



**Istituto Superiore di Sanità**

**RELAZIONE SCIENTIFICA  
ANNO 2018**



# INDICE

|  |    |
|--|----|
| <b>Introduzione</b> .....  | 9  |
| <b>Attività di Dipartimenti, Centri, Servizi e Uffici della Presidenza</b> .....         | 11 |
| <b>Dipartimento ambiente e salute</b> .....  | 12 |
| Ricerca istituzionale .....  | 13 |
| Ricerca scientifica .....  | 14 |
| Terza missione .....   | 16 |
| <b>Dipartimento malattie cardiovascolari, dismetaboliche e dell'invecchiamento</b> ..... | 17 |
| Ricerca Istituzionale .....  | 17 |
| Ricerca Scientifica .....  | 18 |
| Terza missione .....   | 20 |
| <b>Dipartimento malattie infettive</b> .....   | 22 |
| Ricerca istituzionale .....  | 22 |
| Ricerca scientifica .....  | 23 |
| Terza missione .....   | 24 |
| <b>Dipartimento neuroscienze</b> .....   | 26 |
| Ricerca istituzionale .....  | 26 |
| Ricerca scientifica .....  | 26 |
| Terza missione .....   | 28 |
| <b>Dipartimento oncologia e medicina molecolare</b> .....                                | 30 |
| Ricerca istituzionale .....  | 30 |
| Ricerca scientifica .....  | 31 |
| Terza missione .....   | 32 |
| <b>Dipartimento sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria</b> ..... | 34 |
| Ricerca istituzionale .....  | 34 |
| Ricerca scientifica .....  | 35 |
| Terza missione .....   | 36 |
| <b>Centro nazionale controllo e valutazione farmaci</b> .....                            | 37 |
| Ricerca istituzionale .....  | 37 |
| Ricerca scientifica .....  | 38 |
| Terza missione .....   | 39 |
| <b>Centro nazionale dipendenze e doping</b> .....  | 42 |
| Ricerca istituzionale .....  | 42 |
| Ricerca scientifica .....  | 42 |
| Terza missione .....   | 43 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure</b> .....                | 44 |
| Ricerca istituzionale.....  | 44 |
| Ricerca scientifica.....  | 45 |
| Terza missione .....  | 45 |
| <b>Centro nazionale health technology assessment</b> .....                                      | 46 |
| Ricerca istituzionale.....  | 46 |
| Ricerca scientifica.....  | 46 |
| <b>Centro nazionale malattie rare</b> .....   | 48 |
| Ricerca istituzionale.....  | 48 |
| Ricerca scientifica.....  | 49 |
| Terza missione .....  | 50 |
| <b>Centro nazionale prevenzione delle malattie e promozione della salute</b> .....              | 52 |
| Ricerca istituzionale.....  | 52 |
| Ricerca scientifica.....  | 53 |
| Terza Missione.....   | 55 |
| <b>Centro nazionale protezione dalle radiazioni e fisica computazionale</b> .....               | 57 |
| Ricerca istituzionale.....  | 57 |
| Ricerca scientifica.....  | 58 |
| Terza Missione.....   | 59 |
| <b>Centro nazionale ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci</b> .....            | 60 |
| Ricerca istituzionale.....  | 60 |
| Ricerca scientifica.....  | 61 |
| Terza Missione.....   | 61 |
| <b>Centro nazionale ricerca su hiv/aids</b> .....   | 63 |
| Ricerca istituzionale.....  | 63 |
| Ricerca scientifica.....  | 64 |
| Terza Missione.....   | 65 |
| <b>Centro nazionale salute globale</b> .....  | 67 |
| Ricerca istituzionale.....  | 67 |
| Ricerca scientifica.....  | 67 |
| Terza Missione.....   | 71 |
| <b>Centro nazionale sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione consumatore</b><br>..... | 74 |
| Ricerca istituzionale.....  | 74 |
| Ricerca scientifica.....  | 75 |
| Terza Missione.....   | 76 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Centro nazionale sperimentazione e benessere animale</b> .....                  | 78  |
| Ricerca istituzionale.....   | 78  |
| Ricerca scientifica.....   | 78  |
| Terza Missione.....  | 79  |
| <b>Centro nazionale tecnologie innovative in sanità pubblica</b> .....             | 80  |
