specifica richiesta dei consumatori, l'uso di sale arricchito di iodio nella ristorazione collettiva e la possibilità di utilizzarlo nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari. A supporto dello strumento legislativo è stato attivato un idoneo piano di monitoraggio su scala nazionale 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'Istituto Superiore di Sanità l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI) che ha il compito di coordinare attività finalizzate alla verifica periodica dell'efficienza e dell'efficacia

della iodoprofilassi e al monitoraggio di eventuali effetti avversi conseguenti all'uso generalizzato di sale arricchito di iodio nella popolazione. In accordo con le linee guida del WHO, l'efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di raggiungere la popolazione e quindi di migliorarne l'apporto iodico, viene valutata attraverso l'analisi dei dati di consumo annuale di sale iodato, del contenuto di iodio nelle confezioni immesse sul mercato ed, infine, attraverso la determinazione della ioduria in campioni 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, ed alcune forme di ipotiroidismo congenito grazie al contributo che viene fornito dal Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, sempre coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. Infine viene valutata anche l'occorrenza di eventuali effetti indesiderati della iodoprofilassi, quale il possibile e transitorio incremento della frequenza di ipertiroidismo. È prevista inoltre, un'attività di sostegno alla campagna di informazione sull'uso di sale arricchito di iodio presso la popolazione, ed un'attività di formazione degli operatori del SSN nell'ambito della prevenzione dei disordini da carenza iodica.

L'OSNAMI oltre a svolgere una attenta attività di monitoraggio su scala nazionale rappresenta anche uno strumento di ricerca epidemiologica che può contribuire ad aumentare le conoscenze su: 1) aspetti ancora poco conosciuti relativi all'intake di iodio a livello di popolazione nel nostro Paese, considerando che il fabbisogno giornaliero di iodio stimato dal WHO risulta variabile in funzione dell'età (adulto: 150 microg/die; bambino: 90-120 microg/die) e della condizione fisiologica (gravidenza: 250 microg/die); 2) aspetti controversi riguardanti l'utilizzo di alcuni marcatori biologici nel monitoraggio della iodoprofilassi; 3) 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 *Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018*, approvato con l'Intesa Stato-Regioni del 13 novembre 2014, che ha incluso tra gli obiettivi di interesse strategico per il Paese la “*riduzione dei disordini da carenza iodica*”.

L'OSNAMI contribuisce anche alla Statistica Ufficiale del Paese, quale lavoro statistico che è parte del Programma Statistico Nazionale in corso e del nuovo Programma Statistico Nazionale 2017-2019.

Resoconto attività 2016

L'attività ha riguardato fondamentalmente tre aspetti: il monitoraggio, la formazione degli operatori del SSN, e l'informazione della popolazione sul tema della prevenzione dei disordini da carenza iodica.

Monitoraggio della iodoprofilassi.

Nell'anno 2016 sono stati analizzati i dati di vendita del sale iodato. I risultati hanno confermato il trend positivo di vendite di sale iodato su tutto il sale venduto soprattutto nella Grande Distribuzione (60%), mentre la vendita di sale iodato si è mantenuta stabile e piuttosto

bassa sia nella ristorazione collettiva (24%) che nell'industria alimentare (6%). Se si considera che l'obiettivo indicato dal WHO, perché il programma di iodoprofilassi abbia successo, prevede che il 90% di tutto il sale utilizzato dalla popolazione sia sale iodato, i dati raccolti pur evidenziando un miglioramento rispetto al passato sono coerenti con il persistere in Italia di una condizione di iodocarenza che, seppure non severa, determina ancora un'alta frequenza di gozzo e di altri disordini correlati.

Sempre nell'ambito del monitoraggio, nel 2016 è proseguita la collaborazione con la Direzione Generale Nutrizione del Ministero finalizzato alla ottimizzazione dell'adesione delle Regioni al Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018, relativamente all'obiettivo "riduzione dei disordini da carenza iodica", soprattutto attraverso la stretta interazione con le strutture territoriali dei SIAN (Servizi per l'Igiene degli Alimenti e la Nutrizione). Sempre nell'ambito di questa collaborazione si è concluso il monitoraggio della ioduria in scolari residenti nelle uniche 3 Regioni (Liguria, Toscana, Sicilia) che nell'ultimo rapporto sullo stato nutrizionale iodico della popolazione, che si riferiva a dati raccolti tra il 2007 ed il 2012 (*Rapporto ISTISAN 14/6; 2014*), avevano riportato valori mediani di ioduria indicativi di iodosufficienza (ioduria >100 mcg/L). Una preliminare analisi dei dati raccolti in questa nuova indagine ha confermato il permanere di un apporto nutrizionale di iodio pienamente adeguato nella popolazione residente in Toscana e Liguria, mentre nell'area Siciliana del Messinese (in precedenza era stata analizzata l'area di Catania) è stata rilevata una condizione di marginale iodosufficienza.

Formazione sul tema della iodoprofilassi.

È proseguita l'attività di formazione del personale del SSN sul tema della prevenzione dei disordini da carenza iodica, attraverso la partecipazione a numerosi convegni nazionali e corsi accreditati ECM per medici di medicina generale, pediatri di libera scelta, nutrizionisti, dietisti. L'attività è stata svolta anche in collaborazione con le più importanti Società Scientifiche del Settore endocrinologico (Società Italiana di Endocrinologia-SIE, Associazione Italiana Tiroide-AIT, Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica-SIEDP).

Informazione sul tema della iodoprofilassi.

È continuato il supporto tecnico-scientifico alle iniziative divulgative promosse su tutto il territorio nazionale dal Comitato Nazionale Associazioni Pazienti Endocrini-CAPE e dedicate al programma di iodoprofilassi. Nel 2016 è stato attivato il progetto "Iodoprofilassi nella scuola" nell'ambito del Protocollo d'Intesa per il triennio 2016-2019 siglato dal MIUR, ISS, Società Italiana di Endocrinologia-SIE, Associazione Italiana Tiroide-AIT, Associazione Medici Endocrinologi-AME, Comitato Nazionale Pazienti Endocrini-CAPE.

Sito Web OSNAMI.

Anche nel 2016 è stato effettuato l'aggiornamento del sito web dell'OSNAMI (www.iss.it/osnami).

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 Piano Sanitario Nazionale e raccomandate dall'OMS e dall'UE. L'Osservatorio attua programmi per il controllo e la promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro ed 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 2016

Nel 2016 l'OssFAD ha organizzato il Convegno Nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale" giunto ormai alla XVIII edizione in occasione della Giornata Mondiale senza Tabacco 2016.

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. In particolare, a seguito dell'entrata in vigore del D.L. n.6 del 12 gennaio 2016, che ha imposto l'introduzione del numero verde contro il fumo su tutti i pacchetti di sigarette, nel corso del 2016 si è assistito ad un fortissimo incremento nel numero delle telefonate arrivate al TVF, passando dalle circa 3.000 nel 2015 a circa 7.300 nel 2016.

È proseguito l'aggiornamento dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo) che è stato implementato con un sistema informatizzato. 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.

Sono state prodotte nuove pubblicazioni sia di tipo divulgativo che scientifico che sono state messe a disposizione in download sul sito web.

È stato portato a termine il progetto "Sistema di sorveglianza Nazionale sul Tabagismo" finanziato dal CCM- Ministero della Salute" che ha messo in rete i centri antifumo e informatizzato i dati del telefono verde contro il fumo e i dati relativi all'aggiornamento dei centri antifumo. Il Progetto ha consentito di individuare la prevalenza dei consumi ma soprattutto raccogliere i bisogni della popolazione e dei servizi.

È stato portato a termine il progetto "Sistema di sorveglianza Nazionale sul Gioco d'Azzardo: progetto sperimentale" finanziato dal CCM- Ministero della Salute" che ha censito i servizi che offrono alla cittadinanza un intervento della problematica legata al disturbo da gioco d'azzardo ed ha realizzato 11 focus group all'interno di servizi selezionati. È stata inoltre condotta

un'indagine demoscopica effettuando 3.000 interviste su un campione nazionale rappresentativo della popolazione italiana adulta di 15 anni ed oltre.

È partito il progetto "Implementazione dei Sistemi di Sorveglianza sul disturbo da gioco d'azzardo e sull'uso medico della cannabis sul territorio nazionale". Nel corso del 2016 è stato effettuato un aggiornamento continuo e capillare dell'elenco dei servizi e delle strutture che si occupano della presa in carico di persone affette da disturbi da gioco d'azzardo. È in fase di implementazione un sistema di fitosorveglianza applicato all'uso medico della cannabis. A tal proposito, si sono svolte attività finalizzate al monitoraggio delle prescrizioni delle preparazioni magistrali di cannabis per uso medico, all'aggiornamento del sistema di fitosorveglianza, alla caratterizzazione quali-quantitativa dei prodotti a base di cannabis.

È partito il progetto MADES per il monitoraggio della nuova normativa sul controllo del tabagismo. Nel corso del 2016 sono stati portati a conclusione i protocolli, la pianificazione della raccolta dati e del campione degli studi che partiranno nella seconda annualità.

È stato organizzato un seminario sul disturbo da gioco d'azzardo che ha visto la partecipazione dei servizi che hanno preso parte alle attività sperimentali del sistema di sorveglianza nazionale sulla tematica.

Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER)

Le nuove terapie contro l'infezione da virus dell'epatite C (HCV), i cosiddetti farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) hanno 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. 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 il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), a causa dei costi elevati e dall'alto numero di pazienti che ne avrebbe 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 è stata creata la Piattaforma Italiana per lo Studio delle Epatiti Virali (PITER), un progetto di ricerca ideato nel 2012 che ha visto la collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità (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. Lo studio ha un disegno prospettico e multicentrico. 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. Lo studio ha i seguenti principali obiettivi:

- 1) Caratterizzazione del profilo epidemiologico-clinico della malattia cronica correlata all'infezione da HCV nei pazienti in cura in Italia.

2) Valutare prospettivamente l'impatto clinico (morbilità e mortalità) ed economico (costi legati alla malattia) dei nuovi farmaci anti-HCV.

Attraverso questi obiettivi sarà possibile ottenere sia dati epidemiologici e della storia naturale dell'infezione cronica da HCV che relativi all'utilizzo dei nuovi farmaci DAA in pratica clinica. Sarà possibile 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 sarà uno strumento che potrà guidare con delle evidenze scientifiche le politiche farmaceutiche, in modo da assicurare l'equità della cura dei pazienti affetti da infezione cronica da HCV.

Resoconto attività 2016

Durante l'anno 2016 è proseguita la raccolta dei dati di follow-up e terapia dei pazienti precedentemente arruolati ed è stata ampliata la piattaforma informatica con eCRF riguardanti aspetti specifici della terapia anti-HCV.

Inoltre all'interno della Piattaforma sono stati programmati e realizzati tre sottostudi:

1) Valutazione delle interazioni tra i farmaci assunti come terapia cronica e i DAA contenuti nei regimi terapeutici utilizzati in una sottopopolazione di pazienti arruolati in PITER.

Le attività inerenti tale studio hanno riguardato l'analisi dei dati di terapia già inseriti nella piattaforma informatica, rispetto ai dati relativi alla stadiazione della malattia del fegato e dati socio demografici presenti nelle eCRF arruolamento. I dati analizzati sono stati elaborati e pubblicati come manoscritto originale dal titolo "Real-life data on potential drug-drug interactions in patients with chronic Hepatitis C viral infection undergoing antiviral therapy with Interferon-free DAAs in the PITER Cohort Study" in PLoS One. 2017;12(2):e0172159. doi:10.1371/journal.pone.0172159.

2) Raccolta ed elaborazione dei dati per lo studio *Impatto clinico e farmacoeconomico del "fallimento terapeutico" dei pazienti trattati in prima linea con DAA di seconda generazione con schemi terapeutici interferon free. Dati real life provenienti dalla rete dei centri AISF & SIMIT in PITER*. Le attività inerenti la realizzazione degli obiettivi dello specifico progetto durante l'anno 2016 hanno riguardato: presentazione del protocollo PITER come emendamento nella seduta del Comitato Etico dell'Istituto Superiore di Sanità del 15 marzo 2016. Il protocollo è stato approvato e inviato ai responsabili dei Centri PITER. Hanno aderito allo studio 22 Centri Clinici e nel periodo Maggio-Giugno 2016 è stata effettuata la raccolta dei dati. I dati clinici di 140 pazienti che hanno avuto un fallimento terapeutico post trattamento antivirale con regimi DAA di seconda generazione sono stati raccolti in modo completo da tutti i centri fino al 15 Giugno. È stato eseguito un attento monitoraggio dei dati inseriti previo contatto diretto tra il gruppo di coordinamento PITER e i responsabili del data entry. I dati d'interesse clinico raccolti sono stati i seguenti: dati socio demografici, dati virologici (genotipo), dati relativi i regimi terapeutici usati (farmaci DAA usati e il periodo di trattamento), dati clinici di rilievo (presenza di insufficienza epatica, presenza di HCC pregressa o come dato incidentale durante o post terapia antivirale). I dati di interesse economico raccolti sono stati i seguenti: numero e tipologia di visite e di esami biochimici e virologici, numero e tipologia delle procedure diagnostiche e terapeutiche, presenza e numero di ricoveri ordinari o in *Day Hospital*, se effettuati, dal momento dell'inizio della prima terapia antivirale con i DAA di seconda generazione fino al momento del fallimento e/o post fallimento. L'analisi descrittiva dei dati clinici e di terapia con DAA è stata conclusa il 25 Giugno ed i risultati sono stati presentati al European Association for the study of Liver (EASL) Special Conference "New perspectives in hepatitis C virus infection-The roadmap for

cure” (23-24 Settembre, Parigi). A fine dicembre 2016 è stato prodotto un manoscritto dal titolo: "The clinical and economic burden of failed treatment with HCV Direct Acting Antivirals: Real-life data from the PITER Study" che verrà pubblicato come un articolo originale durante l'anno 2017.

3) Valutazione economica delle strategie per l'estensione dell'accesso ai farmaci anti-HCV nella coorte PITER. La popolazione oggetto del presente studio è costituita da 8.125 pazienti affetti da HCV reclutati all'interno di 93 ospedali pubblici e policlinici universitari italiani inseriti nel registro PITER da Maggio 2014 a Dicembre 2015. Lo studio ha mirato a stimare il rapporto costo-efficacia tra due diverse strategie terapeutiche: Strategia 1: trattare tutti i pazienti indipendentemente dallo stadio di fibrosi (F0-F4) con DAA di seconda generazione; Strategia 2: trattare i pazienti in stadio di fibrosi F3/F4 e tutti coloro considerati prioritizzati secondo le linee guida scientifiche, e i rimanenti pazienti quando raggiungono lo stadio F3. Dai risultati emersi nell'analisi, abbiamo dimostrato come l'estensione dell'accesso ai DAA IFN-free di seconda generazione anche ai pazienti nelle prime fasi di fibrosi sia una strategia costo-efficace rispetto al trattamento dei soli pazienti considerati prioritari, con un ICER pari a €9.000/QALY.

È un dato di fatto che, sebbene in un'ottica di breve periodo ritardare il trattamento dei pazienti meno gravi potrebbe apparire un'opzione attraente, in realtà non tiene conto dei benefici di prevenzione del trattamento anti-HCV, che impedisce, o almeno ritarda, la progressione della malattia. Lo studio analizza anche il prezzo dei regimi DAA secondo il quale la strategia di trattare tutti i pazienti *in care* risulta non solo costo efficace ma anche *cost-saving*.

È stato prodotto ed inviato per la sottomissione un manoscritto dal titolo "Modelling cost-effectiveness and health gains of a universal vs. prioritized HCV treatment policy in a real-life cohort" attualmente in fase di revisione.

Durante l'anno 2016 sono state presentate 15 comunicazioni a congresso, relative ai risultati dello studio.

Progetto EURO CARE

EURO CARE è il più vasto studio collaborativo sulla sopravvivenza per tumore in Europa. Lo studio è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT) e, in 25 anni di attività ha visto la partecipazione di un numero crescente di registri tumore Europei. Ad oggi il network EURO CARE conta 117 registri tumori di popolazione distribuiti in 30 Paesi Europei, la quasi totalità della UE-28 e EFTA. L'ultima edizione dello studio (EURO CARE-5) è arrivato a coprire il 50% della popolazione residente nei 30 Paesi coinvolti, con una solida rappresentatività di tutte le regioni Europee.

Lo studio EURO CARE ha prodotto oltre 150 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali peer-reviewed (l'elenco completo è disponibile al link: <http://www.eurocure.it/Publications/tabid/61/Default.aspx>) con oltre 5000 citazioni complessive (H-index 40). Le prime due monografie EURO CARE sono state pubblicate come Monografie IARC (EURO CARE-1 e -2), le successive su numeri monografici delle riviste Annals of Oncology (EURO CARE-3) e European Journal of Cancer (EURO CARE-4 nel 2009, EURO CARE-5 nel 2015).

Obiettivo principale di EURO CARE è monitorare nel tempo la *sopravvivenza* e la *prevalenza* per tumore in Europa su base di popolazione, cioè a partire dai dati dei registri tumore nazionali o regionali. L'obiettivo ultimo è quello di *fornire robuste evidenze scientifiche* di supporto alle politiche di controllo del cancro e di contribuire così a ridurre le *diseguaglianze esistenti* tra

paesi o all'interno dei paesi. EUROCARE ha evidenziato importanti e continui incrementi di sopravvivenza per le patologie oncologiche, ma ha anche documentato che permangono sostanziali differenze nella sopravvivenza dei pazienti, sia adulti che pediatrici, in particolare tra paesi dell'Est e paesi Occidentali. Nell'ambito dell'Europa Occidentale la comparazione ha evidenziato una sopravvivenza inferiore alla media Europea nel Regno Unito e in Danimarca per molti tumori solidi. In questi e in altri paesi i risultati di EUROCARE hanno quindi influenzato l'organizzazione dei servizi sanitari oncologici, contribuendo al disegno dei Piani Oncologici Nazionali e alla valutazione della loro efficacia.

Il valore aggiunto EUROCARE è quello di fornire *indicatori standardizzati, controllati per qualità e realmente comparabili* tra paesi. Tutto ciò viene realizzato grazie alla centralizzazione della raccolta dati, dei controlli di qualità e dei metodi di analisi. I dati sono raccolti centralmente in ISS attraverso un unico protocollo, sono controllati e analizzati con procedure standardizzate e validate dai registri stessi che garantiscono il massimo livello di comparabilità e qualità dell'informazione prodotta. La banca dati EUROCARE è centralizzata in un server dedicato dove i dati vengono controllati, standardizzati e analizzati con procedure. Il reparto Epidemiologia dei Tumori del CNESPS-ISS, 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.

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'Unione Europea, 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 (studio EUROPREVAL).

EUROCARE contribuisce alla realizzazione di un Sistema Informativo sul Cancro a livello Europeo (ECIS). La proposta di costituzione dell'ECIS è scaturita dal Work Package su Health Information, coordinato da EUROCARE, nell'ambito della partnership Europea EPAAC (European Partnership for Action Against Cancer, 2010-2013). La Commissione Europea nel 2012 ha identificato nell'Institute for Health and Consumer Protection (JRC-IHCP), uno dei sette Joint Research Centers con sede a Ispra (Va), l'organo tecnico scientifico di DG-SANCO a supporto della creazione dell'ECIS. Il JRC-IHCP ha assunto la segreteria della *European Network of Cancer Registries* (ENCR) ed ha avviato iniziative volte a favorire la standardizzazione e integrazione di tutti i progetti/stakeholders coinvolti nel settore, tra cui EUROCARE. L'attuale call for data Europea rivolta ai registri tumore è stata fatta in stretto coordinamento tra tutti i partners coinvolti (ENCR, EUROCARE, IARC, CONCORD). È stato concordato un unico protocollo di raccolta dati comune a più studi (ENCR-JRC studio di incidenza; EUROCARE-6 studio di sopravvivenza e prevalenza). È stato implementato un unico portale per l'acquisizione via web dei dati dei registri presso il JRC di Ispra che si fa carico dell'inoltro dei dati ai vari studi. 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 2016

Nel corso del 2016 è stata ultimata la lavorazione di lavori scientifici previsti nel Piano di Pubblicazione EURO CARE-5 sulla sopravvivenza per specifiche neoplasie o per specifiche sottopopolazioni e sulla prevalenza dei tumori in Europa per i principali gruppi nosologici. In particolare è stato pubblicato un articolo sulla sopravvivenza di adolescenti e giovani adulti (Lancet Oncology 2016), ed è stato accettato per la pubblicazione uno studio sulla sopravvivenza dei tumori tiroidei (European Journal of Cancer).

