



**Istituto Superiore di Sanità**

**RELAZIONE  
AL BILANCIO DI PREVISIONE 2017**



# INDICE

Prefazione.....	1
Politica della ricerca nell'Istituto Superiore di Sanità .....	1
Attività di controllo, prevenzione, consulenza .....	6
Attività di formazione .....	10
Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica .....	18
Attività internazionali.....	20
<b>PROGETTI SPECIALI .....</b>	<b>25</b>
Accordo di collaborazione Italia-USA .....	27
Malattie rare .....	27
Oncoproteomica .....	28
Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS .....	30
Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale.....	31
Attività internazionali.....	32
Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all'infrastruttura europea per la ricerca clinica (European Clinical Research Infrastructures Network – ECRIN) .....	34
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I .....	35
Banca di campioni biologici .....	37
Banche dati Sostanze e Archivio preparati pericolosi .....	39
BBMRI.it e la partecipazione nazionale alla infrastruttura BBMRI-ERIC .....	42
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia.....	45
Controllo dei dispositivi medici .....	46
Coordinamento della rete di epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei Paesi dell'area del Mediterraneo (Sud Europa, Balcani, Medio Oriente e Nord Africa): la rete EPISOUTH .....	46
EU Joint Action: HES .....	48
Attività programmata 2017.....	50
Il nodo nazionale di European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS) e la rete italiana IATRIS.....	50
Il sistema di sorveglianza PASSI.....	53
Il volo di Pegaso.....	55
Incidenti in ambienti di civile abitazione.....	55
Attività programmata 2017.....	56
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali .....	57
Lotta al doping sportivo.....	64
OKKIO alla salute.....	65
Osservatorio nazionale per il Monitoraggio della iodoprofilassi in Italia .....	67
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga .....	69
Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici (DM) dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie.....	70
Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER).....	71
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta .....	72
Progetto EUROCARE .....	73
Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV&AIDS.....	75

Programma di monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in selezionate popolazioni in Italia.....	76
Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS .....	78
Programmi di prevenzione dell'infezione da HIV .....	79
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita .....	80
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori .....	82
Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC) .....	84
Registro nazionale della MCJ e sindromi correlate .....	86
Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime .....	87
Registro nazionale gemelli .....	89
Registro nazionale malattie rare .....	92
Ricerca per la Salute Globale .....	93
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA .....	96
Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA) .....	98
Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS .....	99
Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP) .....	101
Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, <i>knock-out</i> e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario .....	103
<i>Trial</i> clinici di fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir .....	105
Un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione del problema delle demenze .....	107
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia .....	109
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti .....	110
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita.....	111
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini.....	113



## **Prefazione**

L'emanazione del nuovo Regolamento di Organizzazione e di Funzionamento (ROF) dell'ISS, pubblicato sulla G.U. n.88 del 15 aprile 2016, ha dato un nuovo assetto all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e conseguentemente anche alle sue attività.

Pertanto, poiché l'intera struttura dell'ISS si trova attualmente in una fase di completa riorganizzazione, la presente relazione di accompagnamento al Bilancio Preventivo 2017 non illustra, come di consueto, la programmazione delle attività di ricerca, controllo, consulenza e formazione suddivise per Dipartimenti, Centri e Servizi ma fornisce soltanto una panoramica sulle attività coordinate dall'ISS a livello nazionale e internazionale ("Progetti Speciali"), con una sintesi programmatica per il 2017.

## Politica della ricerca nell'Istituto Superiore di Sanità

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 ed è tra i destinatari istituzionali dei finanziamenti del Ministero della Salute.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **Attività di controllo, prevenzione, consulenza**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Attività di formazione

### Accreditamento dell'Istituto come Provider del progetto ECM

Le attività dell'anno 2015 sono state caratterizzate dalle seguenti linee d'azione e relative attività.

Le attività di formazione accreditate secondo le procedure ECM per l'anno 2015 sono state descritte nella specifica Relazione Annuale qui di seguito riassunta.

Gli eventi ECM (corsi e convegni) dichiarati nel piano formativo 2015 sono stati 31, dei quali ne sono stati effettivamente svolti 24. 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 68 eventi, di cui 2 corsi FAD iniziati nel 2014 e terminati nel 2015.

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:	62	Discenti:	2348
Formazione a Distanza:	3	Docenti:	196
Formazione sul Campo:	0	Relatori:	11
Formazione Blended:	1	Tutor:	0
<b>Totale Eventi:</b>	<b>66</b>	<b>Totale Partecipanti:</b>	<b>2555</b>

Con il supporto di gestione in qualità dell'URE - Unità Coordinamento Eventi Formativi, nell'anno 2015 i Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato e svolto 140 eventi formativi e divulgativi, con o senza crediti ECM, per un totale di 18.237 partecipanti, così suddivisi:

Eventi	Numero partecipanti	Formatori reclutati	
<b>Corsi Residenziali:</b>	71	Docenti:	810
<b>Convegni:</b>	61	Relatori:	838
<b>Corsi FAD*:</b>	7	Esperti FAD:	48
<b>Corsi Blended:</b>	1	Docenti/Esperti:	13

\* di questi FAD, 4 corsi iniziati nel 2015 si concluderanno nel 2016.

A seguito della visita di audit condotta dalla DNV GL in data 23 novembre 2015, l'ISS - Ufficio Relazioni Esterne ha ottenuto il rinnovo della certificazione del Sistema Gestione Qualità a

norma ISO 9001:2008, per una durata di 3 anni. Si segnala l'entrata in vigore della nuova norma ISO 9001:2015, la cui applicazione al Sistema è prevista entro il triennio.

## **Attività di formazione in collaborazione con altre istituzioni ed enti**

### *Ministero della salute*

Nell'ambito dell'accordo di collaborazione tra il Ministero della salute (Direzione Generale del Personale, Organizzazione e Bilancio) e l'Istituto (Ufficio Relazioni Esterne) avente per oggetto la progettazione e realizzazione di una serie di interventi formativi da realizzare nell'ambito della tematica di salute pubblica individuati tenuto conto, sia del piano generale di formazione del triennio 2014-2016, è stata condotta una specifica rilevazione dei fabbisogni formativi includendo tutti i dirigenti di II fascia operanti in sede Ministero e nelle strutture periferiche.

Sono stati pubblicati gli atti del convegno con i risultati del Progetto CCM "Progettazione di azioni formative istituzionali dell'Istituto Superiore di Sanità costruite in risposta al fabbisogno formativo delle Regioni e delle Province Autonome generato dall'applicazione dei piani regionali di prevenzione".

Il documento è stato inviato, oltre che al committente Ministero della salute, a tutti i referenti regionali del progetto e ai partecipanti del convegno conclusivo tenutosi nel marzo 2014.

Si ricorda che al progetto CCM, approvato nel 2011, hanno aderito 12 Regioni e 1a Provincia Autonoma.

Il documento finale delinea in dettaglio le seguenti tematiche:

Strategie organizzative per erogare percorsi di formazione dell'ISS trasferibili alle strutture sanitarie territoriali per il tramite delle Regioni e valutabili negli effetti sulla base di indicatori sviluppati di concerto con le Regioni;

Strategie organizzative per promuovere la sostenibilità del confronto tra Regioni e ISS in ambito di formazione continua in sanità pubblica del personale dei servizi di prevenzione a livello territoriale e regionale

Due percorsi formativi attinenti alle attività di prevenzione delle strutture sanitarie dal titolo:

Corso di formazione manageriale per l'esercizio delle funzioni di Direzione di Struttura Complessa del Dipartimento di Prevenzione/Sanità Pubblica in adempimento del DPR 484/97 orientato alla prevenzione

Percorso formativo orientato a valorizzare il ruolo di prevenzione tra i dipendenti del Dipartimento di Prevenzione.

Il Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria) ha attivato nel 2013 un contratto di servizio con l'ISS per una collaborazione all'interno del progetto EU SHIPSAN ACT, una *Joint-Action* della Commissione Europea dove il Ministero ha in carico il Work Package 3 sulla valutazione del progetto, comprese le azioni formative.

L'EU SHIPSAN ACT ha per focus il controllo della diffusione di rischi biologici, chimici e radioattivi veicolati dalle navi nella regione europea e vi partecipano 23 paesi membri.

Nel contratto di servizio è stato identificato un valutatore esterno di rinomata esperienza internazionale e un valutatore tra il personale esperto dell'URE.

Tra le attività valutate nel corso del 2015 sono stati ricompresi i corsi di formazione per le autorità portuali e per il personale di bordo per l'attuazione delle procedure individuate nell'apposito Manuale "European Manual for Hygiene Standards and Communicable Diseases Surveillance on Passenger Ships". In preparazione il corso nazionale italiano che è programmato per il 2016.

Nel 2015 l'associazione di famigliari dei pazienti di Disturbi del Comportamento Alimentare (Consulta Noi) ha richiesto di attivare una collaborazione con questo Istituto con l'organizzazione di un convegno nel 2016.

Il convegno potrebbe fare seguito all'evento "Lo stato dell'arte e le prospettive nella gestione dei Disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) a un anno dalla Conferenza nazionale di consenso" tenuto nell'anno 2014.

Lo scopo è di continuare a valutare le ricadute a livello regionale e aziendale delle raccomandazioni emerse dalla conferenza tenutasi a Roma il 24 e 25 ottobre 2012.

Come è noto tra le raccomandazioni sono comprese proposte di formazione che potrebbero essere organizzate dall'ISS a livello nazionale per le figure professionali impiegate nei Centri DCA.

Queste azioni formative potrebbero essere concretizzate con l'attivazione di un percorso Master in convenzione con una Università italiana.

#### *Regione Piemonte*

Nel 2015 si è conclusa la IV e ultima edizione del "Corso di formazione manageriale per l'esercizio delle funzioni di direzione di Struttura Complessa" organizzato (con determinata della Regione Piemonte del 19 giugno 2013) da ASL di Vercelli in collaborazione con il Centro di Eccellenza Interdipartimentale di Servizi per il Management Sanitario (CEIMS) dell'Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro" e con l'ISS.

Il progetto formativo ha avuto come obiettivo l'accrescimento e la qualificazione della professionalità sul piano manageriale e gestionale, degli operatori del servizio sanitario ai quali sono affidate, o potranno esserlo, responsabilità di direzione e coordinamento di strutture complesse.

Nel corso delle 4 edizioni sono stati licenziati 120 partecipanti. Il personale ISS (URE) ha contribuito con un proprio Responsabile scientifico, due coordinatori di modulo, facilitatori specializzati nel metodo *Problem-Based Learning*, tutor per le tesi e un valutatore per la commissione d'esame finale.

#### *Regione Toscana*

Il 24 aprile 2015 si è tenuto in Istituto il convegno finale del progetto CCM affidato alla Regione Toscana e attuato dalla Fondazione Labos "La vigilanza delle malattie croniche, la prevenzione delle complicanze e la gestione dei pazienti con dolore cronico nelle modalità organizzative della Casa della Salute (costruzione di un sistema informativo)".

L'URE è stato inserito come unità operativa nel progetto. Il responsabile scientifico dell'URE ha svolto le funzioni di membro del Comitato scientifico del progetto contribuendo particolare sugli aspetti di formazione degli operatori.

Nel 2015 è stato attivato un corso di formazione a distanza sull'informatizzazione del CdS (a cura del Gruppo FAD dell'URE). Sia il corso che il Convegno sono stati accreditati ECM a cura dell'ISS.

#### *Università La Sapienza*

È proseguita la collaborazione con l'Università di Roma "La Sapienza" (Facoltà di Medicina e Psicologia) per la gestione delle attività di tirocinio e stage.

I percorsi di ospitalità presso l'ISS offrono la possibilità ai neolaureati di intraprendere un percorso di crescita professionale di durata variabile in base al tipo di laurea posseduta nella gestione degli aspetti sia organizzativi (es. coordinamento dei processi) che economici (efficienza e ottimizzazione) delle pratiche socio sanitarie, sia nel contesto nazionale che in quello internazionale.

Nel corso del 2015 è stato organizzato il "VI 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 visto la presenza di oltre cento partecipanti. E' stato organizzato con l'attiva collaborazione dei dottorandi del triennio e si è incentrato sul tema dei determinanti di salute, ponendo in rilievo nuovi percorsi di Salute Pubblica.

Sono state presentate le nuove linee di ricerca dei dottorandi in ingresso del 2014/2015, i partecipanti del dottorato del secondo anno hanno presentato poster e risposto a domande del pubblico, diviso in gruppi, sullo stato di avanzamento dei rispettivi studi; mentre i dottorandi del III anno, in prossimità della conclusione dei rispettivi percorsi formativi, hanno presentato lo stato di avanzamento delle rispettive linee di ricerca nelle due aree: microbiologico-chimica e di salute pubblica.

#### *Università della Tuscia*

Nel corso del 2015 la collaborazione con l'Università della Tuscia (Dipartimento di scienze e tecnologie per l'Agricoltura, le Foreste, la Natura e l'Energia, DAFNE) si è svolta nell'ambito della formazione di dottorandi presso l'ISS e delle attività del Collegio dei Docenti del corso di dottorato di ricerca in Scienze delle produzioni animali e vegetali.

#### *Università del Molise*

Nel corso del primo semestre 2015 la collaborazione con l'Università del Molise (Dipartimento di scienze e tecnologie per l'Agricoltura, le Foreste, la Natura e l'Energia, DAFNE) si è svolta nell'ambito della formazione di dottorandi presso l'ISS e delle attività del Collegio dei Docenti del corso di dottorato di ricerca in biotecnologie alimentari.

#### *Università di Yaoundé, Camerun*

Nel corso del 2015 la collaborazione con l'Università di Yaoundé (Centro di Biotecnologie) si è svolta nell'ambito della supervisione di studenti di master.

## **Formazione a distanza**

Già nel 2014 si è dato inizio a una serie di incontri con i diversi gruppi di formatori dell'Istituto con lo scopo di presentare le modalità di produzione di eventi formativi in FAD (Formazione a Distanza), al fine di 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. E, al contempo, permettere di conseguire gli obiettivi dei piani sanitari aziendali e regionali confluenti nel PSN.

Si è proposto di utilizzare eventi formativi già realizzati in forma residenziale erogandoli in FAD e prevedendo anche il coinvolgimento dei cittadini su alcune tematiche.

Dal 2015 sono quindi state attivate collaborazioni con diversi dipartimenti e centri dell'Istituto per la progettazione ed erogazione di eventi in modalità FAD e in particolare con: Dipartimento di BCN, Dipartimento di SPVSA, Dipartimento di MIPI, Dipartimento Farmaco, Centro Nazionale Sangue, Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della salute e Centro Malattie Rare.

I corsi erogati hanno previsto il rilascio di crediti ECM. I corsi realizzati nel 2015, in base a livello di interazione, sono stati suddivisi in 3 categorie: Bassa, Media e alta interazione. A seguire il prospetto.

<b>Corsi a bassa interazione</b>	<b>Caratteristiche</b>
Tools for the diagnosis and the crisis management of animal botulism due to a bioterrorism attack Anno 2015	Non accreditato ECM; 16 ore di fruizione Sperimentazione avvenuta in Serbia: 13 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 6.301 iscritti
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 8.6257 iscritti
Valutatori nazionali del Sistema Trasfusionale: evento di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze 10 - 30 settembre 2015	9 crediti ECM - Tempo di fruizione: 9 h 143 iscritti
Evoluzione prospettica dei sistemi informativi e informatici a supporto delle case della salute 15 aprile - 15 dicembre 2015	16 crediti ECM - Tempo di fruizione: 16 h 38 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 2.210 iscritti ad oggi

**Tools for the diagnosis and the crisis management of animal botulism due to a bioterrorism attack**

<b>Corsi a media interazione con presenza di tutor/facilitatore</b>	<b>Caratteristiche</b>
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 870 partecipanti
Utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l'ormone della crescita al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita 16/11/2014 - 20/10/2015	24 crediti ECM - Tempo di fruizione: 16 h 63 partecipanti

Il corso è stato realizzato ed erogato ai partecipanti di una attività sperimentale avvenuta in Serbia nel contesto di un progetto di collaborazione dell'Unità Affari Internazionali dell'URE. Il corso, non accreditato ECM, ha previsto 16 ore di fruizione, è stato erogato nel corso del 2015 e ha avuto 13 iscritti.

*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'ISS in collaborazione con il Centro per la cura dei DCA di Todi, ASL Umbria 1, 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. con un periodo di erogazione dal 7 maggio 2015 al 28 gennaio 2016 con 6.301 iscritti.

*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'ISS, è stato realizzato con il supporto finanziario del Ministero della salute - CCM nell'ambito del progetto "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 con 8.6257 iscritti.

*Valutatori nazionali del Sistema Trasfusionale: evento di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze*

Il corso FAD "Valutatori nazionali del Sistema Trasfusionale: evento di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze)", organizzato dal Centro Nazionale Sangue e dall'Ufficio Relazioni Esterne dell'ISS, è stato realizzato all'interno dell'Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome del 16 dicembre 2010, che ha sancito in via definitiva, ai sensi dell'art. 19 comma 1, della Legge 219/2005, i "Requisiti specifici per l'esercizio della attività sanitarie presso le strutture trasfusionali e le unità di raccolta associative" avviando, di fatto, i percorsi di autorizzazione e accreditamento delle attività trasfusionali sull'intero territorio nazionale.

Il corso è stato riservato ai Valutatori del Sistema Trasfusionale Italiano inseriti nell'elenco nazionale di cui al Decreto del Direttore del Centro Nazionale Sangue Prot. 1909/CNS/2014 del 15/10/2014, con 143 iscritti, accreditato per 9 crediti ECM, erogato dal 10 al 30 settembre 2015 con un tempo di fruizione di 9 h..

*Evoluzione prospettica dei sistemi informativi e informatici a supporto delle case della salute*

L'URE è stato inserito come unità operativa nel progetto a finanziamento CCM – Ministero della salute dal titolo: "La vigilanza delle malattie croniche, la prevenzione delle complicanze e la gestione dei pazienti con dolore cronico nelle modalità organizzative della Casa della Salute (costruzione di un sistema informativo)". Il responsabile scientifico dell'URE è membro del Comitato scientifico del progetto e contribuisce in particolare sugli aspetti di formazione degli operatori. Nel corso del 2015 al termine della fase progettuale in data 24 Aprile 2015 è stato sviluppato un evento di formazione a distanza. Il corso è stato frequentato da 38 iscritti nel periodo 15 aprile - 15 dicembre 2015 per un tempo di fruizione di 16h. Il corso ha riconosciuto 16 crediti ECM.

*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 SPVSA, dall'URE dell'ISS 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 dal 1 dicembre 2015 al 22 novembre 2016, accreditato ECM per 16 crediti ECM per un tempo di fruizione di 16 h. con 2.210 iscritti.

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

Nel 2015 è stato promosso e finanziato il 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" che vede la responsabilità scientifica e il coordinamento affidati all'ISS. Il Progetto si propone di mettere a punto una formazione sistematica *blended* (formazione vis a vis e a distanza) rivolta a medici ed infermieri di almeno 28 Pronto Soccorso, presenti in 4 Regioni italiane (Lombardia, Lazio, Campania e Sicilia).

Nello specifico, il Dipartimento MIPI - Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione si è rivolto all'URE per la progettazione, realizzazione ed erogazione del percorso in modalità FAD. Il corso proposto, è il risultato dell'integrazione delle conoscenze e delle competenze tecnico-scientifiche e comunicativo-relazionali di professionisti che hanno messo a disposizione il loro *expertise* con la finalità prioritaria di fornire un utile strumento operativo ai professionisti i quali, in ragione della propria attività, si trovino a dover rispondere alle complesse richieste di assistenza provenienti dalle vittime di violenza. La progettazione del corso ha previsto lo sviluppo di attività formative specifiche, dirette a coinvolgere i partecipanti e a farli interagire tra di loro. In particolare, sono stati inseriti i "Problemi in formato video" e le "Comunità di pratica". La presentazione del "Problema", che nel metodo *Problem-based Learning* è finalizzata a stimolare i partecipanti al confronto con le proprie esperienze professionali e conoscenze pregresse e all'identificazione dei bisogni formativi, ha previsto la realizzazione di un filmato girato all'interno di un ambiente ospedaliero. Al filmato ha fatto seguito un'esercitazione interattiva che ha permesso ai partecipanti di rispondere a domande sulle proprie conoscenze ed esperienze pregresse relative ai punti sollevati dal problema finalizzate a stimolare l'identificazione dei propri obiettivi di apprendimento. La "Comunità di pratica", sviluppata tramite dei "Forum", prevede che gli operatori di ciascun Pronto Soccorso rispondano a delle domande stimolo poste dagli esperti di contenuti, interagendo all'interno del proprio gruppo di appartenenza, avendo inoltre la possibilità di visionare gli scambi tra gli operatori degli altri Pronto Soccorso. Nella progettazione della Comunità di pratica si è dato rilievo proprio all'interazione, in linea con gli obiettivi progettuali, che prevedono la costituzione di una "rete" antiviolenza. E' 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 corso è stato avviato il 15 dicembre 2015 con chiusura prevista il 15 giugno 2016. Accreditato per 48 crediti ECM con tempo di fruizione di 32 h. e con 870 partecipanti.

### *Utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l'ormone della crescita al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita*

Il corso FAD, organizzato dal Dipartimento di BCN e dall'URE, è stato riservato agli operatori sanitari afferenti ai centri abilitati alla prescrizione dell'ormone somatotropo e in possesso delle credenziali per l'accesso al Registro Nazionale Informatizzato nell'ambito del progetto dal titolo "Il registro informatizzato dei soggetti in trattamento con ormone della crescita: uno strumento per il monitoraggio della appropriatezza e della sicurezza della terapia". La piattaforma web del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) costituisce la base del registro informatizzato per le prescrizioni di terapia con l'ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH, rGH o ormone somatotropo) previsto dalla Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nelle "Note per l'utilizzo dei Farmaci". In base a tale normativa, l'ISS ha predisposto una scheda web che consente la segnalazione online di queste prescrizioni, elaborata in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA. Lo scopo del corso era di agevolare la compilazione della scheda di segnalazione, in modo da rendere più semplice e snello il lavoro degli operatori sanitari coinvolti, favorendo, così, l'adempimento alla normativa vigente. Ciò consentirà, inoltre, di raccogliere dati corrispondenti alla realtà

prescrittiva di terapia con ormone della crescita. Il corso è stato erogato a 63 partecipanti dal 16/11/2014 al 20/10/2015, per 24 crediti ECM, prevedendo un tempo di fruizione di 16 h.

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

Nel 2015 si è dato avvio alla progettazione del Corso FAD “REVAMP - Prevenzione e contrasto della violenza di genere attraverso le reti territoriali” promosso e finanziato dal Ministero della Salute sul 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”. Il corso sarà avviato nel 2016, organizzato dal Dipartimento MIPI - Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione e dall'URE e riservato agli operatori impegnati nei Pronto Soccorso che aderiscono al Progetto.

#### *Farmacovigilanza e valutazione dell’antibioticoresistenza nelle produzioni animali*

Nel 2015 si è dato avvio alla collaborazione tra il Reparto di Epidemiologia veterinaria e analisi del rischio del Dipartimento di SPVSA il Dipartimento di Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica della Regione Emilia-Romagna e l’Ufficio Relazioni Esterne per la progettazione e realizzazione di un Corso FAD.

Il Corso FAD è stato finanziato nell’ambito del Progetto CCM-2014-001 "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 corso sarà avviato nel 2016.

## **Attività di formazione a livello internazionale**

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

Relativamente al Progetto Health Governance Unit, finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, nel corso del 2015 l’HGU ha organizzato e condotto corsi su *Clinical Governance*, Standard di Accreditamento degli Ospedali Egiziani, *WHO International Classification of Diseases*, *Health Governance*, *Patient Safety*, *Board Governance*, *Quality Management*, *Clinical Audit*, *Clinical Risk Management*.

## **Strutture per la formazione in ISS e in URE**

Nel corso dell’anno 2015 sono stati svolti i seguenti lavori di ammodernamento delle aule e studi di fattibilità.

Nel corso dell’anno è stata studiata la fattibilità di acquisire un contratto di Assistenza Tecnica straordinaria di durata pari 36 mesi, per le nuove apparecchiature elettroniche presenti in Regia Pocchiari, il quale garantirebbe in caso di guasto improvviso, la continuità nell’erogazione degli Eventi Congressuali (risoluzione del guasto dal giorno successivo alla chiamata), inoltre con analoghe modalità è stato proposto l’acquisto di un carnet 6 di Ticket (con scadenza a 36 mesi) da poter utilizzare in caso di guasti nelle restanti Aule ISS.

Aula Pocchiari:

Installazione di un nuovo PC di Sala Mod. HP Pro Desk G490 G2 MT Intel® Core™ i7-4790 Processor (3.6 GHz base frequency) 8 MB cache, 4 cores, 16 GB Ram DDR3, Hard Disk 1TB -

Installazione su Bus PCI-Express di una SK Grafica Sapphire HD AMD ATI Radeon R5 230 GPU,2GB DDR3 con connessioni HDMI/DVI-D/VGA ed è stato collegato tramite connessioni hdmi al nuovo impianto video realizzato nel 2014.

Aula Marotta:

Sostituzione del proiettore Epson non più funzionante, con un proiettore ad alta luminosità Mod. EPSON EB-6350, 3LCD, contrasto 5000:1 e 7000 ansi Lumen.

Installazione di un nuovo PC di Sala Mod. HP Pro Desk G490 G2 MT Intel® Core™ i7-4790 Processor (3.6 GHz base frequency) 8 MB cache, 4 cores, 16 GB Ram DDR3, Hard Disk 1TB - Installazione su Bus PCI-Express di una SK Grafica Sapphire HD AMD ATI Radeon R5 230 GPU,2GB DDR3 con connessioni HDMI/DVI-D/VGA.

Aula Bovet:

Installazione di un nuovo PC di Sala Mod. HP Pro Desk G490 G2 MT Intel® Core™ i7-4790 Processor (3.6 GHz base frequency) 8 MB cache, 4 cores, 16 GB Ram DDR3, Hard Disk 1TB - Installazione su Bus PCI-Express di una SK Grafica Sapphire HD AMD ATI Radeon R5 230 GPU,2GB DDR3 con connessioni HDMI/DVI-D/VGA.

Aula Rossi:

Installazione di un nuovo PC di Sala Mod. HP Pro Desk G490 G2 MT Intel® Core™ i7-4790 Processor (3.6 GHz base frequency) 8 MB cache, 4 cores, 16 GB Ram DDR3, Hard Disk 1TB - Installazione su Bus PCI-Express di una SK Grafica Sapphire HD AMD ATI Radeon R5 230 GPU,2GB DDR3 con connessioni HDMI/DVI-D/VGA.