| Ricerca istituzionale.....   | 80  |
| Ricerca scientifica.....   | 81  |
| Terza missione .....   | 82  |
| <b>Centro nazionale telemedicina e nuove tecnologie assistenziali</b> .....        | 85  |
| Ricerca istituzionale.....   | 85  |
| Ricerca scientifica.....   | 86  |
| Terza missione .....   | 87  |
| <b>Centro Nazionale Sangue</b> .....   | 88  |
| Ricerca istituzionale.....   | 88  |
| Ricerca scientifica.....   | 88  |
| Terza missione .....   | 89  |
| <b>Centro Nazionale Trapianti</b> .....  | 90  |
| Ricerca istituzionale.....   | 90  |
| Ricerca scientifica.....   | 91  |
| Terza missione .....   | 91  |
| <b>Centro di riferimento medicina di genere</b> .....                              | 94  |
| Ricerca istituzionale.....   | 94  |
| Ricerca scientifica.....   | 94  |
| Terza missione .....   | 96  |
| <b>Centro di riferimento scienze comportamentali e salute mentale</b> .....        | 97  |
| Ricerca istituzionale.....   | 97  |
| Ricerca scientifica.....   | 97  |
| Terza missione .....   | 99  |
| <b>Organismo notificato</b> .....  | 100 |
| Ricerca istituzionale.....   | 100 |
| <b>Servizio tecnico scientifico biologico</b> .....                                | 102 |
| Ricerca istituzionale.....   | 102 |
| Ricerca scientifica.....   | 103 |
| Terza missione .....   | 104 |
| <b>Servizio tecnico scientifico di coordinamento e supporto alla ricerca</b> ..... | 106 |
| Ricerca istituzionale.....   | 106 |
| Ricerca scientifica.....   | 107 |
| Terza missione .....   | 108 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Servizio tecnico scientifico grandi strumentazioni e core facilities</b> .....  | 110 |
| Ricerca istituzionale.....   | 110 |
| Ricerca scientifica.....   | 111 |
| Terza missione .....   | 113 |
| <b>Servizio tecnico scientifico grant office e trasferimento tecnologico</b> ..... | 115 |
| Ricerca istituzionale.....   | 115 |
| Ricerca scientifica.....   | 116 |
| Terza missione .....   | 116 |
| <b>Servizio tecnico scientifico di statistica</b> .....                            | 117 |
| Ricerca istituzionale.....   | 117 |
| Ricerca scientifica.....   | 118 |
| Terza missione .....   | 118 |
| <b>Uffici di Presidenza</b> .....  | 120 |
| Segreteria del Presidente.....   | 120 |
| Servizio comunicazione scientifica.....  | 121 |
| Servizio conoscenza (documentazione, biblioteca) .....                             | 125 |
| Servizio formazione .....  | 130 |
| Servizio relazioni esterne e centro rapporti internazionali.....                   | 135 |
| Unità di bioetica.....   | 141 |
| Ufficio stampa.....  | 144 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Servizio tecnico scientifico grandi strumentazioni e core facilities</b> .....  | 110 |
| Ricerca istituzionale .....  | 110 |
| Ricerca scientifica .....  | 111 |
| Terza missione.....  | 113 |
| <b>Servizio tecnico scientifico grant office e trasferimento tecnologico</b> ..... | 115 |
| Ricerca istituzionale .....  | 115 |
| Ricerca scientifica .....  | 116 |
| Terza missione.....  | 116 |
| <b>Servizio tecnico scientifico di statistica</b> .....                            | 117 |
| Ricerca istituzionale .....  | 117 |
| Ricerca scientifica .....  | 118 |
| Terza missione.....  | 118 |
| <b>Uffici di Presidenza</b> .....  | 120 |
| Segreteria del Presidente .....  | 120 |
| Servizio comunicazione scientifica .....   | 121 |
| Servizio conoscenza (documentazione, biblioteca) .....                             | 125 |
| Servizio formazione.....   | 130 |
| Servizio relazioni esterne e centro rapporti internazionali .....                  | 135 |
| Unità di bioetica .....  | 141 |
| Ufficio stampa .....   | 144 |