Nel 2016 è proseguita la fase di acquisizione e controllo di qualità dei dati dello studio EURO CARE-6. La nuova *call for data* include tutti i casi di tumore diagnosticati in 30 Paesi Europei fino a tutto il 2012, con follow up per l'accertamento dello stato in vita al 31/12/ 2013. Le procedure di controllo di qualità, gestite da ISS, sono state adeguate al nuovo protocollo che include un maggiore dettaglio per le variabili cliniche (grading, stadio alla diagnosi e trattamento). Le nuove procedure di controllo di qualità sono state allineate al *Technical Report ENCR 2015* pubblicato dall'Associazione Europea dei registri tumori (ENCR) su armonizzazione e qualità dei dati. Particolare attenzione è stata dedicata all'informazione relativa all'istologia (rilevante per lo studio dei tumori rari e per patologie di interesse clinico) e a stadio e trattamento terapeutico (necessari per interpretare i motivi delle differenze di esito).

Le anomalie riscontrate sono state oggetto di validazione e revisione da parte dei registri.

È proseguita la collaborazione con il Joint Research Centre (JRC) di Ispra e la rete Europea dei registri tumori (ENCR) finalizzata ad armonizzare e validare le procedure per il controllo di qualità dei dati dei registri tumori e diffondere gli indicatori epidemiologici prodotti da EURO CARE nel portale Europeo gestito da JRC (nuovo sito ECO: European Cancer Observatory).

Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV&AIDS

Il Programma, finanziato dal Ministero degli Esteri per 20 milioni di Euro, prevede il supporto ai piani strategici del National Department of Health del Sudafrica nella lotta contro HIV/AIDS. È implementato dall'Istituto Superiore di Sanità, tramite il Centro Nazionale AIDS, in cooperazione con il National Department of Health (NDOH), i Department of Health Provinciali (PDOH), ed il South African Medical Research Council (SAMRC) Il Programma è organizzato in tre componenti, di seguito elencate.

Componente 1 - Rafforzamento sei servizi sanitari nel settore HIV/AIDS; questa componente è volta alla creazione di una rete di siti clinici e di laboratori capaci di fornire servizi sanitari di elevata qualità e di condurre ricerca clinica nel settore pubblico.

Componente 2 - Produzione; questa componente prevede il trasferimento tecnologico al Sudafrica per la creazione di una struttura per la produzione di vaccini secondo standard GMP (Good Manufacturing Practice).

Componente 3 - Sperimentazione vaccinale; questa componente prevede la conduzione di un trial vaccinale di fase II con il vaccino terapeutico Tat contro l'HIV/AIDS, sviluppato dal

Centro Nazionale AIDS. Il Programma, iniziato nel 2008, ha raggiunto e completato gli obiettivi previsti al termine del 2016 e finirà a febbraio 2017.

Componente 1 - Rafforzamento sei servizi sanitari nel settore HIV/AIDS. L' intervento si è sviluppato nelle seguenti Provincie: i) Gauteng, con il distretto sanitario "Tswane 1"; ii) Eastern Cape, con il distretto sanitario "OR Thambo"; iii) Mpumalanga, con i distretti Sanitari "Ehlanzeni", "Gert Sibande" e "Nkangala"; iv) Kwazulu Natal (KZN), con il distretto sanitario "Umzinyathi". Il supporto è stato attuato seguendo molteplici direttrici di intervento concordate con le controparti sudafricane.

A. Potenziamento della capacità operativa delle cliniche pubbliche. L'intervento è stato orientato al rafforzamento dell'operatività delle cliniche pubbliche mediante la provvisione di piccole attrezzature e presidi medico-chirurgici, ed al raggiungimento degli Standard Nazionali (National Core Standard) nelle sale di attesa e nelle farmacie mediante la messa in opera di attrezzature infrastrutturali.

B. Potenziamento della gestione dell'informazione sanitaria. L'intervento è stato teso al miglioramento della gestione degli strumenti di informazione sanitaria, sia in forma cartacea (compilazione ed archiviazione delle cartelle cliniche) ed elettronici (implementazione dei "registri ART e pre-ART" e del Sistema Informativo Sanitario Distrettuale, tramite la fornitura di catalogatori blindati anti-incendio a moduli semoventi, computer, unità di back-up esterne, sessioni di supporto tecnico on-site, arruolamento di "data capturers", corsi di formazione per il management e per l'uso dell'informazione).

C. Implementazione dei servizi sanitari essenziali nei contesti "svantaggiati". Il Programma ha reclutato personale specializzato (medici e assistenti sociali) che è stato organizzato, dopo corsi di orientamento, in team mobili che ruotavano tra le cliniche pubbliche localizzate nelle aree rurali remote o sub-metropolitane.

D. Formazione professionale. L'intervento si è articolato con corsi volti a qualificare e certificare il personale infermieristico alla somministrazione della terapia antiretrovirale (corsi NIMART); ad aggiornare e formare personale medico ed infermieristico nel management dell'infezione da HIV e della terapia antiretrovirale, della tubercolosi e delle malattie sessualmente trasmesse; a qualificare e certificare il personale medico e infermieristico nella dispensazione dei farmaci.

E. Capacity building per la ricerca clinica nel settore pubblico. È stata creata una piattaforma clinica e laboratoristica per la ricerca clinica nel settore pubblico. La piattaforma di avvale di due Unità di Ricerca Clinica (MeCRU, nel Gauteng; WSUHVRU, nell'Eastern Cape) create presso università locali, fornite di laboratori attrezzati e di farmacia, con personale qualificato secondo i requisiti di Good Clinical Practice (GCP) e Good Clinical Laboratory Practice (GCLP), integrate con le cliniche pubbliche presenti nelle aree di reclutamento, con i laboratori di diagnostica pubblici locali, ed i laboratori di ricerca avanzata 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.

F. Community Involvement. Il Programma ha implementato vasti programmi di coinvolgimento ed educazione delle comunità locali nel campo dell'HIV/AIDS. Le comunità erano attivamente coinvolte nelle attività relative alla ricerca clinica grazie ai Community Advisory Boards e Groups (CAB/CAG) stabiliti presso le due Unità di Ricerca Clinica.

Componente 2 – Produzione. L'intervento era volto a generare in Sudafrica una facility per la produzione di vaccini ricombinanti per uso umano. Ciò è stato realizzato tramite la creazione di una struttura GMP presso "BIOVAC", una Biotech a partecipazione pubblico-privata, a Città del Capo. L'intervento si è concluso con il trasferimento della tecnologia per la produzione della proteina Tat secondo standard GMP.

Componente 3 – sperimentazione clinica. L'intervento prevedeva la preparazione e la conduzione di un trial vaccinale terapeutico di fase II (ISS T-003) presso l'Unità di Ricerca MeCRU, ed uno studio di follow up (ISS T-003 EF-UP) che si sono conclusi, con il raggiungimento degli obiettivi di sicurezza ed immunogenicità, nel 2016. Il trial, randomizzato, in doppio cieco, ha confermato ed esteso i risultati ottenuti con il trial di fase II ISS T-002 condotto in Italia.

Resoconto attività 2016

Componente 1 - Rafforzamento sei servizi sanitari nel settore HIV/AIDS. Nel 2016 è stato completato l'intervento volto al rafforzamento del sistema informativo sanitario, con la consegna degli ultimi catalogatori per cartelle cliniche alle cliniche pubbliche nell'area di reclutamento dell'Unità di Ricerca Clinica WSUHVRU nella provincia del Eastern Cape. Nel settembre 2016, il personale ISS-CNAIDS ha effettuato le ultime visite di supporto e verifica alle cliniche pubbliche supportate con il Programma.

Componente 2 – Produzione. Tutte le attività relative alla unità produttiva GMP per vaccini presso BIOVAC, Città del Capo, erano già state concluse nel 2015. Nel 2016 è stata completata da BIOVAC la rendicontazione delle spese sostenute tramite il Programma.

Componente 3 – sperimentazione clinica. Nel Maggio 2016 è stata completata l'ultima visita dello studio clinico di follow-up al trial vaccinale (ISS T-003 EF-UP). In seguito, sono state effettuate le ultime visite di monitoraggio al sito clinico da parte del personale ISS-CNAIDS e della Contract Research Organization (CRO) Triclinium. Dopo il monitoraggio ed il cleaning del database dello studio da parte di Triclinium, nell'Ottobre 2016 il data base è stato locked (ovvero chiuso in via definitiva) con l'autorizzazione di ISS-CNAIDS. L'analisi dei dati dello studio di follow-up è tutt'ora in corso. Il rapporto finale sui progressi dello studio è stato inviato al Medicine Control Council del Sudafrica nel Dicembre del 2016.

Valutazione dei risultati e dell'impatto del Programma. La valutazione dell'impatto del Programma è stato affidato dall'ente finanziatore (Ministero degli Affari Esteri – Direzione Generale della Cooperazione allo Sviluppo) alla United Nations Industrial Development Organization (UNIDO), che ha effettuato le visite di valutazione in due fasi, nel 2014 e nel 2015, ed ha emesso il rapporto conclusivo di valutazione nel settembre 2015. Nel Maggio 2016, il rapporto è stato appeso al sito web ufficiale di UNIDO (<https://open.unido.org/projects/ZA/projects/100086>, doc: ISACReportFIN30Sept2015.pdf).

Il rapporto conclude che “Overall, the project was deemed highly relevant, and the implementing partners proved to be efficient and effective in executing the work”. UNIDO indica nel rapporto che la sostenibilità dei risultati conseguiti necessita l'impegno delle parti, ed indica agli stakeholders del programma alcune vie per quanto riguarda il sostegno alle Unità di Ricerca Clinica nel trovare partners e sponsors per futuri studi clinici, e a BIOVAC per quanto concerne l'impiego della facility GMP.

Sostenibilità dei risultati acquisiti. La continuazione della sperimentazione del vaccino Tat e la mobilitazione di risorse per la sostenibilità dei risultati acquisiti è stata auspicata da un Panel of Experts presieduto dalla Prof. Glenda Gray, Presidente del SAMRC, nonché dal Ministro della salute del Sudafrica, da UNIDO, e dai partecipanti (esperti sudafricani ed internazionali nel campo HIV/AIDS) ad un workshop ad hoc organizzato da UNIDO. ISS-CNAIDS, NDOH e SAMRC hanno organizzato nel 2016 incontri con vari donors internazionali, incluso l'Health Partner Forum del Sudafrica, per la costruzione di una partnership volta alla continuazione della sperimentazione ed alla sostenibilità dei risultati raggiunti.

Programma di monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in selezionate popolazioni in Italia

Il virus HIV è caratterizzato da un'estesa variabilità genetica, responsabile dell'estrema diversificazione del virus in sottotipi e forme ricombinanti (CRF), che hanno una distribuzione variabile a seconda delle aree geografiche. Il sottotipo B è predominante negli USA, in Europa, inclusa l'Italia, ed in Australia. Il sottotipo C è prevalente nell'area della penisola indiana, dell'Africa Australe e del Corno D'Africa, ma è responsabile di circa il 50% del totale delle infezioni da HIV al mondo. Il sottotipo A è diffuso in Est Europa e in Asia Centrale, mentre il sottotipo D è presente in Africa orientale a sud del Sahara. Si stima inoltre che il numero delle CRF sia in costante aumento. La distribuzione geografica dei ceppi di HIV è in continua evoluzione ed è favorita da scambi commerciali, viaggi, missioni militari e migrazioni. In particolare nei paesi occidentali, compresa l'Italia, le infezioni da sottotipi non-B sono in continuo aumento. La presenza di numerosi sottotipi e CRF in una data regione geografica può avere importanti ripercussioni per la Sanità Pubblica di quella regione. I differenti sottotipi possono presentare diverse capacità di resistere alla risposta immune dell'ospite e, soprattutto, alla terapia antiretrovirale, a causa di mutazioni che possono conferire resistenza ai farmaci antiretrovirali e minore sensibilità alla risposta immune specifica. Inoltre, diversi sottotipi e CRF possono determinare differenti velocità di progressione della malattia ed essere trasmessi con differente efficienza. Infine, la variabilità genetica del virus può avere impatto sulla diagnosi di laboratorio di infezione da HIV e sulla misurazione della carica virale, con importanti ripercussioni, in termini di sensibilità dei test diagnostici e del monitoraggio della presenza del virus nel sangue. I dati del Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS indicano che in Italia la proporzione di stranieri con infezione da HIV residenti nel nostro paese è andata incrementando dall'11% del 1992 al 32,9% del 2006. Nel 2015 è stata del 28,3% (Notiziario ISS, Volume 29 - Numero 9, Supplemento 1 – 2016), in aumento rispetto ai dati del 2014. Dati in letteratura dimostrano che nella popolazione generale italiana si riscontra un aumento della frequenza delle infezioni dovute a sottotipi non-B di HIV-1, che è passata dal 2,6% del periodo 1985-1992 al 18,9% del periodo 1993-2008. Le ragioni di questo incremento sono probabilmente dovute alla presenza di infezioni acquisite da individui provenienti da aree geografiche in cui sono presenti differenti sottotipi, ma il fenomeno dell'aumento dell'eterogeneità delle forme di HIV è più globale e non comprende solo il nostro paese. Questa tendenza ad una maggiore eterogeneità delle forme di HIV circolanti nelle popolazioni deve essere tenuta sotto stretto monitoraggio, sia a livello globale, sia a livello locale. Per questo motivo, l'OMS ha da tempo creato un network di laboratori e Istituti di tutto il mondo per la sorveglianza dei ceppi circolanti a livello globale e delle loro dinamiche, di cui il Centro Nazionale è parte integrante. In linea con questi obiettivi, il Centro, tramite il Reparto di Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo, è promotore un programma di monitoraggio delle dinamiche dei sottotipi e delle CRF circolanti in selezionate popolazioni nel nostro paese (livello locale), che vede la partecipazione di un numero di Centri clinici italiani in continuo aumento, sparsi sull'intero territorio nazionale e che si propone come il primo programma che indaga sistematicamente questa variabilità su tutto il territorio nazionale, contribuendo a creare, in embrione, un network per una futura sorveglianza coordinata e continuativa della variabilità di HIV in Italia, così come anche suggerito dall'Unione Europea e dall'OMS. In linea con gli approcci programmatici sopra descritti, il Centro porta avanti programmi mirati a investigare la prevalenza delle diverse forme genetiche di HIV (sottotipi e CRF) e delle varianti del virus portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali in selezionate popolazioni sensibili

(tossicodipendenti, omosessuali, detenuti e lavoratrici del sesso) ed a caratterizzare le forme genetiche di virus co-infettanti in individui HIV-infetti, quali HBV e HCV.

Resoconto attività 2016

Nel 2016 è continuata la raccolta e l'analisi di campioni di individui italiani e stranieri appartenenti a popolazioni sensibili, quali detenuti, migranti, omosessuali, tossicodipendenti e lavoratrici del sesso. Un primo studio è stato effettuato su 69 detenuti HIV-positivi ed ha coinvolto 7 centri clinici nel Nord, Centro, Sud Italia e Sardegna, oltre al Centro Nazionale AIDS dell'ISS. In 14 di questi detenuti è stato possibile identificare i sottotipi di HIV infettanti i quali sono risultati essere per l'86% di sottotipo B e per il restante 14% di sottotipo non-B, compresa una forma ricombinante (CRF02_AG). In questi detenuti caratterizzati per HIV sono state messe in evidenza anche varianti portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali. Queste varianti erano presenti nelle persone in ART, ma anche nelle persone naive per la terapia, ed in particolare nel 22% di esse. Nei 69 detenuti positivi per HIV arruolati si è inoltre messa in evidenza la presenza di co-infezione con HBV o HCV, attuale o pregressa nell'81,2% di essi, per entrambi i virus, mentre ben il 69,6% risultata avere o avere avuto una doppia infezione HBV/HCV. Infine, è stata valutata la prevalenza dei sottotipi di HCV in 42 detenuti. I sottotipi più rappresentati erano l'1a e il 3a, i quali sono stati riscontrati nel 42,9% e nel 40,5% dei casi, rispettivamente. Meno rappresentati erano i sottotipi 4d e 1b. Da notare che il sottotipo 1b è quello più prevalente nella popolazione generale italiana. L'alta prevalenza di infezione da HBV e HCV nei detenuti HIV-positivi, così come l'eterogeneità delle forme genetiche di HIV e HCV suggeriscono fortemente la necessità per l'Italia di adottare strategie di sorveglianza sistematica della prevalenza delle infezioni da HIV, HBV e HCV e delle forme genetiche di questi virus per adottare adeguati piani di intervento. Questi dati sono stati pubblicati recentemente su una rivista "peer reviewed" (Sanarico N. et al. Correlates of infection and molecular characterization of blood borne HIV, HCV and HBV infections in HIV-1 infected inmates. *Medicine*, 95:44(e5257), 2016).

Nell'ambito degli studi su altre popolazioni sensibili, il Centro sta investigando l'eterogeneità delle varianti genetiche di HIV nella popolazione italiana e nella popolazione straniera, coinvolgendo un network di 15 centri clinici del Nord, Centro, Sud Italia e della Sardegna (Sanarico N et al. Building up a collaborative network for the surveillance of HIV genetic diversity in Italy. A pilot study. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 2015; 51:321-326). Alla fine del 2016 erano stati raccolti campioni di plasma da circa 750 individui HIV-positivi. I dati preliminari confermano un'estesa eterogeneità delle forme genetiche di HIV nella popolazione dei migranti e un incremento, nel tempo, di forme non-B, in particolare delle forme ricombinanti, nella popolazione italiana. Inoltre sono state rilevate varianti portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali anche in individui naive per la terapia per HIV. Questi dati preliminari indicano che la distribuzione delle forme genetiche è in continua evoluzione e suggeriscono la necessità, anche urgente, di dotare il nostro Paese di una forma di sorveglianza delle varianti molecolari e genetiche di HIV e dei virus ad esso associati, in analogia a quanto già avviene in altri paesi europei ed extraeuropei.

Programma Italia-USA di 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 di cooperazione internazionale 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 George Mason University (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità (Coordinamento: Dr. R. De Maria, Dr. C. Belluco, Dr. F. Facchiano). 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 Italia-USA, lo scambio di informazioni e di materiali, la possibilità di formazione offerta a giovani ricercatori italiani, la realizzazione di piattaforme tecnologiche in Italia 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 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 sul territorio nazionale per il reclutamento di pazienti e controlli e la raccolta di campioni biologici (la rete è costituita da 18 Centri); realizzazione e mantenimento di una Biobanca Nazionale di sieri (presso l'Ospedale Maggiore di Milano): la BioBanca ha così raccolto più di 17.000 sieri da pazienti oncologici affetti da 9 diversi tipi di tumori e controlli; 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 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).

Fino ad ora, 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 di più di 37 brevetti internazionali a titolarità congiunta Italia e USA (per 6 dei quali la proprietà intellettuale è stata ceduta ad aziende biotecnologiche), alla creazione di 2 imprese spin-off (Ceres Nanoscience e Theranostics Health) sulla base delle scoperte ottenute nell'ambito della collaborazione e ha portato all'avvio di diversi studi clinici, attualmente in corso.