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

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

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

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

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

### *Proprietà intellettuale*

Il portafoglio delle proprietà intellettuali dell'Istituto, al 31 dicembre 2015, risulta essere composto da 74 famiglie di brevetti, per un totale di 243 domande di brevetto a livello nazionale e internazionale; di queste, ben 51 sono in cotitolarità con altri enti di ricerca o società, a testimonianza dell'intensa attività di collaborazione scientifica dell'ente a livello internazionale. In particolare, con la *George Mason University* (GMU), Maryland, USA, l'ISS ha in cotitolarità ben 25 famiglie di brevetti.

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

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

#### *Nuovi usi di farmaci/prodotti già in commercio*

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

#### *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 2015, l'Istituto ha intrapreso una collaborazione con NovaDigm (concessionaria di una licenza ISS e proprietaria di un brevetto attinente la materia de qua) per consolidare i risultati positivi di sicurezza e immunogenicità ottenuti contro la proteina SAP 2 di *Candida Albicans* in donne affette da infezioni vaginali, refrattarie al trattamento con i farmaci antifungini sinora utilizzati.
- Una nuova classe di piccole molecole sintetiche con forte attività antifungina.

#### *Tecnologie fisico-chimiche*

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

#### *Tecnologie oncologiche*

- Biomarker per uso diagnostico e terapeutico, molti a titolarità congiunta con prestigiose istituzioni di ricerca pubblica statunitensi, quali gli NIH e la GMU, e coprenti nuovi biomarker per il melanoma, diabete, carcinoma del colon, mammella, prostata e polmone.
- Cellule staminali tumorali per uso diagnostico, screening farmaceutico e target terapeutico per vari tumori tra cui carcinoma del colon, del polmone e diversi tumori del sangue.
- Terapie basate sull'uso di microRNA e di inibitori di RNA per uso oncologico e ematologico.
- Monoclonali per l'*imaging* diagnostico e l'uso terapeutico per vari tipi di tumori solidi, oggetto di una recente licenza ad una biotech italiana.
- Combinazione di differenti e di interferoni di tipo I, che offre nuove strategie terapeutiche per il trattamento di tumori ematologici e solidi da utilizzare negli stadi precoci della malattia, e che pone le basi per ridurre drasticamente gli effetti tossici associati alle alte dosi dei suddetti farmaci.
- Ceppi attenuati di salmonella enterica per l'uso nel trattamento del cancro.

### *Tecnologie vaccinali*

Nel corso del 2015 è continuata l'attività di gestione e mantenimento di:

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

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

Nel corso del 2015 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 terapeutici; terapie personalizzate*

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

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

### *Tecnologie biomedicali*

- Dispositivo per il controllo automatico in-line su tutta la filiera produttiva (dalla stalla alla confezione) della qualità del latte (basato su brevetto ISS).
- Dispositivo per la rivelazione di piccoli tumori nella diagnosi del cancro della mammella mediante *imaging molecular* con radionuclidi sviluppato in ISS.
- Dispositivo robotizzato per controllo visuale al microscopio di colture di cellule e tessuti, che consente l'osservazione remota, senza dover estrarre per la manipolazione il campione dalla camera di incubazione.

## **Attività internazionali**

Le attività che hanno caratterizzato l'anno 2015 si sono svolte nel quadro delle collaborazioni tecnico-scientifiche con Paesi in transizione, in via di sviluppo e industrializzati. Pur continuando i progetti intrapresi precedentemente, si è incominciato ad esplorare potenziali collaborazioni nel settore di tecnologie altamente specializzate per la gestione dei servizi sanitari con particolare riguardo a tematiche di interesse globale: dal controllo della trasmissione

e diffusione di patologie infettive endemiche ed emergenti allo sviluppo e sperimentazione di percorsi di formazione a distanza e mista ad alta interattività (formazione andragogica) e la formazione di alta specializzazione manageriale destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica. Sono state condotte missioni in loco per promuovere lo sviluppo di collaborazioni su queste tematiche con i Paesi membri dell'UE, dell'area del mediterraneo, dei Balcani e dell'Europa dell'Est riconoscendo e valorizzando il ruolo di snodo culturale, scientifico ed economico che l'Italia riveste tra i Paesi dell'Europa del Nord e i Paesi del sud e dell'est. Si è continuato, come di consueto, la partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione con i Paesi ritenuti prioritari come pure la partecipazione ai tavoli di lavoro attivati del Ministero degli Affari Esteri per attività relative a collaborazioni internazionali. Sono state organizzate, anche in diretta collaborazione con il Ministero della Salute, visite di delegazioni estere.

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

Relativamente al Progetto Health Governance Unit (HGU), finanziato dal programma Italo-Egiziano per la remissione del debito, per la costituzione di unità di supporto al processo di riforma sanitaria in Egitto e la costruzione di un laboratorio di biosicurezza di terzo livello presso il Medical Research Institute (MRI) dell'Università di Alessandria, sono continuate le attività programmate con il supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso il MRI una struttura di laboratorio altamente specializzata e di formare personale in grado di sostenere il Ministero della Salute e della Popolazione egiziano ed il Governatorato di Alessandria nell'opera di monitoraggio ed attuazione delle politiche sanitarie. Nel corso del 2015 l'HGU ha organizzato e condotto attività formative su Clinical Governance, Standard di Accreditamento degli Ospedali Egiziani, WHO International Classification of Diseases, Health Governance, Patient Safety, Board Governance, Quality Management, Clinical Audit, Clinical Risk Management.

Relativamente al Programma EUROsociAL II le attività dell'URE si sono concentrate sull'assistenza tecnica per il monitoraggio delle disuguaglianze in tre paesi particolarmente interessati al tema: Colombia, Uruguay e Perù, dove si sono attivate forme di cooperazione Sud-Sud tra Colombia e Perù, per il modello sviluppato dalla Colombia per il monitoraggio delle disuguaglianze di salute e per l'azione intersettoriale sui determinanti sociali della salute. Il Ministero della salute dell'Uruguay ha presentato il primo rapporto sulle disuguaglianze di salute nell'ambito delle attività svolte da EUROsociAL. Infine si è organizzata la conferenza di chiusura del programma che ha visto la firma del Manifesto di Città del Messico sull'equità in salute da parte dei Paesi partecipanti.

Nell'ambito del progetto ALERT, oltre alla attività di gestione scientifica e sviluppo strategico del Consorzio e di pubblicazione scientifica, si è svolta l'attività di "knowledge and technology transfer" e "managerial training and research on food safety systems in emerging and developing food producing areas" con particolare riguardo alla supervisione e formazione di studenti del master (Centro di Biotecnologie) dell'Università di Yaoundé, Camerun, nonché per la promozione di attività di prevenzione narrativa in contesti privi di sistemi di prevenzione per l'esposizione tossica come i Paesi dell'Africa sub-Sahariana, utilizzando l'attività già avviata di networking nord-sud, sud-sud "Nutrition & food safety and wholesomeness. Prevention, education and research network" (NOODLES).

Sono iniziate le attività internazionali nell'ambito del:

- European cooperation network: COST Action TD1407 Network on technology-critical elements (NOTICE): from environmental processes to human health threats;
- European cooperation network: COST Action TD1404 Network for the evaluation of One Health (NEOH);
- European cooperation network: COST Action FA1308 DairyCare;

- The One Health Network in Asia (Hubnet Asia);
- Memorandum of Understanding fra Istituto Superiore di Sanità e National Institute for Veterinary Research (Hanoi, Viet Nam) sulla valutazione di protocolli One Health per la prevenzione primaria delle esposizioni ambientali/alimentari e le zoonosi tossiche.

#### *Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati e in transizione*

Il Ministero della salute (Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria) ha attivato nel 2013 un contratto di servizio con l'ISS per una collaborazione all'interno del progetto EU SHIPSAN ACT, una Joint-Action della Commissione Europea dove il Ministero ha in carico il Work Package 3 sulla valutazione del progetto, comprese le azioni formative. L'EU SHIPSAN ACT ha per focus il controllo della diffusione di rischi biologici, chimici e radioattivi veicolati dalle navi nella regione europea e vi partecipano 23 paesi membri. Nel contratto di servizio è stato identificato un valutatore esterno di rinomata esperienza internazionale e un valutatore tra il personale esperto dell'URE. Tra le attività valutate nel corso del 2014 sono ricompresi i corsi di formazione per le autorità portuali e per il personale di bordo per l'attuazione delle procedure individuate nell'apposito Manuale "European Manual for Hygiene Standards and Communicable Diseases Surveillance on Passenger Ships". Il personale ISS ha partecipato attivamente ai corsi di formazione nazionali erogati nel 2015 e alle attività di coordinamento della Joint Action.

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

Il networking scientifico in ambito europeo ha inoltre prodotto:

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

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

#### *Unità Affari Internazionali*

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

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

È stato esteso il supporto di esperti ISS alla commissione di valutazione del MAE per i Progetti tecnico-scientifici nell'ambito degli accordi bilaterali tra Italia ed Israele e assicurata la partecipazione di esperti ISS ai tavoli di lavoro convocati dal MAE durante l'anno 2015.

Sono state avviate azioni importanti nell'ambito del laboratorio congiunto PENTA sottoscritto da ISS e Università Ben Gurion del Negev con il supporto del Ministero degli Affari Esteri (durata iniziale di cinque anni con termine al 2017).

L'anno 2015 ha visto l'attuazione del questionario Q-CORE, uno studio che mira a sviluppare il profilo di resilienza delle scuole medie delle comunità ebraiche in Italia che partecipano all'indagine. Questo si basa sull'identificazione di fattori che influenzano e facilitano la resilienza di comunità e che verranno poi usati come base per un piano di interventi efficaci per lo sviluppo di questa.

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

Sono proseguiti i progetti finanziati dalla Central European Initiative, sulla base del Memorandum of Understanding stipulato con la Serbia e il Montenegro. In particolare:

- Il progetto KEP (1) denominato "Emergency management and community resilience: a goal for Serbia" (1206.008-14), realizzato tra il 01/01/2015 e il 31/12/2015. Le attività erano finalizzate a rafforzare le capacità relative alla riduzione del rischio e alla risposta alle catastrofi naturali, con particolare riferimento alle alluvioni. Per la parte serba hanno partecipato: l'Istituto di salute pubblica "Batut" e la Croce Rossa.
- Il progetto KEP (2) denominato "Development of a training program on Management of Disaster Prevention, Preparedness and Rapid Response" (Ref. No. 1206.007-15), è stato lanciato il 27/01/2016 a Belgrado. Le attività previste, che rappresentano la continuazione della precedente esperienza, si svilupperanno specificamente sul versante formativo. I partner sono gli stessi di KEP 1.

Dall'anno 2011 l'URE è stato incluso nella "EUCERD-Joint Action", in collaborazione con il CNMR-ISS nel Work Package relativo allo sviluppo di piani nazionali per le malattie rare per i Paesi dell'UE: nel corso del 2015 si è proseguita l'attività di Capacity Building per lo sviluppo di piani nazionali con la conduzione di sessioni di definizione del fabbisogno e di identificazione di iniziative idonee nei Paesi ospitanti Conferenze Nazionali di Associazioni di Pazienti. Il processo di selezione di un numero ristretto di indicatori essenziali per i piani sanitari nazionali si è concluso con l'adozione degli indicatori da parte del Comitato di Esperti dell'Unione Europea in Malattie Rare (EUCERD). Nel 2015 l'URE è stato incluso nella "Joint Action RD-ACTION", in collaborazione con il CNMR-ISS, dove condurrà lo studio su Health Systems Resilience for Rare Diseases.

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

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

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

dei sistemi sanitari, promuovendo lo scambio reciproco di esperienze e programmi su argomenti prioritari della riforma sanitaria cinese.

**Progetti speciali**



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

## **Accordo di collaborazione Italia-USA**

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali.

Problemi di salute pubblica.

Gli Istituti nazionali di sanità degli Stati Uniti d'America (NIH) e l'ISS della Repubblica italiana, desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel *Memorandum di Intesa* firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali.

Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fatto scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca.

Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- l'organizzazione e l'attuazione congiunta di workshop;
- l'identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i ricercatori provenienti da Paesi in via di sviluppo e da economie in transizione;
- lo scambio di ricercatori;
- lo scambio di informazioni;
- lo scambio di materiali;
- la realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e clinica;
- la conduzione di progetti di ricerca congiunti in Paesi terzi in via di sviluppo e in transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai Paesi in via di sviluppo e in transizione.

## **Malattie rare**

L'accordo 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.

## **Attività programmata 2017**

Proseguirà la gestione del sito web del network *Undiagnosed Diseases Network International* ([www.udninternational.org](http://www.udninternational.org)) che prevede, oltre a informazione e disseminazione, la condivisione tra i vari Paesi di database e strumenti che possano portare alla diagnosi di patologie rare non diagnosticate.

## **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 presso la *George Mason University* (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità. 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.

### **Attività programmata 2017**

L'Università statunitense (GMU) nel corso del 2017 prevede di pubblicare gli studi sul cancro della prostata e sul cancro della mammella e di completare la fase di *Discovery-Validation* per gli studi sul tumore del polmone e del colon. Nell'ambito di questi ultimi studi, il Coordinamento del Programma Italia-USA di Oncoproteomica invierà nuovi sieri da pazienti oncologici e da soggetti di controllo per effettuare le analisi di spettrometria di massa con tecnologia delle nanoparticelle in hydrogel sviluppata grazie al supporto del Programma Italia-USA di Oncoproteomica. Per facilitare queste operazioni di spedizione dei sieri, si procederà al trasferimento della Biobanca (attualmente localizzata presso l'Ospedale Maggiore di Milano) in alcuni congelatori -80 °C dell'ISS. Questo consentirà anche di estendere gli studi ad altre patologie oncologiche di cui si sta avviando la procedura di raccolta di campioni biologici. Inoltre, in collaborazione con la GMU, saranno condotti studi di *Validation* e *Verification* per il proseguimento dei progetti tuttora in corso: a tal fine il Coordinamento del Programma Italia-USA curerà la selezione e spedizione in USA di nuovi campioni da pazienti oncologici e controlli, con relative informazioni dal database clinico-anamnestico. I risultati degli studi proteomici, clinici e di sviluppo tecnologico saranno oggetto di pubblicazioni scientifiche e si procederà a valutazioni sulla possibilità di copertura brevettuale internazionale dei risultati stessi, potenzialmente utili per sviluppare nuovi strumenti diagnostici o nuovi farmaci per terapie personalizzate di patologie neoplastiche. Grazie all'esperienza accumulata nelle fasi di Coordinamento del progetto Oncoproteomica Italia-USA, le procedure di raccolta e stoccaggio

dei sieri saranno estese ad altre Biobanche (sieroteche), per es. presso l'Università di Verona, per la raccolta di campioni biologici da pazienti affetti da tumori differenti da quelli inizialmente inseriti nel Programma, come ad esempio linfomi cutanei, emangiomi infantili, melanoma uveale, cancro metastatico del colon, tumori cerebrali ed altre patologie. Inoltre si procederà alla pubblicazione su riviste internazionali, dei lavori scientifici attualmente in fase di preparazione.

## **Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS**

Nel 2002 è stato ratificato tra l'ISS e Chiron Corporation (oggi NOVARTIS) un accordo scientifico finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione contro l'HIV/AIDS comprendenti Tat in associazione ad altri antigeni di HIV. Obiettivo dell'accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da Chiron, è la creazione di una task force accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche innovative nel campo dei vaccini contro l'AIDS. L'accordo è fondato su risultati ottenuti indipendentemente da Chiron e ISS con i rispettivi vaccini. Il contributo di ISS è basato sull'esperienza pluriennale nel vaccino basato sulla proteina Tat, di cui si è recentemente conclusa con successo la fase I di sperimentazione clinica preventiva e terapeutica di fase I in Italia, per valutarne l'innocuità e l'immunogenicità. Chiron ha concluso la fase I della sperimentazione clinica di un vaccino preventivo basato sulla molecola trimerica  $\Delta V2$ -Env, un immunogeno di nuova concezione in grado di indurre anticorpi neutralizzanti *cross-clade* grazie ad una migliorata esposizione del dominio (V3 loop) responsabile del riconoscimento dei co-recettori per HIV.

L'accordo, che si è concluso nel 2009, ha portato alla dimostrazione che la vaccinazione con Tat associato ad Env è sicura e immunogenica, escludendo l'eventualità di interferenze fra questi antigeni. Inoltre, rispetto agli animali vaccinati con il solo  $\Delta V2$ -Env si è osservata negli animali vaccinati con entrambi gli antigeni un'induzione più precoce di anticorpi anti-Env con funzione neutralizzante, suggerendo un ruolo adiuvante di Tat, in accordo con gli effetti da noi dimostrati di questa proteina sulla maturazione di cellule dendritiche, processamento dell'antigene e polarizzazione della risposta T *helper*. Per quanto concerne l'efficacia, la vaccinazione con Tat/ $\Delta V2$ -Env è risultata superiore o uguale a quella conferita dal solo Env o Tat. In particolare, la protezione è consistita o nella negatività dei parametri di infezione (viremia plasmatica e DNA provirale non misurabili, assenza di calo dei linfociti CD4), o in una riduzione statisticamente significativa dei parametri virali (viremia plasmatica e DNA provirale) rispetto ai gruppi di controllo con contenimento dell'infezione nel sito di inoculo (rilevazione del provirus solo nel sito di inoculo e linfonodi regionali). Sulla base di questi e di altri risultati un trial vaccinale terapeutico di fase II basato sul Tat è stato completato in Italia (T-002) (Ensoli et al. PLoS ONE 2010) e uno analogo è attualmente in corso in Sudafrica (T-003), mentre è iniziato in Italia un trial clinico preventivo di fase I per la valutazione del vaccino basato sulla combinazione Tat/ $\Delta V2$ -Env (P-002).

### **Attività programmata 2017**

Nel 2017 verrà completata la valutazione dei sieri dei trial vaccinali terapeutici di fase II basati sul Tat condotto in Italia (T-002) e in Sudafrica (T-003) e del trial vaccinale preventivo di fase I basato sulla co-immunizzazione con le proteine Tat ed Env (P-002). Inoltre verranno

sviluppati nuovi test per meglio valutare l'attività degli anticorpi indotti e definire le loro caratteristiche biologiche e specificità, allo scopo di identificare gli epitopi proteggenti e correlati di protezione.

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

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

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

della ricerca traslazionale e clinica nel settore delle nuove terapie cellulari e è scaturito dalla ventennale esperienza e dalle prospettive di ricerca, nel settore dell'immunoterapia dei tumori, del gruppo coordinato dal direttore del Dipartimento EOMM. Il gruppo ha, infatti, contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto di brevetti dell'ISS. In particolare, la lunga esperienza di ricerca sull'interferone (IFN) ha portato allo sviluppo di un originale protocollo di generazione di cellule dendritiche denominate IFN-DC. In esperimenti pre-clinici è stato dimostrato che le IFN-DC sono particolarmente potenti nell'avviare la risposta immunitaria specifica grazie alla loro particolare abilità nel catturare gli antigeni e nel processarli in modo da renderli visibili al sistema immunitario. È stato quindi ideato un protocollo clinico basato sulla somministrazione intratumorale delle IFN-DC in pazienti precedentemente trattati con chemioterapici. La morte delle cellule tumorali, indotta dal chemioterapico, è assimilabile all'apoptosi e è spesso accompagnata da una serie di cambiamenti nella membrana cellulare e dal rilascio di molecole solubili capaci di attivare le cellule dendritiche e il sistema immunitario. Le IFN-DC inoculate *in situ* acquisiscono il materiale derivato dalla morte cellulare, tra cui i corpi apoptotici e i complessi molecolari tumore-derivati, risultando così in grado di presentare peptidi antigenici nel contesto delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e mediare l'attivazione della risposta cellulare T, stimolando la generazione di cellule CD8 tumore-specifiche.

## **Attività programmata 2017**

I trial clinici citati proseguiranno nel 2017 fino al raggiungimento del numero di pazienti previsto.

Proseguirà anche la raccolta dei campioni per il monitoraggio immunologico dei pazienti trattati con IFN-DC intratumore, in collaborazione con il gruppo del Centro Oncologico di Aviano.

La *cell factory* sarà, inoltre, impegnata nello sviluppo di nuovi metodi di produzione di cellule per terapie cellulari in campo oncologico, basate sempre su IFN-DC, per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma della cervice uterina e da melanoma. Le IFN-DC verranno utilizzate sia come vaccino terapeutico sia per l'espansione ex vivo di linfociti, antitumore specifici, da utilizzare in strategie di immunoterapia adottiva.

È prevista anche la convalida di un diverso metodo di produzione di cellule NK attivate ex vivo per il trattamento di pazienti affetti da leucemia mieloide acuta.

Proseguirà, inoltre, in collaborazione con la chirurgia plastica e la clinica otorinolaringoiatrica del Policlinico di Roma, la procedura di convalida del metodo di produzione di cellule mesenchimali che verranno utilizzate, in associazione ad acido ialuronico, per la ricostituzione delle corde vocali.

## **Attività internazionali**

L'ISS rappresenta l'ente tecnico-scientifico del SSN, al quale fornisce supporto e del quale può promuovere la proiezione competitiva in ambito internazionale, proponendosi come il catalizzatore della collaborazione sui vari livelli in cui tale proiezione può concretizzarsi.

Questa strategia si concretizza in quattro principali linee di azione: collaborazione e assistenza tecnica alle Agenzie delle Nazioni Unite (UN) e agli uffici specializzati dell'UE; ricerca evoluta con Paesi occidentali e Stati membri dell'UE e partecipazione a commissioni di

studio comunitarie e globali in sede OCSE, G8, Banca Mondiale, WHO; assistenza tecnica e ricerca collaborativa con Paesi in transizione economico-sociale; assistenza e trasferimento culturale, scientifico e tecnologico nella cooperazione con i Paesi in Via di Sviluppo (PVS).

Le attività dell'URE si collocano nell'ambito delle seguenti linee d'azione:

- cooperazione scientifica e tecnologica: partecipazione alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo Italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche;
- cooperazione allo sviluppo: promozione e realizzazione di progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali (Banca Mondiale, UE, WHO, OCSE, UNICEF, Banche di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano (Ministero della Salute e Ministero degli Affari Esteri) in Paesi da questo ritenuti prioritari;
- collaborazione istituzionale, formazione, sviluppo delle risorse umane: partecipazione di esperti a commissioni strategiche internazionali e realizzazione di interventi di formazione e sviluppo delle risorse umane soprattutto nell'area tematica del management sanitario.

### **Attività programmata 2017**

Saranno condotte le attività già avviate nell'anno 2016, compresa la promozione ed attivazione di nuove collaborazioni in ambito internazionale con gli interlocutori principali dell'ISS.

- Nell'ambito del Laboratorio Congiunto Sino-Italiano per la Medicina Tradizionale Cinese (JoSIL-TCM) e del Protocollo intergovernativo italo-cinese per la cooperazione sanitaria proseguiranno le attività per la promozione dell'evidenza scientifica relativa alla Medicina Tradizionale Cinese (MTC).
- Nell'ambito del programma EUROsociAL proseguiranno le attività di assistenza tecnica a livello nazionale (in Uruguay, Colombia, Perù, Messico, Costa Rica, Ecuador, Panama, Paraguay, Cile) a supporto dei sistemi locali di vigilanza delle disuguaglianze di salute e a livello regionale, in collaborazione con la OPS per l'identificazione di strategie efficaci e intersettoriali per contrastare le disuguaglianze in salute.
- Nell'ambito del Progetto *Health Governance Unit* proseguiranno le attività di assistenza tecnica all'Unità di supporto al processo di riforma e le attività formative per il personale del laboratorio di biosicurezza di 3° livello, in collaborazione con il Dipartimento MIPI, nella fase di messa in opera del laboratorio.
- Nell'ambito della EUCERD-*Joint Action* proseguiranno le attività di assistenza tecnica nel processo di *capacity building* per lo sviluppo di piani per le malattie rare.
- Proseguono, all'interno del piano quinquennale, le attività del Laboratorio Congiunto (PENTA) per la cooperazione scientifica e tecnologica nel settore della Resilienza e delle minacce su larga scala in Salute Pubblica tra ISS e *Ben Gurion University of the Negev* (Israele), finanziato dal MAECI.
- Proseguono le attività del progetto DARWIN nell'ambito del programma Horizon 2020 in collaborazione con un consorzio composto da Norvegia (capofila), Italia, Svezia, Irlanda, Germania e Israele nel contesto della resilienza delle Comunità.

## **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 come progetto europeo finanziato nell'ambito dei programmi FP6 e FP7, si propone 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).

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.

## **Attività programmata 2017**

Per il consorzio ECRIN-ERIC, le attività di gestione e *governance* del consorzio si svolgeranno prevalentemente attraverso *face to face meeting* e teleconferenze mensili dell'*Assembly of Members* (rappresentanti governativi dei paesi membri e organo di *governance* del consorzio europeo) e del *Network Committee* (rappresentanti scientifici dei paesi membri) con l'elaborazione e la discussione dei documenti necessari (regolamento, accordi internazionali, contratti), reclutamento dello staff internazionale, *working group* dedicati a argomenti specifici.

Per la strutturazione della rete italiana, si proseguirà con la identificazione di nuovi CRC e CTU rispondenti ai requisiti previsti, con le *site visit* degli stessi e con la diffusione del questionario online. Si proseguirà con la consegna del *Self Assessment Sheet* (SAS) presso le strutture idonee a far parte della rete e le informazioni, raccolte attraverso questionario e SAS, verranno inserite in un database di strutture e servizi per la sperimentazione clinica che sarà gestito dall'ISS. Inoltre si procederà con la attuazione degli accordi di collaborazione per le attività richieste dalla partecipazione a ECRIN-ERIC con particolare attenzione alla loro applicazione nei progetti europei Horizon 2020. Proseguirà, quindi, il coinvolgimento dello *European Correspondent* e della rete italiana nella presentazione di progetti su trial clinici che chiedono il supporto di ECRIN-ERIC.

## **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.

### **Attività programmata 2017**

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:

- mantenere il tempo medio effettivo di valutazione delle domande almeno ai livelli dell'anno passato (circa 35 giorni).
- Potenziare l'efficienza del processo valutativo a supporto della sperimentazione clinica precoce nel nostro Paese, anche attraverso la messa in atto di attività formative.
- Individuare opportuni incentivi volti a stimolare l'interesse dei ricercatori e dell'industria in merito a questa attività (migliorare la comunicazione).
- Facilitare i proponenti nella presentazione delle domande (in collaborazione con il gestore ISS rendere il sito web dedicato di più facile consultazione e migliorarne l'interattività).
- Incentivare 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 e eziopatogenetica necessaria per la pianificazione di programmi di prevenzione.

Negli anni ottanta gli studi di coorte sulle malattie cardiovascolari condotti nell'ambito del 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.
- 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.

## **Attività programmata 2017**

Si provvederà al mantenimento e alla manutenzione della banca biologica.