## Introduzione

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è il principale centro di ricerca, controllo e consulenza scientifico-tecnica in materia di sanità pubblica in Italia e ha afferito per lungo tempo alla Direzione Generale della Sanità Pubblica del Ministero dell'Interno per poi prendere l'attuale denominazione nel 1941. Con la riforma sanitaria del 1978 (L 23 dicembre 1978 n. 833) l'Istituto diventa organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale "dotato di strutture e ordinamenti particolari e di autonomia scientifica". L'Istituto dipende dal Ministero della Sanità ed è chiamato a regolare i propri rapporti con le Regioni, le Università e le altre istituzioni pubbliche nell'ambito delle funzioni di indirizzo e coordinamento esercitate dallo Stato.

In tutti i suoi successivi e intensi anni di attività, l'ISS, attraverso numerosi interventi legislativi, ha seguito la trasformazione del sistema pubblico italiano e, negli ultimi anni, ha vissuto un'intensa fase di trasformazione normativa e giuridica, che ha trovato un momento cruciale con l'approvazione del nuovo Statuto nell'ottobre 2014 e l'adozione del nuovo Regolamento di Organizzazione e Funzionamento (ROF) nell'aprile 2016.

Il necessario processo di cambiamento che ha caratterizzato l'ISS negli ultimi anni è stato motivato dall'evoluzione delle caratteristiche demografiche ed epidemiologiche del Paese, dalla complessità sempre crescente in ambito sanitario e sociale e da una profonda riflessione in merito al ruolo che il maggiore "Istituto di ricerca per la salute italiano" deve svolgere per dare risposte ai molteplici bisogni sia del "sistema salute che del sistema Paese".

L'Italia è uno dei Paesi al mondo in cui si vive di più e, di conseguenza, sono in continuo aumento gli individui affetti da una o più patologie croniche. A fronte di questa transizione epidemiologica e della scarsità di risorse, occorre sempre di più offrire ai cittadini servizi sanitari di qualità, efficaci, efficienti, equi e accessibili, per garantire loro il bene "salute".

La riorganizzazione dell'Istituto si è collocata, pertanto, all'interno di tale contesto rispecchiando così sia le necessità del nostro Paese che quelle del "Sistema Salute".

In questa nuova ottica, promuovere e tutelare la salute pubblica, attraverso attività di ricerca, sorveglianza, regolazione, controllo, prevenzione, comunicazione, consulenza e formazione, rappresenta, difatti, la nuova *mission* dell'ISS. Per perseguire la sua *mission*, l'ISS di Sanità produce conoscenze mediante la ricerca e la sperimentazione e diffonde le conoscenze e le evidenze scientifiche ai decisori, agli operatori e ai cittadini al fine di tutelare e promuovere la salute pubblica (*vision*).

In un mondo ormai globalizzato, oltre al quotidiano impegno per l'Italia, è necessario promuovere la tutela della salute pubblica anche a livello internazionale, come da *mission* del'ISS, ed è pertanto necessaria perseguire a promuovere l'eccellenza scientifica anche attraverso una sempre più forte collaborazione internazionale.