Resoconto attività 2016

Nell'ambito del Programma Italia-USA di Oncoproteomica, durante il 2016 è stata avviata la procedura di spostamento della Biobanca di sieri oncologici attualmente localizzata all'Ospedale Maggiore (Milano), contenente alcune migliaia di sieri da pazienti affetti dalle

principali patologie neoplastiche (cancro della mammella, prostata, polmone, sarcoma, ovaio, colon-retto e melanoma) e sieri da soggetti sani, con relative schede di informazioni clinico-anamnestiche. Questo materiale biologico è stato raccolto negli anni scorsi grazie alla creazione di una Rete Nazionale di Centri Oncologici, costituita da 18 Centri, Ospedali o IRCCS localizzati sul territorio nazionale, per il reclutamento di pazienti e soggetti sani e la raccolta di campioni, coordinata dall'ISS (Prof. R. De Maria, Dr. F. Facchiano). Le procedure di prelievo, preparazione e conservazione dei sieri sono state standardizzate a cura del dr. Facchiano e utilizzate come protocollo di riferimento anche per altri progetti attualmente in corso per la ricerca di biomarcatori sierici nello studio di tumori del sistema nervoso, tumore della prostata e melanoma cutaneo e uveale, in studi attualmente in collaborazione tra l'unità del dr. F. Facchiano (Facility di Analisi di Miscele Proteiche Complesse -CPM Analysis) presso l'ISS e l'Università di Verona, l'Istituto Neuromed (Pozzilli) e l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata, IDI-IRCCS (Roma). I suddetti sieri attualmente presenti nella biobanca creata per il Programma Italia-USA di Oncoproteomica rappresentano il materiale biologico al quale i ricercatori statunitensi (proff. L. Liotta e E. Petricoin, GMU University e collaboratori) fanno tuttora riferimento per completare studi in corso per l'identificazione di nuovi biomarcatori oncologici diagnostici e/o prognostici. Il trasferimento della biobanca ha richiesto anche l'aggiornamento delle autorizzazioni del Comitato Etico dell'ISS (in fase di completamento), l'acquisto di un frigorifero -80 °C con sistema di back-up a CO2 e allarme, acquistato dal dr. F. Facchiano e attualmente localizzato presso i locali del Dip. OMM nella sede di Giano della Bella. Altri risultati del Programma Italia-USA di Oncoproteomica ottenuti durante il 2016 sono:

- Pubblicazione: Cordella M, Tabolacci C, Rossi S, Senatore C, Facchiano AM, D'Arcangelo D, Facchiano A, Facchiano F. Transglutaminase type 2 affects cell migration through post-translational modification of platelet-derived growth factor-BB. *Amino Acids*. 2017 Mar;49(3):473-481. doi: 10.1007/s00726-016-2331-z (in questa pubblicazione il Programma Italia-USA di Oncoproteomica è stato specificamente menzionato negli acknowledgments)
- Preparazione della tesi di PhD. intitolata: "Melanoma cell growth and differentiation: anticancer and immunomodulatory effects of methylxantines", XXVIII Ciclo di PhD. in Morphogenesis Homeostasis and Tissue Engineering, Univ. Sapienza; discussa a febbraio 2016 dalla dr.ssa Martina Cordella, Tutor: Dr. F. Facchiano.

Programma Oncotecnologico

Il Programma Oncotecnologico ha lo scopo di favorire lo sviluppo di terapie anti-tumorali più efficaci rispetto a quelle attualmente disponibili, sulla base delle più recenti acquisizioni della tecnologia biomedica. Il Programma è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e prevede la collaborazione sinergica di diversi gruppi di ricerca, afferenti sia all'ISS sia a centri di ricerca universitari ed extra-universitari. Il Programma è articolato in diversi sottoprogetti focalizzati su diverse aree scientifiche in ambito preclinico e clinico.

Nel corso del 2016 hanno assunto un maggior rilievo gli studi rivolti alla ricerca, mediante la generazione di anticorpi monoclonali, di marcatori cellulari propri delle cellule tumorali che possano essere messi in relazione con specifici comportamenti biologici di tumori all'interno di una stessa tipologia. Questi marcatori potrebbero contribuire a definire la stratificazione del rischio, la probabilità di risposta a terapie e quindi fornire un fondamentale ausilio alla scelta terapeutica più adeguata al singolo paziente. L'individuazione inoltre di anticorpi rivolti verso marcatori specifici delle cellule tumorali che siano presenti anche nel compartimento staminale, può costituire un potenziale strumento terapeutico la cui tossicità è prevedibilmente inferiore alle terapie convenzionali e che con queste non condivide meccanismi di resistenza.

Il problema della resistenza alle terapie è comune a molti tipi di tumore, in particolare il glioblastoma multiforme, il tumore cerebrale primitivo maligno più frequente nell'adulto, quasi invariabilmente progredisce con esito letale nonostante la combinazione di approcci terapeutici chirurgici, fisici e chemioterapici. Nel programma è previsto lo studio dei meccanismi di resistenza di questa neoplasia maligna valutandoli in linee di cellule staminali tumorali derivate da glioblastomi umani. Sono oggetto di studio in particolare i meccanismi di riparazione del danno al DNA e la risposta all'ipossia, condizione frequente all'interno della massa tumorale e favorente la resistenza alla radioterapia.

Un ulteriore progetto volto allo sviluppo di nuovi strumenti di diagnostica e di valutazione della prognosi prevede la valutazione dei microRNA circolanti nel plasma di pazienti oncologici nella frazione contenuta in microvescicole (esosomi) rilasciate da molte cellule tra cui le cellule tumorali. È stato individuato un ruolo dei microRNA nel processo che porta alla formazione di tumori ed un profilo di espressione di microRNA caratterizza alcune neoplasie. La valutazione di questi acidi nucleici nel plasma associati a particelle che sono rilasciate dalle cellule tumorali potrebbe essere un marcatore di neoplasie ancora non manifeste o individuare sottopopolazioni di pazienti diversificati per la prognosi.

Nell'ambito di questo programma è stato valutato il possibile impiego antitumorale di farmaci già utilizzati nell'uomo per patologie diverse da quelle oncologiche come gli inibitori di pompe protoniche e gli inibitori di retrotrascrittasi. Dati preclinici mostrano che la sopravvivenza delle cellule tumorali in un microambiente acido dipende dal funzionamento delle pompe protoniche che impediscono l'accumulo di ioni H^+ all'interno della cellula. Per quanto riguarda il ruolo della retrotrascrittasi, è stato generato un anticorpo monoclonale utilizzabile per western blot, immunofluorescenza ed immunoistochimica. Utilizzando questo anticorpo si è vista un'aumentata espressione di retrotrascrittasi in lesioni pre-neoplastiche di prostata e colon.

Il programma ha inoltre previsto di ampliare la possibilità di studiare l'attivazione delle principali vie di segnale implicate nella trasformazione e progressione tumorale mediante la citometria di massa, una tecnologia che ne consente lo studio a livello di singola cellula. Tale approccio arricchirà le informazioni ottenute mediante lo studio proteomico in fase inversa (RPPM) condotto dall'ISS nell'ambito di altri programmi di ricerca collaborativa. Attualmente è in corso la valutazione di cellule ottenute da carcinomi sierosi ad alto grado dell'ovaio.

Una ulteriore linea di ricerca è infine focalizzata sullo sviluppo di un vaccino cellulare anti-tumorale personalizzato. È in corso una sperimentazione clinica con l'utilizzo di una nuova sottopopolazione di cellule dendritiche (IFN-DC, oggetto di un brevetto dell'ISS), caricate con tumore autologo ed utilizzate come farmaco cellulare per attivare il sistema immunitario dei pazienti nei confronti degli antigeni tumore-associati (TAA) per il trattamento di linfomi indolenti di tipo follicolare (FL), una neoplasia recidivante ancora considerata incurabile, nonostante i recenti progressi di alcuni protocolli terapeutici.

Resoconto attività 2016

Dopo alcuni anni sono state finanziate alcune attività nell'ambito del programma Oncotecnologico che hanno rappresentato lo sviluppo di attività precedentemente condotte.

Lo studio del modello delle cellule staminali tumorali (CST) è proseguito con la generazione di anticorpi monoclonali che riconoscessero antigeni di superficie delle CST ottenute da carcinomi del colon-retto e del polmone (non a piccole cellule). Dopo la fase di immunizzazione di topi immunocompetenti con CSC vitali sono stati prodotti ibridomi con cellule murine di mieloma. Delle migliaia di cloni ottenuti sono stati selezionati 60 cloni per il colon e 37 per il polmone sulla base della reattività con CST e dell'assenza di reattività con le cellule

emopoietiche normali. A seguito di una ulteriore selezione basata sulla reattività con pannelli più ampi di cellule è stato approfondito lo studio degli anticorpi monoclonali (MAb) prodotti da 8 cloni anti-CST di colon e 4 di polmone. Oltre all'attività in citometria a flusso e immunoistochimica alcuni Mab hanno mostrato effetti funzionali come impedire l'adesione delle cellule al substrato, ridurre la crescita cellulare, inibire la migrazione e indurre modificazioni morfologiche. Di alcuni anticorpi è stata individuato l'antigene verso cui sono specifici.

Per valutare il ruolo dei sistemi di riparazione del danno al DNA e la possibilità che rappresentino un bersaglio terapeutico nel glioblastoma sono stati eseguiti esperimenti di citotossicità utilizzando una serie di composti noti per la loro capacità di inibire le chinasi attivate nei processi riparativi dei danni al DNA. Tra i composti analizzati, solo l'UCN-01, un derivato della staurosporina con una efficacia 100 volte superiore *in vitro* e ben tollerato *in vivo*, si è rivelato capace di ridurre significativamente la sopravvivenza della cellule staminali di glioblastoma (GSC). La capacità di riparare danni al DNA può favorire la resistenza delle cellule di glioblastoma alle radiazioni ionizzanti. L'analisi condotta su numerose linee di GSC evidenzia una relazione diretta tra la resistenza alle radiazioni e quella al trattamento con temozolomide ($p = 0,0029$) che congiuntamente alla chirurgia e radioterapia è considerato il trattamento standard nel glioblastoma. I gradi più elevati di radio-chemioresistenza sono stati osservati nelle linee di GSC caratterizzate da elevato indice clonogenico e veloce espansione.

L'analisi delle micro vescicole prodotte da tumori è stata utilizzata per valutare la possibilità di sviluppare nuovi metodi per la diagnostica predittiva in diversi tipi di tumore. Sono stati analizzati sieri e plasma da pazienti e da donatori sani mediante tecnica RPPA ed ELISA individuando oltre 40 analiti diversamente espressi nei pazienti rispetto ai sani. Nei pazienti con carcinoma della prostata è stata individuata una "signature" predittiva dello sviluppo di metastasi a distanza di tempo dall'intervento chirurgico.

Sono state poste in coltura, liquida o in organoidi, cellule da carcinoma renale da un numero elevato di pazienti. Sono inoltre stati realizzati xenotrapianti di carcinoma renale in topi immunodeficienti. Utilizzando questi modelli è stato possibile studiare le vie di segnale cellulare attivate in queste cellule. In un caso è stato possibile evidenziare l'analogia di comportamento del tumore nella risposta al sunitinib nel paziente e nel topo portatore di xenotrapianto.

Per quanto riguarda lo studio degli inibitori di retrotrascrittasi è stato prodotto un anticorpo utilizzabile in western blot, immunofluorescenza ed immunoistochimica con il quale è stata evidenziata l'aumentata espressione di LIN-1 in lesioni pre-neoplastiche di colon e prostata.

Programma strategico EDCTP "cART intensification in adults, children and adolescents with the HIV-1 Tat therapeutic vaccine in South Africa: efficacy clinical trials and registration by the Medicines Control Council, and capacity building for clinical ex

In Sudafrica le campagne governative per combattere l'infezione da HIV hanno portato ad un aumento del numero di soggetti in cART. Tuttavia, ancora oltre il 40% delle persone infettate da HIV inizia la terapia quando il loro numero di cellule CD4+ è piuttosto basso (≤ 200 cellule/ μ l). Questi pazienti hanno un elevato rischio di avere una risposta insufficiente alla terapia. Inoltre, la scarsa aderenza al protocollo terapeutico da parte dei pazienti, una situazione

piuttosto frequente in Sudafrica, compromette la risposta alla terapia ed è associata con un'incrementata possibilità di trasmissione del virus e alla generazione di varianti portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali. Infine, anche nei pazienti nei quali la cART è efficace, con completa assenza del virus nel sangue, la terapia non è in grado di ridurre l'immunoattivazione e di ricondurre la risposta immune verso l'omeostasi, né di intervenire sulla replicazione del virus in altri distretti dell'organismo, oltre al sangue, e non è in grado di agire sui reservoir virali per l'eradicazione completa dell'infezione. Pertanto, nonostante la migliore accessibilità alla cART, le persone infettate da HIV possono andare incontro ad un rischio incrementato della trasmissione del virus, allo sviluppo di co-morbidità e ad ospedalizzazione, con conseguente aumento dei costi per i sistemi sanitari nazionali.

In questo scenario, i vaccini terapeutici contro l'HIV possono giocare un ruolo fondamentale nel migliorare l'efficacia della cART e la risposta clinica.

In tale ambito il vaccino Tat, precedentemente testato come approccio terapeutico in fase I in Italia e in due distinte fasi II in Italia ed in Sudafrica, che hanno dimostrato che, quando somministrato agli individui HIV-positivi, esso è sicuro, induce un aumento del numero delle cellule T-CD4+, rigenera l'omeostasi e riduce sia l'immunoattivazione, sia il reservoir virale.

Il CNAIDS ha sviluppato un vaccino terapeutico basato sulla proteina ricombinante Tat di HIV già valutato in studi clinici di fase I e II sia in Italia che in Sudafrica hanno dimostrato la sicurezza, l'immunogenicità e la capacità del vaccino di intensificare gli effetti della cART. In particolare tali studi hanno fornito importanti indicazioni sulla capacità di Tat di promuovere l'aumento delle cellule CD4+, il bersaglio del virus e 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 (Ensoli B. et al., PLoS ONE 2010, Ensoli F. et al. Retrovirology 2015, Ensoli B. et al Retrovirology 2016).

Resoconto attività 2016

Nell'ambito del progetto "Vaccines for poverty-related diseases" promosso dall'European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) nel 2016 il CNAIDS ha presentato un progetto mirato a condurre in Sudafrica due trial clinici, uno registrativo di efficacia in adulti HIV+ ed uno di sicurezza e immunogenicità in adolescenti e bambini HIV+, volti a valutare la capacità del vaccino terapeutico Tat di intensificare gli effetti della terapia antiretrovirale mediante aumento del numero assoluto dei linfociti T CD4+, immunoricostruzione, riduzione dell'immunoattivazione e dei reservoir virali, nonché prevenzione di patologie opportunistiche (ad es. tubercolosi) e metaboliche (ad es. malattie cardiovascolari). Ulteriore obiettivo del progetto è migliorare e rinforzare la capacità clinica in siti sudafricani selezionati.

Gli obiettivi del VaxTat sono:

1. Condurre due trial clinici, uno registrativo di efficacia in adulti HIV+ ed uno di sicurezza e immunogenicità in adolescenti e bambini HIV+, utilizzando il vaccino Tat e portare questo vaccino alla sua registrazione negli adulti in Sudafrica. L'obiettivo primario del trial negli adulti è l'aumento del numero delle cellule T CD4+ negli individui in cART vaccinati. Obiettivi secondari sono la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino, la sua capacità di ripristinare l'omeostasi, la riduzione del DNA provirale nelle cellule del sangue e gli effetti del vaccino sia sulla tubercolosi, che sull'insorgenza di patologie cardiovascolari. L'obiettivo primario dei trial negli adolescenti e bambini è la definizione della sicurezza e della dose efficace in queste fasce di età. Sono inoltre previsti studi di Economia Sanitaria per valutare l'impatto della vaccinazione con Tat sull'epidemia e sui costi di Sanità Pubblica.

2. Rinforzare la capacità di ricerca clinica in Sudafrica. Sulla base degli ottimi risultati conseguiti con il progetto di cooperazione tra Italia e Sudafrica precedentemente finanziato dal Ministero degli Esteri, si continuerà a validare piattaforme cliniche e di laboratorio nel settore pubblico rinforzando in questo modo il Sistema Sanitario Nazionale.

Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dalla fine degli anni '80 in base al DL 30 ottobre 1987, n. 443, al parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità nelle sedute del 26 gennaio 1989, del 25 settembre e 23 ottobre 1991 e al successivo DM del 29 novembre 1993 (Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 290 dell'11 dicembre 1993), che ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, detto anche ormone della crescita, Growth Hormone (GH) o anche recombinant GH (rGH). Il Registro Nazionale è stato, in seguito, confermato nella sua attività dalle disposizioni della Commissione Unica del Farmaco, prima, e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) dal 2004 ad oggi, attraverso le "Note per la rimborsabilità dei farmaci".

Queste disposizioni sono aggiornate periodicamente e attualmente è in vigore la Nota 39 pubblicata nella GU del 5-07-2014 n. 154, come Determina dell'AIFA del 19/06/2014, con cui sono state aggiornate le limitazioni, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione di questa terapia in termini di rimborsabilità, che è subordinata alla registrazione delle prescrizioni. Viene confermato l'incarico all'Istituto Superiore di Sanità della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato, in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. Secondo le linee guida del Center of Disease Control (CDC) americano, la sorveglianza epidemiologica è la "sistematica raccolta, archiviazione, analisi e interpretazione di dati, relativa ad un evento rilevante per la salute pubblica (health-related event), seguita da una diffusione delle informazioni a tutte le persone che le hanno fornite e a coloro che devono decidere di intraprendere eventuali interventi". Questa definizione implica che i dati e la modalità della loro raccolta, che deve essere effettuata mediante strumenti affidabili, validi e condivisibili, ed in cui la standardizzazione delle procedure garantisca l'uniformità, la confrontabilità e l'archiviazione delle informazioni raccolte. Un registro informatizzato consente di attuare tali procedure e, nel caso del RNAOC, il database è stato strutturato su un applicativo web dedicato e sull'importazione di dati provenienti da altri database regionali.

L'applicativo web è stato progettato e realizzato dal Gruppo di Lavoro del RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA ed è costituito da un modulo on-line il cui accesso è regolato da credenziali e articolato in schede che riproducono una cartella clinica specialistica. I dati richiesti come obbligatori sono derivati dalla normativa vigente e risiedono essenzialmente in dati anagrafici, necessari per gli aspetti amministrativi e di controllo su eventuali abusi, e dati clinici, conseguenti alle disposizioni AIFA riguardo le diagnosi per cui è rimborsata la terapia con rGH. L'accesso degli autorizzati all'applicativo avviene con diversi "profili", rappresentati dal "supervisore" e dall'"utente", accessi che consentono di inserire dati, e dall'"esaminatore", che consente solo di visualizzare dati inseriti. L'informatizzazione consente l'inserimento dei dati in maniera facilitata e guidata, l'elaborazione dei dati immessi e la produzione di rapporti, sia da parte delle Regioni che da

parte del Registro Nazionale, fornendo gli strumenti per esercitare l'attività di controllo su adeguatezza e sicurezza.

Alcune regioni (Piemonte, Veneto, Lazio e Campania) hanno database regionali per la raccolta delle prescrizioni di terapia con rGH, per cui in tali casi è stata prevista la confluenza nel database nazionale, previa comparazione dei campi obbligatori per il RNAOC. Il RNAOC, quindi, si presenta come uno strumento di sorveglianza farmacologica e di monitoraggio clinico-epidemiologico del trattamento con ormone della crescita, che provvede alla mancanza di basi dati sufficientemente complete, sia a livello internazionale che nazionale. È anche importante sottolineare il ruolo del RNAOC come coordinamento e supporto alle attività di farmacovigilanza deputate alle Regioni, con le funzioni aggiuntive della possibilità di elaborare dati a livello nazionale, condizione necessaria considerando che il deficit di GH rappresenta una patologia "rara" e l'importanza di esercitare controllo su eventuali fenomeni di abuso che potrebbero non emergere a livello locale.

La funzione del RNAOC come strumento di formazione e informazione è parte integrale delle sue attività e si estrinseca attraverso l'organizzazione di giornate di formazione e informazione, in cui vengono coinvolte tutte le realtà interessate a questo tema, tra cui il convegno annuale, e corsi di formazione finalizzati alla raccolta dei dati e all'utilizzo della scheda web.