Dati gli elevati costi di manutenzione della biobanca (fornitura di azoto liquido, mantenimento della linea di trasferimento sotto vuoto e a bassa temperatura, eccessivo consumo di azoto nel trasferimento) e gli adeguamenti con dispositivi di protezione individuale e collettivi (sistema antincendio, messa a terra dei contenitori, compreso quello di azoto esterno, verifica del trattamento aria nelle stanze dei serbatoi di azoto, aspiratori di degassaggio, gruppo elettrogeno, porte di accesso a vetri, cartellonistica adeguata, sensori per ossigeno, ecc), verranno riorganizzate alcune funzioni di mantenimento e manutenzione in accordo con le altre biobanche dell'ISS.

Proseguirà il progetto avviato nell'ambito della ricerca finalizzata finanziata dal Ministero della Salute (RF2013-02357791) che prevedeva l'arruolamento, entro la fine del 2017, di 30 coppie di gemelli monozigoti discordanti per indice di massa corporea. Si prevede di prelevare materiale biologico da ciascuna di queste coppie (sangue, urine e feci), in due momenti dello studio, e di conservarne una parte nella banca biologica. Verosimilmente, per ogni coppia, saranno conservate in biobanca circa 20 aliquote di campioni biologici.

## **Banche dati Sostanze e Archivio preparati pericolosi**

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

Il CSC gestisce e aggiorna: i) Inventario Nazionale Sostanze Chimiche; ii) Archivio Preparati Pericolosi; iii) Banche Dati delle Sostanze Chimiche; iv) Banca dati dei Cancerogeni; v) Banca dati dei Sensibilizzanti; vi) Banca dati Bonifiche; vii) Banca dati dei Modelli di Schede di Dati di Sicurezza; viii) sistema informatico “Conversione GHS”. Inoltre, il CSC gestisce con l’Agenzia ECHA la Piattaforma per le applicazioni on-line REACH-IT - R4BP – RIPE.

- Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC) - L’art. 9 della Legge del 23 dicembre 1978, n. 833 ha affidato all’ISS il compito di approntare ed 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 vari e nell’ambiente. Questa banca dati relazionale rappresenta per l’Amministrazione pubblica il punto di riferimento nazionale per la raccolta delle informazioni disponibili sulle sostanze chimiche di maggior rilievo.
- 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 DL.vo 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 CSC 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 detergenti, all’Archivio preparati pericolosi confluiscono le schede tecniche dei detergenti 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 e al 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 Sostanze Chimiche BDSP - riporta la classificazione ed etichettatura armonizzate ufficialmente dall’Unione Europea per circa 8000 sostanze, con i seguenti dettagli: nome, numeri CAS e CE, limiti di concentrazione specifici, riferimenti alla normativa europea e nazionale più aggiornata. Sono inoltre riportati i nomi e i numeri identificativi per le circa 101.000 sostanze cosiddette “esistenti” “presenti sul mercato europeo. Sono evidenziate per le singole voci le restrizioni previste dall’Allegato XVII del Regolamento N.1907/2006 in materia di fabbricazione, immissione sul mercato e uso di talune sostanze, preparati e articoli pericolosi.

- È disponibile inoltre un “CONVERTITORE GHS (*Globally Harmonized System*)” che è stato attivato in collaborazione con l’Associazione Professionale of Chemical Industry (BG RCI) ([www.bgrci.de](http://www.bgrci.de)), al fine di realizzare uno strumento di supporto alle aziende per una migliore gestione della transizione al nuovo sistema di classificazione e etichettatura previsto dal regolamento CLP. Tale convertitore consente di stabilire una “nuova” classificazione “GHS-conforme” basata sulla precedente classificazione conforme alla precedenti direttive 67/548/CE99/45/CE. La banca dati condivide i suoi dati mantenendo aggiornate le informazioni presenti nelle 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 DL.vo n. 81 del 9/4/2008 stabilisce le norme per la protezione dei lavoratori da agenti cancerogeni e mutageni. La norma fa riferimento non solo alle sostanze classificate cancerogene dall’UE, 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 del DLvo 81/2008 .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, in forma sintetica e integrata, le classificazioni e valutazioni di cancerogenicità ufficiali formulate da Organismi competenti a livello internazionale e nazionale quali l’UE, l’International Agency for Research on Cancer, l’US Environmental Protection Agency e il National Toxicology Program. La BDC è una banca dati relazionale ed è inoltre una banca fattuale, satellite dell’Inventario Nazionale delle Sostanze Chimiche dal quale deriva e si alimenta. I dati contenuti nella BDC sono utilizzabili immediatamente e presentati in forma sintetica. Le informazioni la tracciabilità e l’accesso alla fonte originale.
- La Banca Dati 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, di libero accesso sul sito dell’ISS, contiene informazioni su sostanze sensibilizzanti o potenzialmente tali. La BDS non propone classificazioni ma presenta in forma sintetica informazioni non riservate relative a questo endpoint. La BDS include sostanze classificate come sensibilizzanti dall’Unione Europea nell’ambito del Regolamento CLP, sostanze classificate come tali da enti competenti in materia di valutazione del rischio per l’ambiente di lavoro (es. ACGIH e DFG) o anche in generale sostanze esaminate da istituzioni internazionali sia governative (US NTP) che di settore (ETAD, HERA).
- Banca Dati Bonifiche (BDB) - La Banca Dati Bonifiche (BDB) predisposta, aggiornata e gestita dal CSC 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 (DLgs 152/2006) sia sostanze per le quali non è definita una concentrazione limite nel D. Lgs 152/2006 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) è 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. 453/2010). I modelli di SDS sono destinati ai redattori di SDS e ai responsabili delle attività di controllo e vengono forniti in formato odt (formato modificabile dall'utente che può modificare e integrare la SDS modello personalizzandola in relazione alla propria realtà aziendale).

## **Attività programmata 2017**

Proseguirà l'attività di gestione ed aggiornamento delle banche dati e dell'Archivio Preparati Pericolosi (APP). In tale ambito proseguirà l'attività di studio e pianificazione per rendere possibile l'inserimento delle notifiche dei preparati via sito web e consentire lo sviluppo di codici personalizzati per le società che posseggono database interni. Continuerà l'attività di monitoraggio sulla conformità dei dati.

Le Banche Dati prodotte dal Centro saranno implementate ed aggiornate in base alle più recenti conoscenze scientifiche e disposizioni legislative. Sulla base delle recenti 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 intende proseguire l'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) ampliare in BDC e BDS il panorama delle valutazioni formulate da enti accreditati e 3) associare nella BDC per ogni sostanza gli organi bersaglio per i quali la IARC riporta un'associazione causale tra esposizione e insorgenza del cancro. Nel 2017 continuerà la valutazione della qualità e la validazione di ulteriori schede di sicurezza per la banca dati di modelli di schede di sicurezza presenti sul sito del Ministero della Salute nell'ambito del progetto "Manutenzione e revisione della banca dati delle schede di sicurezza".

Proseguirà altresì l'attività di gestione degli strumenti informatici del REACH (REACH-IT e IUCLID), dei portali R4BP per i biocidi, ePIC per le sostanze pericolose e della piattaforma RIPE per supportare le Regioni e gli ispettori nella vigilanza. Le piattaforme sono in continua evoluzione, per la necessità di incrementare sia le funzionalità per le aziende sia di incrementare le informazioni per l'attività di vigilanza su territorio nazionale. Si darà inoltre seguito alla gestione della banca dati degli ingredienti dei prodotti del tabacco che raccoglie informazioni fruibili dal pubblico per essere informato di quali e della quantità di sostanze chimiche presenti nei prodotti e alle informazioni riservate alle autorità competenti.

## **BBMRI.it e la partecipazione nazionale alla infrastruttura BBMRI-ERIC**

### *Razionale*

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 l'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. Milanese (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](http://www.bbmri.it)
- Obiettivi: 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'interoperabilità 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](http://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.

## **Attività programmata 2017**

In linea con gli obiettivi della infrastruttura, BBMRI.it continuerà a dare un contributo a tutte le attività e funzioni necessarie alla realizzazione del Working Plan (WP) di BBMRI-ERIC.

Si continuerà ad affinare la struttura legale ed organizzativa della rete nazionale BBMRI.it al fine di rendere pienamente funzionante l'infrastruttura, aumentare l'operatività del network delle biobanche ed avere maggiori opportunità ed autonomia nella presentazione di progetti scientifici.

Molte attività saranno focalizzate sui servizi nazionali. BBMRI.it ha attivi 4 servizi per il biobanking:

- ELSI, questioni etiche, legali e sociali.
- Information Technology (IT).
- Gestione della qualità, a Armonizzazione delle procedure, SOPs.
- Tecnologia e reagenti le cui attività saranno consolidate e ampliate durante il 2017.

Poiché BBMRI-ERIC ha optato per uno sviluppo parallelo del catalogo europeo delle biobanche e dei campioni con quelli nazionali, la piena operatività del CS-IT europeo darà ulteriore impulso alla strutturazione più complessa e funzionale dei cataloghi nazionali, completi delle funzioni di query, che sono necessari per attivare il workflow per l'accesso alle

biorisorse. A livello italiano, queste funzioni saranno direttamente accessibili dal portale [www.bbmri.it](http://www.bbmri.it).

Inoltre, il nucleo del CS-IT operante in Italia al CNR di Milano continuerà a lavorare sulla messa a punto del lessico MIABIS, un vocabolario controllato ed armonizzato che definisce il set di dati minimo per definire i campioni, che è uno strumento indispensabile per lo scambio e distribuzione di campioni e dati.

Parallelamente, continuerà l'attività del CS per il training con la funzione di partecipare ed organizzare eventi formativi. Molteplici gli aspetti oggetto di tali corsi come, ad esempio, le metodologie per colture cellulari, quelle preanalitiche e di patologia molecolare; standardizzazione e armonizzazione, IT, ELSI e management.

In linea con le attività europee, nel 2017 sarà importante per [BBMRI.it](http://BBMRI.it) rafforzare anche le relazioni e inter-operabilità con altre parti interessate, in particolare con le associazioni dei pazienti e settori privati di attività istituendo un Forum degli Stakeholders.

Proseguirà l'attività del CS per le malattie rare, che Italia sarà candidata ad ospitare, la partecipare all'Expert Centre Metabolomica e Biomarkers.

La partecipazione dell'ISS nel nel working group per il biobanking dell'“*ISO- Technical Committee 276 Biotechnology*” continuerà a garantire il contributo dell'Italia alla preparazione delle norme per la gestione in qualità delle biobanche di ricerca.

## **Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia**

La caratterizzazione dei ceppi infettanti di Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) circolanti in Italia è essenziale per poter stimare l'eterogeneità dei ceppi infettanti, la relazione con i fenotipi clinico-patologici, le differenze tra i ceppi associati con EST ad eziologia diversa. Si tratta di informazioni di grande rilevanza per scopi epidemiologici, diagnostici e di prevenzione.

I protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su topi in seguito all'inoculazione di tessuto infettante da soggetti con EST.

Nel progetto si prevede di approfondire la caratterizzazione di EST umane e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi in topi. Verranno, inoltre, caratterizzati i ceppi associati a particolari sindromi cliniche umane e animali che potrebbero essere correlati tra di loro e nascondere un elevato potenziale di trasmissibilità.

### **Attività programmata 2017**

Durante il 2017 saranno portati avanti gli studi di caratterizzazione in topi transgenici umanizzati di ceppi atipici di malattie da prioni che potrebbero apparire sul territorio nazionale.

I risultati saranno confrontati con quelli ottenuti nella trasmissione della BSE e dei casi (classici e non) di MCJ sporadica già caratterizzati negli scorsi anni in topi transgenici al fine di valutare l'eventuale circolazione di ceppi di TSE a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle TSE e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.ione dell'eziopatogenesi delle EST e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

## **Controllo dei dispositivi medici**

I DM, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono ad una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse dipendenti dall'utilizzo sul paziente e dalla destinazione d'uso data dal fabbricante. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita, quindi, di un'attenta attività di controllo sia per valutarne preventivamente la sicurezza e l'efficacia, sia per evitare o valutare possibili effetti avversi durante l'utilizzo dopo l'immissione sul mercato.

L'ISS, nell'ambito del Dipartimento TES, svolge costantemente un'impegnativa attività di controllo, sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici, che comporta la preparazione e la gestione di esperti per la valutazione sia dei siti di produzione ai fini della garanzia di qualità sia dei prodotti ai fini della rispondenza ai requisiti essenziali previsti dalle direttive europee.

### **Attività programmata 2017**

Nel corso del 2017 continuerà la valutazione dei rischi connessi con l'utilizzo dei Dispositivi Medici. Tale valutazione riguarderà: l'esame di protocolli di sperimentazione clinica di Dispositivi medici innovativi, l'esame di report di incidenti o quasi incidenti sui dispositivi medici; l'esame di pratiche riguardanti problematiche sui dispositivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'Istituto Superiore di Sanità alla commissione CUD e al CSS, ed infine la consulenza in termini di pareri alle regioni e in generale a tutti gli organi del servizio sanitario nazionale.

Proseguirà l'attività di partecipazione a commissioni tecniche e gruppi di lavoro sia in ambito nazionale che internazionale al fine di seguire direttamente l'elaborazione di normative e norme in ambito comunitario relative ai dispositivi medici

Ed infine continuerà anche nel 2017 l'attività di sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici, per conto del Ministero della Salute, che si espletterà attraverso un'attività ispettiva ai fabbricanti, i mandatari e i distributori di dispositivi medici presenti sul territorio italiano.o italiano.

## **Coordinamento della rete di epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei Paesi dell'area del Mediterraneo (Sud Europa, Balcani, Medio Oriente e Nord Africa): la rete EPISOUTH**

### *Background*

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.

#### *Obiettivi e Metodi:*

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.

Il Progetto 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.

Il Progetto 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:*

- 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 rafforzano il consorzio dei laboratori investigando e promuovendo l'integrazione della sorveglianza nel quadro di "One Health".

- Il Progetto “Rete del Mediterraneo per la Preparazione alle Malattie Infettive Emergenti e Riemergenti (Rete MedPreMIER)” (finanziato dal Ministero della Salute Italiano e terminato nel 2015), ha sostenuto il Progetto MediLabSecure per quanto riguarda i Paesi EU nella promozione e scambio di “buone pratiche” per la creazione di una integrazione funzionale della sorveglianza nella Regione atte a rafforzare l’identificazione precoce e la diagnosi di potenziali agenti patogeni emergenti e ri-emergenti nel bacino del Mediterraneo anche nel quadro di emergenze migratorie complesse.
- 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).

### **Attività programmata 2017**

Il gruppo di lavoro continuerà a rafforzare le attività di ricerca e networking programmate per il “*Network for the control of cross-border health threats in the Mediterranean Basin and Black Sea*” e, tramite esso, la collaborazione tra i Paesi EU del Mediterraneo (Italia, Francia, Spagna, Malta e Grecia) e i paesi non-EU dell’area del Mediterraneo (Sud Europa, Balcani, Medio Oriente e Nord Africa) e del Mar Nero.

- Progetto MediLabSecure
  - Pubblicazione di un articolo scientifico sui risultati della ricerca bibliografica e della survey realizzate.
  - Sviluppo di un protocollo di studio per la realizzazione di una situation analysis in tre paesi del network che abbiano riportato un elevato livello di integrazione nella sorveglianza di una arbovirosi. Tale studio analizzerà le procedure ed i processi formali ed informali che hanno permesso tale integrazione.
  - Reclutamento di tre paesi del network e conduzione di tre site visits, con redazione di un rapporto finale.
- Rete ProVacMed
  - Conduzione dell’indagine attraverso un questionario standard su foglio elettronico, da inviare a esperti in tema di vaccinazioni appartenenti ai seguenti paesi non-EU: Albania, Algeria, Armenia, Bosnia & Erzegovina, Egitto, Georgia, Giordania, Kosovo, Israel, Libano, Libia, Moldavia, Montenegro, Marocco, Palestina, Serbia, Siria, Repubblica di Macedonia-FYROM, Tunisia, Turchia e Ucraina.
  - Organizzazione di un Workshop per la condivisione dei risultati dell’indagine, delle esperienze e delle conoscenze sulle strategie di vaccinazione nei Paesi del Mediterraneo e del Mar Nero.

### **EU Joint Action: HES**

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*. 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:

- 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;
- la descrizione delle caratteristiche individuali riconosciute come fattori di rischio e delle abitudini di vita nei diversi livelli socio-economici;
- la valutazione della prevalenza di condizioni a rischio;
- l'identificazione di aree di patologia, fattori di rischio ed altre condizioni per le quali è necessario intervenire in termini preventivi, diagnostici, terapeutici e assistenziali;
- il monitoraggio 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. E' 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. E' stato realizzato un software per la estrazione del campione, un software per la raccolta informatica delle caratteristiche individuali, incluso 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](http://www.cuore.iss.it))

Il progetto è studio progettuale previsto nel Piano Statistico Nazionale.

### **Attività programmata 2017**

Proseguirà l'elaborazione dei dati. I dati analizzati saranno disponibili nel sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it).

Verranno analizzati i dati delle abitudini alimentari in relazione alle singole condizioni a rischio (diabete, ipertensione, ipercolesterolemia) ed in combinazione, e degli altri stili di vita (attività fisica, abitudine al fumo) e confrontati con quelli del resto della popolazione generale per valutare l'applicazione delle indicazioni delle linee guida sulla prevenzione cardiovascolare.

Analisi specifiche verranno realizzate per le singole malattie cardiovascolari (infarto, angina pectoris, claudicatio intermittens, fibrillazione atriale, ipertrofia ventricolare sinistra, TIA, vecchio infarto e ictus), per la malattia renale cronica e per l'osteoporosi. Verrà analizzata la prevalenza della multimorbidità; verrà valutata la capacità cognitiva raccolta nei soggetti con età uguale o superiore a 65 anni e la disabilità.

Analisi specifiche sono programmate in collaborazione con l'ISTAT per valutare la differenza fra il dato autoriportato e il dato raccolto attraverso la misurazione (peso, altezza, prevalenza del sovrappeso e dell'obesità).

I dati verranno utilizzati per la relazione sullo stato sanitario del paese. sullo stato sanitario del paese.

## **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 cogenza tecnico-scientifica necessari per il trasferimento dei risultati della ricerca di laboratorio in applicazioni cliniche, con particolare attenzione alla sperimentazione di fase I-IIa. Nel 2008, l'ISS, in qualità di rappresentante dell'Italia, ha ricevuto dal Ministero dell'Università e Ricerca, di concerto con il Ministero della Salute, il mandato di coordinare la partecipazione italiana ad EATRIS. A tal fine, l'ISS ha avviato la costruzione del nodo nazionale denominato IATRIS, (*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.

La IATRIS è basata su una strategia inclusiva verso tutte le realtà nazionali in grado di fornire servizi con valore aggiunto per IATRIS stessa. In particolare il settore dei Prodotti Medicinali per Terapie Avanzate (PMTA) è emerso come quello nel quale il Paese può offrire alla comunità scientifica nazionale e internazionale servizi specifici per lo sviluppo di questi prodotti, per i quali esiste la necessità della definizione, nel rispetto della normativa europea vigente, di parametri e modelli per lo sviluppo, la caratterizzazione dal punto di vista del profilo di tossicità/sicurezza/efficacia, e il controllo di qualità pre-clinico. L'ISS, nell'ambito di IATRIS ed EATRIS, rappresenta l'elemento di risposta nazionale ed europea a tale esigenza grazie anche al ruolo cruciale che ricopre sia per le competenze in ambito regolatorio e scientifico, sia per la dotazione di laboratori GMP (*good manufacturing practice*) per la produzione e controllo di qualità di PMTA (officina farmaceutica FaBioCell). L'ISS intende svolgere tale ruolo in azione sinergica e complementare con le altre istituzioni che sul territorio nazionale verranno identificate come valore aggiunto per la IATRIS nel settore dei PMTA.

Relativamente alle attività di coordinamento della partecipazione nazionale ad EATRIS, l'ISS ha intrapreso le azioni, in rapporto anche agli sviluppi di EATRIS, volte a identificare le strutture italiane interessate e necessarie per lo sviluppo delle varie piattaforme di prodotto presenti in EATRIS, al fine di rendere la partecipazione delle istituzioni nazionali il più rappresentativa possibile. Sono state potenziate, attraverso il reclutamento di nuovi centri e la ricognizione di nuove infrastrutture e competenze, le piattaforme dei PMTA, delle *Small Molecules*, dei *Tracers* e dei Biomarcatori, mentre è stata creata la piattaforma dei Vaccini, per la quale il nostro paese non aveva ancora dato il suo contributo. Lo staff dell'ISS, composto da ricercatori esperti nelle varie piattaforme, ha coordinato il lavoro di raccordo con EATRIS per

quanto riguarda la compilazione di questionari inviati dal *Coordination & Support* a tutti i centri che hanno espresso per il nostro paese l'interesse a contribuire con specifiche attività di servizio all'infrastruttura europea. I questionari sono stati in parte finalizzati. I dati inclusi nei questionari sono confluiti in un database di EATRIS, per ciò che riguarda le risorse disponibili per servizi dedicati alla medicina traslazionale in settori specifici. Alcuni di questi centri erano già presenti nella rete nazionale, mentre altri centri sono di nuova acquisizione.

Sono state svolte inoltre attività editoriali per la produzione di opuscoli informativi sulle tre IR e i rispettivi nodi nazionali e sulla *Cell Factory* dell'ISS FaBioCell.

## **Attività programmata 2017**

### *Partecipazione alle attività di EATRIS-ERIC*

Le attività di coordinamento sono fortemente allineate con le attività presenti e future di EATRIS-ERIC. In particolare, la partecipazione di membri di A-IATRIS già sottoscrittori dell'EFA (*EATRIS FRAMEWORK AGREEMENT*) con EATRIS-ERIC sarà seguita e supportata. Essi saranno assistiti nella partecipazione alle riunioni internazionali organizzati dal C&S di EATRIS-ERIC e verranno informati circa le attività proposte da EATRIS-ERIC. Il Coordinamento informerà e fortemente supporterà gli Associati circa le opportunità di partecipare ai bandi europei e vigilerà circa la correttezza delle assegnazioni di commesse o richieste di collaborazione. Il Coordinamento supervisionerà le documentazioni redatte dal C&S e informerà delle stesse e aggiornerà gli Associati costantemente e nel corso delle Assemblee e dei Comitati scientifici dell'Associazione.

### *Attività Rete IATRIS*

Saranno sviluppate idee di progettualità da parte delle Task Force di prodotto, anche in considerazione dei bandi H2020, avviati programmi di formazione per il miglioramento dell'offerta di servizi, elaborate strategie di promozione e marketing anche per la realizzazione di partenariati pubblico-privati. Saranno prodotti delle brochure di piattaforma e dell'Associazione. Sarà inoltre promossa la partecipazione a eventi nazionali e internazionali per la diffusione dell'offerta delle Rete IATRIS.

Le attività del gruppo TT e IP si concentreranno su:

- Promozione di partnership e relazioni con l'industria.
- Sfruttamento e valorizzazione dei risultati ottenuti nei progetti della Associazione.
- Ricerca di partner per lo sfruttamento commerciale di brevetti.
- Supporto tecnico per la definizione del contratto e la gestione della proprietà intellettuale.
- Attivazione di canali di comunicazione con le associazioni locali e gli enti pubblici.

La possibile apertura ad utenti esterni e gli eventuali criteri di accesso e costi del servizio saranno presi in considerazione.

Sarà aggiornato il sito web e il portale per la creazione del database IATRIS. Il software è stato sottoposto a verifica interna per l'invio a tutti i referenti di centro delle credenziali per la compilazione. Ciò permetterà anche una consultazione condivisa delle informazioni sulle risorse censite nel database tra i componenti della Rete IATRIS. Saranno svolte queries specifiche e saranno elaborati dei report di piattaforma. Il database sarà una base di partenza per la preparazione di un "expertise document" funzionale sia alla promozione dell'offerta sia alla creazione di sinergie per sviluppare progetti congiunti.

La A-IATRIS organizzerà programmi 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.

## 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 per la valutazione del Piano Nazionale della Prevenzione e per 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 sesso ed età della popolazione di 18-69enni del proprio bacino di utenza (estratti dalla anagrafe sanitaria degli assistiti della ASL). Ogni ASL partecipante effettua circa 25 interviste al mese (per 11 mensilità) per 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 internet 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, tra gli altri materiali, anche gli strumenti standardizzati per l'analisi dati, con i quali ciascuna regione o ASL è messa in grado di elaborare i propri dati e congiuntamente agli strumenti di analisi dati anche i principali risultati già elaborati. Lo stesso portale fornisce anche in automatico alcuni indicatori di monitoraggio, nel continuo, di qualità dei dati e di performance della ASL e Regioni (tassi di risposta, sostituzione, rifiuto, eleggibilità, le interviste effettuate dalle singole ASL, ect). A partire da Aprile di ogni anno ASL e Regioni possono scaricare i propri dati, i propri strumenti di analisi e/o 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 i sistemi di condivisione via web di dati e risultati ma anche attraverso le occasioni di confronto diretto organizzate nel corso dell'anno (workshop, site visit), garantiscono recettività delle esigenze locali. Nell'arco di 12 mesi vengono discussi, condivisi e messi a punto con i referenti regionali eventuali modifiche o moduli aggiuntivi ai questionari esistenti rispondenti alle esigenze locali, affinché siano operativi nell'anno successivo di rilevazione.

Tarato quindi sui bisogni locali, utile ai fini della programmazione regionale e aziendale, 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.

## **Attività programmata 2017**

### *Il sistema informativo*

- Rilevazione e monitoraggio  
Obiettivo per il 2017 è garantire e mantenere le buone performance raggiunte in termini di estensione e qualità della rilevazione, con interventi mirati ad assicurare la massima partecipazione delle Asl con campioni aziendali, sebbene la sostenibilità della sorveglianza a livello locale determinata da diversi fattori (organizzativi, politici ed economici) su cui il coordinamento centrale non può agire, rappresenta in alcuni casi una criticità.

### *Il network*

- La formazione  
Continua l'attività di formazione rivolta ai Coordinatori/Referenti regionali della rete PASSI e PASSI d'Argento.
- Collaborazione con gruppi/centri di competenza e approfondimenti tematici.  
Continueranno le collaborazioni con : l'Osservatorio Nazionale Screening; IGEA; AIE; CPO Piemonte e ISPO; SIPREC, Medici del lavoro; GARD; INAIL.

### *La comunicazione dei risultati*

- Web site  
Il sito web è in continua evoluzione e implementato in continuo con nuovi materiali relativi ad approfondimenti tematici, materiali e risultati presentati a convegni di interesse nazionale e internazionale, e materiali dal proveniente da ASL/Regioni, aggiornati con i dati più recenti della raccolta dati 2015. Si prevede inoltre di concludere

la messa a sistema del Passionline, descritto in precedenza, per la pubblicazione anche dei risultati a carattere più strettamente locale (regionale e aziendale) al fine di facilitare ulteriormente i coordinatori locali nella diffusione e comunicazione dei risultati della sorveglianza ai decisori politici. I criteri di accesso a questi risultati locali verranno definiti e concordati con la rete dei Referenti/coordinatori regionali in occasione degli incontri ad essi dedicati.