Uno degli aspetti più evidenti della nuova organizzazione dell'ISS è stata la riorganizzazione di Centri e Dipartimenti al fine di rendere quanto più omogenea e coerente possibile la loro strutturazione con il nuovo indirizzo strategico dell'ISS. L'Istituto, infatti, è stato pensato e ridisegnato non solo in sinergia con le istituzioni sanitarie nazionali e con i grandi network internazionali ma anche pensando a una interazione tra le "parti" che lo compongono. Infatti, se nelle aree dipartimentali l'attività verte sui grandi temi della sanità, i Centri si caratterizzano come strutture più agili, maglie di una rete nazionale e internazionale che diventano punti di riferimento operativo del Sistema Sanitario Nazionale. Nuove strutture fungono da raccordi di questo grande meccanismo, tra cui, ad esempio, la struttura del Grant Office che assiste i ricercatori nel reperimento dei bandi di ricerca e supporta i percorsi di brevettazione e di tutela della proprietà intellettuale.

Nello specifico, il nuovo Statuto dell'Istituto ha previsto la distinzione, all'interno dell'Ente, tra programmazione e controllo, da un lato, e gestione tecnico-amministrativa dall'altro, che si è concretizzata con la realizzazione di due Aree operative:

1. Area tecnico-scientifica

2. Area operativo-amministrativa

Con l'adozione del Regolamento di organizzazione e funzionamento dell'Istituto, l'Area operativa tecnico-scientifica è stata articolata in:

- 6 Dipartimenti, Neuroscienze; Oncologia e medicina molecolare; Malattie infettive; Sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria; Ambiente e salute; Malattie cardiovascolari, dismetaboliche e dell'invecchiamento.
- 16 Centri Nazionali, Centro nazionale per le malattie rare; Centro nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute; Centro nazionale per l'Health Technology Assessment; Centro nazionale per l'eccellenza clinica; la qualità e la sicurezza delle cure; Centro nazionale dipendenze e doping; Centro nazionale per il controllo e la valutazione dei farmaci; Centro nazionale per la ricerca e la valutazione preclinica e clinica dei farmaci; Centro nazionale per la ricerca su HIV/AIDS; Centro nazionale per la salute globale; Centro nazionale delle sostanze chimiche; prodotti cosmetici e protezione del consumatore; Centro nazionale per la telemedicina e le nuove tecnologie assistenziali; Centro nazionale per le tecnologie innovative in sanità pubblica; Centro nazionale per la protezione dalle radiazioni e fisica computazionale; Centro per la sperimentazione ed il benessere animale; Centro nazionale trapianti; Centro nazionale sangue.
- 2 Centri di Riferimento: Centro di riferimento per le scienze comportamentali e la salute mentale; Centro di riferimento per la medicina di genere.
- 5 Servizi Tecnico-Scientifici: Servizio Biologico; Grant Office e trasferimento tecnologico; Servizio Grandi Strumentazioni e Core Facilities; Servizio di coordinamento e supporto alla ricerca; Servizio di Statistica.
- Un Organismo Notificato per le attività di cui alle direttive 93/42/CEE, 90/385/CEE e 98/79/CE.
- 

Ai Dipartimenti e ai Centri è stata conferita autonomia scientifica, organizzativa e di gestione nella definizione dei contenuti dell'attività di ricerca, controllo, formazione e nella utilizzazione delle risorse umane e delle attrezzature scientifiche assegnate.

I Servizi tecnico-scientifici dipendono per la parte strategica dalla Presidenza e per le attività gestionali dalla Direzione Generale e rappresentano strutture aventi lo scopo di realizzare, sviluppare e gestire attività strumentali e di supporto al fine di perseguire criteri di efficienza ed efficacia nella conduzione delle missioni istituzionali dei Dipartimenti e dei Centri dell'Istituto.

Il ROF ha previsto, inoltre, le Strutture di supporto alla Presidenza quali:

- Segreteria del Presidente;
- Servizio Comunicazione scientifica;
- Servizio Conoscenza (documentazione, biblioteca);
- Servizio Formazione;
- Servizio Relazioni esterne e centro rapporti internazionali;
- Unità di Bioetica;
- Ufficio Stampa.