Il Registro Nazionale dell'Ormone della Crescita rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di 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 2016

Aggiornamento dell'applicativo web: i contenuti dell'applicativo sono costantemente aggiornati in relazione alla normativa e alle esigenze degli utenti o alle necessità riscontrate. Aggiornamento degli accreditamenti in base alle disposizioni regionali e alle modifiche degli utenti: in totale al 2016 aderiscono al registro web 16 regioni e 2 province autonome; con 168 centri e 237 UO. Le autorizzazioni agli accessi raggiungono i 351 accreditamenti, di cui 233 supervisori, 104 utenti e 14 esaminatori regionali.

Integrazione dei database regionali: è stato elaborato e proposto un file di "scambio" in cui sono riportati i campi obbligatori dell'applicativo web e sul quale sono state elaborate le tabelle di transcodifica. Con tale procedura, Piemonte, Veneto, Campania e Lazio hanno comunicato i propri dati che sono stati, in parte, elaborati.

Elaborazioni nazionali: l'estrazione del database è effettuata a cadenza semestrale e sui dati si effettuano controlli di congruità, che hanno permesso di identificare assenze o incongruenze in schede o campi obbligatori, con la successiva richiesta di integrazione/correzione da parte del centro clinico. Le elaborazioni sono riportate nel rapporto annuale (rapporto ISTISAN). Sito web: il sito web del RNAOC ([www. http://www.iss.it/rnoc](http://www.iss.it/rnoc)) viene costantemente aggiornato con le informazioni utili nella tematica del trattamento con rGH. Newsletter: il RNAOC invia una newsletter quadrimestrale a tutti gli utenti accreditati al registro, pubblicata anche sul sito web, che aggiorna sulle attività del RNAOC, la normativa, le novità scientifiche e gli appuntamenti nell'area tematica. Nel 2016 sono state diffuse 4 newsletter.

Rapporto annuale: come previsto dalla Nota 39, il RNAOC produce un rapporto annuale che raccoglie le attività del registro, pubblicato come volume dei Rapporti ISTISAN (in corso di

pubblicazione), che viene inviato all'AIFA e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità.

Attività di coordinamento: è stato elaborato un documento prodotto con le Società Scientifiche "I criteri regionali di accreditamento dei centri per la prescrizione di terapia a base di ormone della crescita a supporto delle commissioni regionali per il trattamento con ormone della crescita. Documento Congiunto" sul tema delle autorizzazioni al trattamento con rGH sottoposte alle Commissioni Regionali per il GH. Il documento è stato sottoposto al Tavolo per la Farmaceutica della Conferenza Stato-Regioni in modo da renderlo disponibile agli organi regionali competenti.

Sono allestite procedure di integrazione delle informazioni che prevedono campi e formati in grado di essere analizzati insieme ai dati dell'applicativo web.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori (Registro) 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 tasso di attacco (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.

Nasce intorno alla fine degli anni '90 grazie all'esperienza del Progetto MONICA-Monitoring Cardiovascular Diseases WHO- nelle aree Friuli, Brianza e Latina attraverso la realizzazione di procedure semplificate per la sorveglianza delle malattie cardiovascolari, atte a divenire strumenti agili di impiego corrente in sanità pubblica. Dette procedure semplificate sono state applicate come studio pilota in alcune aree (Caltanissetta, Modena, Napoli, Roma) producendo risultati apprezzabili; questa esperienza ha indicato l'esigenza di sistemi di standardizzazione e validazione che migliorino la comparabilità dei dati. Il sistema semplificato è nato dalla constatazione che i registri MONICA, seppur molto accurati, necessitavano di un sofisticato sistema di validazione degli eventi, eccessivamente dispendioso per una implementazione a livello nazionale. La metodologia oggi applicata è standardizzata e validata, in modo da permettere la valutazione dell'andamento temporale e del gradiente geografico degli eventi coronarici e cerebrovascolari. L'identificazione degli eventi si basa sull'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera; la validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno permette 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, "pesati" secondo coefficienti probabilistici derivati dalla concordanza delle cause di morte e di dimissione ospedaliera con le categorie diagnostiche MONICA e valutarne la letalità a 28 giorni. La procedura è descritta in dettaglio nel rapporto Palmieri L, et al Registro per gli eventi coronarici e cerebrovascolari. Manuale delle operazioni. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 2003. Rapporti ISTISAN 03/35.

Tale metodologia ha permesso anche di confrontare nuovi e vecchi criteri per la definizione di infarto del miocardio e accidente cerebrovascolare basati sui 'nuovi' criteri per la definizione epidemiologica della sindrome coronarica acuta, e dell'ictus ischemico ed emorragico basati su nuovi marcatori biochimici (CKMB, troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi coronarici e all'utilizzo di nuove tecnologie diagnostiche (risonanza magnetica e TAC).

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 con i dati raccolti attraverso l'Health Examination Survey (HES). Le HES si basano su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, particolarmente utili per fornire indicazione sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione vengono raccolti informazioni utili per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la necessità e l'accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale; il contributo dato al Registro consta nella valutazione degli eventi attraverso questionari standardizzati ed ECG letto con il codice Minnesota. 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, 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 segue la metodologia raccomandata dal progetto EUROCISS-Cardiovascular Indicators Surveillance Set supportato dalla DG SANCO nell'ambito dell'Health Monitoring Programme di cui l'Istituto Superiore di Sanità è stato coordinatore. Nell'ambito del Progetto EUROMED-A population-based AMI Register: assessing the feasibility for a pilot study to implement a surveillance system of acute myocardial infarction in mediterranean countries according to EUROCISS recommendations, coordinato dall'ISS, è stato sviluppato dal reparto di Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari del CNESPS un software, che permette inserendo i dati relativi alla popolazione in osservazione, le SDO, la mortalità di identificare il campione di eventi sospetti da validare, aggiornare il sistema con i valori predittivi positivi dei singoli codici di dimissione ospedaliera e di morte, calcolare gli eventi correnti e la letalità a 28 giorni. Tale software è scaricabile dal sito www.cuore.iss.it. Associato al software è disponibile un pacchetto formativo per gli operatori che si occupano del registro. Il software e il pacchetto formativo sono stati utilizzati per la realizzazione del registro di popolazione degli eventi cardiovascolari nell'area di Zagabria in Croazia.

Resoconto attività 2016

Sono proseguite le attività del Registro degli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari nella provincia di Latina in cui opera, già da lungo tempo, il Registro Tumori grazie all'accordo di collaborazione con la ASL di Latina. Questa attività consente di sfruttare in modo sinergico le diverse competenze ed esperienze del Reparto da una parte, e quelle del Registro Tumori dall'altra, per valutare l'occorrenza delle due principali malattie cronico-degenerative in un'area importante del Centro Italia. Il neo-registro utilizza il software sviluppato e messo a punto dal reparto, scaricabile dal sito del progetto CUORE (www.cuore.iss.it).

In particolare è stato installato il programma del registro per il merge tra mortalità e SDO, per l'identificazione degli eventi correnti coronarici e cerebrovascolari maggiori attraverso i codici ICD delle diagnosi di dimissione ospedaliera e delle cause di morte, per la selezione del campione di eventi da validare, per la stima dei Valori Predittivi Positivi dei codici ICD, per la raccolta e l'inserimento dei dati necessari alla validazione degli eventi provenienti dalle cartelle cliniche ospedaliere, per la validazione degli eventi attraverso l'applicazione dei criteri diagnostici MONICA o i nuovi criteri dell'European Society of Cardiology/American College of Cardiology Criteria, per l'applicazione di VPP dei codici stimati già stimati al database degli

eventi correnti identificati attraverso il merge, della stima degli indicatori Tasso di Attacco e Letalità.

In particolare, il giorno 11/03/2016 si è svolto a Lenola, in provincia di Latina, un convegno dal titolo 'PREVENZIONE E SORVEGLIANZA DELLE MALATTIE CRONICO DEGENERATIVE NELLA PROVINCIA DI LATINA' in cui è stata dedicata una presentazione a 'Il Registro degli eventi coronarici e cerebrovascolari' dove sono stata descritte le attività inerenti il registro di Latina.

Il giorno 15/12/2016 si è svolto a Latina una riunione operativa in cui sono stati valutati i dati disponibili di SDO e mortalità della provincia di Latina per l'anno 2013 (ultimo disponibile). È stato effettuato una prova di merge dei dati anche se non erano disponibili le cause di morte secondarie codificate secondo l'ICD. È stata inoltre valutata la necessità di recuperare i dati relativi alle 'SDO extra-regionali' (ricoveri extra territorio dei residenti nell'area di Latina). Si è verificata la necessità di completare la raccolta dei dati di base (mortalità e SDO) necessari al merge.

Sono proseguite le attività riguardanti il Progetto Europeo BRIDGE Health, Bridging information and data generation for evidence-based health policy and research (iniziato il 1 maggio 2015). Il Progetto ha l'obiettivo di costruire le basi per un Sistema comprensivo, integrato e sostenibile di Health Information. Il Reparto coordina il Working Package 8- Platform for population based registries. Attraverso la costituzione di un network di esperti 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. È stato elaborato un questionario ad hoc per la raccolta delle principali informazioni metodologiche ed operative relative ai registri di popolazione che è stato utilizzato per intervistare i responsabili dei registri di popolazione in diversi ambiti di patologia (Cardiovascolare, Tumori, Malattie Rare, Ipotiroidismo congenito, incidenti ed avvelenamenti), dispositivi e prodotti medici (protesi d'anca, omero, rotula, artroprotesi, trapianto d'organo e di tessuto), eventi (gemelli). Sempre nell'ambito del progetto BRIDGE Health il Reparto coordina l'Horizontal Activity HA5 'Data quality methods' con l'obiettivo di unificare e definire i principali metodi e suggerire raccomandazioni comuni per valutare la qualità dei dati e degli indicatori a livello europeo in modo da assicurare affidabilità e comparabilità delle informazioni di salute tra i paesi e le regioni. In particolare sono state condotte le attività di redazione e scrittura del Report del WP8 'Platform of population-based registries' e del report della HA5 'Quality methods' incentrati sulle esperienze dei registri di popolazione.

Il giorno 01/04/2016 è iniziato il progetto CCM-BRIDGE 'CREAZIONE E SVILUPPO DEL NETWORK ITALIANO A SUPPORTO DEL PROGETTO EUROPEO BRIDGE-HEALTH (BRIdging Information and Data Generation for Evidence-based Health Policy and Research) FINALIZZATO A DARE STRUTTURAZIONE E SOSTENIBILITA' ALLE ATTIVITA' EUROPEE NEL CAMPO DELLA "HEALTH INFORMATION" finanziato dal Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute e di cui il reparto è coordinatore, con l'obiettivo di potenziare le attività previste nell'ambito del progetto europeo BRIDGE Health. In particolare: assicurare la trasferibilità a livello nazionale, migliorare la qualità e l'utilizzo degli indicatori di frequenza di malattia e di performance dell'assistenza sanitaria con procedure comuni attraverso la standardizzazione dei metodi di raccolta e di elaborazione dei dati routinari per la costruzione di indicatori complessi, assicurare il miglioramento della qualità attraverso la validazione degli indicatori di salute, stabilire priorità e trattare problemi etici e legali dovuti alla raccolta e all'utilizzo di dati sanitari seguendo le raccomandazioni e gli sviluppi del progetto BRIDGE-Health e sviluppare un

sistema integrato e sostenibile di HI, come proposta di infrastruttura nazionale. Tra le attività del progetto si valuta la possibilità di integrare dati provenienti da studi di popolazione (coorti longitudinali, health examination survey, registri di popolazione) e dati sanitari con scopi principalmente amministrativi e dati sull'assistenza sanitaria raccolti routinariamente e sistematicamente dalle Regioni per il Sistema Sanitario Nazionale. Lo scopo è anche quello di valutare la fattibilità di sistemi di integrazione ed interconnessione di dati sulla salute provenienti da fonti di informazione diverse e la loro implementazione come supporto e integrazione ai registri di popolazione.

Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei 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 DPCM del 9 luglio 1999 (G.U. n. 170 del 22 luglio 1999), il suo coordinamento è affidato all'Istituto Superiore di Sanità, 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 ipotiroidei viene effettuata tramite schede informatizzate contenenti i risultati dei test di screening, l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita, l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio ed il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow-up ad un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 3 anni di vita. I 25 Centri di Screening attivi sul territorio sono responsabili della accurata compilazione delle schede e del loro invio all'Istituto Superiore di Sanità che provvede alla elaborazione dei dati ed 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 5900 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 hanno chiarito quali siano i fattori che negli ultimi 10-15 anni hanno contribuito all'incremento dell'incidenza della patologia in Italia come nel resto del mondo.

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, JAG1) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, DUOX2, DUOXA2), rilevate fino ad oggi in pazienti con IC, può spiegare soltanto un minimo numero di casi (inferiore al 10%). Pur ipotizzando una sottostima del reale contributo genetico alla eziologia della patologia, gli studi sui gemelli finora condotti, anche dal nostro gruppo, hanno confermato una bassa frequenza di concordanza alla nascita per la patologia. Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari e nonostante il numero sempre crescente di ipotiroidici congeniti diagnosticati mediante screening che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'IC continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Da qui l'esigenza di concentrare gli sforzi della ricerca non solo all'individuazione di nuovi geni coinvolti nell'eziologia dell'IC ma, soprattutto, alla identificazione dei fattori di rischio ambientali (modificabili) sui quali si possa agire per ridurre l'incidenza. Ulteriore obiettivo della ricerca sarà l'individuazione di categorie di neonati a maggior rischio sia di forme permanenti che transitorie di IC.

Il Registro ha anche 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. Il Registro collabora anche con la Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche e lo Screening Neonatale-SIMMESN e la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica-SIEDP per l'ottimizzazione del programma di screening neonatale per l'IC nel nostro Paese. Infine, il Registro contribuisce alla Statistica Ufficiale del Paese, quale lavoro statistico che è parte del Programma Statistico Nazionale in corso e del nuovo Programma Statistico Nazionale 2017-2019.

Resoconto attività 2016

Sono state condotte parallelamente attività di sorveglianza e attività di ricerca. Di seguito i dettagli.

Valutazione dell'efficienza e dell'efficacia dello screening neonatale per l'IC.

Le analisi realizzate in questo anno di attività hanno evidenziato un ulteriore miglioramento rispetto al passato dei tempi di intervento (diagnosi e presa in carico del bambino con IC) in tutte le Regioni. Tuttavia è stato confermato, anche per il 2016, il permanere di una certa disuguaglianza tra le Regioni del Nord, Centro e Sud Italia soprattutto per ciò che riguarda i tempi di istituzione della terapia sostitutiva nei neonati affetti. Poiché la tempestività dell'inizio della terapia costituisce un fattore cruciale per quello che sarà poi lo sviluppo neuropsichico del bambino con IC, la presenza di tali disuguaglianze all'interno del territorio nazionale meritano un approfondimento per comprendere quali siano, all'interno del percorso diagnostico-terapeutico per l'IC, le fasi che presentano le maggiori criticità e, di conseguenza, gli interventi da compiere per ridurre tali disuguaglianze. A tale riguardo sono stati identificati i più importanti indicatori di processo che, a partire dal prossimo anno, potranno essere analizzati per la valutazione dell'intero percorso diagnostico-terapeutico del programma screening per l'ipotiroidismo congenito in Italia: distanza nascita-prelievo, distanza prelievo-invio al centro di

screening, distanza arrivo al centro di screening-esecuzione del test di screening, distanza nascita-istituzione della terapia sostitutiva.

Sempre nel 2016 è stata attivata una collaborazione con la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica per la stesura del PDTA (percorso diagnostico terapeutico) dei pazienti affetti da IC.

Nell'ambito degli studi sui gemelli affetti da IC finalizzati alla individuazione dei fattori di rischio genetici per l'IC, è stata completata la genotipizzazione dei probandi e dei co-gemelli reclutati per lo studio su coppie e triplete discordanti allo screening (3°-5° giornata di vita) per la patologia. In particolare, mediante metodica NGS (*next generation sequencing*) e in collaborazione con l'Università di Milano è stata condotta l'analisi di un pannello degli 11 geni ad oggi conosciuti essere coinvolti nello sviluppo e nella funzione della ghiandola tiroidea. L'analisi preliminare ha evidenziato la presenza di varianti genetiche coerenti con il fenotipo osservato (*disgenesia tiroidea o difetti funzionali*) nel 50% delle coppie di gemelli discordanti allo screening ma risultate poi concordanti per la patologia al re-screening (2-4 settimane di vita). Tuttavia l'analisi genetica non è stata in grado di spiegare maggior parte delle coppie monozigotiche discordanti per la patologia allo screening e al re-screening. Quest'ultimo dato suggerisce la necessità di ulteriori studi e l'analisi di nuovi geni, al fine di spiegare completamente l'eziopatogenesi dell'ipotiroidismo congenito.

Infine, anche nel 2016 si è provveduto all'aggiornamento del sito web del Registro (www.iss/rnic).

Registro nazionale della legionellosi

Il Dipartimento di Malattie Infettive Parassitarie ed Immunomediate (MIPI), insieme al Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), coordina le attività del Registro Nazionale della Legionellosi, ove vengono raccolte tutte le schede di sorveglianza dei casi attribuiti ad infezioni da Legionella.

Funzione primaria del registro è di rilevare cluster epidemici, consentendo un tempestivo intervento sul campo al fine di individuare la sorgente di infezione ed impedire il verificarsi di ulteriori casi attraverso l'adozione di idonei sistemi di controllo e prevenzione.

I dati ottenuti dall'analisi di tali schede consentono inoltre di avere informazioni sull'andamento dei casi, sui fattori di rischio associati alla malattia e sulla distribuzione del microrganismo nell'ambiente.

Nell'ambito dell'attività del Registro Nazionale della Legionellosi, un aspetto curato dal Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Legionelle, presente nel dipartimento 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 identificare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati.

L'attività del Registro è stata pubblicata sul Notiziario dell'ISS.

Altre pubblicazioni hanno riguardato l'attività del laboratorio nazionale di riferimento.

Resoconto attività 2016

Il ceppo isolato in prevalenza, sia dall'ambiente che dall'uomo, continua ad essere nel 100% dei casi *Legionella pneumophila*. Su 22 ceppi clinici isolati e pervenuti al nostro laboratorio nel 2016 il 41 % è stato *Legionella pneumophila* sierogruppo 1 sequence type (ST) ST 1, 9% ST23, 9% 37, 9% ST 45, 9%46 e 9% ST 862 i restanti appartengono ad altri ST. La diagnosi sierologica, come documentato in letteratura, poche volte rivela una sieroconversione.

L'antigene urinario, si è rivelato il test maggiormente utilizzato nella diagnosi. Tuttavia negli ultimi anni ha presentato diversi problemi relativi soprattutto alla presenza di falsi positivi attribuiti alle proteine possibilmente presenti nel siero. Per tale motivo è stato fortemente raccomandato di bollire le urine prima di effettuare il test. Anche lo scorso anno come il precedente abbiamo inoltre effettuato confronti genomici, mediante AFLP ed SBT, di casi di legionellosi in cui ci sono stati inviati ceppi umani e i ceppi ambientali relativi alla possibile fonte di infezione. In totale sono stati effettuati sei confronti genomici, relativi a casi verificatisi in strutture turistico recettive, ospedali e comunità. Inoltre abbiamo effettuato analisi in 3 cluster epidemici di particolare interesse. Il primo quello riguardante Piacenza in cui si sono verificati 20 casi di legionellosi. Di questi casi abbiamo ricevuto complessivamente tredici ceppi clinici e quarantadue ceppi di origine ambientale isolati da una struttura ospedaliera, una piscina, un'abitazione e una struttura recettiva. La tipizzazione attraverso SBT ha rilevato la presenza di diversi ST e l'individuazione della possibile fonte di infezione dei casi, per questo motivo, rimane ancora da definire con certezza. Nel secondo cluster di tredici casi verificatosi a Cesena, attribuito probabilmente a torri di raffreddamento presenti in una struttura sanitaria, in un edificio pubblico e in un sito industriale, abbiamo ricevuto due 2 ceppi di origine umana tipizzati mediante SBT che però sono risultati diversi tra loro. Non abbiamo ancora ricevuto ceppi di origine ambientale per poter effettuare un confronto. Nel terzo cluster verificatosi a Parma sono stati notificati 42 casi. Purtroppo non è stato possibile isolare alcun ceppo dai ventidue campioni di origine umana, analizzati dal laboratorio di riferimento per la diagnosi clinica di legionellosi di Modena. Neppure i reperti autoptici relativi a due pazienti deceduti, analizzati presso il nostro laboratorio, hanno prodotto isolamento di *Legionella* ma attraverso la nested-SBT abbiamo ottenuto un profilo allelico non riconducibile ad alcun isolato ambientale.