– Comunicazione scientifica

Continua l'impegno alla stesura dei contributi (4 annui) sulla rubrica "Numeri come Notizie" di E&P e alla stesura dei Rapporti ONS sugli screening e ai contributi di Osservasalute. In fase di realizzazione il contributo ad una monografia dedicata al Diabete, e alcuni articoli da sottoporre a riviste scientifiche. In programma anche la partecipazione a convegni nazionali e internazionali a carattere scientifico e dedicati alla Sanità pubblica.

## **Il volo di Pegaso**

Dal 2008, il CNMR promuove il Concorso artistico-letterario "Il Volo di Pegaso. Malattie rare: parole e immagini". Obiettivi principali di questa attività di sensibilizzazione sono: a) promuovere e diffondere la conoscenza delle malattie rare e b) fornire uno spazio di espressione e visibilità per le persone con malattie rare, così come per tutti i cittadini che intendono partecipare.

Ogni anno, gli organizzatori propongono un tema legato al mondo delle malattie rare: il concorso è aperto a tutti e chi intende partecipare può presentare un'opera nelle sezioni previste (es. narrativa, poesia, arti visive), che sono valutate da giurie indipendenti. Isolamento ed abbandono, indifferenza, ma anche forte volontà e coraggio, condivisione e tolleranza: molteplici e diversi sono le emozioni, i sentimenti, i vissuti che le opere in concorso veicolano.

Per ogni edizione, è organizzata una cerimonia di premiazione ed un'esposizione delle opere in ISS - che hanno luogo in occasione della Giornata Mondiale delle Malattie Rare (ultimo giorno di febbraio) ed è elaborato e pubblicato un catalogo delle opere.

Tramite i social network dedicati e nel sito web ([www.iss.it/pega](http://www.iss.it/pega)) sono disponibili informazioni per ciascuna delle edizioni realizzate e per l'ultima in programma: regolamento per partecipare, catalogo delle opere, giuria e vincitori.

### **Attività programmata 2017**

Nel corso del 2017, proseguiranno le attività di organizzazione e promozione del Concorso:

- organizzazione della premiazione della IX edizione del Concorso all'interno del convegno di celebrazione della X Giornata delle malattie rare;
- progettazione e pubblicazione del catalogo online della IX edizione del Concorso;
- progettazione, organizzazione e promozione della X edizione del Concorso;
- gestione dei canali di comunicazione social (Twitter e Facebook).

## **Incidenti in ambienti di civile abitazione**

L'incidente in ambienti di civile abitazione è definito come un evento accidentale avvenuto in casa o nelle sue pertinenze (cortili, garage, giardini, scale, ecc.) che porta la vittima al Pronto

Soccorso. Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 ogni 100.000 residenti l'anno).

La Legge 3 dicembre 1999, n. 493, relativa alle "Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici" istituisce (e finanzia) un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).

L'art. 4 della stessa Legge attiva "presso l'ISS un sistema informativo per la raccolta... (omissis) dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali... (omissis)".

A tal proposito, l'ISS ha attivato il SINIACA, nominando un responsabile, fornendo stime affidabili su molti aspetti del fenomeno e individuando strategie praticabili per la prevenzione dello stesso.

Negli incontri con i rappresentanti regionali, avvenuti presso l'ISS nel corso del 2001, sono stati definiti i contenuti del Sistema: mortalità, accessi al Pronto Soccorso, SDO, invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge 493/99, resi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCOST e proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT, come indicato nel paragrafo dedicato alla sicurezza stradale.

## **Attività programmata 2017**

Lo svolgimento delle attività del progetto speciale SINIACA permetterà all'Istituto Superiore di Sanità di adempiere ai compiti ad esso assegnati dall'art. 4 delle legge 493/99 di sorveglianza degli infortuni in ambienti di civile abitazione per il raggiungimento degli obiettivi di elaborazione e valutazione dei dati infortunistici, supporto alla redazione e alla valutazione di efficacia di piani di prevenzione per il contrasto dei rischi più gravi e diffusi, produzione di reportistica sui fenomeni infortunistici e i loro determinanti.

Inoltre il progetto speciale SINIACA consentirà dare attuazione alla raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea n. 2007/C 164/01, che prevede l'utilizzo dei dati esistenti a livello nazionale e locale in materia d'infortuni e lo sviluppo di sistemi di sorveglianza atti a fornire informazioni comparabili a livello europeo. Sarà, al contempo, possibile dare attuazione anche alle linee di supporto delle azioni previste nel macro obiettivo 2.6 (prevenire gli incidenti domestici e i loro esiti) del Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018. Questo nell'ambito delle attività dell'IDB europeo di cui l'ISS è NDA per l'Italia e di quelle del progetto europeo Bridge Health.

Nel 2017 proseguiranno le attività del progetto CCM-Ministero della Salute: "Promozione della sicurezza in età pediatrica secondo la vulnerabilità agli incidenti: sperimentazione di un modello educativo nelle scuole d'infanzia e primarie, basato sulle evidenze del soccorso pediatrico - SEPES (Sicurezza in Età Pediatrica Educazione a Scuola)". In questo progetto il reparto fornisce attività di supporto al coordinamento tecnico scientifico del medesimo al main partner I.R.C.C.S. "Giannina Galsini" di Genova.

## Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

L'UE ha scelto di perseguire un elevato livello di tutela della salute nel settore alimentare (Reg. CE 178/2002). Per far ciò si è dotata di una legislazione estremamente avanzata, costituita da un quadro armonizzato di norme per l'organizzazione dell'intero settore della sicurezza alimentare. In questo contesto, la designazione di Laboratori di Riferimento Europei (*European Union Reference Laboratories – EU-RL*) e Nazionali (LNR) di comprovato valore tecnico-scientifico e organizzativo ha l'obiettivo di contribuire ad assicurare un'elevata qualità e uniformità dei risultati analitici a livello europeo, funzionale ad un approccio armonizzato in materia di controlli ufficiali degli alimenti.

Il Dipartimento di SPVSA svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nel settore della sanità pubblica veterinaria e della sicurezza alimentare. Grazie all'eccellenza scientifica raggiunta, presso il Dipartimento SPVSA operano numerosi laboratori e centri di referenza nazionali e internazionali.

In particolare, presso il Dipartimento di SPVSA sono collocati due dei tre EU-RL presenti in Italia:

- European Union Reference Laboratory (EURL) for *Escherichia coli*, including Verotoxigenic *E. coli* (VTEC);
- European Union Reference Laboratory for Chemical Elements in Food of Animal Origin (CEFAO).
- Questi operano su incarico della DG SANCO della Commissione Europea, in base al Reg. CE 882/2004.

A livello nazionale, presso il Dipartimento SPVSA, sono collocati i seguenti Laboratori e Centri Nazionali di Riferimento, istituiti dal Ministero della Salute, sia in applicazione del Reg. CE 882/2004, che con specifici provvedimenti:

- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per le infezioni da *E. coli*;
- LNR per il controllo della Contaminazione virale dei molluschi bivalvi;
- LNR per il latte;
- LNR per gli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA);
- LNR Additivi nei mangimi;
- LNR per i residui negli alimenti di origine animale;
- LNR Metalli pesanti negli alimenti;
- LNR Micotossine negli alimenti.
- Laboratorio nazionale di riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi trasmissibili (EST) degli animali
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB)
- Laboratorio nazionale di riferimento OGM ai sensi del Regolamento UE 1981/2006.

I laboratori di riferimento operano in conformità alla norma UNI EN ISO/IEC 17025 nell'ambito dell'SGQ del Dipartimento (n. accreditamento ACCREDIA 0779).

### ***Laboratorio Europeo di Riferimento per gli Elementi Chimici in Alimenti di Origine Animale (EURL-CEFAO)***

Il Laboratorio Europeo di Riferimento per gli elementi chimici in alimenti di origine animale (EURL-CEFAO), è responsabile per i residui del gruppo B3c elencati nella Direttiva 96/23/CE. Dal 2004 l'EURL-CEFAO è accreditato secondo la norma ISO/IEC 17025 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 Laboratorio Nazionale di Riferimento per E. coli***

Le infezioni da E.coli-VTEC costituiscono un grave problema di sanità pubblica e sono incluse dalla UE nella lista ad elevata priorità delle zoonosi da sorvegliare e controllare (Direttiva 2003/99 EC sulla sorveglianza e il controllo delle zoonosi). Fin dagli anni '90, il 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 feno-genotipica degli stiptipi 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 interlaboratorio a livello comunitario e nazionale. Le attività di sorveglianza includono la gestione del sistema nazionale di sorveglianza delle infezioni enteriche ENTER-NET, e la partecipazione a quello europeo, gestito dall'ECDC, come laboratorio di riferimento italiano per le infezioni da VTEC. I risultati della sorveglianza sono disponibili per la consultazione attraverso il portale WEB dell'ISS. In ambito veterinario vengono condotti studi sulla prevalenza dei VTEC nelle popolazioni animali e nei prodotti di origine animale, insieme alla tipizzazione molecolare dei ceppi isolati. Tali studi forniscono le informazioni di base per tracciare le principali vie di trasmissione dell'infezione lungo la filiera di produzione degli alimenti.

Il laboratorio partecipa alla attività del Registro Nazionale della Sindrome emolitico uremica, grave complicanza pediatrica delle infezioni da coli-VTEC, collocato presso il Dipartimento SPVSA che, in questo ambito, funge da "cerniera" tra medicina umana e medicina veterinaria.

### ***Laboratorio Nazionale di Riferimento per la contaminazione virale dei molluschi bivalvi***

Designato nel 2002 in applicazione del Reg. CE 882/2004, 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 di un sistema di monitoraggio per le contaminazioni virali dei molluschi bivalvi;
- organizzazione di saggi comparativi per i laboratori di controllo ufficiale relativamente ai parametri virologici nei molluschi, fornitura di materiali di riferimento per i saggi analitici e formazione del personale del SSN;
- assistenza ai laboratori di controllo sugli aspetti tecnici e metodologici delle analisi virologiche nei molluschi;
- disseminazione delle informazioni provenienti dall'EURL-Cefas (Centre for Environment, Fisheries and Aquaculture Science - UK);
- collaborazione con i laboratori 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 dell'incontro annuale dei Laboratori operanti nel controllo ufficiale dei molluschi bivalvi (data da stabilirsi).
- Partecipazione ai Proficiency Test organizzati dal EURL-Cefas per la determinazione dei virus nei molluschi.
- Organizzazione di un Proficiency Test per i laboratori italiani che effettuano controllo ufficiale dei molluschi.
- Partecipazione all'organizzazione delle attività relative alla "EU baseline survey of Norovirus in oysters", con le seguenti attività: a) partecipazione agli incontri preparatori a livello nazionale, b) partecipazione al workshop EFSA per la formulazione del piano di campionamento e per la gestione dei dati, c) esecuzione delle analisi nell'ambito della survey.

### ***LNR in materia di analisi e di prove sul latte e sui prodotti a base di latte***

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento, istituito dal 1997 con il DPR n. 54, opera secondo i compiti identificati nell'art 33 del Reg. (CE) 882/2004.

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 relativamente alla elaborazione e diffusione delle rette uniche di conversione per la numerazione della carica batterica totale nel latte di diverse specie animali (bovino, ovino e caprino) secondo il Reg. (CE) 853/2004 e il Reg. (CE) 1664/2006.

Nel 2015 ha verificato, tramite un circuito a livello nazionale, lo stato di taratura degli strumenti a citometria di flusso utilizzati per la suddetta prova nel latte bovino. Ha organizzato, in collaborazione con il Centro di Referenza Nazionale per la Qualità del Latte Bovino e l'EURL-MMP un circuito a livello europeo coinvolgendo 17 NRLs-MMP per la definizione del titolo di un materiale di riferimento prodotto in Italia (CRNQLB) per la determinazione della fosfatasi alcalina nel latte. Collabora con il LNR per i residui di antibiotici (B1) nell'ambito del quale, nel 2015, ha coordinato l'attività di raccolta dei dati per l'indagine per questionario avviata dal Laboratorio Comunitario di Riferimento di Fougères relativamente ai metodi di screening per il controllo dei residui di antibiotici in latte, uova, miele e prodotti di acquacoltura.

#### *Attività svolta nel 2016*

- Organizzazione del workshop 2016 - LNR latte e prodotti a base di latte.
- Avvio dei lavori per la elaborazione di una retta di conversione per la CBT specifica per latte bufalino.
- Organizzazione di un circuito nazionale per la titolazione di un materiale di riferimento per la M1 nel latte (in collaborazione con LNR micotossine).
- Organizzazione di una PVI per la ricerca di residui di antibiotici nel latte.
- Partecipazione al workshop 2016 organizzato da EURL-MMP per i LNR per il latte.
- Partecipazione alle diverse attività dell'EURL-MMP (revisione norme del settore, trasmissione dati per elaborazioni a livello centralizzato, diffusione questionari nella rete degli IZZSS, partecipazione gruppi di lavoro).

#### ***Laboratorio Nazionale di Riferimento sugli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA)***

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.

#### ***Laboratorio Nazionale di Riferimento 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 svolta nel 2016:*

- Partecipazione al Workshop annuale dell' EURL di riferimento.
- Organizzazione di incontri tecnico-scientifici con i Laboratori operanti nel controllo ufficiale.
- Partecipazione ai Proficiency Test organizzati dagli EURL di riferimento.

- Valutazione dei dossier trasmessi dalla Commissione Europea.

#### ***Laboratorio Nazionale di Riferimento per i metalli pesanti negli alimenti***

L'LNR per i metalli pesanti negli alimenti è stato istituito nel 2010 con i compiti identificati nell'art. 33 del Regolamento CE 882/2004 che prevede, per ogni Stato Membro, la nomina di LNR a supporto delle attività dei laboratori comunitari di riferimento indicati nel Regolamento CE 776/2006. I metalli pesanti sono disciplinati a livello comunitario dai Regolamenti CE 1881/2006 e 629/2008. In tali normative sono definiti i limiti massimi consentiti nei prodotti alimentari di diversi contaminanti tra cui Pb, Cd e Hg. La normativa comunitaria prevede inoltre, nel regolamento 333/2007, le modalità con cui effettuare il campionamento dei prodotti alimentari da sottoporre al controllo e i requisiti dei metodi analitici utilizzati in tale attività.

L'LNR opera per formare e informare coloro che operano nei laboratori ufficiali di controllo nazionali, relativamente al proprio settore di competenza. A tale scopo, mantiene strette relazioni con EURL-CEFAO, Roma; IRMM, Geel, Belgio.

L'LNR opera al fine di coordinare le attività dei laboratori ufficiali responsabili delle attività analitiche organizzando anche test comparativi tra i laboratori nazionali. È inoltre compito dell'LNR offrire assistenza tecnico-scientifica al Ministero della Salute per l'attuazione dei piani di controllo e per la risoluzione di specifiche questioni attraverso l'emissione di pareri.

*Attività svolta nel 2016:*

- Partecipazione ai Workshop annuali degli EURL-CEFAO, Roma; IRMM, Geel, Belgio.
- Organizzazione dell'incontro annuale dei Laboratori operanti nel controllo ufficiale.
- Partecipazione ai Proficiency Test organizzati dagli EURL-CEFAO, Roma; IRMM, Geel, Belgio.
- Organizzazione di due Proficiency Test per i laboratori italiani che effettuano controllo ufficiale.

#### ***Laboratorio Nazionale di Riferimento per le micotossine***

L'LNR Micotossine, come da regolamento, opera con la finalità di formare e informare le strutture laboratoristiche che operano sul territorio nazionale relativamente alle attività di controllo ufficiale effettuate sugli alimenti e sui mangimi per il controllo delle micotossine, organizzare studi interlaboratorio, supportando anche il Ministero della Salute nello sviluppo di attività legate alla valutazione del rischio da micotossine derivante dal consumo di alimenti e mangimi.

Nel 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.
- Organizzazione per la rete LU di due PT, uno per lo zearalenone nell'olio di mais e uno per la citrinina negli integratori alimentari.
- 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).

#### ***Laboratorio Nazionale di Riferimento 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 e ha portato all'identificazione in Francia e Regno Unito dei primi 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.

#### ***Centro nazionale di riferimento per il botulismo (CNRB)***

Nell'ambito delle attività di sorveglianza del botulismo umano, nel corso del 2016, il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) ha ricevuto diverse segnalazioni di sospetti di botulismo ed analizzato i campioni biologici/alimentari correlati ai casi sospetti, inviati principalmente dagli Ospedali presso i quali è stato formulato il sospetto diagnostico.

Nel corso del 2016 Il CNRB ha proseguito le sue attività di supporto diagnostico per le strutture di medicina umana e veterinaria del SSN; sono state accolte le richieste di fornitura di metodiche analitiche e di materiali di riferimento per la determinazione di tossine botuliniche e clostridi produttori di tossine botuliniche e è stato condotto un programma di formazione del personale delle strutture di medicina umana e veterinaria del SSN coinvolte nel controllo e nella diagnosi di laboratorio dei casi di botulismo.

Continua ad essere attiva la collaborazione scientifica con il Centro Studi Militari dell'Esercito italiano per lo studio di tecniche biomolecolari per la tipizzazione dei ceppi di clostridi produttori di tossine botuliniche e per lo studio molecolare di alcuni ceppi di *C. botulinum* mediante tecniche di Whole Genome Sequencing e con il quale è attiva una collaborazione finanziata. Sono infine in atto collaborazioni scientifiche con il Dipartimento di Scienze degli Alimenti della Facoltà di Bioscienze Agroalimentari e Ambientali dell'Università degli Studi di Teramo e con il Dipartimento di Bioscienze dell'Università degli Studi di Padova. Nell'ambito delle attività in collaborazione con il Ministero degli Affari Esteri e della Collaborazione Internazionale, il personale del CNRB designato come esperto per assistere il Segretario Generale per indagini relative al presunto uso di armi chimiche, tossiche e batteriologiche, ha partecipato alle riunioni del gruppo di lavoro. Per quanto riguarda il lavoro di ricerca il CNRB ha attivi 2 progetti di ricerca corrente finanziati, in collaborazione con IZSVE ed IZSPLV e ha pubblicato diversi lavori su riviste internazionali impattate. Inoltre, sono state effettuate presentazioni orali e presentati poster nel corso di convegni sia nazionali che internazionali.

Nell'ambito delle attività internazionali il CNRB collabora costantemente con:

- Integrated Toxicology Division of Medical Institute of Infectious Diseases - United States Army (USAMRIID).

- Centers for Disease Control and Prevention – Enteric Diseases Laboratory Branch – National Botulism Laboratory.
- Food and Drug Administration – Center for Food Safety and Applied Nutrition.

### ***Laboratorio Nazionale di Riferimento 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 2016 nell'ambito ENGL sono stati pubblicati altri 2 documenti tecnici relativi all'attività dei gruppi di lavoro, Digital PCR e Update nei metodi, quest'ultimo coordinato dal Reparto. Si è preso parte, inoltre, a tutte le attività della rete dei laboratori del controllo ufficiale italiano e europeo.

### **Attività programmata 2017**

La funzione di riferimento tecnico-scientifico, propria degli EURL e degli LNR costituisce una delle rappresentazioni più efficaci e qualificanti di quello che dovrebbe essere il ruolo proprio dell'ISS quale organo centrale dell'SSN.

Le attività degli LNR proseguiranno nel 2017 secondo quanto previsto dalla normativa vigente e in linea con le esigenze dell'attività di sorveglianza e controllo. Tali attività comprenderanno l'assistenza e il coordinamento dei Laboratori coinvolti nel controllo ufficiale, specialmente nella gestione di emergenze di sicurezza alimentare, in merito ai metodi analitici e diagnostici, lo sviluppo e l'armonizzazione dei metodi di prova, l'organizzazione di prove valutative interlaboratorio, la produzione di materiali di riferimento, la formazione del personale dell'SSN, il supporto e la consulenza al Ministero della Salute in particolar modo per quanto riguarda la predisposizione dei piani nazionali di sorveglianza e controllo, la partecipazione ai workshop e alle prove interlaboratorio organizzate dagli EURL, la diffusione delle informazioni provenienti dagli EURL. Gli EURL, continueranno a svolgere le proprie funzioni di riferimento e coordinamento tecnico- scientifico per la Commissione Europea e gli LNR.

L'EURL-CEFAO in ottemperanza al work program sottomesso alla CE e da essa approvato per gli anni 2016 e 2017 proseguirà la sua attività di PT provider e sviluppo di metodi analitici a beneficio dei LNR. In particolare, nel 2017 organizzerà due prove valutative per il suo network (determinazione di elementi chimici in miele e latte vaccino) e collaborerà con il LNR di Berlino all'organizzazione di un PT per i laboratori ufficiali tedeschi fornendo, in seguito a pagamento del servizio all'ISS, sia i campioni che i valori di riferimento delle concentrazioni degli analiti. Inoltre, si renderà disponibile a fornire ad altri LNR tale servizio per l'organizzazione delle loro prove valutative nazionali per gli anni 2016-2017. Continuerà inoltre a fornire supporto tecnico scientifico ai LNR ed alla CE, collaborando inoltre con gli altri EURL dei residui per la revisione della CD 657/EC.

I Laboratori di Riferimento promuoveranno e parteciperanno a progetti di ricerca nei propri ambiti di competenza al fine di mantenere e promuovere il livello della propria autorevolezza scientifica.

Riguardo all'SGQ, proseguirà l'attività di informatizzazione e razionalizzazione dell'SGQ dipartimentale, il programma di estensione dell'accreditamento ad altre prove e verrà perseguito l'obiettivo dell'adeguamento dell'SGQ al fine di richiedere l'accreditamento dell'SPVSA come provider di prove interlaboratorio (*PT-provider*), secondo la norma ISO 17043.

Considerato il particolare interesse che riveste la copresenza della medicina umana e della medicina veterinaria presso l'ISS, appare rilevante l'attività dell'LNR per le infezioni da *E.coli* che si amplierà a comprendere il ruolo di Laboratorio di Riferimento per le infezioni umane da VTEC nell'ambito del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, effettuando la tipizzazione di stiptipi di *E. coli* e indagini diagnostiche su pazienti con sospetto di infezione da VTEC, in particolare nei casi di sindrome emolitico uremica. Queste attività consentiranno all'Italia di partecipare alle attività di sorveglianza previste dall'EDCD per le infezioni da VTEC.

L'integrazione tra medicina umana e medicina veterinaria farà parte anche delle attività dell'LNR per la Genetica e la Caratterizzazione dei ceppi di prioni, attraverso il confronto fra isolati di malattie animali e isolati di malattie da prioni umane, nell'ambito di progetti di ricerca mirati a valutare il rischio per l'uomo delle malattie da prioni degli animali.

Analogamente, il Centro di Riferimento Nazionale per il botulismo proseguirà la sua attività di supporto diagnostico per le strutture di medicina umana e veterinaria dell'SSN; verranno accolte le richieste di fornitura di metodiche analitiche e di materiali di riferimento per la determinazione di tossine botuliniche e clostridi produttori di tossine botuliniche e verrà condotto un programma di formazione del personale delle strutture di medicina umana e veterinaria dell'SSN coinvolte nel controllo e nella diagnosi di laboratorio dei casi di botulismo.

Il complesso delle attività che verranno svolte dai Laboratori di Riferimento nell'interfaccia uomo/animale saranno programmate di concerto con il Reparto di Epidemiologia Veterinaria e Analisi del Rischio al fine di impiegare i dati prodotti per indagare il reale impatto delle varie patologie, i fattori di rischio in causa e l'efficacia delle misure di controllo.

## **Lotta al doping sportivo**

La Legge sulla "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping" prevede che la tutela sanitaria delle attività sportive spetti al Ministero della Salute e che il doping diventi reato penale. La Legge attribuisce al Ministero della Salute i seguenti compiti: a) stabilire ed aggiornare per decreto le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite; b) istituire la commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD), presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento. Con Decreto del 13 aprile 2001 (GU 08 maggio 2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l'esercizio della vigilanza da parte dell'ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell'attività sportiva. L'Istituto procede alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia nei controlli antidoping stabiliti dalla CVD.

### **Attività programmata 2017**

Proseguimento di tutte le attività già sviluppate negli anni precedenti (tra le principali la vigilanza, il reporting system, l'analisi farmaco tossicologiche, la formazione e l'informazione sul doping).

Saranno realizzati nuovi corsi di formazione per gli ispettori investigativi antidoping.

Proseguirà il progetto sul passaporto biologico dell'atleta con la revisione sistematica della letteratura scientifica e il completamento delle linee guida italiane.

Verrà proseguita l'attività ispettiva dell'ISS sui controlli antidoping del Ministero della Salute.

Proseguirà il progetto sulla formazione/informazione finanziato dalla CVD Ministero Salute che vedrà la realizzazione di una attività formativa residenziale specialistica presso l'Università degli studi di Roma "Foro Italico" dedicata ai laureandi in Scienza e Tecnica dello Sport su: procedure antidoping, conseguenze indotte dall'uso e dall'abuso di sostanze farmacologiche proibite e di integratori di composizione incerta, dall'eccesso di allenamento e apporti nutrizionali inadeguati. Verrà inoltre realizzata una campagna di sensibilizzazione sulla tematica dedicata alla popolazione generale.

## **OKKIO alla salute**

OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza dello stato ponderale dei bambini tra 6 e 10 anni e fattori ad esso associati (alimentazione, attività fisica, sedentarietà, fattori familiari e scolastici), 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. E' il primo monitoraggio condotto sulla popolazione in età evolutiva, con strumenti e parametri uniformi, in accordo con l'OMS, in grado di fornire l'esatto quadro del fenomeno in Italia. La raccolta dei dati è effettuata da operatori del Servizio Sanitario Nazionale appositamente formati (più di 1000 in tutta Italia) sulla base di un protocollo condiviso; per le misurazioni antropometriche (peso e altezza) sono stati utilizzati gli stessi modelli di bilance e stadiometri in tutte le regioni.

Alla prima raccolta dati, effettuata nel 2008, hanno partecipato tutte le Regioni (tranne le provincie autonome di Trento e Bolzano, che l'hanno effettuata nel 2009, e la Lombardia che ha partecipato con la sola ASL Città di Milano), che hanno raccolto dati su un campione di 45.590 bambini, appartenenti a 2.610 classi terze delle scuole primarie, sia statali che paritarie. Sono stati, inoltre, compilati questionari da 46.469 genitori e da 2.461 insegnanti e dirigenti scolastici. I tassi di rifiuto sono stati molto bassi: 3,4% a livello nazionale.

Alla seconda raccolta, effettuata nel 2010, hanno partecipato tutte le Regioni (la Lombardia con la sola ASL di Milano), con un totale di 42.155 bambini (tasso di rifiuto 3,2%) e 43.999 genitori.