La presentazione dei dati relativi all'attività 2018 delle sopracitate strutture rispecchia la varietà e la ricchezza delle competenze tecnico-scientifiche presenti in Istituto.

## **Attività di Dipartimenti, Centri, Servizi e Uffici della Presidenza**



# Dipartimento ambiente e salute

## Ricerca istituzionale

Il Dipartimento ambiente e salute è stato impegnato in intensa attività pre- e post-regolatoria su richiesta di istituzioni centrali e territoriali, nazionali e internazionali e ha fornito supporto tecnico-scientifico in presenza di criticità ambientali e sanitarie (accordi di collaborazione con le regioni Friuli Venezia Giulia, Veneto, Campania, Emilia Romagna, Sardegna, Basilicata, Puglia).

Qui di seguito una breve nota sulla specificità d'intervento dei vari reparti.

### *ECASS (Esposizione a contaminanti in aria e suolo e da stili di vita)*

- Linee guida per la Valutazione di Impatto Sanitario;
- Supporto tecnico per procedure di VIA e AIA;
- Studio su qualità dell'aria indoor in edifici pubblici;
- Linee guida sulla Documentazione di Supporto alla Dichiarazione di Conformità di Materiali a Contatto con Alimenti;
- Attività sulla contaminazione dei suoli, nei Siti d'interesse nazionale (SIN) per le bonifiche e non;
- Rischi igienico-sanitari correlati alla gestione dei rifiuti;
- Problematiche tecniche su fibre di amianto; Studio ed immissione in commercio di prodotti fitosanitari e nuove sostanze o materiali a contatto con alimenti;
- Revisioni di analisi, messa a punto di metodiche e mantenimento di metodi sotto accreditamento ISO /IEC 17025 nei 4 LNR.

### *QAS (Qualità dell'acqua e salute)*

- Revisione del DM 174/2004: testo in finalizzazione per il Ministero Salute sulla certificazione e approvazione dei materiali e prodotti a contatto con le acque potabili (marchio ISS);
- Supporto al Ministero della Salute, alla rappresentanza italiana in UE, al MATTM, per la rifusione della direttiva sulla qualità delle acque destinate al consumo umano, la revisione della direttiva acque sotterranee e della direttiva sulla qualità delle acque di balneazione, e per l'emanazione del regolamento sul riuso di acque reflue depurate nell'ambito del Consiglio Ambiente UE;
- Emissione metodi analitici per il controllo delle acque da destinare e destinate al consumo umano; Elaborazione proposta di ratifica dell'Italia del *Protocol for water and health* WHO-UNECE.

### *ES (Ecosistemi e salute)*

- Implementazione Direttiva 2000/60/CE in relazione allo stato di qualità ambientale e alla siccità, Direttive alluvioni e Habitat, Osservatorio Nazionale Biodiversità e Specie Aliene;
- Gruppi di lavoro Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS - *World Health Organization*, WHO) "Salute e cambiamenti climatici" e "Inondazioni";
- Attività pre-normativa europea (gruppi di lavoro "Stato Ecologico", "Buon Potenziale Ecologico", sostanze prioritarie, indicatori biologici, inondazioni, revisione di nuovi metodi ecotossicologici, coordinamento europeo task "*Effect-based methods*");
- Linee Guida OECD per la revisione di nuovi metodi ecotossicologici;
- Valutazioni ecotossicologiche e di rischio ambientale di pesticidi, biocidi e farmaci veterinari;
- Attività ispettive BPL, GMP (*Good Manufacturing Practice*) convenzione ISS-AIFA;
- Valutazioni di dispositivi medici ON0373.