Questi ultimi, isolati dal laboratorio Arpae di Bologna, da acqua di torri di raffreddamento di due edifici pubblici e da un sito industriale, pervenuti al nostro laboratorio, sono stati tipizzati mediante AFLP e SBT, rilevando lo stesso ST nei due uffici e uno diverso nel sito industriale. Ad oggi, la nested-SBT effettuata anche su altri DNA estratti da campioni clinici di alcuni pazienti non ha reso possibile alcuna associazione ad una fonte ambientale.

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'Istituto Superiore di Sanità per attuare la sorveglianza delle Encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) dell'uomo su tutto il territorio nazionale. Le TSE sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d'incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perché la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico ed immunostochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata

quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica (sporadici, genetici, iatrogeni e variante MCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica (*MCJ certa*, diagnosi confermata all'esame neuropatologico; *MCJ probabile*, diagnosi basata su segni clinici, tipico elettroencefalogramma e presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano; *MCJ possibile*, diagnosi basata su segni clinici, durata della malattia inferiore a 24 mesi, senza elettroencefalogramma tipico o presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano). Il network di sorveglianza per queste patologie per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche delle TSE in relazione alla Encefalopatia Spongiforme del Bovino (BSE) è attivo in tutti i paesi dell'Unione Europea, Svizzera, Australia e Canada. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la variante MCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la variante MCJ è stata individuata in altri paesi europei, compresa l'Italia (primo caso notificato al Registro nel 2001).

Il Registro della MCJ raccoglie tutti i pazienti sospetti di TSE dell'uomo: MCJ sporadica (sMCJ), MCJ iatrogena (iMCJ), variante MCJ (vMCJ) e TSE genetiche (MCJ genetica, gMCJ; sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, GSS; insonnia fatale familiare, IFF).

Le modalità con cui si effettua la sorveglianza in Italia sono passate dalla segnalazione su base volontaria dei casi sospetti del 1993 alle vigenti disposizioni per le quali le TSE umane sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2001, pubblicato sulla G.U. n° 8 del 10 gennaio 2002).

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante MCJ;
- stimare l'incidenza della MCJ e delle sindromi correlate;
- contribuire ad identificare cambiamenti nei modelli di propagazione per sviluppare l'impiego di azioni preventive appropriate e la messa in atto di idonee misure di controllo;
- raccogliere informazioni su eventuali fattori di rischio, inclusi quelli occupazionali;
- valutare i criteri diagnostici per la MCJ;
- valutare i test diagnostici per la MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test).

Il Registro della MCJ attua quindi il monitoraggio clinico-epidemiologico di queste patologie sul territorio nazionale, fornisce un qualificato supporto diagnostico (esami diagnostici effettuati nei nostri laboratori su materiale biologico inviato dai centri neurologici) e studia le forme familiari di queste patologie (indagine genetica effettuata su campioni ematici dei casi segnalati). La raccolta del materiale biologico dei casi segnalati permette inoltre di costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici.

Il Registro Nazionale della MCJ è continuamente impegnato nella revisione dei criteri classificativi nell'ambito dei progetti di sorveglianza dell'Unione Europea che si rende necessaria man mano che si acquisiscono nuove conoscenze eziopatogenetiche e nuove possibilità di diagnosi per queste patologie.

Il Registro Nazionale della MCJ è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ legge 18 giugno 2002, n.118 G.U. n.75 del 31-3-2003.

Resoconto attività 2016

Nel 2016 sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 244 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 244 segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi con sospetto clinico per un iniziale inquadramento diagnostico secondo i criteri di definizione di caso stabiliti dall'Unione Europea; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno inoltre aggiornato i casi segnalati in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate;
- la classifica clinica delle 244 nuove segnalazioni: MCJ sporadica certa in 6 casi, MCJ sporadica probabile in 97 casi, MCJ sporadica possibile in 35 casi, casi genetici in 24 casi, MCJ variante probabile 1 caso, altra diagnosi in 79 casi, 2 in attesa di informazioni per la classifica;
- sono stati visitati personalmente dal neurologo del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 17 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;
- 21 dei 244 casi segnalati erano pazienti di età inferiore a 50 anni: 1 caso MCJ variante probabile, 1 caso genetico, 3 casi MCJ probabile sporadica, 3 casi MCJ possibile sporadica e 13 casi con altra diagnosi clinica (11 in osservazione e 2 deceduti e sottoposti a riscontro autoptico) 1 dei 13 casi con altra diagnosi clinica è stato visitato dai neurologi del Registro;
- sono stati visionati i tracciati elettroencefalografici in 104 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 39 casi segnalati;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 26 casi sospetti di MCJ;
- si è proceduto all'inquadramento dei casi segnalati in base alla sintomatologia clinica, agli esami strumentali e di laboratorio secondo i criteri adottati in ambito europeo e quindi alla loro classificazione definitiva;
- si è provveduto all'aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del registro della MCJ dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://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/>);
- si è provveduto alla richiesta di dati di mortalità presso le Asl competenti per aggiornamento dei dati di mortalità;
- si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2016;
- si è provveduto all'aggiornamento della classifica dei 280 casi segnalati nel 2015 che risulta attualmente la seguente: MCJ certa in 42 casi, MCJ probabile in 80 casi, MCJ possibile in 21 casi, casi genetici in 30 casi, altra diagnosi in 107 casi;
- sono stati elaborati 9 pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per l'indennizzo previsto per i casi di variante MCJ dal D.M. del 12 marzo 2003, GU n. 75 31-3-2003;
- sono stati richiesti ed effettuati 105 esami diagnostici su liquor e 108 esami diagnostici su sangue dei casi segnalati al Registro con sospetto di MCJ;
- la collaborazione per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquido cefalo-rachidiano di pazienti con sospetta MCJ è continuata anche nel 2016;
- si è continuata la collaborazione con centri italiani ed europei per la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP nel liquor di pazienti con

sospetta MCJ con l'esecuzione del primo rjng trial coordinato dall'Univerità 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 di pazienti con sospetta MCJ. Sono stati eseguiti 13 brushing della mucosa olfattoria in pazienti selezionati e visitati dai neurologi del Registro;
- è stata avviata una indagine epidemiologica in collaborazione con le Asl di Brindisi, Taranto e Lecce nell'area salentina della Puglia e con la dottoressa Maria Puopolo del Dipartimento BNC in risposta ad un aumento del numero di casi segnalati in questa area;
- continua la collaborazione con l'ospedale Brotzu di Cagliari e la ASL di Cagliari in risposta ad un aumento del numero di casi segnalati in questa area;
- in collaborazione con l'Università di Verona è stata continuata l'attività di screening di prevalenza di carrier della mutazione E200K del gene della PrP tra i familiari di casi genetici nell'area di Domodossola. Per tale attività sono state effettuate 2 missioni a Domodossola da parte del personale del registro.

Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime

Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della legge 40/2004 (art. 11 e art. 15), denominato anche Centro Operativo Adempimenti Legge 40/2004 svolge diverse attività:

- 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, sulle normative specifiche 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 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 sorveglianza in atto;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva in collaborazione con le società scientifiche, le Regioni e gli Istituti universitari, IRCCS e le aziende ospedaliere;
- stila report ed invia i dati italiani 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 28/02/2016 la relazione annuale per il Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati; che permette al Ministro della Salute di relazionare al Parlamento entro il 30 giugno di ciascun anno;
- nell'ambito delle azioni di promozione della fertilità e prevenzione della infertilità organizza e realizza corsi di formazione ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche in collaborazione con le Regioni e Istituti universitari/IRCCS/aziende ospedaliere che offrono percorsi dedicati/integrati per la Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici; con l'obiettivo della formazione di sistemi di rete per l'assistenza globale al malato oncologico;
- nell'ambito delle attività di implementazione del sistema di raccolta dati, per avere maggiori elementi per valutare approfonditamente la dimensione del fenomeno PMA in tutte le sue applicazioni (omologhe ed eterologhe), la sua rilevanza, le eventuali problematiche correlate all'efficacia dei trattamenti e la loro sicurezza è stato avviato uno studio per implementare il sistema di sorveglianza attuale con una raccolta dati, basata sui singoli cicli di PMA, iniziando dalle tecniche maggiori: fecondazione in vitro con successivo trasferimento di embrione (FIVET) e iniezione intracitoplasmatica di un singolo spermatozoo (ICSI).

Resoconto attività 2016

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 2015.

La raccolta dati viene eseguita attraverso il sito web del Registro Nazionale, www.iss.it/rpma, tramite l'area riservata per i centri autorizzati e registrati.

Preparazione entro il 28 Febbraio della relazione al Ministro della Salute. Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2015.

Implementazione della scheda per la raccolta dati relativa all'importazione ed all'esportazione di gameti ed embrioni (D.M. del 10/10/2012 "Modalità per l'esportazione o l'importazione di tessuti, cellule e cellule riproduttive umani destinati ad applicazioni sull'uomo" G.U. del 18/10/2013).

Risposte ad interrogazioni parlamentari e a pareri tecnici.

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 35 convegni scientifici nazionali ed internazionali con relazioni sull'attività del Registro Nazionale della PMA e sulla salute riproduttiva;

Partecipazione attraverso l'invio di Lavori scientifici a convegni internazionali sulle tematiche riproduttive, in particolare alla Procreazione Medicalmente Assistita, alla criobiologia e alla messa a punto di sistemi di sorveglianza e di rete.

Attività di ricerca:

Aggiornamento del censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche. Identificazione delle attività di crioconservazione di gameti femminili (oociti) e di crioconservazione di tessuto ovarico.

Riunioni operative con i centri partecipanti al "Progetto istituzione biobanca del tessuto ovarico e cellule germinali per giovani donne affette da neoplasia o malattie croniche degenerative a rischio di insufficienza ovarica iatrogena".

Riunioni operative con i centri partecipanti al progetto "Implementazione della raccolta dati sui cicli singoli di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) al fine di migliorare l'efficacia del Sistema di Sorveglianza Nazionale/Registro Nazionale PMA".

Preparazione del software per la raccolta dei dati provenienti dai centri partecipanti al progetto "Implementazione della raccolta dati sui cicli singoli di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) al fine di migliorare l'efficacia del Sistema di Sorveglianza Nazionale/Registro Nazionale PMA".

Riunioni con il gruppo EIM (European IVF Monitoring Consortium) sulla crioconservazione degli ovociti per una pubblicazione scientifica nell'ambito della crioconservazione ovocitaria e del tessuto ovarico.

Registro nazionale gemelli

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG), attivo presso il CNESPS e gestito dal Reparto di Epidemiologia Genetica, è uno strumento di ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità, finanziato dal Ministero della Salute nel 2000. Attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, esso consente di stimare il ruolo che fattori ereditari ed ambientali svolgono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali, oppure, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

Il metodo gemellare si basa sull'acquisizione di informazioni gradualmente più approfondite e sull'utilizzo di metodi progressivamente più complessi.

Il confronto statistico tra le correlazioni o le concordanze rispetto a un determinato carattere tra coppie di gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) permette di verificare se l'aggregazione familiare è il risultato di esposizioni ambientali condivise o di un comune background genetico, consentendo quindi di stimarne "l'ereditabilità".

È possibile inoltre investigare l'origine della co-morbilità tra più patologie, e stabilire se e in quale misura tale co-morbilità abbia origine da fattori genetici oppure ambientali condivisi dalle patologie in studio. Per questo scopo, il confronto tra gemelli MZ e DZ si avvale della correlazione (cosiddetta cross-twin/cross-trait) tra una patologia osservata in uno dei due gemelli della coppia ed un'altra patologia nell'altro gemello della coppia; se tale correlazione è maggiore nei MZ rispetto ai DZ, ciò indica l'esistenza di una base genetica comune alle due

patologie (correlazione genetica), che ne può spiegare almeno in parte la co-occorrenza nell'individuo.

Il confronto poi delle modificazioni epigenetiche tra gemelli MZ discordanti per carattere (o patologia) costituisce la nuova frontiera della ricerca genetica, permettendo di individuare differenti profili di espressione genica all'interno della coppia, possibilmente responsabili delle differenze fenotipiche, e suggerendo il ruolo specifico della struttura, e non della sequenza, dei segmenti di DNA a confronto.

Altre applicazioni del metodo dei gemelli, più interessanti e promettenti in termini di sanità pubblica, sono quelle basate sulle interazioni di tipo geni-ambiente, in cui è possibile identificare esposizioni ambientali (es. stili di vita) in grado di modificare l'ereditabilità di una determinata caratteristica.

Il RNG arruola coppie di gemelli volontari ed è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

Il RNG viene costantemente aggiornato utilizzando varie fonti anagrafiche. Le coppie di gemelli vengono selezionate per la partecipazione a specifici progetti in base al loro anno di nascita o alla loro residenza e contattati direttamente dal RNG. Possono iscriversi al registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia MZ che DZ, dello stesso sesso o di sesso opposto. Una volta firmato il consenso, si autorizza il RNG a inserire in un archivio elettronico le informazioni richieste nel questionario e ad elaborarle per la ricerca scientifica. In questo modo gli iscritti (circa 27.000 a fine 2015) possono essere ricontattati per partecipare a nuovi studi. In caso di partecipazione a studi specifici, può essere richiesto di sottoporsi a visite mediche gratuite o a prelievi (di sangue o di saliva) per l'esame del Dna.

Potendo disporre del consenso individuale al trattamento dei dati i) auto riferiti, ii) rilevati direttamente in examination surveys e iii) provenienti da fonti sanitarie correnti, la popolazione gemellare afferente al RNG potrebbe costituire una "popolazione sentinella", osservatorio per la valutazione dei bisogni sociosanitari della popolazione generale.

La costituzione del RNG ha consentito la partecipazione al network dei registri europei dei gemelli (GenomeEUtwin), nucleo iniziale di un network globale in fieri (International Network of Twin Registries) finanziato dal NIH.

Il RNG ha stabilito una fitta rete di collaborazioni con clinici italiani che operano in vari settori della salute. Al percorso scientifico avviato con i colleghi neurologi dell'Università "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 il RNG mantiene con altri gruppi di ricerca dell'ISS, afferenti sia all'area dell'epidemiologia che della ricerca di base.

Il RNG dispone di una banca di materiale biologico che prevede la raccolta organizzata di campioni di sangue e/o di saliva e di informazioni sullo stato di salute e sugli stili di vita di gemelli donatori volontari. La costituzione della banca biologica è avvenuta nel rispetto delle raccomandazioni etiche contemplate a livello nazionale ed internazionale, nonché delle disposizioni legali previste dalla normativa italiana: *in primis*, il decreto legislativo 196/2003 e la recente "Autorizzazione al Trattamento dei Dati Genetici" emessa dall'Autorità Garante del Trattamento Dati Personali nel giugno 2011.

L'attività del RNG è contemplata nella scheda n. 4 del Regolamento ISS denominata "Attività di ricerca scientifica" e descritta in sintesi sia per le finalità, sia per i flussi informativi di acquisizione dati personali dalle Anagrafi italiane. Nel rispetto del principio di pertinenza e non eccedenza, il RNG adotta le misure tecniche per la definizione del/i campione/i di studio, per la messa in sicurezza degli archivi (artt. 31 e seguenti del d.lgs. 196/03 e art. 15 Codice Deontologico), e pubblicizza lo svolgimento degli studi sul proprio sito istituzionale:

www.iss.it/gemelli. L'acquisizione di dati sensibili (art. 4 c. d, d.lgs. 196/2003) avviene direttamente presso quei soggetti che effettivamente scelgono di entrare nello studio, dietro regolare procedura informativa (art. 13 d.lgs. 196/03) e sottoscrizione di un consenso informato redatto a norma di legge (artt. 20, 26, 107, 110 d.lgs 196/03).

Resoconto attività 2016

Determinanti del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale

Continua l'attività di ricerca sul benessere psicologico e sulla sua correlazione con specifici parametri biologici e outcome di salute. Si è concluso il reclutamento dei gemelli residenti nella provincia di Milano per lo studio sull'interazione tra fattori genetici ed eventi psico-sociali stressanti nell'insorgenza delle psicosi. Sono state finalizzate le analisi sul contributo della componente genetica ed ambientale nell'empatia misurata tramite la scala Empathy Quotient (EQ, Baron-Cohen).

Patologie immuno-mediate

È in corso uno studio in collaborazione con l'IRCCS Humanitas di Rozzano (MI) che si propone di studiare gli aspetti clinici e biologici dei gemelli affetti da psoriasi e artrite psoriasica e dei loro co-gemelli con o senza la malattia, allo scopo di identificare dei marcatori per la diagnosi precoce.

Neonatologia/Pediatria

Si è conclusa la fase di analisi dati per il progetto riguardante l'assunzione di acido folico come fattore di rischio per le gravidanze gemellari. I dati da questionario sono stati analizzati insieme ai dati genetici al fine di stimare l'interazione gene-ambiente nella probabilità di avere una gravidanza gemellare in seguito ad assunzione di acido folico in epoca pre-concezionale. È in preparazione un manoscritto che sarà inviato a una rivista internazionale.

Continua lo studio di follow-up a 36 mesi sulle malattie respiratorie di gemelli arruolati alla nascita (MUBICOS) con circa 360 coppie arruolate. Questo follow-up si svolge all'interno del progetto finanziato dalla Fondazione Chiesi Onlus. Per questo studio sono state determinate le zigosità tramite analisi del DNA per le coppie con DNA disponibile.

Invecchiamento

Nell'ambito dello studio AtheroTwin, sono stati analizzati i dati che riguardano la variabilità nel tempo delle componenti genetiche e ambientali (prima visita 2009 e follow up 2014) di alcuni segni di aterosclerosi rilevati alla visita.

È stata avviata una collaborazione con il Centro Cardiologico Monzino IRCCS di Milano per la realizzazione di 2 studi gemellari su alcuni marker di aterosclerosi. In particolare verranno valutati segni precoci di aterosclerosi a carico del cuore (sclerosi e stenosi della valvola aortica) e dei vasi. È stato messo a punto il protocollo dello studio e individuato il campione di gemelli da arruolare.

In collaborazione con i ricercatori del Dipartimento di Ambiente di questo Istituto, si è concluso uno studio sul ruolo del background genetico e delle influenze ambientali sui livelli ematici di alcuni metalli e sulla risposta allo stress ossidativo. I risultati sono stati pubblicati sulla rivista Free Radical Biology and Medicine.

Biobanking, Privacy ed Etica della ricerca

Nel 2016, è stata finalizzata l'analisi sui "determinanti" sociali e culturali dell'attitudine alla donazione di campioni per la ricerca ed i risultati sono stati pubblicati su rivista internazionale (Tocaceli V. et al 2016 Biopreservation and Biobanking).

Comunicazione

È in continuo aggiornamento il sito istituzionale del RNG per divulgare i nuovi studi. La pagina Facebook del RNG ha ottenuto circa 4.000 Like ed è costantemente seguita dai gemelli

che la vivono attivamente con commenti e domande. Nel 2016 abbiamo ricevuto circa 500 richieste di iscrizione da gemelli tramite questo canale. È stato aperto anche un profilo Instagram. Sono stati realizzati e pubblicati con gli strumenti online spot pubblicitari degli studi in corso. È stato organizzato un Twin Day a Milano coinvolgendo i gemelli lombardi. Il RNG ha partecipato alla notte Europea dei Ricercatori, il 30 settembre 2016.

Registro nazionale malattie rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l'art. 3 del DM 279/2001, è lo strumento principale di sorveglianza delle Malattie Rare (MR) su scala nazionale in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria e al miglioramento della governance della Rete nazionale, sia a livello nazionale sia a livello regionale.

L'RNMR è stato istituito all'ISS nel 2001 (in attuazione dell'art. 3 del DM 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'art. 5, comma 1, lettera b), del DL.vo 29 aprile 1998, n. 124").