Nel 2012 si è svolta la terza raccolta dati con 46.492 bambini e 48.682 genitori, distribuiti in tutte le regioni italiane, inclusa la Lombardia che per la prima volta ha aderito alla sorveglianza con tutte le Asl (tasso di rifiuto 3,1%).

La quarta raccolta si è svolta nel 2014. Hanno partecipato tutte le regioni, con un totale di 48.426 bambini e 50.638 genitori (solo il 3,4 % dei genitori ha rifiutato l'adesione dei figli). I dati del 2014 confermano livelli preoccupanti di eccesso ponderale, con percentuali più alte nelle regioni del sud e del centro. Tuttavia si evidenzia nel tempo una progressiva diminuzione della prevalenza sia di sovrappeso che di obesità: 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.

Dai dati 2014, come nel passato, emerge che, tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, il 38% ritiene che il proprio figlio sia sotto-normopeso e solo il 29% pensa che la quantità di cibo da lui assunta sia eccessiva. Inoltre, solo il 41% delle madri di bambini fisicamente poco attivi ritiene che il proprio figlio svolga poca attività motoria.

Grazie alla partecipazione attiva dei dirigenti scolastici e degli insegnanti, sono stati raccolti dati in 2.408 plessi di scuole primarie italiane, relativamente alla struttura degli impianti, ai programmi didattici, alle iniziative di promozione della sana nutrizione e dell'attività fisica degli alunni. È emerso che il 74% delle scuole possiede una mensa; il 55% prevede la distribuzione per la merenda di metà mattina di alimenti salutari (frutta, yogurt, ecc.); il 54% delle scuole prevede lo svolgimento di attività motoria extracurricolare 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.

Il sistema di sorveglianza attualmente prevede una raccolta triennale e partecipa al progetto dell'OMS Europeo "*Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)*". OKkio alla SALUTE permette di monitorare nel tempo la prevalenza di obesità nei bambini e altri aspetti importanti della loro salute, di evidenziare le disuguaglianze geografiche e sociali e di promuovere interventi di prevenzione.

La V raccolta dati di OKkio alla SALUTE è stata svolta nel 2016. Durante il 2015 è stato necessario avviare una serie di attività propedeutiche alla rilevazione che hanno visto il coinvolgimento anche del comitato tecnico della sorveglianza, in particolare per la definizione di nuovi indicatori. Contemporaneamente a ciò è stato necessario aggiornare tutto il materiale di comunicazione prodotto nell'ambito della sorveglianza, la piattaforma online deputata all'inserimento dati, nonché organizzare una giornata di formazione per i referenti regionali della sorveglianza in merito ai cambiamenti adottati.

## **Attività programmata 2017**

Sono previste le seguenti attività:

- realizzazione di incontri, in diverse regioni italiane, per supportare la formazione a livello locale sulle procedure in vista della prossima raccolta dati.
- Analisi dei dati relativi all'ultima raccolta dati di OKkio alla SALUTE, anche in confronto con i dati raccolti precedentemente.
- Preparazione dei file con i dati regionali e aziendali e loro invio alle Regioni e ASL con campioni rappresentativi.

- Preparazione di un modello di report per la diffusione dei risultati a livello locale agli operatori sanitari.
- Preparazione di un modello di report per la diffusione dei risultati a livello locale agli insegnanti.
- Svolgimento di attività per la diffusione dei risultati (partecipazione a convegni, preparazione di pubblicazioni divulgative e scientifiche).
- Incontri con i referenti regionali e con i componenti del comitato tecnico di OKkio alla SALUTE.
- Partecipazione al progetto Europeo WHO “*European Childhood Obesity Surveillance Initiative*”.
- Partecipazione a progetti e Joint Action europei per la prevenzione dell’obesità nei bambini.

## **Osservatorio nazionale per il Monitoraggio della iodoprofilassi in Italia**

Le conseguenze della carenza nutrizionale di iodio costituiscono ancora oggi un grave problema sanitario e sociale che interessa un numero elevato di persone se si pensa che circa 400 milioni di Europei e cinque-sei milioni di Italiani ancora esposti alla carenza nutrizionale di iodio. La strategia raccomandata dalla WHO a livello mondiale per l’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 su tutto il territorio nazionale, quali la presenza obbligatoria di sale arricchito con iodio nei punti vendita, la fornitura del sale comune soltanto su specifica richiesta dei consumatori, l’uso di sale arricchito di iodio nella ristorazione collettiva e la possibilità di utilizzazione nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari.

A supporto dello strumento legislativo è stato attivato un idoneo piano di monitoraggio su scala nazionale in grado di garantire la verifica dell’efficienza e dell’efficacia del programma di prevenzione previsto dalla legge n.55/2005. Infatti, in virtù dell’Intesa Stato-Regioni del 26 febbraio 2009 (G.U.n.75 del 31-3-2009), è stato istituito presso l’ISS l’Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI) che ha il compito di coordinare attività finalizzate alla verifica periodica dell’efficienza e dell’efficacia della iodoprofilassi e al monitoraggio di eventuali effetti avversi conseguenti all’uso generalizzato di sale arricchito di iodio nella popolazione. In accordo con le linee guida della WHO, l’efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest’ultima di raggiungere la popolazione e quindi di migliorarne l’apporto iodico, viene valutata attraverso l’analisi dei dati di consumo annuale di sale iodato, del contenuto di iodio nelle confezioni immesse sul mercato e, infine, attraverso la determinazione della ioduria in campioni di bambini in età scolare rappresentativi della popolazione generale. Diversamente, l’efficacia della iodoprofilassi, ovvero la capacità di

quest'ultima di produrre un effetto positivo sulla popolazione in termini di riduzione di alcune patologie, viene valutata attraverso l'analisi dei dati del TSH neonatale, che rappresenta un indicatore biologico molto sensibile alla carenza nutrizionale di iodio e che, grazie allo screening neonatale di massa per l'ipotiroidismo congenito, viene determinato in tutti i neonati italiani. L'efficacia della iodoprofilassi è anche valutata verificando l'attesa riduzione di alcune patologie da carenza iodica quali il gozzo, attraverso la realizzazione di specifiche indagini epidemiologiche sul territorio, e alcune forme di ipotiroidismo congenito grazie al contributo che viene fornito dal Registro Nazionale degli Ipotiroidici Congeniti coordinato dall'ISS. Infine viene valutata anche l'occorrenza di eventuali effetti indesiderati della iodoprofilassi, quale l'ipertiroidismo. È prevista, inoltre, un'attività di sostegno alla campagna di informazione sull'uso di sale arricchito di iodio presso la popolazione e un'attività di formazione degli operatori del SSN nell'ambito della prevenzione dei disordini da carenza iodica.

L'OSNAMI oltre a svolgere una attenta attività di monitoraggio su scala nazionale rappresenta anche un potente strumento epidemiologico che può contribuire ad aumentare le conoscenze su:

- aspetti ancora poco conosciuti relativi all'intake di iodio a livello di popolazione nel nostro Paese, considerando che il fabbisogno giornaliero di iodio stimato dalla WHO risulta variabile in funzione dell'età (adult 150 microg/die; bambin 90 microg/die) e della condizione fisiologica (gravidanza: 250 microg/die);
- aspetti controversi riguardanti l'utilizzo di alcuni marcatori biologici nel monitoraggio della iodoprofilassi. Relativamente a quest'ultimo punto, è stata messa in discussione da alcuni autori la robustezza del TSH neonatale rilevato allo screening, quale indicatore biologico sensibile della carenza nutrizionale di iodio nella popolazione neonatale;
- evidenze contrastanti relative alla possibile associazione tra iodoprofilassi ed incremento dell'autoimmunità tiroide-specifica, associazione che oggi viene riportata in alcuni Paesi (per es. Cina e Brasile), ma non in altri (per es. Svizzera, Marocco, USA).

Attualmente l'OSNAMI lavora in stretta collaborazione con il Ministero della Salute per l'ottimizzazione dell'adesione, da parte delle Regioni, al nuovo PNP 2014-2018, approvato con l'Intesa Stato-Regioni del 13 novembre 2014, che ha incluso tra gli obiettivi di interesse strategico per il Paese la "riduzione dei disordini da carenza iodica".

Le strutture dell'ISS che attualmente partecipano alle attività dell'Osservatorio sono: il Dipartimento BCN, cui è affidato il coordinamento, il Dipartimento SPVSA e il CNESPS.

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.

## **Attività programmata 2017**

L'attività dell'OSNAMI prevista per l'anno 2017 includerà:

- la prosecuzione del programma di monitoraggio, pianificato in accordo con le linee guida del WHO, in Regioni selezionate del Paese;
- la prosecuzione della collaborazione con la Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione del Ministero per l'ottimizzazione dell'adesione, da parte delle Regioni, al nuovo Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018;
- la prosecuzione delle attività di formazione per medici di medicina generale, pediatri, endocrinologi, e ginecologi, in collaborazione con le società scientifiche di riferimento;
- la prosecuzione della collaborazione con il Comitato Nazionale Associazioni Pazienti Endocrini-CAPE finalizzata alla promozione di iniziative divulgative sul tema della iodoprofilassi presso la popolazione;

- l'aggiornamento del sito web dell'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 PSN e raccomandate dalla WHO e dall'UE. L'Osservatorio attua programmi per il controllo e la promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro e individua i modelli operativi più efficaci per la promozione degli stili di vita sani. L'Osservatorio promuove sia progetti di ricerca che d'intervento, tale attività è resa possibile grazie anche all'équipe multidisciplinare (biologi, chimici farmaceutici, psicologi, tecnici di laboratorio e amministrativi) che costituisce l'Osservatorio.

L'Osservatorio in questi anni ha:

- organizzato Convegni sul Fumo e sul Doping;
- fornito Servizi di Telefono Verde, anonimi e gratuiti, su Fumo, Alcol, Droga, Doping;
- realizzato e aggiornato periodicamente il sito web [www.oss.it/ofad](http://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.

### Attività programmata 2017

Le attività programmate per il 2017 sono:

- aggiornamento continuo del sito web [www.iss.it/ofad](http://www.iss.it/ofad);
- organizzazione del Convegno Nazionale in occasione della Giornata Mondiale senza Tabacco promossa dall'OMS;
- proseguimento delle attività del Telefono Verde contro il Fumo, Telefono Verde Alcol, Droga, Telefono Verde Doping e del Numero Verde dell'OssFAD e creazione di un sistema di sorveglianza nazionale sul tabagismo;
- proseguimento attività nell'ambito dell'accordo con Monopoli di Stato per la ricerca, la formazione e l'informazione sul disturbo da gioco d'azzardo;
- attivazione del progetto MADES per il monitoraggio della nuova normativa sul controllo del tabagismo;
- attività di analisi farmacotossicologiche per lo studio della sindrome fetoalcolica;
- attività di analisi farmacotossicologiche per lo studio delle nuove sostanze d'abuso;
- produzione di nuovi materiali scientifici e divulgativi da diffondere anche attraverso il sito [www.iss.it/ofad](http://www.iss.it/ofad).

## **Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici (DM) dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie**

L'Istituto Superiore di Sanità svolge da molti anni una attività di certificazione per il rilascio del marchio CE sui Dispositivi Medici ai sensi delle direttive comunitarie 90/385/CEE il cui campo di applicazione sono i Dispositivi Medici impiantabili attivi e 93/42/CEE il cui campo di applicazione sono i dispositivi medici diversi da quelli regolamentati dalla direttiva 90/385, quindi tutti gli altri dispositivi, fatta eccezione per i diagnostici *in vitro*, per i quali è stata emessa un'apposita direttiva comunitaria. Questa attività è svolta dall'ISS in qualità di organo tecnico del Ministro della Salute in seguito alla designazione dell'ISS presso la Commissione UE quale Organismo Notificato (ON 0373) dall'Autorità Competente Italiana (Ministero della Salute) a fronte del recepimento delle direttive europee 90/385/CEE e 93/42/CEE.

La proposta di progetto speciale, nata su richiesta dell'allora Direttore del Dipartimento TESA, intende razionalizzare l'attività già espletata in origine nella condizione strutturale dei laboratori, prima della riorganizzazione proposta dal nuovo statuto dell'ISS. Il progetto si propone così di affrontare la riorganizzazione procedurale delle attività in oggetto, al fine di recepire gli orientamenti internazionali più recenti, garantire che l'ISS possa utilmente affrontare l'esplosione del mercato dei DM attualmente in essere, e creare un modello di sistema organizzativo aderente alle responsabilità legali che detta attività comporta. Ciò è ulteriormente rafforzato dalla prossima introduzione del nuovo Regolamento Europeo sui DM, che non necessiterà di un recepimento nella legislazione nazionale, come avvenuto finora per le direttive comunitarie rilevanti. Particolare attenzione verrà posta agli aspetti economici, infatti la proposta contempla l'adesione all'orientamento recentemente indicato dal Ministero della Salute riguardante la collaborazione tra enti sia pubblici che privati, orientata a raggiungere l'autogestione finanziaria se non l'attivo finanziario, l'incremento dell'attività in termini di efficienza e apertura di nuove linee di certificazione di prodotto, con un ritorno in termini di prestigio e di visibilità dell'ISS. Il progetto prevede, sulla base degli aggiornamenti comunitari in corso, fasi di studio conseguenti l'emanazione di nuovi dispositivi legislativi e la modellazione preliminare delle attività che dovrebbero dar luogo a laboratori dedicati a famiglie tipologiche di dispositivi medici, cui segue un piano di progetto strutturale per l'implementazione effettiva. Per la realizzazione del progetto è auspicabile l'interazione tecnico-scientifico-amministrativa con i ruoli chiave (*Key people*) impegnate sulle tematiche oggetto dell'attività in ISS.

### *Trasferibilità*

Le esperienze frutto del progetto permetteranno a questa amministrazione di ottenere percorsi tecnico amministrativi definiti per questa attività, e di continuare la collaborazione già in essere con enti quali AIFA ed EMEA così come richiesto dalla direttiva comunitaria in materia di Dispositivi Medici con farmaco ancillare (si ricorda a tale proposito la collaborazione con AIFA nel corso di un recente iter di certificazione per un prodotto considerato innovativo a livello internazionale); tutte le realizzazioni che saranno poste in essere potranno essere prese in considerazione per future necessità organizzative di altri dipartimenti. Si è così progettato e redatto un manuale di qualità e un nuovo corpo procedurale per le attività di certificazione, facendo uso sia delle esperienze già poste in essere presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica, sia da esperienze gestionali realizzate presso altri dipartimenti, e sia del contributo

di privati accreditati, al fine di garantire l'aggiornamento della documentazione di accreditamento del Dipartimento TES, con modularità. Si è definita una procedura per l'immissione dei certificati CE emessi dall'ON ISS – sezione Dip. TESA nell'apposito database gestito dal Ministero della Salute. Infine si auspica che il SIDBAE dell'ISS possa fornire una piattaforma informatica (ad es. rete intranet dedicata) comprensiva di programmi appropriati per la tipologia delle pratiche da espletare e la qualità del lavoro di tutti i colleghi coinvolti, così come l'Archivio dell'ISS possa dar corso a procedure immediate relativamente all'archiviazione della documentazione e della corrispondenza in uscita ed entrata, specie a fronte di quanto richiesto dalle correnti disposizioni legislative in materia di invio elettronico dei certificati all'interno del costituendo database europeo.

### **Attività programmata 2017**

Le attività previste nel 2017 sono le seguenti:

- unificazione delle attività di certificazione.
- Supporti culturali e di valutazione con esperti esterni.
- Costruzione di filiere di studio e valutazione orientate all'HTA.
- Metodologie di valutazione orientate all'innovazione tecnologica nell'ambito dei DM in accordo con i nuovi regolamenti.
- Specializzazione al caso delle nanotecnologie (DM portatori di Nanomateriali o nanostrutture).

## **Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER)**

Le nuove terapie anti infezione da virus dell'epatite C (HCV), cosiddetti farmaci DAA (direct antiviral acting) 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:

- Caratterizzazione del profilo epidemiologico-clinico della malattia cronica correlata all'infezione dal virus dell'epatite C (HCV) nei pazienti in cura in Italia.
- Valutare prospetticamente l'impatto clinico (morbilità e mortalità) ed economico (costi legati alla malattia) dei nuovi farmaci anti epatite C.

Attraverso questi obiettivi sarà possibile ottenere sia dati epidemiologici e della storia naturale dell'infezione cronica da HCV che dell'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.

### **Attività programmata 2017**

È prevista la raccolta dei dati di terapia antivirale e dei dati clinici del secondo anno di follow-up.

È prevista la riapertura degli arruolamenti attraverso un'analisi di fattibilità per definire il numero dei pazienti che ogni centro potrà arruolare in aggiunta a quelli già precedentemente arruolati. Poiché la quantità dei dati raccolti nella piattaforma informatica sarà notevole, per poter valorizzarli al massimo si renderà necessaria la verifica di qualità di alcune informazioni immesse. Il personale addetto al monitoraggio seguirà i centri clinici in questa fase per risolvere le eventuali queries (che si riferiranno a correzioni di valori fuori range o valori mancanti, e verifiche di correttezza di possibili discordanze tra dati clinici).

L'analisi dei dati permetterà di fotografare i pazienti con infezione cronica da HCV in care. La descrittiva dei risultati ottenuti verrà presentata durante la conferenza annuale AISF ed a meeting nazionali ed internazionali che saranno svolti durante l'anno.

## **Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta**

Il progetto di ricerca "Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta", approvato dal Ministero della Salute e la cui esecuzione è stata affidata a questo Istituto, ha come fine un aumento del livello di protezione dei cittadini italiani dai rischi dell'eccessiva esposizione alla radiazione ultravioletta (UV) solare e/o artificiale. Gli elementi di valutazione che sono alla base del progetto sono sostanzialmente di ordine scientifico e di ordine socio-economico, e sono tali da far risaltare ampiamente la sua valenza sanitaria.

In sintesi essi sono:

- l'evidenza di effetti sanitari: nel 2009 la radiazione UV è stata classificata dalla IARC come cancerogeno per l'uomo (gruppo 1), ma fin dal 1992 la radiazione solare è nel gruppo 1 della IARC; inoltre sono ben noti altri effetti non cancerogeni, sia a breve che a lungo termine, sulla pelle e sull'occhio esposti alla radiazione UV;
- la notevole rilevanza dei costi umani e sociali associati agli effetti provocati dalla eccessiva esposizione alla radiazione UV solare o artificiale;
- la dimostrazione, fornita dai programmi simili al Progetto, adottati in altri Paesi, che è possibile ridurre in misura tangibile i rischi e i costi ad essi associati con misure di prevenzione primaria.

## Attività programmata 2017

Nel corso del 2017 è auspicabile che vengano fornite le risorse affinché il progetto possa sopravvivere e nel contempo si possano introdurre, nei prodotti di informazione sanitaria già realizzati, i necessari aggiornamenti che tengano conto degli sviluppi scientifici e normativi più recenti. Si prevede comunque di realizzare, in collaborazione con il Dipartimento DiMEILA dell'INAIL, prodotti informativi finalizzati alla formazione, informazione ed addestramento dei lavoratori esposti alla radiazione solare, tenendo anche conto delle esposizioni nel tempo libero che contribuiscono alla dose complessiva di radiazione ultravioletta.

## Progetto EUROCARE

Il Progetto EUROCARE è il più vasto studio collaborativo sulla sopravvivenza per tumore in Europa. Lo studio è partito nel 1989 dall'iniziativa congiunta dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT) e dell'Istituto Superiore di Sanità, e in 25 anni di attività ha visto la partecipazione di un numero crescente di registri tumore Europei. Ad oggi il network EUROCARE conta oltre 115 registri tumori di popolazione distribuiti in 30 Paesi Europei, la quasi totalità della UE-28 e i cosiddetti EFTA. Lo studio copre il 50% della popolazione residente nei 30 Paesi coinvolti, con una solida rappresentatività di tutte le regioni Europee.

Lo studio EUROCARE ha prodotto 147 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali peer-reviewed (l'elenco completo è disponibile al link: <http://www.eurocare.it/Publications/tabid/61/Default.aspx>) con oltre 5000 citazioni complessive (H-index 40). Le prime due monografie EUROCARE sono state pubblicate come Monografie IARC (EUROCARE-1 e -2), le successive su numeri monografici delle riviste *Annals of Oncology* (EUROCARE-3) e *European Journal of Cancer* (EUROCARE-4 nel 2009 e EUROCAR-5 nel 2015).

Obiettivo principale di EUROCARE è monitorare nel tempo la sopravvivenza e la prevalenza per tumore in Europa su base di popolazione, cioè a partire dai dati dei registri tumore nazionali o regionali.

Il valore aggiunto dello studio è quello di fornire indicatori standardizzati e realmente comparabili tra paesi. I dati sono raccolti centralmente in ISS attraverso un unico protocollo, sono controllati e analizzati con procedure standardizzate e validate dai registri stessi. L'obiettivo ultimo è quello di fornire robuste evidenze scientifiche di supporto alle politiche di controllo del cancro e di contribuire così a ridurre le disuguaglianze esistenti tra paesi o all'interno dei paesi. Lo studio ha evidenziato importanti e continui incrementi di sopravvivenza per le patologie oncologiche, ma ha anche documentato che permangono sostanziali differenze nella sopravvivenza dei pazienti, sia adulti che pediatrici, in particolare tra paesi dell'Est e paesi Occidentali. Nell'ambito dell'Europa Occidentale lo studio ha permesso di evidenziare esiti sub-ottimali in Regno Unito e Danimarca per molti tumori solidi. I risultati di EUROCARE hanno influenzato l'organizzazione dei servizi sanitari oncologici in molti paesi Europei, contribuendo al disegno dei piani oncologici nazionali e, una volta implementati, alla valutazione della loro efficacia.

La messa in comune di un database così esteso e rappresentativo della popolazione Europea ha reso possibile anche la stima di indicatori epidemiologici del cancro (incidenza, prevalenza e sopravvivenza) per entità tumorali di particolare interesse clinico o per i tumori rari, per i quali le informazioni desumibili a livello nazionale o locale sono inesistenti o poco attendibili. Dallo studio EUROCARE sono così scaturiti dei progetti satellite, finanziati dall'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).

La banca dati EUROCORE è centralizzata in un server dedicato presso l'ISS dove i dati vengono controllati, standardizzati e analizzati con procedure che garantiscono il massimo livello di comparabilità e qualità dell'informazione prodotta. Il reparto Epidemiologia dei Tumori del CNESPS-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 EUROCORE 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.

EUROCORE contribuisce al disegno e all'implementazione 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 EUROCORE, 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 una serie di iniziative volte a favorire la standardizzazione e integrazione di tutti i progetti/stakeholders coinvolti nel settore, tra cui EUROCORE. L'attuale call for data Europea rivolta ai registri tumore è stata fatta in stretto coordinamento tra tutti i partners coinvolti (ENCR, EUROCORE, IARC, CONCORD). È stato concordato un unico protocollo di raccolta dati comune a più studi (ENCR-JRC studio di incidenza; EUROCORE-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. EUROCORE 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.

## **Attività programmata 2017**

Continuerà la fase di acquisizione e controllo di qualità dei dati dello studio EUROCORE.

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 attuali saranno adeguate al nuovo protocollo di raccolta dati che include un maggiore dettaglio per le variabili cliniche (stadio alla diagnosi e trattamento). Le nuove procedure di controllo di qualità saranno anche allineate al Technical Report ENCR 2015 su armonizzazione e qualità dei dati dei registri tumore. Particolare attenzione sarà 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 (importanti nell'interpretazione delle differenze di esito). Le anomalie riscontrate saranno trasmesse ai registri per consentire la validazione e la revisione dei dati prima delle analisi finali.

Proseguirà la collaborazione con il *Joint Research Centre* (JRC) di Ispra e la rete Europea dei registri tumori (ENCR) per la validazione di procedure per il controllo di qualità dei dati dei registri tumore di popolazione e per la diffusione degli indicatori epidemiologici sul cancro nel portale Europeo gestito da JRC.

## **Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV&AIDS**

Il Programma prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica (*National Department of Health*, NDOH) mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. È implementato dall'Istituto Superiore di Sanità, tramite il Centro Nazionale AIDS, in cooperazione con il *Department of Health* del Sudafrica in associazione con il South African AIDS Vaccine Initiative (SAAVI) del Medical Research Council sudafricano. Il Programma è organizzato in tre componenti: Componente 1. Rafforzamento del Servizio Sanitario del Sudafrica in siti sudafricani selezionati. Componente 2. Trasferimento tecnologico ad una azienda sudafricana a partecipazione pubblica per la creazione di una struttura per la produzione di vaccini in ottemperanza alla normativa GMP (*Good Manufacturing Practice*); Componente 3. Sperimentazione del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS: conduzione del trial vaccinale di fase II denominato ISS T-003.

Componente 1. L'intervento, a supporto dei piani strategici nazionali e provinciali, prevede il supporto delle *Health Facilities* e delle Comunità locali nelle seguenti Provincie: i) Gauteng, Distretto Sanitario "Tswane 1"; ii) Eastern Cape, Distretto Sanitario "OR Thambo"; iii) Mpumalanga, Distretto Sanitario "Ehlanzeni"; Distretto Sanitario "Gert Sibande"; Distretto Sanitario "Nkangala"; iv) Kwazulu Natal (KZN), Distretto Sanitario "Umzinyathi". L'intervento è stato attuato mediante l'implementazione di 3 direttrici: A. Fornitura di equipaggiamento volto a: i) rafforzare l'assistenza medica quotidiana attraverso fornitura di piccole attrezzature cliniche; ii) favorire il raggiungimento degli Standard Nazionali (*National Core Standards*); iii) potenziare l'archiviazione e la gestione delle cartelle cliniche e dei "registri" ART; iv) potenziare l'informatizzazione dei dati, tramite la fornitura di computer, hard-driver e software. B. Mobilitazione di risorse umane: personale medico e paramedico: Il Programma ha provveduto al reclutamento e alla dislocazione presso le cliniche pubbliche di personale specializzato locale in supporto al Sistema Sanitario Distrettuale, ed in particolare: 4 medici e 2 assistenti sociali nei distretti sanitari delle Provincie di Mpumalanga e dell'Eastern Cape; il personale è stato organizzato in "team mobili" per il supporto alle *Health Facility* più disagiate. Dieci "Data Capturers" nel distretto OR Thambo (Eastern Cape) con l'obiettivo di potenziare la raccolta dei dati nel quadro del Sistema Informativo Sanitario Distrettuale (DHIS). C. Addestramento e Formazione Professionale mediante l'organizzazione di corsi volti a: i) qualificare il personale infermieristico per la somministrazione della terapia anti-retrovirale (corsi NIMART [Nurse Initiated Management of ART]); ii) aggiornare e formare personale medico ed infermieristico nei seguenti settori: management dell'infezione da HIV; management della terapia antiretrovirale e dell'aderenza alla terapia; controllo della Tuberculosis e delle malattie sessualmente trasmesse; qualificare e certificare il personale medico e infermieristico nella dispensazione dei farmaci. La Componente 1 del Programma prevede inoltre la creazione di una piattaforma clinica e laboratoristica per la conduzione di ricerca clinica nel settore pubblico. In questo contesto, è stata potenziata una Unità di Ricerca Clinica (MeCRU, Università di Limpopo Medunsa Campus) nella provincia del Gauteng ed è stata sviluppata una nuova Unità di Ricerca Clinica (WSUHVRU; Università di Walter Sisulu) nella regione di Mthatha (Provincia dell'Eastern Cape). Le Unità di Ricerca Clinica sono state fornite di laboratori attrezzati e Farmacia ed il personale formato secondo *Good Clinical Practice* (GCP) e *Good Clinical Laboratory Practice* (GCLP). La piattaforma clinico-laboratoristica è stata realizzata mediante l'integrazione con le Cliniche pubbliche, i laboratori diagnostici pubblici, ed

i laboratori centralizzati (ISS, IFO, S. Orsola) in Italia. La piattaforma è stata validata con la conduzione di uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) conclusosi con l'arrolamento di 534 volontari a MeCRU e WSUHVURU. Le attività in questo settore hanno visto il coinvolgimento delle comunità locali, con la creazione di *Community Advisory Boards* presso le due Unità di Ricerca Clinica.