### *EUCA (Esposizione umana a contaminanti ambientali)*

- Interventi sul territorio su specifica richiesta di istituzioni sanitarie e/o ambientali per studi di biomonitoraggio di inquinanti organici persistenti e metalli in gruppi di popolazione residente in siti inquinanti e produzione di rapporti tecnici;
- Attività di caratterizzazione di nanoparticelle di metallo in prodotti di interesse sanitario e relativa valutazione del profilo tossicologico (in collaborazione con MBM), su richiesta del Ministero della Salute;

- Linee guida per la caratterizzazione di metalli e nanoparticelle di metallo in cosmetici e dispositivi medici;
- Analisi di prima e seconda istanza;
- Attività ispettive e valutative nell'ambito della Norma 93/42/CEE per la marcatura CE dei dispositivi medici in collaborazione con l'Organismo Notificato 0373.

*MBM (Meccanismi, biomarcatori e modelli)*

- Valutazioni tossicologiche per la valutazione quali/quantitativa del rischio per la salute associato alla esposizione ad inquinanti ambientali presenti in prodotti di consumo, alimenti e in matrici ambientali;
- Attività sperimentale sulla valutazione degli effetti sulla stabilità genomica e stress ossidativo della esposizione ambientale a inquinanti nella Terra dei Fuochi e sui meccanismi patogenetici associati alla esposizione a PFAS;
- Messa a punto di metodologie per la caratterizzazione chimico-fisica di prodotti fitosanitari contenenti nanoforme per la valutazione del rischio sulla salute.

*EAS (Epidemiologia ambientale e sociale)*

- Coordinamento della rete delle istituzioni europee della COST Action “*Industrially Contaminated Sites and Health Network*” e collaborazione con il Centro Europeo Ambiente e Salute dell'OMS di Bonn e con la IARC (Lione);
- Attività di cooperazione allo sviluppo in materia di ambiente e salute (prevenzione della patologia da amianto in Colombia e in Georgia);
- Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambiente di Civile Abitazione - SINIACA);
- *National Database Administrator* per l'Italia dell'Injury Database europeo (IDB) detenuto dalla CE; Collaborazione con il team italiano della *Joint Action on Health Information* (INFACT);
- Uso dei dati del Pronto soccorso per la prevenzione degli incidenti in età pediatrica (progetto CCM-SEPES);
- Attività dell'Osservatorio nazionale permanente di sorveglianza sull'uso dei dispositivi di sicurezza (sistema ULISSE).

**Ricerca scientifica**

L'attività di ricerca si è svolta, come previsto nel PTA 2017-2019, all'interno delle priorità ambientali lanciate dall'OMS (Ostrava, 2017), in particolare nel settore dei rischi sanitari connessi all'inquinamento atmosferico, alla sicurezza dell'acqua potabile, alle sostanze chimiche presenti nell'ambiente, alla gestione dei rifiuti e siti contaminati e ai cambiamenti climatici.

*ECASS (Esposizione a contaminanti in aria, suolo e da stili di vita)*

- Studi di contaminazione da microplastiche di arenili sabbiosi;
- Sviluppo di metodiche per la valutazione dell'esposizione agli inquinanti in ambienti indoor;
- Studio sulla presenza di esteri ftalici in materiali plastici;
- Studi di esposizione per via orale del consumatore ad alluminio migrabile da materiali in contatto con alimenti;
- Studi su nanoprodotto (fitosanitari);
- Studi e statistiche sulla performance di laboratori territoriali relativamente a fitosanitari, amianto, sostanze migrabili da materiali a contatto con alimenti.

*QAS (Qualità dell'acqua e salute)*

- Supporto scientifico in circostanze emergenziali ambientali e sanitarie (acquedotto del Gran Sasso/INFN, presenza di sostanze perfluoroalchiliche);
- Supporto all'implementazione di piani di sicurezza dell'acqua su tavoli inter istituzionali in molte filiere idro-potabili (Lazio, Lombardia, Sicilia, Abruzzo, Lucania, Puglia, Veneto, Piemonte, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna);

- Partecipazione a progetti di ricerca e di consulenza e cooperazione internazionale e nazionale, anche per la definizione di criteri e metodi di analisi e controllo del rischio di patologie trasmissibili e non trasmissibili correlate alle acque;
- Ricerche per prevenzione e controllo delle waterborn diseases e riutilizzo sicuro delle acque reflue (*sanitation safety planning*);
- Acquisizione di nuove conoscenze su analisi di rischio particolarmente relativa a microcistine, elementi chimici (tallio, bario, uranio), virus, patogeni emergenti.