L'RNMR è uno strumento scientifico-istituzionale con importanti potenzialità, in grado di fornire informazioni utili al miglioramento della governance della Rete del Registro sia a livello nazionale che regionale. La sua gestione ottimale, pertanto, può avere forti ricadute anche sulle capacità assistenziali dell'intero sistema.

Il Registro ha come obiettivo generale di effettuare la sorveglianza delle malattie rare e di supportare la programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti affetti da malattie rare (art. 3). Il Registro mira infatti a ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e la relativa distribuzione sul territorio nazionale), utili a definire le dimensioni del problema; si tratta, inoltre, di uno strumento utile per stimare il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei pazienti, per supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

L'attività dell'RNMR è iniziata nel 2001 e, per aumentare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, il CNMR, a partire dall'inizio del 2006, ha realizzato modalità più idonee di raccolta dati, incluso un nuovo software; uno strumento che può essere utilizzato sia dai singoli presidi/centri abilitati alla diagnosi e al trattamento dei pazienti affetti da malattie rare, sia dai Responsabili dei Centri di Coordinamento Regionale che si occupano del monitoraggio e del coordinamento delle attività relative al Registro e fanno da tramite tra il CNMR e i singoli presidi/centri.

Il software è stato sviluppato su piattaforma web, di semplice utilizzo, realizzato rispettando gli standard di sicurezza e di riservatezza per il trattamento dei dati sensibili.

Il CNMR mette a disposizione il software gratuitamente sia alle Regioni che non hanno ancora attivato un proprio Registro Regionale, sia a quelle che ne sono già in possesso.

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

Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato, all'interno dell'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007, un elenco di variabili obbligatorie (data set minimo) da inviare all'RNMR.

Il data set minimo prevede campi obbligatori sia per la parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia per la parte relativa alla patologia.

L'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31 marzo 2008 e di garantire il collegamento con l'RNMR.

Infine, il registro ha permesso la realizzazione e lo sviluppo di una rete di collaborazione per iniziative multidisciplinari che vede coinvolte le differenti realtà che operano nel campo delle malattie rare e che comprendono oltre alla comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari. In particolare sono state sviluppate collaborazioni con i registri dei difetti congeniti regionali e con le Associazioni di Pazienti e loro familiari.

Resoconto attività 2016

Durante questo periodo, sono state realizzate le seguenti attività:

1. Studio e aggiornamento tecnologico della struttura informatica del RNMR come supporto alle attività di ricerca in particolare supporto allo sviluppo dei registri di patologia specifica.
 2. Implementazione ed ottimizzazione del nuovo sistema di validazione e controllo dati al fine di migliorare la qualità del RNMR e dei registri regionali/interregionali.
 3. Implementazione del sistema di codifica ORPHANET nel sistema RNMR.
 4. Miglioramento del sistema di governance del sistema di sorveglianza delle MR.
 5. Partecipazione alle attività del Programma Statistico Nazionale (PSN) 2014-2016 come studio progettuale (STU). Queste attività prevedono l'integrazione dei dati del RNMR con due flussi informativi: Indagine su Decessi e Cause di morte (Titolare: ISTAT) e Dimessi dagli istituti di cura pubblici e privati (Titolare: Ministero della Salute). In particolare nel 2016, in collaborazione con il Servizio di Statistica, è stata messa a punto un'apposita metodologia di integrazione dati SDO e RNMR, applicata a tre patologie rare: Corea di Huntington, la Telangectasia emorragica ereditaria e la Sindrome di Prader-Willi.
 6. Partecipazione alle attività dell'Organismo Nazionale di Coordinamento e Monitoraggio per ERN nell'ambito del processo di identificazione dei centri di eccellenza a livello europeo secondo la direttiva Delegated Decision (2014/286/EU) per l'identificazione degli European Reference Networks (ERN); il RNMR è stato strumento richiesto dal Ministero della Salute per fornire l'endorsement ai centri.
 7. Analisi ed elaborazione statistica dei dati raccolti fino al 31 dicembre 2014 e stesura del Rapporto annuale (ISTISAN) sono di prossima pubblicazione.
 8. Preparazione di articoli specifici inerenti i dati del RNMR.
- Sono state realizzate molteplici attività di collaborazione con l'Associazione dei Pazienti Malattie Rare per il potenziamento delle attività del RNMR.

Ricerca per la Salute Globale

Il concetto di Salute Globale

Nel corso degli ultimi cinquant'anni la ricerca biomedica e il miglioramento delle condizioni di vita hanno prodotto uno straordinario miglioramento dell'aspettativa e della 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 e all'interno di singoli Paesi. Oggi, nei paesi meno sviluppati economicamente, almeno 20 milioni di persone 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 di salute derivano dall'impossibilità, per molti 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 e l'accesso limitato ai farmaci. La relazione finale della Commissione WHO sui determinanti sociali della salute evidenzia come molteplici altre cause siano 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 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, e, in conclusione, che le disparità in termini di salute sono direttamente correlate alle disuguaglianze in termini di sviluppo e al divario di povertà. Ma si tratta di una realtà che erroneamente si ritiene limitata ai Paesi con risorse limitate, ma che include disuguaglianze di accesso alle cure anche nei Paesi più ricchi e tra diverse regioni dei singoli Paesi: un fenomeno che non riguarda soltanto le cosiddette "malattie della povertà", ma tutte le malattie dell'uomo, poiché comuni sono gli aspetti strutturali, sociali e politici, i diritti negati, la discriminazione di genere, e le ragioni economiche alla base di queste disuguaglianze.

Anche i Sistemi Sanitari dei Paesi più economicamente sviluppati, attraversano un'importante crisi di sostenibilità finanziaria. Le cause sono diverse e includono: il cambiamento demografico con il positivo aumento dell'aspettativa di vita, tuttavia collegato con un aumento esponenziale della prevalenza delle malattie croniche e della polimorbilità. Il progresso scientifico della biomedicina e lo sviluppo tecnologico, che sta portando benefici impensabili fino a qualche tempo fa, ma anche ad un'esponenziale aumento dei costi; l'aumento della consapevolezza e delle giuste richieste di salute dei cittadini. Per evitare che questa crisi influisca negativamente sull'efficienza dei servizi, e colpisca in modo rilevante la parte più fragile della popolazione, in pratica le persone più povere e marginalizzate, la via è quella di lavorare sull'appropriatezza e su nuovi modelli di cura e intervento basati sull'evidenza, che mirino a coniugare innovazione ed eguaglianza distributiva, in grado di fornire cure adeguate, assistere le disabilità, e tutelare il benessere psicofisico di tutta la popolazione. Malgrado la convergenza sul concetto di salute come diritto, nel mondo sussistono e crescono intollerabili disuguaglianze di accesso alla salute e ai servizi sanitari, che si riflettono su morbilità e mortalità per malattie, in gran parte prevenibili e curabili. Nell'anno 2000, 189 Paesi hanno firmato la dichiarazione che identificava otto Obiettivi di Sviluppo del Millennio (MDG) da raggiungere entro il 2015. Tre di questi, erano 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. Parallelamente al crescere del fenomeno della globalizzazione, che accanto ad alcuni aspetti positivi ha anche fatto aumentare in modo esponenziale le diseguglianze, è progressivamente emerso il concetto di "Salute Globale", un'area intersettoriale di ricerca e azione, orientata al miglioramento della salute di tutta l'umanità, trascendendo e superando le prospettive, gli interessi e le possibilità delle singole nazioni.

Fin dalla sua istituzione nel 1934, quando fu fondato soprattutto per combattere la malaria, l'Istituto Superiore di Sanità (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. Alcune aree specifiche sono state nel tempo maggiormente sviluppate. 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.

È nota la capacità del modello di intervento applicato all'AIDS nel rimodellare le convenzionali conoscenze in materia di salute pubblica, pratiche di ricerca, atteggiamenti culturali e comportamenti sociali, dando origine ad un nuovo e rivoluzionario approccio alla salute e alla malattia e a nuove forme di advocacy e di attivismo da parte delle persone affette dalla malattia che per la prima volta hanno un ruolo cruciale nella scoperta e difesa di nuove modalità di trattamento e di prevenzione. In effetti, l'approccio multisettoriale alla salute che coinvolge – accanto ad esperti in sanità pubblica, personale sanitario e medici - politici, società civile, imprese private, uomini di legge - è nato proprio in risposta alla pandemia da AIDS. E' grazie all'esperienza dell'AIDS che oggi funzionari, politici, personale medico, attivisti, associazioni di pazienti, discutono assieme di formazione del personale sanitario e coinvolgimento delle comunità nell'erogazione di servizi sanitari di base; di disponibilità dei farmaci e accesso universale; di rafforzamento dei sistemi sanitari e di discriminanti sociali e stigma. La risposta globale all'AIDS costituisce quindi un modello per altre minacce sanitarie globali. L'ISS, con la sua specifica esperienza, può diventare in Italia il raccordo naturale fra le realtà attualmente impegnate nel Paese in tema di Salute 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. Va ricordato che l'impegno dell'ISS nel settore della salute internazionale ha riguardato, nel tempo, una notevole mole di programmi di intervento e di ricerca operativa 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, che l'ISS partecipa attivamente 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 la lotta alla tubercolosi e alla malaria, alle malattie infettive emergenti e alle 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 esempio 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.

Resoconto attività 2016

Nel corso del 2016 l'attività in tema di Salute Globale del Dipartimento del Farmaco si è concentrata sulle seguenti aree prevalenti:

A) rinforzo delle nostre partnership internazionali, soprattutto con le organizzazioni delle Nazioni Unite e le grandi Università che hanno programmi di Global Health. In particolare, il Dipartimento ha continuato ad ospitare la sede italiana dei Friends of Global Fund (<http://www.afmeurope.org/it/www>) con il quale ha organizzato un evento di altissimo livello scientifico ed istituzionale il 27 giugno 2016, con l'obiettivo di promuovere la partecipazione italiana al "replenishment" del Global Fund (www.theglobalfund.org). L'evento ha visto la partecipazione dei più alti livelli istituzionali del nostro Paese, inclusa la partecipazione attiva del Ministro della Salute Beatrice Lorenzin e del Presidente della Commissione Salute del

Senato Emilia Grazia De Biasi, e di esponenti internazionali come il Direttore Generale dell'OMS, Margaret Chan, e di Bill Gates, uno dei più importanti contributori del Global Fund. Tutte le presentazioni della giornata del 27 giugno sono disponibili al seguente link: <http://www.andreafiorelli.com/globalfundroma2016>)

B) la costruzione e/o il proseguimento di progetti nazionali e internazionali di ricerca su argomenti che riguardano la salute globale (in particolare i due progetti europei sul vaccino e la cura dell'infezione da HIV (EHVA: <http://www.ehv-a.eu>); i due progetti europei, uno che riguarda le malattie croniche (Fresher: <http://www.foresight-fresher.eu/en/>) l'altro mirato a rendere più sostenibili ed equi i sistemi sanitari europei. Infine, il lavoro preparatorio per la partecipazione dell'ISS alla futura Joint Action Europea sulle Diseguaglianze di Salute.

C) Il lavoro con l'Organizzazione Mondiale della Sanità, per l'aggiornamento delle Linee Guida globali per la prevenzione e la terapia dell'infezione da HIV: (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/en/>).

D) Un importante collaborazione con l'INMP (Istituto Nazionale per la Migrazione e la Povertà) nella stesura di linee-guida per l'assistenza sanitaria alle popolazioni migranti (<http://www.inmp.it/index.php/ita/Pubblicazioni/Libri/Rassegna-di-revisioni-sistematiche-linee-guida-e-documenti-di-indirizzo-sulla-salute-degli-immigrati-Scarica-il-documento>).

E) La continuazione di interventi di ricerca operativa in africa, in particolare in Etiopia (Progetto CASA (www.casaproject.info/) co-finanziato dall'Agenzia per la Cooperazione Internazionale) e in Malawi, con la produzione di importanti contributi di ricerca.

F) La produzione di numerosi contenuti scientifici di divulgazione scientifica - per la popolazione e i media - che hanno contribuito al nostro ruolo di "advocacy" per le sfide che riguardano la Salute Globale e le diseguaglianze di salute.

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, affiancare e integrare il "Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse" SIMID, nel 1985 l'attuale 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'European Centre for Disease Prevention and Control (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 2016

Nel corso del 2016 è proseguita l'attività di routine del SEIEVA, anche in termini di networking con le ASL, le Regioni e i referenti della sorveglianza. Ad oggi partecipano al SEIEVA 151 ASL cui afferisce circa il 78% 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.

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 2015 e il periodo 1985-2015, sono stati pubblicati sul sito web della sorveglianza SEIEVA (www.iss.it/seieva).

I dati dei casi di epatite acuta B e C relativi al 2015 sono stati estratti e trasmessi attraverso la piattaforma ECDC/Tessy per contribuire alla "enhanced surveillance for hepatitis B and C" gestita dall'European Centre for Disease Prevention and Control.

A partire da agosto del 2016, attraverso il sistema di sorveglianza SEIEVA, è stato rilevato un incremento del numero di casi di epatite A in Italia rispetto al trend che si era stabilizzato dopo l'ultima epidemia associata al consumo di frutti di bosco surgelati verificatesi tra gennaio 2013 e agosto 2014. Questo incremento ha messo in allerta il gruppo di lavoro che quindi si è attivato per monitorare e investigare la potenziale epidemia.

Per quanto riguarda progetti di ricerca e studi specifici sulle epatiti virali, nel corso del 2016, è proseguita l'attività di sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia, iniziata a seguito di un progetto CCM condotto in collaborazione con i dipartimenti MIPI e AMPP dell'ISS e con il Dipartimento di Sanità Pubblica-Microbiologia-Virologia dell'Università di Milano.

Nel 2016 sono state intensificate le attività relative alla "Sorveglianza epidemiologica e virologica delle epatiti virali acute", condotte in collaborazione con il dipartimento MIPI.

Una attività di ricerca conclusa nel 2016 è lo studio di casi di epatite B in soggetti vaccinati e di casi prevenibili da vaccinazione, ossia che si sono verificati in soggetti che avrebbero dovuto essere vaccinati o in base alla legge 165/91, o perché appartenenti a gruppi a rischio per i

quali la vaccinazione è fortemente consigliata ed offerta gratuitamente. Questa attività è stata condotta in collaborazione con il Dipartimento di Sanità Pubblica-Microbiologia-Virologia dell'Università di Milano.

A settembre si è tenuto a Stoccolma il “2nd ECDC Hepatitis E virus expert group meeting”, gruppo di esperti nel quale è rappresentato il coordinamento SEIEVA.

Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)

Il Sistema informativo dei servizi trasfusionali (SISTRA) è stato istituito con Decreto del Ministro della Salute del 21/12/2007 quale strumento strategico di supporto per il conseguimento degli obiettivi stabiliti dalla Legge 21 ottobre 2005, n. 219 ("*Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati*"): autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti, sicurezza trasfusionale, uniformi livelli essenziali di assistenza (LEA) e sviluppo della medicina trasfusionale.

Il progetto si articola in tre macro aree: 1) Attività e programmazione, 2) Compensazione emocomponenti e plasmaderivati, 3) Emovigilanza.

La macro area Attività e programmazione include l'anagrafica delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle Unità di Raccolta (UdR), e dal 2014, delle articolazioni organizzative pubbliche e associative. Accoglie informazioni sulla raccolta e utilizzo del sangue e dei suoi componenti (raccolta, produzione, lavorazione, trattamento, assegnazione, distribuzione e utilizzo degli emocomponenti omologhi e autologhi), sulla qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi, e sulla programmazione del fabbisogno di sangue e dei suoi componenti. La macro area Compensazione emocomponenti e plasmaderivati comprende il censimento e la gestione delle convenzioni tra regioni, una bacheca elettronica nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari, la gestione e il monitoraggio degli scambi interregionali di emocomponenti. La macro area Emovigilanza si articola nella sorveglianza epidemiologica dei donatori e reazioni indesiderate gravi alla donazione, negli effetti indesiderati gravi alla trasfusione, errori trasfusionali e incidenti gravi.

Il progetto di implementazione del sistema informativo SISTRA è stato affidato al Centro Nazionale Sangue (CNS), coordinatore della rete trasfusionale e dei flussi informativi (art. 12, comma 4, lettera i), Legge 219/2005) con la collaborazione del Gruppo di lavoro per lo sviluppo di SISTRA, definito dalla Consulta Tecnica permanente per il sistema trasfusionale, ora Comitato Tecnico Scientifico – Sezione attività trasfusionali.

SISTRA è sviluppato nel rispetto delle regole tecniche e delle politiche di sicurezza dei sistemi informativi del sistema pubblico di connettività, utilizza il linguaggio di *markup* aperto XML (*eXtensible Markup Language*) ed è predisposto per collegare soggetti pubblici e privati che conferiscono e condividono i dati relativi alle macro aree di attività individuate. Le informazioni sono codificate secondo lo standard UNI 10529, relativo allo scambio di informazioni tra le strutture del sistema trasfusionale, che permette l'identificazione univoca e la tracciabilità delle unità di sangue e emocomponenti. SISTRA accoglie le informazioni secondo un formato elettronico predefinito generabile dai sistemi informativi regionali o direttamente mediante accesso *on-line* e inserimento delle informazioni nel sistema.

SISTRA è uno strumento fondamentale per la *governance* del complesso sistema trasfusionale italiano. L'analisi delle informazioni sulle attività trasfusionali e sull'emovigilanza costituisce un requisito essenziale per il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue e emocomponenti e per mantenere costantemente alti i livelli di qualità e sicurezza della medicina trasfusionale.

Resoconto attività 2016

Nel 2016 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 2017 e hanno utilizzato le funzioni di SISTRA per la verifica degli scostamenti della produzione e del consumo reale rispetto a quanto programmato. La funzione monitorizza il grado di appropriatezza delle previsioni rispetto ai dati raccolti a consuntivo, con la finalità di promuovere il miglioramento continuo delle attività di programmazione. Nell'ambito dei compiti istituzionali del CNS, sono stati effettuati gli incontri propedeutici alla predisposizione del Programma nazionale per l'autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti per l'anno 2017.

Anche nel 2016, in SISTRA sono stati gestiti 3 programmi di VEQ, a cui hanno partecipato laboratori italiani e internazionali, per l'esecuzione dei test sierologici e molecolari di qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti, strategici per il sistema trasfusionale.

Sono state realizzate e rese disponibili in SISTRA le funzioni per la gestione dei flussi informativi relativi alle attività della rete delle Banche di sangue cordonale e per le funzioni di coordinamento affidate al CNS dal Decreto del 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale". La rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale è denominata "*Italian Cord Blood Network (ITCBN)*" ed è finalizzata alla creazione dei necessari collegamenti fra le banche esistenti sul territorio nazionale e tra queste e i *network* internazionali, proponendosi quali obiettivi la standardizzazione delle attività di raccolta, conservazione, distribuzione del sangue cordonale a fini di trapianto ematopoietico.

È stata realizzata una scheda informatica di raccolta dei dati di emovigilanza relativa alle CSE che per l'anno 2016 sarà sottoposta a beta test da parte di ST volontari.

Sono state realizzate ulteriori interazioni tra i dati di attività e quelli di emovigilanza e pubblicati report istituzionali relativi alla sorveglianza delle malattie trasmissibili con la trasfusione e all'emovigilanza.

È stata utilizzata da tutte le regioni la bacheca elettronica nazionale per le compensazioni in situazioni di urgenza ed emergenza e per la ricerca di unità di sangue o donatori con fenotipi rari. È stata realizzata e resa disponibile una sezione dedicata alle maxi emergenze. È stato fornito alle regioni il profilo di amministratore con la possibilità di gestire le utenze, il reset password e altre funzioni relative agli utenti SISTRA.

Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS in Italia e in Sudafrica

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta oltre 36 milioni di infettati nel mondo (UNAIDS Report on the global AIDS epidemics, 2014) 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, perché la risposta immune indotta era in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia. Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato le sperimentazioni cliniche di Fase I del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat per un approccio di tipo sia preventivo (nell'individuo sano) che terapeutico (nell'individuo sieropositivo). I trial clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in 4 centri clinici italiani allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), ed in 27 volontari HIV-1 positivi (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7.5, 15 o 30 µg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutanea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, alle settimane 0, 4, 8, 12, e 16 dello studio. I risultati ottenuti hanno indicato che il vaccino è innocuo ed immunogenico, in quanto capace di indurre sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. Sulla base dei risultati positivi ottenuti è stata completata con successo una sperimentazione clinica terapeutica di fase II, randomizzata e in aperto, (ISS T-002) su 168 soggetti HIV+ in trattamento 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'aumento del numero delle cellule TCD4+, il bersaglio del virus, e l'immunoricostruzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire (Ensoli B. et al., PLoS ONE 2010), nonché di ridurre il DNA provirale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti serbatoi virali (Ensoli F. et al. Retrovirology 2015). Un analogo studio clinico di fase II, questa volta randomizzato, in doppio cieco e controllato da placebo, è stato condotto in 200 pazienti HIV+ in trattamento HAART efficace in Sudafrica (ISS T-003). I risultati dello studio hanno confermato la sicurezza, l'immunogenicità e la capacità del vaccino di intensificare gli effetti dell'HAART in una popolazione, quella sudafricana, molto diversa da quella italiana per background genetico, fattori ambientali e sottotipo di virus circolante. Questo studio ha inoltre dimostrato che il vaccino Tat induce anticorpi capaci di riconoscere e neutralizzare Tat di sottotipi virali differenti (Ensoli B. et al. Retrovirology 2016).

Resoconto attività 2016

Nell'ambito dello studio di nuovi approcci vaccinali terapeutici basati sulla proteina Tat, nel luglio del 2016 è stato concluso lo studio osservazionale condotto in 8 centri clinici italiani per l'estensione del follow-up dei pazienti HIV+ in terapia HAART vaccinati con Tat arruolati nello studio ISS T-002, ed avente l'obiettivo di monitorare le risposte immuno-virologiche fino a 8 anni dopo la vaccinazione con Tat (ISS T-002 EF-UP). I risultati di questo studio confermano il

persistere a lungo termine di anticorpi specifici e dell'immunoricostruzione promossi dal vaccino Tat, nonché la riduzione del DNA provirale di HIV, che è risultato non rilevabile nel 34% dei pazienti in più di una determinazione e nel 46% di soggetti a cui è stata somministrata la dose di 30 µg. I risultati sono in corso di analisi. Nell'ambito del progetto finanziato dal Ministero degli Affari Esteri "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 Good Manufacturing Practices; e 3) conduzione di una sperimentazione clinica terapeutica di fase II con il vaccino Tat in siti sudafricani selezionati (studio ISS T-003). In particolare nel corso del 2016 è stato completato il follow-up dello studio osservazionale condotto per monitorare per ulteriori 18 mesi le risposte immuno-virologiche dei pazienti arruolati nel trial ISS T-003 (studio ISS T-003 EF-UP). I risultati di questo studio hanno evidenziato un aumento del numero di linfociti T CD4+ nei soggetti vaccinati, la persistenza a lungo termine di anticorpi specifici anti-Tat capaci di reagire contro diversi ceppi virali (Ensolì B. et al., *Retrovirology* 2016). Nel corso del 2016 è stata inoltre avviata la valutazione del profilo farmacocinetico e farmacogenetico di farmaci antiretrovirali nei partecipanti ai due studi ISS T-003 e ISS T-003 EF-UP, dato che la valutazione dei livelli plasmatici di ARV è l'unico mezzo affidabile ed obiettivo per identificare pazienti con concentrazioni adeguate, sub-terapeutiche o tossiche di farmaci, come anche ad identificare pazienti non aderenti. Questo studio permetterà inoltre di verificare i range terapeutici in soggetti infettati con altri sottotipi virali e diverso background genetico. Infatti le finestre terapeutiche degli ARV sono state stabilite sulla base di studi effettuati in paesi sviluppati su soggetti infettati con virus essenzialmente di sottotipo B, mentre ci sono dati limitati sull'effettivo raggiungimento dei range terapeutici e della loro validità in soggetti infettati con altri sottotipi virali e diverso background genetico. Nell'ambito del progetto "Vaccines for poverty-related diseases" promosso dall'European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) ad ottobre 2016 è stata sottomessa la LoI "cART intensification in adults, children and adolescents with the HIV-1 Tat therapeutic vaccine in South Africa: efficacy clinical trials and registration by the Medicines Control Council, and capacity building for clinical experimentation in the public sector" valutata idonea ad essere sottomessa come Full Proposal. Gli obiettivi del progetto consistono principalmente nella conduzione di due trial clinici, uno di efficacia registrativo in adulti HIV+ ed uno di sicurezza ed immunogenicità in adolescenti e bambini HIV+, volti a valutare la capacità del vaccino terapeutico Tat di intensificare gli effetti della terapia antiretrovirale mediante aumento del numero assoluto dei linfociti CD4, immunoricostruzione, riduzione dell'immunoattivazione e dei reservoir virali, nonché prevenzione di patologie opportunistiche (ad es. tubercolosi) e metaboliche (ad es. malattie cardiovascolari). A tale proposito è stato inoltre inviato al Medicines Control Council (MCC) del Sudafrica un documento di richiesta di parere preliminare sul disegno degli studi e sulla registrazione del vaccino Tat nell'adulto in Sudafrica.

Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)

L'esigenza dell'istituzione di registri degli impianti protesici, testimoniata anche a livello internazionale (Art. 108 del Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo ai

dispositivi medici e recante modifica della direttiva 2001/83/CE, del regolamento (CE) n. 178/2002 e del regolamento (CE) n. 1223/2009), emerge a fronte di richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing e alla valutazione costo-efficacia. In Italia si effettuano ogni anno più di 175.000 interventi di sostituzione protesica articolare.

Dal 2002 l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è stato coinvolto in progetti inerenti a questa tematica. In assenza di un Registro Nazionale delle artroprotesi e di iniziative di Enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato sollecitato dai rappresentanti regionali ad assumere la responsabilità del coordinamento di un'iniziativa nazionale, ritenendolo più idoneo di enti privati a ricoprire tale ruolo. Dal 2006 il Ministero della Salute (DG dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico) ha supportato il progetto Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP) attraverso una serie di accordi di collaborazione con l'ISS su protesi di anca, ginocchio e spalla, studi che hanno permesso di definire gli strumenti per implementare la raccolta dati e di testarli in differenti contesti regionali.

Il RIAP si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di registri regionali. Le attività sono condivise dal Comitato Scientifico che, sotto la direzione dell'ISS, comprende rappresentanti di ISS, Ministero della Salute, CUD, regioni coinvolte, registri regionali esistenti, Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, fabbricanti (Assobiomedica), pazienti (Apmar). Si riunisce mediamente 2 volte all'anno e viene aggiornato periodicamente.

Obiettivo del registro è effettuare valutazioni della performance dei dispositivi impiantati attraverso analisi di sopravvivenza e tracciare tempestivamente i pazienti a cui sia stato impiantato un dispositivo per il quale sia stato necessario avviare una procedura di richiamo. Tali obiettivi sono pienamente raggiungibili solo se la copertura sfiora il 100%. Per tale motivo il RIAP ha implementato procedure che comportano un minimo onere aggiuntivo per gli operatori sanitari preposti alla registrazione e permettono di identificare i dispositivi impiantati in modo preciso e puntuale. Altro elemento dirimente per un completo funzionamento del registro è, infatti, la corretta identificazione del dispositivo impiantato. Grazie al supporto di Assobiomedica, è stato possibile avvalersi della collaborazione dei fabbricanti per costruire il Dizionario RIAP-DM dei codici e delle descrizioni dei dispositivi medici impiantati, strumento indispensabile per la loro corretta identificazione, sviluppato anche come applicazione web (ORT-Medic) e disponibile come webservice. La realizzazione del Dizionario si inserisce come un'attività complementare a quella svolta dalla Banca nazionale dei Dispositivi medici del Ministero della Salute dove, in taluni casi, i dispositivi sono stati registrati come famiglia e non come singoli elementi. Attraverso un minuzioso controllo di qualità dei dati ricevuti e l'invio di un feedback ai fabbricanti, il Dizionario supporta il miglioramento della qualità delle informazioni presenti nella Banca dati ministeriale. La raccolta dati utilizza informazioni già raccolte dai flussi informativi correnti (SDO) integrate da un minimum data set di informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo. Il progetto ha coinvolto fino ad oggi 18 regioni italiane (Lombardia, PA di Bolzano, Emilia Romagna, Puglia - che già dispongono di un registro -, Valle d'Aosta, Piemonte, PA di Trento, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Marche, Lazio, Abruzzo, Molise, Campania, Basilicata, Calabria, Sicilia). Tuttavia, la partecipazione al progetto è ancora su base volontaria e, nel corso del tempo, alcune regioni si sono ritirate, anche in conseguenza di modifiche politiche e tecniche dell'organizzazione manageriale a livello locale e, quindi, delle strategie sanitarie. Attualmente partecipano 14 regioni (Lombardia, PA di Bolzano, Puglia, PA di Trento, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Marche, Lazio, Abruzzo, Molise, Campania, Basilicata, Calabria, Sicilia) e la Fondazione Lorenzo Spotorno di Pietra Ligure (SV), centro di eccellenza per la chirurgia protesica articolare. Dal 1/7/2013 è disponibile, per le regioni che non possiedano un proprio registro, un'applicazione web che permette l'inserimento dei dati aggiuntivi alla SDO e identifica il dispositivo attraverso

interrogazione del dizionario RIAP-DM (applicazione RaDaR, Raccolta Dati Ricoveri). Le regioni e province autonome sono responsabili del linkage tra le SDO e i dati aggiuntivi. I record linkati vengono inviati periodicamente all'ISS attraverso una trasmissione sicura (applicazione SOnAR, Sincronizzazione Online Automatica Ricoveri). Sono stati studiati in maniera approfondita gli aspetti relativi alla Privacy elaborando uno specifico consenso informato; il 21/6/2013 il progetto RIAP è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS. È importante sottolineare che, a seguito della partecipazione al progetto RIAP, la PA di Bolzano ha istituito il registro provinciale, la Regione Puglia e la regione Campania lo hanno reso obbligatorio rispettivamente con L.R. n.4 del 25 febbraio 2010 (Art. 40) e con Delibera Commissariale n.168 del 30/11/2016 che subordinano il pagamento del DRG alla registrazione dei dati. È evidente che la stabilità della raccolta dati verrà raggiunta solo nel momento in cui la partecipazione verrà resa obbligatoria. Risulterà pertanto cruciale per la funzionalità del Registro l'approvazione del DPCM attuativo della L221/2012 che all'art.12 comma 10 fa riferimento all'istituzione dei registri degli impianti protesici e la definizione dei relativi regolamenti attuativi.

Resoconto attività 2016

Attraverso una costante interazione con i fabbricanti e sulla base delle segnalazioni di dispositivi mancanti da parte dei chirurghi è continuato l'aggiornamento del Dizionario RIAP-DM che include ora circa 53.000 record da 72 fabbricanti. La qualità dei dati ricevuti è controllata con un apposito algoritmo che li confronta con le analoghe informazioni presenti nella Banca dati ministeriale dei dispositivi e invia ai fabbricanti una sintesi delle anomalie riscontrate. Il sito web del progetto è stato aggiornato. I tracciati record per l'anca e per il ginocchio sono stati ulteriormente perfezionati ed è stato finalizzato quello per la spalla.

Nell'ambito della collaborazione con l'International Consortium of Orthopaedic Registries è stata condivisa la tassonomia delle informazioni tecniche utili per la caratterizzazione del dispositivo medico impiantato. È stata avviata una collaborazione anche con il National Joint Registry (UK) e condivisa la loro tassonomia di descrizione delle protesi. Su richiesta del Ministero è stato avviato lo studio per l'aggiornamento della CND, categoria Protesi di anca. Sono state organizzate riunioni di coordinamento in alcune delle regioni partecipanti coinvolgendo i referenti informatici per l'integrazione del RIAP nei sistemi informativi locali e includendo un modulo formativo rivolto ai chirurghi. È stata arruolata la Regione Campania.

L'applicazione RaDaR è stata reingegnerizzata e potenziata includendo nuove funzionalità e il modulo per la raccolta dati sulla spalla. Il Comitato scientifico del progetto è stato aggiornato e si è riunito 2 volte. Il gruppo di lavoro RIAP ha partecipato in vari eventi congressuali nazionali e internazionali tra cui il 5° Congress of the International Society of Arthroplasty Registries, il 101° Congresso nazionale SIOT e la IX Conferenza Nazionale sui Dispositivi Medici. Il RIAP ha organizzato l'evento "Registro Italiano ArtroProtesi. Epidemiologia di qualità al servizio dell'ortopedico" con ospiti internazionali. È stato pubblicato il volume "Progetto Registro Italiano Artroprotesi. Controllo e qualità dei dati. Terzo Report".

Unico documento di riferimento nazionale sull'attività di chirurgia protesica articolare, descrive la metodologia e i protocolli adottati dal RIAP, le testimonianze delle regioni partecipanti e le analisi effettuate a livello nazionale su SDO e dati raccolti dal progetto. Sono stati predisposti articoli scientifici per riviste nazionali e internazionali e prodotti report specifici per ciascuna regione sulla qualità dei dati trasmessi. È stata finalizzata la stesura dell'accordo di collaborazione con l'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo (AIAC) al fine di rafforzare i seguenti registri: Registro Italiano Pacemaker e Registro Italiano Defibrillatori. È

stato fornito un contributo alla stesura finale del DPCM attuazione della legge 221 del 17/12/2012.

Trial clinici 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 (cART) contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione, e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il KS ed il CIN. In tale contesto è importante anche notare che con l'avvento delle cART è stata registrata nelle donne sieropositive una significativa riduzione della recidiva post-chirurgica di CIN (Heard et al, J AIDS 2005). Questi effetti delle cART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa dal trattamento anti-retrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che cART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV (Sgadari et al., Lancet Oncol 2003 and Expert Opin Pharmacother 2011; Monini et al., Nat Rev Cancer 2004). Gli studi effettuati presso il CNAIDS indicano che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali grazie alla loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini (Sgadari et al. Nature Medicine 2002 and Lancet Oncol 2003; Toschi et al. Int J Cancer 2011; Barillari et al., AIDS 2012 and Angiogenesis 2014). Sulla base di questi dati abbiamo condotto, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS classico (CKS) (Monini et al., AIDS 2009). L'analisi dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti ed induce un'elevata frequenza di risposta. 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 condotta una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del CKS avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia debulking, in collaborazione con l'Unità di Dermatologia dell'Ospedale Maggiore di Milano. 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 (CIN) in carcinoma cervicale invasivo (CC) rappresenta ancora un'importante causa di malattia e morte fra le donne. Il rischio di progressione di queste lesioni displastiche in CC è, inoltre, fortemente aumentato dall'infezione persistente della mucosa genitale da parte di papillomavirus umani (HPV) ad alto rischio oncogeno. Sulla base di questi risultati sono in corso studi in vitro, preclinici e clinici volti a valutare l'efficacia degli HIV-PI nella progressione e recidiva del CIN, propedeutici per l'organizzazione di una nuova sperimentazione proof-of-concept di fase II in Italia in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione o recidiva di CIN, in collaborazione con l'ospedale S. Orsola di Bologna e gli Spedali Civili di Brescia. I risultati di questi studi preclinici ed epidemiologici, finanziati dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma Straordinario di Ricerca Oncologica, indicano che il CIN rappresenta un ottimo modello per valutare l'attività antitumorale degli HIV-PI in uno studio di tipo proof-of-concept. Poiché gli HIV-PI appartengono ad una classe di farmaci che ha come bersaglio processi che contribuiscono alla progressione tumorale, potrebbero rappresentare una nuova opzione terapeutica di tipo "patogenetico" per i tumori che insorgono sia in pazienti con infezione da HIV che sieronegativi.

Resoconto attività 2016

Il Progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli HIV-PI nella terapia di tumori quali il CKS e il CIN. Per quanto riguarda il CKS, è stato completato lo studio clinico di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia convenzionale (vinblastina +/- bleomicina) seguita da una fase di mantenimento con Indinavir in monoterapia. Nel corso del 2016 è stata effettuata la valutazione dei risultati dello studio ed inviato il report finale alle autorità regolatorie competenti. I risultati di questo studio indicano che questo approccio terapeutico è sicuro ed efficace. Infatti, per quanto in età avanzata e affetti da patologie concomitanti, i pazienti hanno ben tollerato la terapia e sperimentato effetti benefici in termini di risposta clinica e di durata della risposta dopo la fase di terapia debulking, e un ulteriore miglioramento della risposta clinica e dei marcatori biologici di malattia durante la fase di mantenimento con il solo Indinavir e durante il follow-up post-terapia. Questi risultati suggeriscono che la chemioterapia convenzionale è necessaria per ridurre la massa tumorale del KS in fase avanzata, e per consentire all'Indinavir di esercitare le sue attività anti-angiogeniche, anti-invasive e anti-infiammatorie. Per quanto riguarda il programma CIN, i risultati ottenuti confermano che gli HIV-PI hanno una potente azione anti-tumorale ed anti-angiogenica anche in modelli sperimentali in vitro ed in vivo di CIN, suggerendo che questa classe di farmaci potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica per donne affette da CIN ad alto rischio di progressione tumorale sia infettate da HIV che sieronegative. In particolare, sono proseguiti gli studi per identificare i meccanismi molecolari alla base dell'effetto inibitorio esercitato dagli HIV-PI sull'espressione e sull'attività delle MMP in modelli di CIN e CC in vitro. Questi studi confermano che l'inibizione dell'attività e dell'espressione delle MMP sono mediati dal blocco delle vie di trasduzione del segnale (fosforilazione di AKT) attivate dall'epidermal growth factor, e di fattori di trascrizione (localizzazione nucleare di Fos) (Bacigalupo et al., *Oncology Letters* 2016). Inoltre, in collaborazione con l'Università di Torino (Dr. Giraud), è in corso la valutazione di questi risultati in un modello di topo transgenico (topi K14-HPV16/E2) che ben ricapitola la progressione del CIN in carcinoma invasivo. I risultati preliminari indicano che gli HIV-PI sono in grado di prevenire sviluppo, crescita e progressione di lesioni CIN. Nell'ambito

del bando 2016 per la Ricerca Finalizzata il progetto dal titolo “Preclinical and clinical studies on the anti-angiogenic and anti-tumor effects of antiretroviral drugs in preventing and blocking cervical cancer”, è stato inviato al Ministero della Salute. In collaborazione con l’Ospedale Sacco, Milano, (Prof. Rizzardini) è stata anche avviata la valutazione degli effetti di cART contenenti HIV-PI (PI-ART) in una coorte di donne HIV+ /HPV+ arruolate nello studio osservazionale prospettico VALHIDATE coordinato dall’Osp. Sacco. I dati preliminari indicano che terapie contenenti PI prevengono la progressione di lesioni CIN rispetto a terapie basate su inibitori della trascrittasi inversa o in donne non trattate.

Un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione del problema delle demenze

Dal 2000 presso il CNESPS si è costituito un gruppo di lavoro sul progetto CRONOS attivato dal Ministero della Sanità in collaborazione con l’Istituto Superiore di Sanità nel momento in cui tre farmaci (donepezil, rivastigmina, galantamina), venivano concessi a carico del SSN per il trattamento della malattia di Alzheimer nella forma lieve e moderata. Il processo registrativo e di rimborso dei farmaci è stato, quindi, integrato con uno studio osservazionale multicentrico per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico. Obiettivo del progetto CRONOS è stato quello di: migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione effettivamente trattata, valutare la appropriatezza del trattamento, migliorare la definizione dei profili di tollerabilità, riprodurre/valutare i risultati ottenuti negli RCT relativamente ai gruppi di trattati. Il progetto è stato poi inserito in una serie di altre attività, relative alla malattia di Alzheimer. Particolarmente rilevante è l’attività di informazione/comunicazione rivolta ai medici, ai pazienti e ai loro familiari, ai media e ai cittadini che accompagna tutto lo svolgimento del progetto CRONOS. Nell’ambito di questa attività il gruppo di lavoro dell’Istituto Superiore di Sanità ha fornito, e continua a fornire, tutta la consulenza tecnica necessaria per la realizzazione degli strumenti di comunicazione previsti: sondaggi conoscitivi, newsletter, sito internet.