Componente 2. L'intervento, volto a generare e sedimentare nel paese capacità per la produzione di vaccini ricombinanti per uso umano, prevede la fornitura di risorse, formazione e trasferimento tecnologico in supporto allo sviluppo della struttura GMP presso "BIOVAC", a Città del Capo (Provincia del Western Cape). L'intervento si è concluso con la realizzazione della struttura GMP ed il completo trasferimento della tecnologia per la produzione della proteina Tat, il cui processo produttivo è stato riprodotto con successo presso BIOVAC. Si è ora in attesa della certificazione GMP da parte delle autorità regolatorie locali (*Medicines Control Council, MCC*).

Componente 3. L'intervento prevede la conduzione del trial vaccinale terapeutico ISS T-003 presso l'Unità di Ricerca MeCRU, l'analisi dei dati e la diffusione dei risultati conseguiti. A questo scopo, sono state espletate tutte le attività preparatorie (formazione, attività regolatorie - ivi incluse la sottomissione dei protocolli ai comitati etici e ad MCC - potenziamento delle strutture, finalizzazione delle "standard operational procedures" (SOP), simulazione di tutte le attività, importazione, stoccaggio e distribuzione del vaccino a MeCRU, ottenimento dell'autorizzazione ad inviare campioni biologici per le analisi di seconda linea in Italia presso ISS. Il trial vaccinale ha avuto inizio nel Marzo 2013. La *Contract Research Organization* locale "Triclinium" è stata contrattata per il monitoraggio delle procedure di esecuzione, nonché per il supporto allo sponsor nella conduzione del trial. Il trial si è concluso nel Giugno del 2014; in seguito sono state effettuate tutte le attività preparatorie necessarie alla conduzione dello studio di follow-up del *trial* vaccinale.

## **Attività programmata 2017**

Nel corso del 2017, nel quadro della Componente 1 del Programma verrà completato nella Provincia dell'Eastern Cape l'intervento volto al rafforzamento dell'archiviazione e della gestione delle cartelle cliniche. Nella Provincia del Gauteng, verranno completate le attività volte a dar accesso all'Unità di Ricerca Clinica MeCRU ai registri elettronici ART e pre-ART delle cliniche pubbliche nell' Area di reclutamento. L'accesso è volto al potenziamento dei data base a disposizione della Unità di Ricerca Clinica, nel rispetto delle procedure della privacy, per studi di caratterizzazione dell'area di reclutamento ed il disegno degli studi clinici.

Nel quadro della componente 3 del programma, verrà completato a MeCRU lo studio di follow-up del trial vaccinale (ISS T-003 EF-UP).

## **Programma di monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in selezionate popolazioni in Italia**

Il virus HIV è caratterizzato da un'estesa variabilità genetica, responsabile dell'estrema diversificazione dei 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 può avere importanti ripercussioni per la Sanità Pubblica. 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 2014 è stata del 27,1% (Notiziario ISS, Volume 28 - Numero 9, Supplemento 1 – 2015). 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 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, i progetti con quali sono state realizzate alcune attività del programma sono i seguenti:

- “Il monitoraggio epidemiologico/molecolare dei sottotipi e delle forme circolanti di HIV quale intervento di prevenzione”. Finanziato dal Ministero della Salute, Fascicolo 6M12. Obiettivo del progetto è quello di caratterizzare per sottotipo o CRF le varianti di HIV circolanti in popolazioni di individui definite “sensibili” secondo la definizione che ne dà l’ECDC e di valutare la prevalenza di ceppi con mutazioni che conferiscono resistenza alla terapia antiretrovirale (DRMs = Drug Resistance Mutations). Il progetto è in collaborazione con l’Azienda Ospedaliera Spedali Civili – Brescia, l’Università “Sapienza Polo Pontino” – Latina, la Seconda Università – Napoli, l’Università di Bari – Bari, il Centro di Medicina del Viaggiatore e delle Migrazioni, ASP di Catanzaro – Catanzaro e l’Ospedale Annunziata – Cosenza.
- “Studi virologici ed immunologici delle dinamiche dell’infezione da HIV nelle popolazioni sensibili di migranti, tossicodipendenti e detenuti in Italia”. 2013 Fellowship

Program - Gilead Sciences s.r.l., fasc. Z06. Nel 2015 si sono concluse le attività del progetto, mirato a valutare l'eterogeneità dei ceppi di HIV e le DRMs non solo nella popolazione dei migranti, ma anche in altre popolazioni "sensibili", inclusa la popolazione dei detenuti.

- "Studio epidemiologico, clinico e virologico in popolazioni di migranti HIV-positivi. Il monitoraggio epidemiologico delle varianti virali quale possibile intervento di prevenzione". Ministero della Salute, fasc. 5M40. Il progetto, terminato nel 2015, ha proposto un monitoraggio mirato alla sottotipizzazione delle varianti di HIV e all'identificazione di ceppi con DRMs alla terapia antiretrovirale, circolanti in popolazioni di migranti afferenti a Centri clinici dislocati al Nord, al Centro e al Sud dell'Italia. I centri che hanno collaborato al progetto sono stati l'Azienda Ospedaliera Spedali Civili - Brescia, l'Ospedale Misericordia e Dolce - Prato. L'Ospedale S. Maria Annunziata - Firenze, l'Università "Sapienza Polo Pontino" - Latina, l'Ospedale Ascalesi - Napoli, Università di Bari - Bari, il Centro di Medicina del Viaggiatore e delle Migrazioni, ASP di Catanzaro - Catanzaro, Ospedale Annunziata - Cosenza e l'Ospedale Giovanni Paolo II, Malattie Infettive - Lamezia Terme.

### **Attività programmata 2017**

Il progetto "Il monitoraggio epidemiologico/molecolare dei sottotipi e delle forme circolanti di HIV quale intervento di prevenzione", fascicolo 6M12 e finanziato dal Ministero della Salute sarà ancora attivo nel 2017. Nell'ambito di questo progetto si prevede di continuare la caratterizzazione molecolare delle varianti di HIV nelle popolazioni sensibili ed anche nella popolazione generale paragonando i dati ottenuti tra le diverse popolazioni. In particolare, si cercherà di raccogliere campioni di individui con diagnosi recente di infezione da HIV. Verranno valutate la prevalenza di ceppi non-B e quella di varianti con DRMs e la prevalenza di infezioni da virus delle epatiti (HBV e HCV), che si stima essere particolarmente elevata in alcune popolazioni quali la popolazione carceraria. Questi dati, ancora scarsamente disponibili per il nostro Paese, forniranno una base per permettere approcci di Sanità Pubblica in grado di prevenire la diffusione di nuove varianti di HIV e di infezioni da virus delle epatiti non solo nelle popolazioni "sensibili", ma anche nella popolazione generale italiana.

## **Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS**

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 e finanziato dal Ministero della Salute, è stato coordinato dal Centro Nazionale AIDS fino al 2009. Tale Programma ha portato l'Italia all'avanguardia per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività scientifica nel campo. Grazie al Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori di alta qualità ed inserita nei circuiti internazionali. In particolare, il Programma ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo preminente nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti in ambito internazionale ottenuti dai nostri ricercatori. L'organizzazione e la gestione di Progetti annuali hanno subito nel corso degli anni alcune modifiche nell'impostazione e articolazione per consentire quel rinnovamento indispensabile ad affrontare le mutate situazioni dell'epidemia sull'AIDS. Tra queste, si è sottolineato l'auspicio di una maggiore cooperazione con i Paesi in via di sviluppo e, conseguentemente, il Programma si è

allineato, almeno in alcune sue parti, con i programmi della Comunità Europea. Fino al V Programma Nazionale AIDS (2003-2005) si è provveduto ad una suddivisione dei finanziamenti tra fondi intramurali, destinati ad unità interne dell'ISS, e fondi extramurali, per unità esterne. I finanziamenti sono stati assegnati sia sulla base di bandi per singole proposte di ricerca, sia sulla presentazione di azioni concordate su argomenti ritenuti prioritari, svolti da gruppi di ricerca di consolidata esperienza. A partire dal VI Programma Nazionale non si è operata la distinzione tra fondi intramurali e fondi extramurali, ma si è provveduto ad emanare un bando unico per i partecipanti interni o esterni all'ISS.

La valutazione delle proposte di ricerca è stata effettuata da Comitati Scientifici ad hoc i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati si sono avvalsi della collaborazione di esperti esterni nazionali ed internazionali (Referee) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS.

Il Programma è stato organizzato in 4 macroaree:

- a. Epidemiologia
- b. Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini
- c. Clinica e terapia
- d. Infezioni opportunistiche

### **Attività programmata 2017**

Le attività del Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si sono concluse definitivamente nel 2013.

## **Programmi di prevenzione dell'infezione da HIV**

Rientrano all'interno di questo Progetto Speciale i seguenti progetti specifici dedicati a programmi mirati di prevenzione e alla sorveglianza dei comportamenti a rischio di infezione da HIV:

- MEET. “*Meeting the health literacy needs of immigrant populations*”. Il Centro Nazionale per la Ricerca sull'AIDS ha partecipato al progetto MEET finanziato con il supporto della Commissione Europea nell'ambito del *Lifelong Learning Programme Grundtvig 2013* (Project number 540139-LLP-1-2013-1-IT-GRUNDTVIG-GMP) relativamente alla prevenzione dell'infezione da HIV e AIDS. Il progetto è stato realizzato dal Centro in collaborazione con l'Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione (UO RCF) del Dipartimento Malattie Infettive, Parassitarie e Immunomediate in partenariato con: Oxfam Italia (Coordinatore) and Verein Multikulturell – due ONG specializzati nella migrazione, integrazione e intercultura; RITA (UK) - *Research Innovation and Transformation* - fondatrice del modello ESC; Polibienestar – *Public Research Institute* dell'Università di Valencia; CARDET – Una organizzazione indipendente di ricerca e sviluppo, sita a Cipro. Il progetto è stato finalizzato a migliorare le competenze di coloro i quali si occupano della formazione degli adulti in campo sanitario aventi come utenti i migranti. L'intento era quello di evitare barriere per i migranti nell'accesso all'assistenza sanitaria, attraverso il rafforzamento del riconoscimento della diversità e l'acquisizione di competenze relative alla migrazione da parte degli operatori sanitari. Il progetto si proponeva di aggiornare e trasferire il modello di Educatore di Salute di Comunità “ESC” creato nel Regno Unito.

- “Studio di fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell’infezione da HIV in gruppi vulnerabili”. Il Centro Nazionale per la Ricerca sull’AIDS è partner di un progetto coordinato dall’Unità Operativa Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione del Dipartimento MIPI e finanziato dal Ministero della Salute, mirato a sperimentare la fattibilità di un Sistema di Sorveglianza di seconda generazione dell’infezione da HIV in gruppi vulnerabili al fine di ottenere risultati atti a definire una base conoscitiva utile per attivare un Sistema innovativo di Sorveglianza di seconda generazione. Lo studio si basava sulla somministrazione di questionari a studenti (15-18 anni), giovani (19-24 anni) e persone straniere (24-49 anni).
- “Integrazione sociosanitaria cittadini Paesi Terzi (SA.FE.)”. Il CNAIDS ha collaborato al Progetto “Integrazione sociosanitaria cittadini Paesi Terzi” (SA.FE.) presentato dall’Organizzazione Internazionale per le Migrazioni (OIM) per il Progetto Codice 106741 del Ministero della Salute per l’azione di Interventi di promozione della cultura della prevenzione. Le finalità del progetto riguardano attività di formazione mirate alle associazioni di migranti e ad operatori socio-sanitari.vulnerabili.

### **Attività programmata 2017**

I progetti si sono tutti conclusi nel 2015, tuttavia, in considerazione della pregressa attività formativa, il CNAIDS prevede di sviluppare procedure operative standard per la formazione degli operatori sanitari, secondo le raccomandazioni del Centro Europeo per la Prevenzione e Controllo delle Malattie (ECDC) su aree di ricerca e di intervento in materia di salute pubblica per l’HIV/AIDS con particolare riguardo agli operatori sanitari che lavorano a stretto contatto con le comunità di migranti. In termini di sviluppo delle competenze culturali da parte degli operatori socio-sanitari, si prevede di fornire strategie di informazione e la metodologia utili a raggiungere i gruppi vulnerabili anche attraverso l’implementazione della conoscenza del Modello dell’Educatore di Salute di Comunità (ESC).

## **Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita**

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita (RNAOC) raccoglie le segnalazioni di trattamento con ormone somatotropo ed è operativo presso l’Istituto Superiore di Sanità dal 1993, in base a disposizioni che hanno regolamentato la prescrizione di farmaci a base di ormone somatotropo. Provvedimenti successivi hanno definito i criteri diagnostici, la prescrivibilità da parte di Centri specializzati e la segnalazione ad appositi registri regionali, trasmessi annualmente all’Istituto Superiore di Sanità. Queste disposizioni sono aggiornate periodicamente e attualmente è in vigore la Nota 39 pubblicata nella GU del 5-07-2014 n. 154, come Determina dell’AIFA del 19/06/2014, con cui sono state aggiornate le limitazioni, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione di questa terapia, ribadendo 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. Viene anche ribadito il concetto della registrazione delle prescrizioni come atto necessario ed indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte del SSN.

Per costruire il registro informatizzato, è stata progettata e realizzata dal Gruppo di Lavoro del RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell’AIFA, una scheda web di segnalazione, strutturata in accordo con quanto previsto dalle note AIFA. La scheda è

attualmente on-line e, mediante credenziali di accesso, consente l'inserimento di dati anagrafici e clinici relativi a soggetti in trattamento con ormone della crescita da parte dei Centri prescrittori individuati dalle Regioni di appartenenza. L'informatizzazione consente l'inserimento dei dati in maniera facilitata e guidata, l'elaborazione dei dati immessi e la produzione di rapporti, sia da parte delle Regioni che da parte del Registro Nazionale, fornendo gli strumenti per esercitare l'attività di controllo su adeguatezza e sicurezza.

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.

E' importante, inoltre, 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.

## **Attività programmata 2017**

Nel 2017 si prevede di mantenere e implementare le attività svolte nel 2016, che consistono soprattutto nel costante aggiornamento dell'applicativo web, sia in termini di contenuti che di accreditamenti. In particolare è vitale mantenere i rapporti con le Regioni che hanno attuato un maggior rigore nella definizione dei criteri per l'accreditamento dei Centri prescrittori, insieme al necessario aggiornamento che riguarda il personale afferente alle Unità Operative, per trasferimenti, pensionamenti.

Per quanto riguarda le Regioni che possiedono sistemi di segnalazione indipendenti verranno attuate le procedure di connessione con i database locali per l'integrazione dei dati annuali.

È prevista l'analisi e l'elaborazione dei dati nazionali sulle prescrizioni ottenuta attraverso la integrazione con i database delle Regioni non aderenti alla piattaforma web.

Si intende proporre una seconda edizione del corso FAD, in modo da ampliare la quota di utenti che possa frequentare il corso.

Proseguirà il costante aggiornamento del sito web e l'invio delle newsletter quadrimestrali, in modo da tenere aggiornati i soggetti interessati all'argomento e gli utenti dell'applicativo web, cui è principalmente diretta la newsletter.

Sarà conclusa la preparazione di un secondo documento congiunto, insieme con le Società Scientifiche, che si propone di supportare le Regioni nella definizione dei criteri per l'accreditamento dei centri prescrittori di rGH e si completerà la procedura di accordo di collaborazione scientifica con la Società di Endocrinologia.

## 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 "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](http://www.cuore.iss.it). Associato al software è disponibile un pacchetto formativo per gli operatori che si occupano del registro. Il software e il pacchetto formativo sono stati utilizzati per la realizzazione del registro di popolazione degli eventi cardiovascolari nell'area di Zagabria in Croazia.

### **Attività programmata 2017**

È previsto un ulteriore aggiornamento e sviluppo del software per l'implementazione del Registro assieme al Registro Tumori nell'area di Latina: la possibilità di gestire ed elaborare più anni di raccolta dei dati SDO, mortalità e popolazione residente; di utilizzare le cause di morte (primarie e secondarie) in modo completamente indipendente; di selezionare campioni di eventi, stimare i Valori Predittivi Positivi dei codici ICD ed elaborare gli indicatori di occorrenza (tassi di attacco e letalità) per più anni di registrazione in modo indipendente o cumulato; l'introduzione di controlli di qualità sui dati raccolti (ad es. la possibilità di evidenziare tutti i ricoveri relativi ad un singolo soggetto per un controllo di coerenza); l'introduzione degli algoritmi di validazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari sia secondo i criteri diagnostici MONICA che secondo i 'nuovi' criteri ESC/ACC.

È previsto l'avanzamento e il completamento delle attività di decodifica, organizzazione, pulizia e verifica dei dati relativi al 2004-05 estratti dal database del Registro e lo svolgimento delle analisi per la stima dei VPP dei codici ICD, dei tassi di attacco e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari nelle 7 aree del Registro utilizzando la versione aggiornata del software.

A livello internazionale saranno realizzate le attività previste nell'ambito del coordinamento del WP8 e della HA5 del progetto BRIDGE. Il WP8 prevede per il 2017 l'allargamento ed il consolidamento del network di esperti di registri di popolazione, la raccolta di procedure e metodologie adottate per la realizzazione di registri di popolazione al fine di produrre il manuale delle operazioni con un modello step-wise. È previsto anche un report per la formazione degli operatori sanitari impegnati nella realizzazione e conduzione dei registri di popolazione. La HA5 prevede il completamento della raccolta delle informazioni sulla valutazione della qualità dei dati nei diversi ambiti dei registri di popolazione attraverso il questionario *ad hoc* e la elaborazione di suggerimenti e raccomandazioni comuni sulla valutazione della qualità dei dati in ambito europeo. Sono inoltre da implementare gli scambi di esperienze con gli altri paesi, e in Italia fra le regioni, che saranno supportati con il nuovo progetto CCM-CREAZIONE E SVILUPPO DEL NETWORK ITALIANO A SUPPORTO DEL PROGETTO EUROPEO BRIDGE-Health finalizzato a dare struttura e sostenibilità alle attività europee nel campo della *health information*.

Il Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori è stato inserito nell'elenco A2) 'Registri di patologia di rilevanza nazionale e regionale' del DPCM-Sistemi di sorveglianza e registri in base all'Articolo 12 del DL 18 ottobre 2012, n. 179. Tale DPCM è tuttora in discussione alla Camera ed al Senato, e la sua approvazione rappresenta un passo fondamentale per favorire l'implementazione del Registro a livello sia locale che nazionale.

## **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 5800 nati affetti da forme permanenti e transitorie di IC. Data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un efficace strumento di sorveglianza, ma anche un potente strumento di ricerca epidemiologica. Dai dati del Registro infatti, si sono originati studi che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di IC, hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia, e che hanno chiarito quali siano i fattori che negli ultimi 10-15 anni hanno contribuito all'incremento dell'incidenza.

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, tuttavia gli studi sui gemelli finora condotti, anche dal nostro gruppo, hanno confermato una bassa frequenza di concordanza alla nascita per la patologia. Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari e nonostante il numero sempre crescente di ipotiroidi congeniti diagnosticati mediante screening che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'IC continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Da qui l'esigenza di concentrare gli sforzi della ricerca non solo all'individuazione di nuovi geni coinvolti nell'eziologia dell'IC ma, soprattutto, alla identificazione dei fattori di rischio ambientali (modificabili) sui quali si possa agire per ridurre l'incidenza. Ulteriore obiettivo della ricerca sarà l'individuazione di categorie di neonati a maggior rischio sia di forme permanenti che transitorie di IC.

Il Registro inoltre, ha collaborato in questi anni con la *European Society for Paediatric Endocrinology* per la stesura di linee guida internazionali attualmente in vigore per lo screening ed il management clinico del bambino con IC. Il Registrocollabora 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.

## **Attività programmata 2017**

L'attività del Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti prevista per il 2017 verrà dedicata:

- alla sorveglianza dell'efficienza ed efficacia del programma screening sull'intero territorio nazionale attraverso l'analisi di specifici indicatori di processo che consentano di valutare l'intero percorso diagnostico-terapeutico del programma screening per l'ipotiroidismo congenito in Italia;
- all'avanzamento dello studio finalizzato alla stima del rischio di IC permanente e transitorio nei nati *Small for Gestational Age* (SGA); in particolare verrà allungato il periodo di osservazione dei dati del Registro, includendo anche gli anni 2010 e 2011 e ampliando, di fatto, la casistica;
- al completamento dello studio sui neonati ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale, in particolare verrà analizzato il ruolo delle diverse esposizioni (farmaci, età gestazionale, morbosità, ecc...) che contribuiscono al rischio di forme transitorie e permanenti di IC in questo sottogruppo di neonati;
- all'avanzamento dello studio multicentrico sulle coppie di gemelli discordanti alla nascita per IC, in particolare verrà completato il follow-up a lungo termine, verrà completata la genotipizzazione dei probandi e dei cogemelli, e verranno anche valutate eventuali modificazioni epigenetiche eventualmente riscontrabili nel co-gemello negativo allo screening neonatale;
- all'aggiornamento del sito web del Registro ([www.iss/rnic](http://www.iss/rnic)).

## Registro nazionale della MCJ 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.

### **Attività programmata 2017**

Durante il 2017 verranno portate avanti tutte le attività in corso nel 2016. In particolare, si procederà al follow-up dei casi segnalati negli anni precedenti e all'inquadramento diagnostico dei nuovi casi che saranno segnalati nel corso del 2017. Per la messa a punto di nuovi test diagnostici sarà invece incrementata l'attività che riguarda la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sul brushing della mucosa olfattoria, e avviata la messa a punto del test RT-QuIC per la ricerca della proteina patologica PrP sulle urine in collaborazione con l'Università di Cagliari sul plasma.

Tutte queste attività saranno possibili fronte del finanziamento dell'attività di sorveglianza per il 2017.

## **Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di PMA, 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 e sui principali eventi scientifici nazionali ed internazionali che riguardano le tematiche in oggetto;

- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute ed il benessere;
- collabora costantemente con gli osservatori epidemiologici regionali per raccogliere e diffondere le informazioni per garantire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita e dei risultati conseguiti;
- fornisce pareri tecnici e risposte ad interrogazioni parlamentari inerenti la PMA; fornisce notizie alle Autorità preposte ai Controlli sulla documentazione di attività dei centri PMA per svolgere adeguatamente le azioni ispettive predisposte;
- si interfaccia e coordina con le società scientifiche raccogliendone le istanze, le informazioni, i suggerimenti, le proposte per poter implementare, migliorare ed aggiornare le informazioni raccolte con il sistema di raccolta dati;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva in collaborazione con le società scientifiche, le Regioni e gli Istituti universitari, IRCCS e le aziende ospedaliere;
- stila report ed invia i dati italiani all'European IVF Monitoring consortium, EIM, che raccoglie i dati dei Registri di altri 36 paesi europei; e tramite quest'ultimo all'International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies, ICMART ai fini dello scambio di dati anonimi anche aggregati, anche mediante l'utilizzo di strumenti elettronici;
- organizza incontri con esperti nazionali ed internazionali per validare e eventualmente implementare i dati annualmente raccolti ed elaborati riguardanti le tecniche di PMA;
- redige ed invia entro il 28/02/2015 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.

## **Attività programmata 2017**

### *Attività in ambiti istituzionali*

#### *Raccolta dati sui trattamenti di PMA relativa all'anno 2017.*

- Valutazione delle nuove variabili inserite nel sistema di raccolta dati, in base alle recenti Sentenze delle Corti Costituzionali (Sentenza Corte Costituzionale 162/2014 GU 18/06/2014 n. 26, Sentenza Corte Costituzionale 96/2015 GU 10/06/2015 n. 23) alla luce dei risultati ottenuti dalla raccolta dati relativa all'anno 2015.
- Riunione con esperti nazionali di PMA per la preparazione della relazione al Ministro della Salute.
- Preparazione della relazione al Ministro della Salute.
- Visita di audit e monitoraggio per valutazione delle procedure di raccolta ed analisi dei dati, da parte del prof. Karl Nygren, ex chairman del EIM (European IVF Monitoring Consortium), il registro europeo della PMA.
- Preparazione dei dati per l'EIM e l'ICMART.
- Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2017.

- Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e documentazione autorizzativa.
- Creazione e validazione di un software di gestione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA per la futura raccolta dati su ciclo singolo di trattamento, relativi alle coppie con problemi di infertilità, che facilita la raccolta nei Centri dei dati su record individuali. Sui dati raccolti vengono realizzate analisi a carattere epidemiologico, con continuità nel tempo, al fine di monitorare l'evoluzione del fenomeno e consentire il paragone con quanto avviene in altri paesi.

#### *Attività di formazione*

- Organizzazione di incontri divulgativi, sulle tematiche della procreazione medicalmente assistita, con esperti nazionali delle società scientifiche.
- Organizzazione e realizzazione di corsi ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche nell'ambito del Progetto "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".

#### *Attività di comunicazione*

- Incontri con i Referenti Regionali della PMA per implementare la diffusione e promozione delle informazioni presenti nella scheda profilo del centro di PMA tramite la realizzazione di opuscoli per ogni Regione.
- Implementazione delle informazioni contenute nella scheda on-line del profilo del centro di PMA.

#### *Attività di ricerca*

- Aggiornamento del censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche.
- Organizzazione di un workshop con oncologi e medici della riproduzione per l'elaborazione del consenso informato per il trattamento di pazienti oncologici.
- Realizzazione del Progetto "Implementazione della raccolta dati sui cicli singoli di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) al fine di migliorare l'efficacia del Sistema di Sorveglianza Nazionale/Registro Nazionale PMA".