#### *ES (Ecosistemi e salute)*

- Studio dei cambiamenti globali ambientali mediante lo sviluppo di sistemi rapidi (es RNA microarrays) per l'identificazione di patogeni (batteri e virus) inclusi quelli emergenti e re-emergenti;
- Analisi delle comunità biologiche (diatomee, macrofite, macroinvertebrati e pesci), e sviluppo di indicatori sintetici della resilienza degli ecosistemi;
- Sviluppo di metodi ecotossicologici/biologici per l'identificazione di sostanze chimiche incluse quelle emergenti/ gruppi di sostanze/miscele complesse;
- Strategie innovative di campionamento e monitoraggio (applicazione robotica) degli ecosistemi;
- Studio e valutazione dei servizi ecosistemici nella interazione tra stress ambientali e il benessere umano;
- Studio e sviluppo di metodi /sistemi biologici per la riduzione degli impatti antropici sull'ecosistema (es. micro e mesocosmi);
- Riutilizzo, risparmio e riciclo delle materie prime e processate in un'ottica di sostenibilità, di economia circolare.

#### *EUCA (Esposizione umana a contaminanti ambientali)*

- Sviluppo di metodologie integrate (analisi di biomarcatori di esposizione, biomarcatori di effetto, dati ambientali, socio-economici) per studi di associazione tra livelli di esposizione ambientale e stato di salute della popolazione (incluse fasce vulnerabili residente in siti ad elevata criticità ambientale) a livello nazionale e europeo;
- Sviluppo di approcci metodologici per la caratterizzazione chimico-fisica di nano particelle di metallo in matrici di varia natura;
- Sviluppo di approcci metodologici per il biomonitoraggio di miscele di inquinanti e di inquinanti emergenti;
- Sviluppo di metodi di analisi statistica/analisi congenere specifica per lo studio della correlazione tra dose interna e fonte di emissione.

#### *MBM (Meccanismi, biomarcatori e modelli)*

- Analisi dei meccanismi molecolari implicati nel mantenimento della stabilità del genoma e nella risposta al danno al DNA e allo stress replicativo;
- Studi sul ruolo dell'interazione gene-ambiente nel controllo della stabilità (epi)genomica e nell'insorgenza di patologie cronico-degenerative attraverso studi su modelli umani (pazienti obesi o con sindromi genetiche, soggetti fumatori o esposti a inquinanti ambientali, compresa l'esposizione in utero valutata con approccio esposomico), modelli in vivo (topi geneticamente modificati) e in vitro;
- Ricerca di biomarcatori innovativi di stabilità genomica e stress ossidativo e test ecogenotossicologici;
- Caratterizzazione dei fattori di rischio ambientale, con studi in silico, in vitro e in vivo su nanomateriali, pesticidi e cianotossine;
- Identificazione di strategie sperimentali alternative alla sperimentazione animale e i modelli tossicocinetici nella valutazione del rischio.

#### *EAS (Epidemiologia ambientale e sociale)*

- Ricerche sullo stato di salute delle popolazioni residenti nei SIN per le bonifiche attraverso il sistema permanente di sorveglianza epidemiologica (Progetto SENTIERI);
- Indagine su specifici siti contaminati, in particolare quelli della Sicilia (Gela, Priolo, Milazzo e Biancavilla), della Lombardia (Mantova e Brescia) e la "Terra dei Fuochi" (Province di Napoli e Caserta);

- Mappatura a livello comunale della mortalità per mesotelioma pleurico e peritoneale su tutto il territorio nazionale, finalizzata ad individuare le priorità, in termini di salute, per gli interventi di bonifica ambientale;
- Studio delle diseguaglianze nel settore ambiente e salute, compreso il ruolo della deprivazione socio-economica e il tema più generale della giustizia ambientale;
- Ricerca sul tema degli incidenti, delle intossicazioni e della violenza, ai fini della definizione e della verifica di specifiche azioni di prevenzione.