Inoltre nei successivi 17 anni sono state condotte una serie di attività, finanziate dal CCM, sulla rilevazione dei servizi dedicata alle demenze in Italia, che si sono concretizzate nell’ultimo anno con la costruzione di un sito specifico denominato “Osservatorio demenze” sul portale dell’ISS dedicato a queste tematiche.

È stata condotta una survey dei Servizi per le Demenze: identificati oltre 2000 servizi per le demenze in tutta Italia (CDCD – ex UVA, Centri Diurni, Strutture residenziali), censiti con schede standard con indicatori di struttura, processo ed esito (80 referenti regionali coinvolti). Mappa online dei servizi per le demenze: per la prima volta realizzata una mappa dinamica, disponibile online sul sito Osservatorio Demenze, per consultare, con una ricerca per Regione e Province, indirizzi e informazioni per l’accesso a circa 2521 servizi per le demenze censiti. Sito «Osservatorio Demenze» www.iss.it/demenze: sito tematico dell’ISS interamente dedicato alla tematica, rivolto ai cittadini e agli operatori di sanità pubblica.

Resoconto attività 2016

Il gruppo di lavoro del CNESPS ha partecipato alla prima JA sul tema delle demenza (ALCOVE) coordinando il WP su l’epidemiologia e sta partecipando alla seconda JA sullo stesso tema (DEM 2- ACTonDementia) coordinando il WP 5 sulla gestione delle crisi e

partecipando al WP4 sulla diagnosi e sul supporto post-diagnostico. Le finalità generali di queste due JA sono di definire le policy europee per governare al meglio un fenomeno di così rilevante impatto socio-sanitario. Infine il gruppo di lavoro sta partecipando al monitoraggio e all'implementazione nelle regioni italiane del Piano Nazionale Demenze. Implementazione della "Mappa dinamica dei servizi sanitari e socio-sanitari dedicati alle demenze" e del portale specifico denominato "Osservatorio demenze";-Individuazione ed elaborazione di indicatori di struttura, processo ed esito dei servizi dedicati alle demenze. Dal 2000 ad oggi sono stati organizzati 12 edizioni di uno specifico corso dedicato alle demenze per gli operatori di sanità pubblica dei servizi e dieci edizioni di un convegno nazionale sullo stesso tema.

Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia

Il Progetto BPAC (Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiocirurgie Italiane) 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, ed un sistema di raccolta dati costruito ad hoc ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono 1) descrivere la mortalità osservata ed attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; 2) confrontare diversi modelli di risk-adjustment.

Il "Progetto BPAC" dall'anno 2005 ha proseguito ufficialmente la sua attività nel programma "Mattoni del 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*, 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 ed 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 9000 interventi di BPAC isolato registrati.

Sono state raccolte e centralizzate le SDO delle 5 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. I risultati finali dello studio sono stati pubblicati sul Giornale Italiano di Cardiologia (vol 12, suppl.1, 2011; vol 12(6), 2011).

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 nel 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 ed 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 OBSERVANT). È stato approvato l'aggiornamento dello studio, con una nuova raccolta dati relativa alle protesi TAVI di nuova generazione (OBSERVANT-II). L'attività di valutazione osservazionale degli esiti si è ulteriormente espansa ad altri trattamenti con l'avvio di uno studio di valutazione comparativa di efficacia tra chiusura endovascolare o chirurgica del forame ovale pervio (PFO) vs terapia medica antiaggregante in pazienti con diagnosi stroke criptogenetico. È in programma anche la realizzazione di uno studio sul trattamento di chiusura percutanea dell'Auricola sinistra nella prevenzione del rischio cardioembolico in pazienti con fibrillazione atriale.

Resoconto attività 2016

Studio OBSERVANT: è stato aggiornato il FU dei pazienti a 4 e 5 anni dalla procedura cardiaca (TAVI o AVR). Sono stati completati alcuni lavori scientifici sull'argomento (N 6 articoli pubblicati su riviste scientifiche internazionali e N 3 articoli in revisione) e proposti ulteriori lavori sull'argomento.

Sono state implementate alcune 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.

Sta proseguendo lo studio OPTION (studio sul trattamento del Forame Ovale Pervio) con l'arruolamento attivo di altre neurocardiologie Italiane e raccolta di dati ad hoc in pazienti sottoposti a chiusura endovascolare o chirurgica del PFO. Al momento sono attive 23 Stroke Unit.

È stata avviato lo studio OBSERVANT II con l'arruolamento dei centri di emodinamica nazionali per la registrazione delle protesi TAVI di nuova generazione. Il nuovo studio è stato presentato al congresso della Società di Cardiologia Invasiva e il protocollo dello studio è in fase di pubblicazione. Al momento sono attivi 25 centri e sono stati raccolti dati per oltre 250 interventi TAVI.

Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

La valutazione della qualità in ambito sanitario è un'attività centrale nelle politiche di gestione, controllo e di investimento della Sanità Pubblica. La stessa, infatti, oltre a garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria ne promuove la trasparenza e il buon andamento.

La valutazione della qualità nel settore dei trapianti ha quale finalità specifica quella di promuovere lo sviluppo di una cultura di qualità nel trapianto di organi, coinvolgendo direttamente i centri operativi ed i professionisti del settore, attraverso una raccolta e una diffusione degli esiti ottenuti, in modo tale da costituire uno strumento di trasparenza per i cittadini e di stimolo per le strutture affinché si impegnino a migliorare.

La valutazione degli esiti avviata nel 2002 è un'attività costante del Centro nazionale trapianti e consta sia di una Valutazione e comparazione dei risultati *clinici* e sia della diffusione e pubblicazione dei dati.

Con riferimento alla valutazione e comparazione dei risultati clinici il centro nazionale trapianti tramite Sistema informativo trapianti raccoglie ed elabora i dati provenienti dai centri

secondo metodologie statistiche e di comparazione consolidate. il sistema informativo che consente dette analisi è stato ideato e costruito in modo tale da rendere accessibile agli operatori della rete, nella sezione dedicata alla reportistica, i dati riguardanti centro trapianti sia come singoli sia in comparazione ai centri della propria regione di appartenenza nonché delle altre regioni. l'accessibilità anche tramite web alla valutazione dei dati consente non solo ai singoli centri di misurarsi con gli altri centri ma anche alle istituzioni di monitorare, in tempo reale, la qualità del servizio erogato.

Le pagine web dedicate alla qualità sono rese inoltre accessibili anche per i cittadini e per i pazienti.

Resoconto attività 2016

Nel corso del 2016 sono stati valutati gli esiti, riferiti al periodo 2000-2014, del trapianto di cuore, fegato e rene, con riferimento al periodo 2001-2012 gli esiti del trapianto di intestino e con riferimento al periodo 2000-2010 gli esiti del trapianto di polmone. In particolare sono stati presentati i seguenti dati:

- il confronto dei risultati dell'attività di trapianto svolta in Italia con i dati internazionali, e quello con i risultati ottenuti a livello nazionale negli anni precedenti, nonché la valutazione del reinserimento in una normale attività sociale dei trapiantati (quest'ultima valutazione è disponibile per cuore, rene e fegato);
- la descrizione dell'attività dei centri;
- la valutazione dei risultati in termini di sopravvivenza dell'organo e del paziente;
- la descrizione dei risultati di ciascun centro a parità di rischio, riassunti in una tabella "normalizzata" (disponibile per tutti gli organi ad eccezione dell'intestino a causa della ridotta numerosità).

In generale, come negli altri anni, i dati confermano l'elevata qualità degli interventi e l'efficienza di tutti i centri. Tutti i dati sono pubblicati sul sito <http://www.trapianti.salute.gov.it>

Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita

Il Piano nazionale di eliminazione del morbillo, della rosolia e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015, è stato approvato come Intesa Stato-Regioni il 23 marzo 2011, in accordo con gli obiettivi della Regione Europea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di raggiungere l'eliminazione del morbillo e della rosolia e la riduzione dell'incidenza dei casi di rosolia congenita a < 1 caso per 100.000 nati vivi. Gli obiettivi specifici del PNEMoRc sono quelli di:

- 1) Raggiungere e mantenere una copertura vaccinale $\geq 95\%$ per la 1° dose di MPR, entro i 24 mesi di vita, a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e $>90\%$ in tutti i distretti;
- 2) Raggiungere una copertura vaccinale $\geq 95\%$ per la seconda dose di MPR entro il compimento del 12° anno a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e $>90\%$ in tutti i distretti;
- 3) Mettere in atto iniziative vaccinali supplementari rivolte alle popolazioni suscettibili sopra i 2 anni;
- 4) Ridurre la percentuale di donne in età fertile, suscettibili alla rosolia, a meno del 5%;

5) Migliorare la sorveglianza epidemiologica del morbillo, della rosolia, della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita e degli eventi avversi al vaccino;

6) Migliorare l'indagine epidemiologica dei casi di morbillo, incluso la gestione dei focolai epidemici;

7) Garantire la diffusione del nuovo Piano e migliorare la disponibilità di informazioni scientifiche relative al morbillo e rosolia da diffondere agli operatori sanitari e alla popolazione.

La verifica del raggiungimento dell'eliminazione del morbillo e della rosolia viene effettuata sulla base dei seguenti indicatori e obiettivi, fissati dall'OMS, misurati annualmente e comunicati all'OMS attraverso lo Status Report annuale.:

- Coperture vaccinali per vaccino MPR: $\geq 95\%$ per entrambe le dosi di vaccino
- Incidenza: < 1 caso/milione di abitanti (esclusi i casi importati)
- Tempestività delle notifiche (% di report ricevuti nei tempi previsti): $\geq 80\%$
- Completezza delle notifiche (% di report mensili ricevuti a livello nazionale): $\geq 80\%$
- Tasso di indagini di laboratorio (% di casi sospetti per i quali è stato svolto l'accertamento di laboratorio, in un laboratorio di riferimento qualificato): $\geq 80\%$
- Tasso di casi scartati: almeno 2 casi scartati/100.000 abitanti
- Rappresentatività dei casi scartati notificati: $\geq 80\%$
- Identificazione virale (% di catene di trasmissione con informazioni sul genotipo): $\geq 80\%$
- Identificazione dell'origine dell'infezione (% di casi per cui è stata identificata l'origine dell'infezione): $\geq 80\%$
- Tempestività dell'indagine epidemiologica (% di casi per cui l'indagine epidemiologica è iniziata entro 48 ore dalla notifica): $\geq 80\%$

Resoconto attività 2016

Nel corso del 2016 è continuata la sorveglianza integrata del morbillo e della rosolia e quella della rosolia in gravidanza e rosolia congenita (RC). Per entrambe le sorveglianze è stata svolta un'attività di controllo della qualità e completezza dei dati e di interazione con i referenti regionali e locali. Inoltre, sono stati introdotti alcuni miglioramenti alla piattaforma web della sorveglianza integrata morbillo e rosolia, con nuove funzionalità che riguardano, ad esempio l'obbligatorietà di alcuni campi e la classificazione automatica dei casi. Un algoritmo per la classifica automatica dei casi è attualmente in fase di perfezionamento.

I dati relativi al morbillo e alla rosolia sono stati inviati mensilmente al sistema europeo di sorveglianza "Tessy" e pubblicati mensilmente nel rapporto "Morbillo e Rosolia News" (11 numeri nel 2016). I dati relativi a rosolia in gravidanza e rosolia congenita sono stati pubblicati nel bollettino semestrale "Rosolia in Gravidanza e Congenita News" (due numeri pubblicati nell'anno 2016).

Nel 2016 sono stati segnalati 844 casi di morbillo in 18 Regioni e P.A.. L'80% circa dei casi è stato segnalato da sei Regioni. La Calabria ha riportato il tasso d'incidenza più elevato (6,1 casi/100.000 abitanti). Il 48% dei casi si è verificato in soggetti di sesso maschile. L'età mediana dei casi è stata pari a 19 anni (range: 12 giorni – 68 anni). Il 26,9% dei casi (n=227) aveva meno di cinque anni di età (incidenza 8,82 casi/ 100.000). Di questi, 62 erano bambini al di sotto dell'anno di età. L'89,9% dei casi era non-vaccinato, il 6,7% aveva effettuato una sola dose, l'1,7% aveva ricevuto due dosi e l'1,7% non ricorda il numero di dosi. Il 41,0% dei casi (N=346) ha riportato almeno una complicanza. Il 46,3% dei casi è stato ricoverato. Nello stesso periodo sono stati segnalati 36 casi di rosolia, tre casi confermati autoctoni di rosolia in gravidanza e un caso importato di sindrome da rosolia congenita.

I dati di sorveglianza sono stati utilizzati per la compilazione dello "Status Report" annuale richiesto dall'OMS e per la misurazione degli indicatori previsti per la verifica

dell'eliminazione. Nel 2016, l'85,3% delle Regioni ha inviato i report mensili relativi al morbillo e alla rosolia nei tempi previsti. L'85,3% dei casi di morbillo e il 69,2 dei casi di rosolia sono stati confermati in laboratorio, ma solo il 16,3% e il 13,5%, rispettivamente, dei casi di morbillo e rosolia sono stati confermati in un laboratorio accreditato dall'OMS. Il tasso di casi scartati è stato pari a 0,1/100.000 abitanti per il morbillo e 0,04/100.000 per la rosolia. Nessuna Regione ha riportato un tasso di casi scartati di almeno 2 /100.000 abitanti. L'origine dell'infezione è stata identificata nel 95,8% dei casi di morbillo e nel 83,3% dei casi di rosolia. Il 44,3% dei 115 focolai di morbillo ha informazioni sul genotipo (non sono stati riportati focolai di rosolia). Non è stato possibile misurare la tempestività delle indagini.

Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

Motivazione Istituzionale.

Gli interferenti endocrini (IE: si veda l'area dedicata del sito dell'ISS <http://www.iss.it/inte>) sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, alcuni metalli pesanti) o di sintesi (ad esempio antiparassitari, contaminanti di origine antropica), accomunate dalla capacità di interferire con il sistema endocrino dei vertebrati, compreso l'essere umano. La potenziale esposizione umana è notevole, considerando la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, e la diffusa presenza nelle filiere agroalimentari (da diversi gruppi di pesticidi ad alcuni plasticizzanti usati nei materiali a contatto con alimenti). Come indicato dalla WHO nel 2012, i possibili effetti sulla salute, suffragati da studi sperimentali e da un numero crescente di dati epidemiologici, sono molteplici: dalla fertilità allo sviluppo neurocomportamentale e puberale, all'aumentato rischio di patologie croniche (tiroide, diabete) e di alcuni tipi di tumori (mammella, testicolo, ecc.).

Gli IE sono un settore di punta per l'avanzamento della valutazione del rischio tossicologico: infatti, il progetto speciale risponde alle richieste da parte delle autorità europee (EFSA, ECHA, DG SANTE) ed internazionali (OECD). In particolare, a livello EFSA è determinante affrontare questioni aperte per la valutazione del rischio, anche con un approccio "One Health" che integri gli aspetti ambiente-popolazioni animali salute; a livello Europeo in generale occorre elaborare criteri condivisi per l'identificazione di IE nonché sviluppare possibili alternative agli IE tuttora utilizzati, ad es., in prodotti di consumo; a livello OECD occorre individuare nuovi test e nuovi obiettivi per le strategie di saggio. Il progetto trova una ulteriore motivazione istituzionale nelle raccomandazioni del documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBB-SV) "Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini" disponibile dal 2010 su <http://www.iss.it/inte>. Il documento propone una piattaforma progettuale integrata sulla valutazione e gestione dei rischi per gli ecosistemi, le filiere agroalimentari e la salute umana da IE, applicabile come modello anche ad altri contaminanti emergenti.

La valutazione dei rischi per la salute associati all'esposizione a IE è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, che vedono da sempre in prima linea l'ISS (<http://www.iss.it/inte/>), con l'obiettivo di un'azione coordinata nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca ed analisi del rischio.

Obiettivi.

Sulla base delle indicazioni del Gruppo di Lavoro del CNBB-SV, che ha visto il contributo determinante dei ricercatori dell'ISS, il principale obiettivo del Progetto Speciale è quello di promuovere la formazione di una rete nazionale che possa produrre competenze e validi dati

scientifici per la valutazione del rischio tossicologico, nonché -soprattutto- di favorire il trasferimento di metodologie, approcci e risultati dalla ricerca all'analisi (valutazione/gestione/comunicazione) del rischio. In questo ambito il progetto speciale ha sviluppato una serie di collaborazioni nazionali (IRCCS, mondo universitario) e internazionali intorno ad un gruppo di obiettivi specifici:

- Nuovi approcci e nuove tecnologie per la valutazione di IE.
- Il monitoraggio biologico e la valutazione della esposizione reale nelle popolazioni umane ed animali.
- La possibile associazione fra IE e patologie umane.
- Last but not least, il contributo ad un consenso internazionale sulla identificazione e valutazione degli IE.

Resoconto attività 2016

Nel 2016, l'attività sui 4 obiettivi specifici si è svolta come segue:

- Nuovi approcci: si è chiuso il progetto LIFE EDESIA (www.iss.it/life coordinato da ISS, con l'IRCCS Mario Negri e l'Un. Federico II di Napoli) per la identificazione di sostanze sostitutive di IE presenti in prodotti di consumo (bisfenoli, ftalati, parabeni) mediante una strategia integrata in silico-in vitro (risultati in corso di pubblicazione). Contestualmente, è iniziato il progetto H2020 Eu-ToxRisk, www.eu-toxrisk.eu, di cui l'ISS è partner, con l'obiettivo di sviluppare strategie di valutazione delle sostanze chimiche, fra cui gli IE, basate sulla comprensione dei meccanismi. L'attività sperimentale ha visto studi in vivo e in vitro sugli effetti di miscele di IE su cellule del sistema digestivo umano (Stecca et al. Toxicol in vitro 2016) e sulla interazione fra IE e sostanze bioattive negli alimenti (Dragone et al Food Chem Toxicol 2016; Rachid et al, Toxicol Ind Health 2016)

- Monitoraggio biologico e valutazione dell'esposizione: come follow-up del progetto PREVIENI (<http://www.iss.it/prvn>), uno studio sui PBDE nelle bambine prepuberi -in collaborazione con l'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù (RM) - ha mostrato un'esposizione maggiore che in altri studi europei, particolarmente nelle bambine con telarca precoce (Deodati et al, Horm Res Pediatr 2016). Uno studio collaborativo in una zona della Campania ad elevata pressione ambientale ha inoltre mostrato che la qualità del seme maschile è un indicatore precoce della presenza di concentrazioni attive di IE ed altri contaminanti (Bergamo et al, Reprod Toxicol 2016). Una specifica attenzione all'esposizione alimentare ha portato sia alla identificazione di aspetti critici e lacune conoscitive (Mantovani, Horm Res Pediatr 2016) sia al primo Total Diet Study italiano sull'arsenico, un elemento tossico potenziale IE (Cubadda et al, Food Chem Toxicol 2016)

- IE e patologie croniche: il risultato più significativo è stata una rassegna sistematica promossa dall'US NIH sulle correlazioni fra IE e sindrome metabolica e sui diversi meccanismi mediante cui specifici IE possono aumentare il rischio di manifestazioni della sindrome quali diabete, obesità, steatosi non alcolica (Heindel et al, Reprod Toxicol. 2016). È inoltre proseguito il lavoro di meta-analisi -in collaborazione con l'INT CRO di Aviano - sugli IE come fattori di rischio per il cancro, con particolare attenzione alle esposizione nell'età evolutiva (Del Pup et al, Oncology Reports, 2016)

- Contributo ad un consenso internazionale: i contributi più importanti sono stati la partecipazione al workshop europeo sui criteri condivisi per la identificazione di IE (Solecki et al, Arch. Toxicol 2016) ed all'incontro "Health risk prevention in EU areas characterized by High Environmental Pressure" (EU Parliament, 6/12/2016). Inoltre, le attività dell'ISS, per il loro carattere di "prima linea", sono state riprese dal EU Parliament Magazine nel numero del 13 giugno 2016.