## **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 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) autoriferiti, ii) rilevati direttamente in *examination surveys* e iii) provenienti da fonti sanitarie correnti, la popolazione gemellare afferente al RNG potrebbe costituire una "popolazione sentinella", osservatorio per la valutazione dei bisogni sociosanitari della popolazione generale.

La costituzione del RNG ha consentito la partecipazione al network dei registri europei dei gemelli (GenomEUtwin), 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 (art. 31 e seguenti del d.lgs. 196/03 e art. 15 Codice Deontologico) e pubblicizza lo svolgimento degli studi sul proprio sito istituzionale: [www.iss.it/gemelli](http://www.iss.it/gemelli). L'acquisizione di dati sensibili (art. 4 c. d, d.lgs. 196/2003) avviene direttamente presso quei soggetti che effettivamente scelgono di entrare nello studio, dietro regolare procedura informativa (art. 13 d.lgs. 196/03) e sottoscrizione di un consenso informato redatto a norma di legge (artt. 20, 26, 107, 110 d.lgs 196/03).

## **Attività programmata 2017**

### *Determinanti del benessere psicologico, del comportamento e della salute mentale*

Nell'anno 2017 continuerà l'analisi dei dati raccolti nell'ambito del progetto "aterosclerosi e benessere psicologico". In particolare, si analizzeranno i nuovi fenotipi raccolti a 5 anni dalla prima visita e si valuterà il contributo dei fattori genetici e ambientali alla stabilità nel tempo di alcuni tratti esaminati.

Sarà portata avanti la fase clinica per la raccolta dei dati immunologici, genetici, epigenetici, psico-sociali e di imaging dai gemelli reclutati in Friuli Venezia Giulia e Lombardia per lo studio sulle psicosi; inoltre, si prevede di individuare coppie di gemelli discordanti che consentiranno di identificare markers per la diagnosi ed il trattamento precoce delle psicosi.

Nel filone degli studi sugli aspetti psicologici e sociali della salute, verranno svolte ulteriori analisi relative alle componenti di heritability e ambientali per il tratto "*Empathy*" approfondendo lo studio delle differenze di genere e delle possibili correlazioni con variabili di tipo sociale, economico e culturale.

### *Malattie autoimmuni*

Continuerà uno studio in collaborazione con l'IRCCS Humanitas di Rozzano (MI). Il progetto 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, con lo scopo di identificare dei marcatori per la diagnosi precoce.

### *Neonatologia/Pediatria*

Il progetto MUBICOS vedrà la determinazione della zigosità nelle rimanenti coppie di gemelli e il completamento del follow-up a 36 mesi necessario anche per lo studio finanziato dalla Fondazione Chiesi Onlus. Per il progetto sull'assunzione di acido folico e gemellarità si prevede il completamento delle analisi statistiche e la stesura del manoscritto con in risultati principali del progetto che verrà sottomesso a una rivista internazionale per la pubblicazione.

### *Invecchiamento*

In collaborazione con i ricercatori del Dipartimento Ambiente dell'ISS e dell'università Tor Vergata proseguirà il progetto triennale finanziato dal Ministero della Salute (Ricerca Finalizzata 2013) volto ad indagare, su coppie di gemelli monozigoti discordanti per indice di massa corporea, gli effetti dell'eccessivo introito calorico e della restrizione calorica sul danno e sui meccanismi di riparazione del DNA.

### *Comportamento pro-sociale e salute pubblica*

Si intende approfondire l'analisi relativa all'indagine sull'empatia come tratto importante per la salute del singolo e dei gruppi (famiglia, lavoro, società). Con il metodo gemellare è infatti possibile contribuire a quegli studi che indagano il ruolo, tutt'ora controverso, dei fattori ambientali (sia condivisi che individuali) e genetici nell'espressione del tratto.

### *Comunicazione*

Verrà diffuso lo spot del RNG e saranno creati i depliant con il richiamo del logo/slogan pubblicitario da inviare a tutte le strutture del SSN per l'affissione nelle sale d'attesa. Saranno organizzati dei flashmob sul territorio nazionale con i gemelli iscritti per sensibilizzare la popolazione alla ricerca scientifica.

## **Registro nazionale malattie rare**

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) è stato istituito all'ISS nel 2001 (in attuazione dell'articolo 3 del D.M. 279/2001 “Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124”).

Il 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 del RNMR è iniziata nel 2001 e, per aumentare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR), a partire dall'inizio del 2006, ha realizzato modalità più idonee di raccolta dati, incluso un nuovo software; uno strumento che può essere utilizzato sia dai singoli presidi/centri abilitati alla diagnosi e al trattamento dei pazienti affetti da malattie rare, sia dai Responsabili dei Centri di Coordinamento Regionale che si occupano del monitoraggio e del coordinamento delle attività relative al Registro e fanno da tramite tra il CNMR e i singoli presidi/centri.

Il software è stato sviluppato su piattaforma web, di semplice utilizzo, realizzato rispettando gli standard di sicurezza e di riservatezza per il trattamento dei dati sensibili.

Il CNMR mette a disposizione il software gratuitamente sia alle Regioni che non hanno ancora attivato un proprio Registro Regionale, sia a quelle che ne sono già in possesso.

Il software permette al 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 al 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 il 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.

## Attività programmata 2017

Le attività previste nel 2017 sono le seguenti:

- mantenimento del sistema di codifica ORPHANET nei registri regionali/interregionali;
- potenziamento della struttura informatica del RNMR e dei registri specifici di patologia;
- mantenimento del sistema di gestione di qualità del RNMR e dei registri regionali/interregionali;
- miglioramento del sistema di governance del sistema di sorveglianza delle MR;
- svolgimento di attività di formazione rivolti agli operatori sanitari coinvolti nelle attività di registri di popolazione e di patologia specifica;
- partecipazione alle attività del Programma Statistico Nazionale (PSN) 2014-2016;
- partecipazione alle attività dell'Organismo Nazionale di Coordinamento e Monitoraggio per ERN;
- attività di collaborazione con l'Associazione dei Pazienti Malattie Rare per il potenziamento delle attività del RNMR.

## Ricerca per la Salute Globale

*Articolo 32 della Costituzione Italiana: “ la Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. ”*

*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 disegualanze 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 disegualanze, 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.

#### *L'ISS e la Salute Globale*

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. Tra l'altro, l'ISS, nel 2013 ha guidato la stesura delle nuove Linee guida mondiali WHO sull'AIDS.

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 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.

## **Attività programmata 2017**

L'ISS andrà incontro, nel corso del 2017, a un'importante ristrutturazione, mirata a razionalizzare, anche rendendole più autonome e quindi meglio identificabili, le sue numerose e variegata attività, sia istituzionali che di ricerca. Nell'ambito di questo processo, le attività che riguardano la ricerca di base, clinica e operativa sui problemi globali di salute dell'uomo in un'ottica di lotta alle disuguaglianze e di accesso universale alle cure, verranno fatte confluire in un Centro Nazionale per la Salute Globale.

L'ISS, per il suo ruolo primario di organo tecnico-scientifico di uno straordinario sistema sanitario universalistico, per i suoi legami con le Organizzazioni delle Nazioni Unite che si occupano di salute, e per l'esperienza internazionale maturata nel tempo, potrà quindi svolgere un ruolo di riferimento e di coordinamento per le attività di Salute Globale nel nostro Paese, snodo e collegamento tra le molteplici eccellenze nazionali. Sono infatti numerosissime le realtà italiane che si occupano di Salute Globale: Istituzioni Accademiche e Università (Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica dell'Università di Bologna, Bocconi di Milano, Sapienza di Roma, Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Dipartimento di Sanità Pubblica dell'Università di Firenze, Università di Tor Vergata Roma); reti di associazioni (Osservatorio Italiano sulla Salute Globale - OISG, Rete Italiana per l'Insegnamento della Salute Globale - RIISG); regioni e centri regionali (fra tutti il Centro di Salute Globale della Regione Toscana), società scientifiche come SIMIT e AISF, organizzazioni non governative e strutture da sempre impegnate nella lotta alle disuguaglianze di salute come la Caritas, la Comunità di Sant'Egidio, il CUAMM, per non parlare delle numerose attività svolte dalla Cooperazione Italiana allo Sviluppo.

Il nuovo Centro per la Salute Globale potrà intensificare la sua azione sui principali aspetti che direttamente o indirettamente influenzano la salute delle persone, sia nei Paesi economicamente sviluppati che nei Paesi a risorse limitate. Tema dominante di ricerca, intervento e *advocacy* sarà l'eguaglianza di accesso alla salute. Esso si occuperà di prevenzione e cura sia a livello di popolazione che dei singoli individui, con un'approccio intrinsecamente interdisciplinare e multisettoriale, includendo sia aspetti bio-medici che aspetti sociali ed economici.

Il Centro svolgerà quindi attività di ricerca, sia nei paesi economicamente sviluppati che in quelli meno sviluppati, con l'obiettivo di contribuire ad innovare prevenzione, diagnosi e terapia delle malattie dell'uomo, anche studiando il "come applicare" (attraverso la ricerca operativa) le conoscenze della medicina e della biologia moderne per combattere le disuguaglianze nell'accesso alla salute in Italia e nel Mondo. Il Centro, si occuperà di ricerca fondamentale, clinica e operativa alla terapia e prevenzione delle malattie globali, trasmissibili e non trasmissibili; di ricerca sui sistemi sanitari, con un'attenzione particolare all'accesso alla salute per le categorie più vulnerabili; di progetti di cooperazione internazionale; di collaborazione con le organizzazioni internazionali che si occupano di salute; di attività di formazione; di *advocacy*; di costruire reti con gli attori nazionali e internazionali, proponendosi come riferimento indipendente e terzo delle attività di Salute Globale nel nostro Paese. Il Centro, infine, collaborerà con le Organizzazioni multilaterali delle Nazioni Unite che si occupano di salute (OMS, UNDP, WORLD BANK, UNAIDS, UNICEF, UNICHR), con le grandi Istituzioni nazionali (Ministero della Salute) e internazionali, come il Global Fund, con le organizzazioni non governative, con le comunità e le associazioni di pazienti, con l'Agenzia Italiana per la Cooperazione allo sviluppo e il Ministero Affari Esteri, con le strutture che fanno ricerca sulla Salute Globale a livello Nazionale, Europeo e Internazionale, e con tutte le competenze presenti all'interno dell'ISS.

Il centro esplicherà le sue attività di ricerca e formazione nelle seguenti aree metodologiche: Ricerca Fondamentale & Traslazionale; Epidemiologia clinica; Ricerca Clinica; Ricerca Operativa; Sistemi Sanitari e Modelli di Cura; Salute Materna; Salute del Bambino; Medicina delle Migrazioni; Sostanze naturali; Medicina Integrativa; *Advocacy* e *Networking*; Cooperazione Internazionale.

## **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 diffusive" SIMID, nel 1985 il Reparto Epidemiologia clinica e linee guida del CNESPS ha istituito il Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA e da allora lo coordina e promuove a livello nazionale, locale e sovranazionale. Infatti, dal 2011 il SEIEVA partecipa alla "enhanced surveillance for hepatitis B and C" gestita dall'*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.

## **Attività programmata 2017**

Nel corso del 2017 proseguirà l'attività di routine del SEIEVA; attività di networking fra le ASL partecipanti e relativi referenti regionali; raccolta informatizzata delle informazioni epidemiologiche relative ai casi di epatite virale acuta; per i diversi tipi di epatite, analisi dei tassi di incidenza e del contributo dei diversi fattori di rischio; estrazione dati, produzione database e trasmissione a ECDC/Tessy. In particolare è auspicabile arruolare le ASL che al momento non aderiscono, e facilitare e rafforzare l'integrazione dei dati epidemiologici con quelli virologici, attraverso una caratterizzazione virologica dei casi. A tal fine proseguiranno le attività di "Sorveglianza epidemiologica e virologica delle epatiti virali acute" previste nell'ambito delle Progetto esecutivo – Programma CCM 2014.

Nel 2017 proseguiranno le attività di sorveglianza integrata epidemiologica, virologica, ambientale dell'epatite E in Italia, con l'analisi dei dati e la diffusione dei risultati.

Nell'ambito del SEIEVA, utilizzando i dati raccolti o reclutando la popolazione oggetto di studio avvalendosi della rete delle ASL partecipanti, vengono 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

Nel corso del 2017, i dati provenienti dalla sorveglianza SEIEVA verranno analizzati per indagare aspetti specifici rilevanti per lo studio dell'epidemiologia dell'epatite virale acuta. In particolare, i temi che verranno affrontati con priorità sono:

- studio di casi di epatite B in soggetti vaccinati. Verranno analizzati i dati SEIEVA relativi a casi di epatite B insorti in soggetti precedente vaccinati, verranno inoltre studiati i casi di epatite B prevenibili da vaccinazione, ossia che si sono verificati in soggetti che avrebbero

dovuti 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.

- Studio del rischio di epatite nelle popolazioni immigrate: per ogni tipo di epatite verrà fatto il confronto tra i tassi di incidenza registrati nella popolazione italiana con quelli registrati nella popolazione immigrata.

## **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 macroaree: 1) attività e programmazione, 2) compensazione emocomponenti e plasmaderivati, 3) emovigilanza.

La macroarea 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 macroarea Compensazione emocomponenti e plasmaderivati comprende il censimento e la gestione delle convenzioni tra regioni, una bacheca elettronica nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari, la gestione e il monitoraggio degli scambi. La macroarea 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 macroaree di attività individuate. Le informazioni sono codificate secondo lo standard UNI 10529, relativo allo scambio di informazioni tra le strutture del sistema trasfusionale, che permette l'identificazione univoca e la tracciabilità delle unità di sangue e emocomponenti. SISTRA accoglie le informazioni secondo un formato elettronico predefinito generabile dai sistemi informativi regionali o direttamente mediante accesso on-line e inserimento delle informazioni nel sistema.

SISTRA è uno strumento fondamentale per la governance del complesso sistema trasfusionale italiano. L'analisi delle informazioni sulle attività trasfusionali e sull'emovigilanza costituisce un requisito essenziale per il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue e emocomponenti e per mantenere costantemente alti i livelli di qualità e sicurezza della medicina trasfusionale.

## Attività programmata 2017

Nel 2017, nell'ambito dei dati di attività, sarà disponibile un nuovo aggiornamento di SISTRA per soddisfare i debiti informativi previsti dalle recenti normative nazionali, europee e internazionali.

Saranno completate le sezioni a supporto delle singole regioni per la realizzazione del progetto "Metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati". Il progetto coinvolge tutte le regioni e ha come regione capofila e di coordinamento la Lombardia, in accordo con il CNS. L'obiettivo generale è quello di pervenire all'adozione omogenea di metodi e strumenti per la gestione della compensazione intraregionale di emocomponenti e plasmaderivati. Sarà creata un'emoteca virtuale per ogni emocomponente e per ogni ST con le disponibilità dichiarate da ogni ST per singolo gruppo sanguigno e il monitoraggio delle eventuali emoteche strategiche e di gruppi rari presenti sul territorio regionale.

Sarà resa disponibile in SISTRA ITCBN la funzione per la raccolta dei dati di emovigilanza relativa alla sorveglianza donatrice e incidenti.

Nel 2017 sarà effettuato il beta test per la sezione di emovigilanza in ITCBN.

## Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

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'immunoricostruzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire, nonché di ridurre il DNA provirale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti serbatoi virali. Un analogo studio clinico di fase II, questa volta randomizzato, in doppio cieco e controllato da placebo, è stato condotto in 200 pazienti HIV+ in trattamento HAART efficace in Sudafrica (ISS T-003). I risultati dello studio, appena concluso, 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, sottotipo di virus circolante. Questo studio ha inoltre dimostrato che il vaccino Tat induce anticorpi capaci di riconoscere e neutralizzare Tat di sottotipi diversi. Il programma di sviluppo clinico inoltre è proseguito parallelamente con la sperimentazione preventiva di Fase I in del vaccino basato sulla combinazione della proteina Tat e della proteina Env privata del dominio V2 per consentire l'esposizione di epitopi conservati e bersaglio di anticorpi neutralizzanti. Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV ed ISS/Chiron. Nuove strategie di formulazione vaccinali, quali l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno sono allo studio con l'obiettivo di ottenere la stabilità del vaccino a temperatura ambiente, che permetterebbero il trasporto, la conservazione ed utilizzo del vaccino in aree in via di sviluppo prive di sistemi di refrigerazione ed una sostanziale riduzione dei costi, ampliandone quindi di molto l'accessibilità e le potenzialità applicative in tutto il mondo.

## **Attività programmata 2017**

Nell'ambito del progetto di sviluppo di un vaccino innovativo contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat, nel corso del 2017 il CNAIDS proseguirà lo studio osservazionale di follow-up dei pazienti che hanno partecipato allo studio ISS T-002 (ISS T-002 EF-UP), al fine di valutare la persistenza degli effetti immunologici e virologici indotti dall'immunizzazione per ulteriori 3 anni. Nel corso del 2017 verrà infine completato lo studio osservazionale per l'estensione del monitoraggio dei pazienti che avevano preso parte allo studio ISS T-003 (ISS T-003 EF-UP), con l'obiettivo di valutare la persistenza degli effetti immuno-virologici indotti dall'immunizzazione con la proteina Tat. Le sperimentazioni cliniche condotte in Italia sono finanziate dal Ministero della Salute. Parallelamente, continueranno le valutazioni immuno-virologiche degli studi osservazionali condotti in soggetti HIV+ in trattamento HAART o naïve alla terapia completati in Italia (ISS OBS T-002, ISS OBS T-003) e Sudafrica (ISS OBS T-004) tra il 2007 e il 2013. Continueranno, infine, le valutazioni immuno-virologiche esploratorie di seconda linea dello studio di fase I del vaccino preventivo basato sulla combinazione delle proteine di HIV-1 Tat e Env, completato nel corso del 2014, per meglio definire l'attività di questo nuovo approccio vaccinale.

## **Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)**

L'esigenza dell'istituzione di registri degli impianti protesici, testimoniata anche a livello internazionale (Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on medical devices, Article 83 – Bruxelles, 11/6/2015), emerge a fronte di richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing, al technology assessment e alla valutazione costo-efficacia. In Italia si effettuano ogni anno più di 160.000 interventi di sostituzione protesica articolare.

Dal 2002 l'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, con il coordinamento del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute in collaborazione con il Settore Informatico dell'ISS. Le attività sono condivise dal Comitato Scientifico, sotto la direzione dell'ISS. Comprende rappresentanti di ISS, Ministero della Salute, CUD, regioni coinvolte, registri regionali esistenti, Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, fabbricanti (Assobiomedica), pazienti (Apmar). Si riunisce mediamente 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, disponibile anche come webservice (RiDi, Ricerca Dispositivi). La realizzazione del Dizionario si inserisce come un'attività complementare a quella svolta dalla Banca nazionale dei Dispositivi medici del Ministero della Salute dove, in taluni casi, i dispositivi sono stati registrati come famiglia e non come singoli elementi. Attraverso un minuzioso controllo di qualità dei dati ricevuti e l'invio di un feedback ai fabbricanti, il Dizionario supporta il miglioramento della qualità delle informazioni presenti nella Banca dati ministeriale. La raccolta dati utilizza informazioni già raccolte dai flussi informativi correnti (SDO) integrate da un minimum data set di informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo. Il nuovo flusso informativo è stato testato in 14 regioni italiane (Lombardia, Provincia Autonoma di Bolzano, Emilia Romagna, Puglia - che già dispongono di un registro -, Valle d'Aosta, Piemonte, Provincia Autonoma di Trento, Veneto, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Calabria, Sicilia). Tuttavia, la partecipazione al progetto è ancora su base volontaria e, nel corso del tempo, alcune regioni si sono ritirate, anche in conseguenza di

modifiche politiche e tecniche dell'organizzazione manageriale a livello locale e, quindi, delle strategie sanitarie. Attualmente partecipano 10 regioni (Lombardia, Provincia Autonoma di Bolzano, Puglia, Provincia Autonoma di Trento, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata, Calabria, Sicilia) e la Fondazione Livio Sciutto di Pietra Ligure (SV), centro di eccellenza per la chirurgia protesica articolare. Dal 1/7/2013 è disponibile, per le regioni che non possiedono un proprio registro, un'applicazione web che permette l'inserimento dei dati aggiuntivi alla SDO e identifica il dispositivo attraverso interrogazione del dizionario RIAP-DM (applicazione RaDaR, Raccolta Dati Ricoveri). Le regioni e province autonome sono responsabili del linkage tra le SDO e i dati aggiuntivi. I record linkati vengono inviati periodicamente all'ISS attraverso una trasmissione sicura (applicazione SOnAR, Sincronizzazione Online Automatica Ricoveri). Sono stati studiati in maniera approfondita gli aspetti relativi alla Privacy elaborando uno specifico consenso informato; il 21/6/2013 il progetto RIAP è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS. E' importante sottolineare che, a seguito della partecipazione al progetto RIAP, la Provincia Autonoma di Bolzano ha istituito il registro provinciale e la Regione Puglia lo ha reso obbligatorio con L.R. n.4 del 25 febbraio 2010 (Art. 40) che subordina il pagamento del DRG alla registrazione dei dati arrivando, in tal modo, a sfiorare il 100% della copertura. È evidente che la stabilità della raccolta dati verrà raggiunta solo nel momento in cui la partecipazione verrà resa obbligatoria. Risulterà pertanto cruciale per la funzionalità del Registro l'approvazione del DPCM attuativo della L221/2012 che all'art.12 comma 10 fa riferimento all'istituzione dei registri degli impianti protesici e la definizione dei relativi regolamenti attuativi.

### **Attività programmata 2017**

Aggiornamento e ampliamento della banca dati dispositivi attraverso una costante interazione con i fabbricanti e sulla base delle segnalazioni provenienti dai chirurghi di dispositivi mancanti nel Dizionario RIAP-DM. Collaborazione con ICOR e condivisione della tassonomia per la caratterizzazione dei dispositivi e dei dati contenuti nella Global Library. Estrazione delle informazioni identificate dall'ICOR da un set di schede tecniche estratte dalla banca dati nazionale dei dispositivi medici. Organizzazione di moduli formativi nelle regioni per l'utilizzo dell'applicativo Riap e/o la trasmissione dei dati e incontri con le strutture informatiche per predisporre l'inclusione del webservice per l'identificazione del dispositivo nei sistemi informatici regionali. Progettazione di un set di servizi informatici a supporto della raccolta dati e automatizzazione del controllo di qualità dei dati trasmessi. Arruolamento di nuove regioni e consolidamento della raccolta dati e studio di procedure per il miglioramento della qualità dei dati raccolti. Implementazione del tracciato record spalla nell'applicazione RadaR e avvio della raccolta dati. Organizzazione delle riunioni del Comitato scientifico e suo aggiornamento con l'inclusione dei referenti delle nuove regioni. Collaborazione con la SIOT anche al fine di stabilire contatti con le regioni non ancora coinvolte per la loro inclusione nello studio. Partecipazione a convegni nazionali e internazionali. Collaborazione alla predisposizione dei regolamenti attuativi a seguito dell'emanazione del DPCM in attuazione della legge 221 del 17/12/2012. Predisposizione di articoli scientifici su riviste nazionali e internazionali e pubblicazione del 3° Report RIAP. Condivisione con l'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiolazione (AIAC) del know-how acquisito dal RIAP in tema di registri dei dispositivi impiantabili al fine di rafforzare i seguenti registri: Registro Italiano Pacemaker e Registro Italiano Defibrillatori.

## **Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, *knock-out* e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario**

In campo oncologico, i modelli sperimentali murini sono uno strumento insostituibile per la loro facilità d'utilizzo e riproducibilità a fronte di costi contenuti. Essi offrono l'opportunità di studiare i complessi meccanismi associati al processo di carcinogenesi e alla risposta antitumorale dell'ospite così come di identificare e validare marcatori/bersagli molecolari e il potenziale terapeutico di immuno-, bio- e chemio-terapie. A sostegno dell'importanza e della necessità dell'utilizzo di modelli murini nella sperimentazione oncologica è la buona correlazione tra agenti che causano tumori nell'uomo e quelli che causano tumori nel topo, stimata nell'84%.

I modelli murini per esperimenti nel campo della biomedicina si distinguono in due grandi gruppi: naturali e indotti. I modelli murini naturali sono rappresentati da animali selezionati, con mutazioni spontanee a livello di particolari geni che riproducono in maniera più o meno fedele situazioni patologiche umane. Alcuni esempi di animali che fanno parte di questa categoria sono: topi NOD/LtJ, che sono un modello naturale di iperglicemia associata a diabete di tipo I, e i topi nudi e gli SCID, che riproducono forme diverse di immunodeficienza. L'uso dei modelli con immunodeficienze gravi del sistema immunitario è particolarmente utile in campo oncologico perchè permette la generazione di "modelli murini umanizzati" definiti "*xenografts*", cioè topi portatori di cellule primarie tumorali umane o piccoli frammenti di tumori primari, particolarmente utili per lo studio di efficacia di farmaci anti-neoplastici.

I modelli murini indotti sono, invece, rappresentati da un numero considerevole di animali in cui la patologia umana è ricreata con mezzi di impianto, chirurgia, farmacologia e, più recentemente, attraverso l'implementazione in vivo della biologia molecolare e dell'ingegneria genetica. Queste ultime hanno permesso, ad esempio, la generazione di topi *knock out* (KO) ottenuti eliminando un gene specifico per il processo biologico che si vuole studiare, e topi transgenici, caratterizzati dall'inserzione all'interno del genoma di uno o più geni (transgeni) funzionalmente attivi che normalmente non gli appartengono.

La stabulazione e l'uso dei modelli sopra descritti richiede conoscenza, esperienza ed un lavoro accurato e scrupoloso in una struttura qualificata in grado di assicurare condizioni stringenti di sterilità ma nel contempo maneggevolezza per effettuare tutti gli esperimenti in condizioni di rigoroso controllo di potenziali infezioni. In ISS, lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione in topi con elevato grado di immunodeficienza, afferente al Dipartimento EOMM, è dotato di sistemi di barrieramento P3 ed ha caratteristiche uniche che permettono di utilizzare agenti patogeni per l'uomo e di effettuare sperimentazioni in modelli xenograft anche su larga scala. Altrettanto controllata è la stabulazione e l'allevamento di colonie speciali di topi KO e di topi transgenici, che assicura la conservazione della purezza delle caratteristiche genetiche del ceppo, condizioni necessarie per lo svolgimento degli esperimenti.

I livelli di eccellenza che caratterizzano la struttura sono stati raggiunti attraverso l'attuazione di un programma che prevede una rigorosa formazione del personale tecnico, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione, per acquisire le competenze necessarie ad operare in condizioni di estrema sicurezza in un ambiente ad elevato rischio microbiologico. Inoltre, tutto il personale addetto alla gestione degli stabulari e alla sperimentazione con i modelli murini è rigorosamente formato per seguire le linee guida europee e internazionali per gli aspetti etici e normativi della sperimentazione animale. Le caratteristiche uniche dello stabulario/laboratorio speciale EOMM e dei molti ceppi

in esso presenti, difficilmente reperibili al di fuori dell'ISS, hanno permesso la realizzazione di molti progetti scientifici in campo biomedico. Infatti, negli ultimi anni questo stabulario/laboratorio è stato utilizzato da diversi gruppi di ricerca, interni ed esterni all'ISS, consentendo lo svolgimento di importanti progetti scientifici.

Principali aree di ricerca recentemente sviluppate nello stabulario/laboratorio speciale EOMM:

- valutazione del ruolo di IRF-8 nell'attività funzionale di DC e nel processo di cancerogenesi del melanoma e del carcinoma del colon (CRC) (IRF-8 KO);
- valutazione del ruolo dei fattori IRF-8 ed IRF-1 nell'attività funzionale di popolazioni del sistema immune quali DC e linfociti T regolatori in modelli oncologici (IRF-8/IRF-1-2KO);
- valutazione dell'efficacia anti-tumorale di terapie combinate di IFN e farmaci epigenetici in modelli di CRC e melanoma (Balbc-C57/B1);
- valutazione del ruolo dell'IL-33 nel melanoma (C57/B1-ST2KO);
- valutazione delle componenti della risposta immune, con particolare attenzione a cellule dendritiche (DC), in modelli vaccinali per HPV (Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale anti-tumorale di vaccini basati sull'utilizzo di IFN-DC in modelli di linfomi indolenti (Hu-PBL-SCID);
- valutazione del potenziale anti-tumorale anti-miR-21 in modelli di Mieloma Multiplo (SCID);
- valutazione del ruolo di IFN-I nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi 129 transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (129-NeuT/IFNAR-I KO);

Nel complesso, il lavoro svolto attesta la competenza raggiunta nella gestione di colonie di topi di qualsiasi genere e costituisce la garanzia per l'acquisizione di nuovi modelli murini per lo sviluppo di attività di ricerca di interesse dell'ISS e/o in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

## **Attività programmata 2017**

Per il 2017 è prevista la prosecuzione e l'implementazione degli studi in corso; in particolare verranno svolti i seguenti progetti:

- valutazione del cross-talk tra cellule tumorali-immuni nel microambiente tumorale in topi IRF-8 KO trapiantati con cellule B16.F10 e CMT-93. Proseguimento della valutazione dell'efficacia di terapie combinate, quali Azacitidina, inibitori delle deacetilasi istoniche ed IFN-I. Verranno sviluppati nuovi modelli murini, quali topi IRF8KO-B16-CXCR4, IRF-8/IRF-1-2KO-B16 e IRF-8/IRF-1-2KO-B16-CXCR4, che consentiranno un ulteriore livello di analisi del ruolo di IRF-8 e IRF-1 nel processo di carcinogenesi;
- allestimento di modelli oncologici xenografts, incluso melanoma e carcinoma del colon, con topi NSG, per la valutazione degli effetti terapeutici di terapie antineoplastiche, avvalendosi della collaborazione con il Prof. Sgambato e Prof. Crucitti (Policlinico Gemelli, Roma), che metteranno a disposizione campioni di pazienti;
- uso del modello Hu-PBL-SCID per valutare l'efficacia di vaccini terapeutici basati sull'uso delle IFN-DC caricate con antigeni tumorali, corpi apoptotici e lisati cellulari, contro diverse tipologie di neoplasie, tra cui LM, FL, carcinoma della cervice uterina, melanoma e mesotelioma;
- studio dell'attività anti-tumorale di IL-33 nel melanoma murino B16.F10. Verranno a questo scopo effettuati esperimenti anche nel modello ST-2 KO (deficiente per il recettore specifico per IL-33) al fine di valutare il ruolo di IL-33 endogena nella risposta anti-tumorale nel melanoma. Inoltre, verrà utilizzato un modello murino di insorgenza

spontanea di melanoma (topi MT/ret-tg) che verrà incrociato con i topi ST2 KO, al fine di ottenere un ceppo ST-2/MT/ret-tg da poter utilizzare per studi sul ruolo di IL-33 in modelli di melanoma simili a quello umano (Progetto AIRC 14297; PI: Schiavoni);

- studio del ruolo dell'IFN-I nell'immunosorveglianza tumorale in topi 129-NeuT/IFNAR-I KO;
- sviluppo di nuovi modelli murini, inclusi topi IRF8KO/ApcMin/±DSS e IRF8KO/MT/ret-tg per lo studio della risposta immune antitumorale nel CRC e nel melanoma, in collaborazione con Prof. Sgambato e il Dott. Umansky (German Cancer Research Center);
- studio degli effetti di modulatori dell'autofagia nel contrastare il rischio cardiovascolare e la cachessia associati alla chemioterapia nel trattamento del cancro con particolare interesse alla risposta antitumorale legata al gender.

Lo stabulario/laboratorio speciale EOMM ha un forte interesse a condividere protocolli ed esperienze tecnico-scientifiche con la rete nazionale mediante divulgazione e confronto con le persone coinvolte in questa area di ricerca per lo sviluppo di progetti scientifici innovativi. E' atteso che l'attività condotta porti alla generazione di modelli murini di dimostrata rilevanza nella ricerca biomedica che permetterà la nascita di nuove reti e collaborazioni per lo svolgimento di progetti di ricerca strategici in campo biomedico.

## ***Trial* clinici di fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir**

Il progetto implementa una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia di farmaci anti-retrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi (KS) e della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN). La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. E' quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione, e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il KS ed il CIN. In tale contesto è importante anche notare che con l'avvento dell'HAART è stata registrata nelle donne sieropositive una significativa riduzione della recidiva post-chirurgica di CIN. Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento anti-retrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che l'HAART esercita effetti anti-tumoralmente indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV (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-tumoralmente grazie alla loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini. Sulla base di questi dati abbiamo condotto, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS classico (CKS). L'analisi 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. E' 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 in carcinoma invasivo rappresenta ancora un'importante causa di malattia e morte fra le donne. Il rischio di progressione di queste lesioni displastiche in carcinoma della cervice uterina (CC) è, inoltre, fortemente aumentato dall'infezione persistente della mucosa genitale da parte di papillomavirus umani (HPV) ad alto rischio oncogeno. Sulla base di questi risultati sono in corso studi in vitro, preclinici e clinici volti a valutare l'efficacia degli HIV-PI nella progressione e recidiva del CIN, propedeutici per l'organizzazione di una nuova sperimentazione proof-of-concept di fase II in Italia in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione o recidiva di CIN, in collaborazione con l'ospedale S. Orsola di Bologna e gli Spedali Civili di Brescia. I risultati di questi studi preclinici ed epidemiologici, finanziati dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma Straordinario di Ricerca Oncologica, indicano che il CIN rappresenta un ottimo modello per valutare l'attività antitumorale degli HIV-PI in uno studio di tipo proof-of-concept. Poiché gli HIV-PI appartengono ad una classe di farmaci che ha come bersaglio processi che contribuiscono alla progressione tumorale, potrebbero rappresentare una nuova opzione terapeutica di tipo "patogenetico" per i tumori che insorgono sia in pazienti con infezione da HIV che sieronegativi.

## **Attività programmata 2017**

Nel corso del 2017 è prevista la chiusura studio per la terapia del CKS avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia: in particolare verrà valutata la risposta clinica al trattamento ed i fattori prognostici di risposta alla terapia o di progressione, e verrà inviato alle autorità competenti il report finale dello studio. Inoltre, in attesa di reperire i fondi necessari per la conduzione di uno studio di tipo proof-of-concept per valutare l'attività antitumorale degli HIV-PI in donne affette da CIN, si proseguirà con la preparazione della documentazione necessaria all'approvazione da parte delle autorità regolatorie competenti. In particolare, sulla base degli studi epidemiologici di background effettuati nel territorio dove verrà effettuata la sperimentazione, sono stati definiti il disegno dello studio, la dimensione campionaria, gli obiettivi primari e secondari, e gli endpoint biologici dello studio. Lo studio si configura come uno studio di fase II multicentrico, randomizzato, in aperto, che sarà diretto a valutare l'efficacia degli HIV-PI Indinavir o saquinavir con boosting di ritonavir nel promuovere la regressione delle lesioni CIN1 in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione (positive per HPV ad alto rischio e con aumentata espressione di p16INK4a). Continueranno inoltre studi in vitro per identificare i meccanismi molecolari alla base dell'effetto inibitorio esercitato dagli HIV-PI

sull'espressione e sull'attività delle MMP in modelli in vitro di CIN e CC. Proseguiranno infine gli studi *in vivo* nel modello transgenico di CIN (topi K14-HPV16/E2) per meglio definire l'attività ed i meccanismi d'azione degli HIV-PI, ed individuare marcatori di progressione della malattia e di risposta alla terapia.

## **Un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione del problema delle demenze**

Dal 2000 presso il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) è attivo un gruppo di lavoro che si occupa del tema delle demenze con un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione di tale problema.

Nel 2000 il gruppo di lavoro si è costituito sul progetto CRONOS attivato dal Ministero della Sanità in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità nel momento in cui tre farmaci, donepezil e rivastigmina, galantamina, venivano concessi a carico del Servizio Sanitario Nazionale (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, il progetto CRONOS, e ha avuto come obiettivo di migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione effettivamente trattata, valutare la appropriatezza del trattamento, migliorare la definizione dei profili di tollerabilità e riprodurre/valutare i risultati ottenuti negli RCT relativamente ai gruppi di trattati. Il progetto CRONOS è stato poi inserito in una serie di altre attività, relative alla malattia di Alzheimer; particolarmente rilevante è l'attività di informazione/comunicazione, che accompagna tutto lo svolgimento del progetto CRONOS, rivolta ai medici, ai pazienti e ai loro familiari, ai media e ai cittadini. Nell'ambito di questa attività che si è sviluppata a partire dal CRONOS, il gruppo di lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità ha fornito, e continua a fornire, la consulenza tecnica necessaria per la realizzazione degli strumenti di comunicazione previsti (sondaggi conoscitivi, newsletter, sito internet).

Nei successivi 15 anni sono state condotte una serie di attività, anche finanziate dal CCM - Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie del Ministero della Salute, che hanno incluso attività di ricerca, di formazione degli operatori sanitari e di disseminazione delle conoscenze nella comunità scientifica e nella popolazione generale, e la rilevazione dei servizi dedicati alle demenze in Italia. Queste attività si sono concretizzate a fine 2014 con la costruzione di un sito specifico denominato "Osservatorio Demenze" sul portale dell'ISS dedicato al tema delle demenze ([www.iss.it/demenze](http://www.iss.it/demenze)). Attraverso il sito è stata resa disponibile per la prima volta in Italia la mappa on-line dei Servizi sanitari e socio sanitari per le demenze attraverso la quale si possono consultare on-line, con una ricerca per tipologia di servizio, per Regione e per Provincia, gli elenchi e le informazioni utili per identificare oltre 2000 servizi pubblici e/o convenzionati con il SSN per le demenze che includono i Centri per i Disturbi cognitivi e Demenze -CDGD, Centri Diurni e Strutture residenziali che accolgono persone con demenza. La mappa on-line dei Servizi per le demenze è il frutto di una survey di servizi dedicati che il gruppo di lavoro sulle demenze ha realizzato nell'ambito di un progetto finanziato dal CCM 2013, che è stata condotta, con il coinvolgimento dei referenti regionali per le demenze, attraverso una scheda di raccolta dati, appositamente realizzata per ciascuna tipologia di servizio, indirizzata ai referenti dei servizi per le demenze e gestita con una piattaforma on-line dedicata sia alla raccolta delle informazioni che alla gestione della mappa on-line dei servizi censiti. È attualmente in corso l'implementazione della "Mappa dinamica dei servizi sanitari e socio-sanitari dedicati alle demenze", del sito "Osservatorio demenze" e

l'individuazione ed elaborazione di indicatori di struttura, processo ed esito dei servizi dedicati alle demenze.

Il gruppo di lavoro ha, inoltre, partecipato alla stesura del Piano Nazionale Demenze (PND) promosso dal Ministero della Salute con il coinvolgimento dell'ISS, delle Regioni e delle Associazioni dei familiari; e partecipa all'attività di monitoraggio e di implementazione nelle Regioni italiane del PND che prevede, fra altre azioni, anche la pubblicazione on-line sul sito "Osservatorio Demenze", in una sezione apposita dedicata alla normativa, dei documenti regionali finalizzati al recepimento ed implementazione del PND.

A livello europeo, il gruppo di lavoro sulle demenze del CNESPS ha partecipato alla prima Joint Action sul tema delle demenze (JA ALCOVE [www.alcove-project.eu](http://www.alcove-project.eu)) che si è svolta tra il 2011 e il 2013 con un co-finanziamento della Commissione Europea e del CCM, coordinando il Work Package (WP) su l'epidemiologia e sta partecipando alla seconda "EU Joint Action on Dementia 2015-2018" coordinando il WP sulla gestione delle crisi e partecipando al WP sulla diagnosi. 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.

Dal 2000 ad oggi è stata svolta attività di formazione e di informazione sul tema delle demenze. Nello specifico sono state organizzate 11 edizioni di uno specifico Corso ECM dedicato alle demenze per gli operatori di sanità pubblica dei servizi e nove edizioni un Convegno nazionale sul tema delle demenze. Il gruppo partecipa inoltre ad eventi, di formazione e di convegni, di rilievo nazionale e regionale e ha sviluppato notevoli contatti con esperti e operatori del settore.

Il gruppo che in ISS si occupa di demenze da settembre 2015 confluisce nel gruppo di lavoro sulle patologie cronico degenerative complesse, svolgendo per il CNESPS attività di supporto ad azioni di governance e networking in questo settore, con particolare attenzione alle prevenzione primaria, secondaria e terziaria.

## **Attività programmata 2017**

- Progetto CCM 2015 (azione centrale): per il 2017 saranno portate avanti le attività relative al progetto "Un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione del problema delle demenze", finanziato come Azione centrale dal CCM 2015. Le attività riguarderanno:
  - elaborazione di indicatori di struttura, processo ed esito per i Servizi Demenze: al fine di individuare ed elaborare indicatori di struttura, processo ed esito dei servizi dedicati, proseguirà l'attività sulla survey dei servizi dedicati, l'implementazione della "Mappa dinamica dei servizi sanitari e socio-sanitari dedicati alle demenze" e l'elaborazione dei dati raccolti.
  - Sito Demenze: sarà implementato e aggiornato il sito "Osservatorio demenze" ([www.iss.it/demenze](http://www.iss.it/demenze)).
  - Corso ECM sulle demenze: sarà organizzato la 13 edizione CORSO EPIDEMIOLOGIA CLINICA DELLE DEMENZE. Sarà richiesto l'accreditamento ECM.
  - Convegno Nazionale sulle demenze: sarà organizzata la 11 edizione del Convegno nazionale "Il contributo dei centri per i disturbi cognitivi e le demenze nella gestione integrata dei pazienti".
  - Progetto europeo Joint Action Demenza: si prevede di dare supporto alla partecipazione alla nuova JA europea sulla demenza.
  - Piano Nazionale Demenze: si prevede proseguire l'attività di partecipazione e di supporto al Piano Nazionale Demenze, per il suo monitoraggio ed implementazione sia a livello regionale, nonché a livello nazionale ed internazionale.

- Progetto europeo Joint Action Demenza (Progetto co-finanziato da Commissione Europea e Min. Salute): si prevede di continuare la partecipazione alla Joint Action JA sulla Demenza, dove l'ISS avrà il co-coordinamento del WP5 sulla gestione delle crisi e parteciperà al WP4 sulla diagnosi: 13 paesi europei coinvolti.
- Piano Nazionale Demenze: si prevede di proseguire la partecipazione, con due membri indicati come “esperti” per l'ISS, ai lavori promossi dal Ministero della salute per il monitoraggio e implementazione nelle regioni italiane del Piano Nazionale Demenze.
- Partecipazione a convegni, corsi, e pubblicazioni: il gruppo intende partecipare a convegni e corsi di interesse internazionale, nazionale e locale; l'attività scientifica svolta nel settore delle demenze sarà inoltre documentata attraverso pubblicazioni scientifiche, report tecnici e divulgativi.

## **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 son 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). E' stato recentemente 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. E' 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.

### **Attività programmata 2017**

- Studio OBSERVANT: verrà aggiornato il FU dei pazienti a 4 e 5 anni dalla procedura cardiaca (TAVI o AVR). Verranno completati i lavori scientifici in corso e proposti ulteriori lavori sull'argomento considerando FU a lungo termine.
- Verranno realizzate ulteriori 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.
- Verrà proseguito 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.
- Verranno avviate ulteriori consultazioni con rappresentanti della società scientifica GISE e ISO e approntato un protocollo preliminare per lo studio di fattibilità sul trattamento di chiusura percutanea dell'Auricola sinistra nella prevenzione del rischio cardioembolico in pazienti con fibrillazione atriale.

## **Valutazione degli esiti in relazione a trapianti**

Il tema della “valutazione di qualità” dell'offerta in ambito sanitario è oggi centrale nelle politiche di gestione e di investimento della Sanità Pubblica. Il Piano Sanitario Nazionale 2006-2008 prospetta come obiettivo strategie operative: “La promozione del Governo clinico e la qualità nel Servizio sanitario nazionale compresa la tematica delle liste di attesa” strategico “Garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria”. In particolare in un settore come quello dei trapianti di organo il PSN definisce strategico “promuovere la valutazione di qualità dell'attività”. È importante inoltre sottolineare come una ulteriore e rilevante chiave di lettura sia la possibilità che l'informazione venga o meno resa pubblica ovvero fruibile da cittadini e pazienti. Tra i più importanti output di una “valutazione di qualità” di un determinato settore sanitario si possono elencare le seguenti tipologie di risultato:

- Report card: ovvero una pubblicazione (cartacea o elettronica, periodica o in tempo reale) destinata ai cittadini e in cui vengono riportate informazioni e dati che rispondono ad esigenze logistiche e su dati inerenti l'attività.
- Certificazione ISO 9000: in questo caso la raccolta di informazioni e la registrazione delle attività svolte è condizione necessaria ad una certificazione ufficiale.

- Valutazione e comparazione dei risultati clinici: in quest’ultimo caso assume particolare importanza la definizione e l’implementazione di un registro o database su scala territoriale da definire (nazionale o altro) che assumerà per gli operatori anche una valenza “scientifica” fruibile secondo regole condivise. Finalità della valutazione è la possibilità di comparare i risultati di diversi Centri utilizzando tecniche statistiche che consentano la stima del cosiddetto “Center effect”, termine impiegato in ambito di “Meta-analysis”. In questo caso anche le istituzioni possono “monitorare”, anche in tempo reale, la qualità del servizio erogato.

Un ultimo aspetto che si vuole sottolineare è l’importanza di un “ritorno” agli operatori responsabili di fornire i dati; questo si può immaginare nella forma di report periodici ma anche di un “Portale Web” dedicato all’analisi dei propri dati.

Per il raggiungimento di tali obiettivi sono stati necessari i seguenti step:

- la definizione delle informazioni da raccogliere e la definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore.
- L’implementazione del Sistema Informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all’inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee.
- Lo sviluppo di un ambiente olap di interfacciamento con il Sistema Informativo Trapianti;
- Lo sviluppo di un portale Web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi.
- L’implementazione dell’ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

### **Attività programmata 2017**

Trattandosi di una funzione specifica del CNT, nel 2017 si procederà analogamente a quanto svolto negli anni precedenti.

## **Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita**

Nel 2015 è scaduto il Piano nazionale di eliminazione del morbillo, della rosolia e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015, approvato come Intesa Stato-Regioni il 23 marzo 2011, che, in accordo con gli obiettivi della Regione Europea dell’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), aveva fissato di raggiungere, entro la fine del 2015 l’eliminazione del morbillo e della rosolia e la riduzione dell’incidenza dei casi di rosolia congenita a < 1 caso per 100.000 nati vivi.

Gli obiettivi specifici del PNEMoRc erano quelli di:

- raggiungere e mantenere una copertura vaccinale >95% per la 1° dose di MPR, entro i 24 mesi di vita, a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e >90% in tutti i distretti.
- Raggiungere una copertura vaccinale > 95% per la seconda dose di MPR entro il compimento del 12° anno a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e >90% in tutti i distretti.

- Mettere in atto iniziative vaccinali supplementari rivolte alle popolazioni suscettibili sopra i 2 anni.
- Ridurre la percentuale di donne in età fertile, suscettibili alla rosolia, a meno del 5%.
- Migliorare la sorveglianza epidemiologica del morbillo, della rosolia, della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita e degli eventi avversi al vaccino.
- Migliorare l'indagine epidemiologica dei casi di morbillo, incluso la gestione dei focolai epidemici.
- Garantire la diffusione del nuovo Piano e migliorare la disponibilità di informazioni scientifiche relative al morbillo e rosolia da diffondere agli operatori sanitari e alla popolazione.

La verifica del raggiungimento dell'eliminazione del morbillo e della rosolia (definita come l'assenza di casi endemici per un periodo di almeno 12 mesi, in presenza di un sistema di sorveglianza ben funzionante), verrà effettuata sulla base dei seguenti indicatori e obiettivi, da misurare sia per morbillo che per rosolia:

- Incidenza: < 1 caso/milione di abitanti.
- Tempestività delle notifiche (% di casi notificati nei tempi previsti):  $\geq 80\%$ .
- Completezza delle notifiche (% di notifiche inviate a livello nazionale):  $\geq 80\%$ .
- Tasso di indagini di laboratorio (% di casi sospetti per i quali è stato svolto l'accertamento di laboratorio, in un laboratorio di riferimento qualificato):  $\geq 80\%$ .
- Tasso di casi scartati (tasso di casi sospetti scartati o classificati come non casi in base ai risultati di laboratorio o perché collegati epidemiologicamente con un caso confermato di altra malattia): almeno 2 casi scartati/100.000 abitanti.
- Rappresentatività dei casi scartati notificati: % di regioni che riportano un tasso di non casi di almeno 2/100.000 abitanti.
- Identificazione virale (% di focolai con informazioni sul genotipo).
- Identificazione dell'origine dell'infezione (% di casi per cui è stata identificata l'origine dell'infezione):  $\geq 80\%$ .
- Tempestività dell'indagine epidemiologica (% di casi per cui l'indagine epidemiologica è iniziata entro 48 ore dalla notifica):  $\geq 80\%$ .

## **Attività programmata 2017**

Nel 2017 il CNESPS continuerà la sorveglianza del morbillo, della rosolia e della RC, incluse le attività di controllo della qualità e completezza dei dati, interazione con i referenti regionali e locali, preparazione mensile del file per l'invio dei dati sul morbillo e sulla rosolia a Tessa, calcolo dei LEA e analisi dei dati da fornire al Comitato nazionale di verifica dell'eliminazione per la compilazione dello "Status Report" richiesto dall'OMS. Continuerà inoltre la pubblicazione del rapporto mensile "Morbillo e Rosolia News" e del bollettino semestrale "Rosolia in Gravidanza e Congenita News"

Verrà inoltre presentata una versione aggiornata/migliorata della piattaforma web della sorveglianza integrata morbillo e rosolia. La sorveglianza sarà così ulteriormente rafforzata e migliorata. Saranno presenti nuove funzionalità che riguardano, ad esempio l'obbligatorietà di alcuni campi e la classificazione automatica dei casi. Verrà inoltre pubblicato un manuale di istruzioni per la compilazione delle schede di notifica aggiornato. Questo includerà un Glossario, le istruzioni per interpretare i risultati sierologici in situazioni specifiche, e quelle per la segnalazione dei focolai.

Per quanto riguarda la sorveglianza della rosolia in gravidanza e della RC, nel 2017 verrà completata l'analisi dello studio per valutare la sensibilità del sistema di sorveglianza della RC e

verranno pubblicati i risultati. Verranno inoltre proposte azioni per migliorare la sorveglianza della rosolia congenita.

## **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 in prodotti di consumo (plastiche, cosmetici) e filiere agricole (diversi gruppi di pesticidi). 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 internazionali ed europee (OECD, ECHA, EFSA, DG SANTE). In particolare, a livello OECD occorre individuare nuovi test e nuovi obiettivi per le strategie di saggio; a livello ECHA e DG SANTE occorre elaborare criteri condivisi per l'identificazione di IE nonché sviluppare il principio di sostituzione previsto dal REACH; 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 nazionale il progetto trova la propria motivazione istituzionale nelle raccomandazioni del documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita "Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini" disponibile dal 2010 su <http://www.iss.it/inte>. Con un approccio "Ambiente è salute" 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.

L'esposizione dell'ambiente e della popolazione a IE è stata ed è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, in primo luogo le attività dell'ISS (<http://www.iss.it/inte/>), ponendo le basi per un'azione di coordinamento a livello nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca ed analisi del rischio.

Obiettivi. Sulla base delle indicazioni del Gruppo di Lavoro del CNBBSV, che ha visto il contributo determinante dei ricercatori dell'ISS, il principale obiettivo del Progetto Speciale è quello di promuovere la formazione di una rete nazionale che possa produrre competenze e validi dati scientifici per la valutazione del rischio tossicologico, nonché -soprattutto- di favorire il trasferimento di metodologie, approcci e risultati dalla ricerca all'analisi (valutazione/gestione/comunicazione) del rischio. In questo ambito il progetto speciale ha sviluppato una serie di collaborazioni nazionali (IRCCS, mondo universitario) e internazionali (dagli U.S.A. alla Croazia) 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 croniche non riproduttive (patologie tumorali, sindrome metabolica).
- Last but not least, il contributo ad un consenso internazionale sulla identificazione e valutazione degli IE.

### **Attività programmata 2017**

In linea Le attività previste si incentrano sul proseguimento degli obiettivi specifici:

- contribuire ad un consenso europeo sui criteri per la identificazione e valutazione degli IE.
- sviluppare strategie integrate in silico/in vitro per una regolamentazione delle sostanze chimiche basata sui meccanismi e sulle adverse outcome pathways: su questo obiettivo nel 2017 continuerà il progetto EuToxRisk.
- potenziare le basi di dati e gli strumenti scientifici per la selezione di alternative più sicure a sostanze considerate IE in accordo con le raccomandazioni del REACH.
- sviluppare conoscenze ed approcci sperimentali sugli aspetti emergenti degli IE, quali le interazioni con la sinrome metabolica e la promozione tumorale.
- capitalizzare le rete di collaborazioni già avviata per sviluppare una piattaforma interdisciplinare per la prevenzione degli effetti sulla salute umana degli IE, in particolare valorizzando le interazioni col mondo clinico.

L'obiettivo strategico continua ad essere il trasferimento di nuove conoscenze verso l'aggiornamento ed il potenziamento delle attività di analisi del rischio in termini di strategie di saggio più affidabili, regolamentazione aggiornata in campo chimico ed alimentare, capacità di intervento delle strutture del SSN per la tutela della salute.