### **Terza missione**

Tutti i reparti del Dipartimento sono stati coinvolti in:

- organizzazione e attività didattica in corsi di formazione al personale del SSN, delle ARPA o strutture/società scientifiche nei loro settori di competenza;
- attività di formazione di borsisti e /o dottorandi e relatori di tesi di laurea;
- attività di informazione e divulgazione scientifica in seminari, congressi, convegni, lezioni a livello nazionale e internazionale e rilascio;
- interviste per la stampa, partecipazione a trasmissioni radio-televisive.

Alcune attività specifiche di reparto sono indicate qui di seguito:

#### *Attività di formazione*

- Organizzazione del corso FAD (Formazione a Distanza) “ NeB” Natura è benessere (ES).
- Formazione nazionale sui piani di sicurezza dell’acqua - PSA (ISS-OMS): Corsi di formazione nazionali (3 edizioni) di primo (220 soggetti formati) e secondo livello (80 soggetti formati) (QSA).

#### *Divulgazione*

- Partecipazione a “Alternanza scuola lavoro” e alla “Notte bianca dei ricercatori” con attività, poster e stands espositivi (ES, MBM, QAS).
- Attività di guida al Museo ISS per bambini delle scuole elementari e medie (MBM).
- Preparazione e revisione di contributi per il portale ISSalute (MBM, QAS).
- Organizzazione del *1st Symposium Health and Climate Change* (3-5 dicembre 2018, ISS) e attività di divulgazione associata con interviste e documenti (ES).

#### *Disseminazione*

- Diffusione dei risultati degli studi di biomonitoraggio in incontri pubblici organizzati sul territorio che hanno coinvolto partecipanti allo studio, stakeholders e stampa (EUCA).
- Messa a punto di un progetto specifico sulla comunicazione con le popolazioni residenti nei SIN con produzione di documenti di indirizzo e iniziative sul campo (Casale Monferrato) in tema di prevenzione della patologia da amianto, e con diversi soggetti istituzionali e sociali della Sicilia per la realizzazione di un video su ambiente e salute nell’area di Augusta-Priolo (EAS).
- Costruzione e gestione di una piattaforma informativa europea per la gestione del rischio e lo sviluppo sicuro dei nanomateriali e delle nanotecnologie (MBM).
- Creazione del network stakeholder Salute e Cambiamenti Climatici (ES).
- Brevetto Diatomee- (SISDi )CIG Z8A1B25409 rif. 153. rif. 944/INV.IT (ES).

Il Dipartimento è accreditato UNI CEI EN ISO/IEC 17025 da ACCREDIA al N. 1033



# Dipartimento malattie cardiovascolari, dismetaboliche e dell'invecchiamento

## Ricerca Istituzionale

In tema di ricerca istituzionale il Dipartimento malattie cardiovascolari, dismetaboliche e dell'invecchiamento ha svolto le seguenti attività:

- per il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) sono proseguite le attività di gestione del RNAOC web e del database delle prescrizioni di terapia con rGH. Il sito web del RNAOC è stato aggiornato e sono state inviate 3 newsletter quadrimestrali. È stato attivato il secondo corso FAD dal titolo "Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l'ormone della crescita". È stato prodotto il rapporto annuale che raccoglie le attività del registro, pubblicato come volume dei Rapporti ISTISAN, inviato all'AIFA e alla Conferenza degli Assessori regionali alla Sanità e disponibile sul sito web del RNAOC;
- per il Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti-RNIC sono proseguite le attività di sorveglianza dell'efficienza e dell'efficacia del programma italiano di screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito e si è conclusa l'attività di coordinamento del Gruppo di Lavoro per la stesura del PDTA dell'ipotiroidismo congenito, quest'ultima condotta in collaborazione con la Società Italiana de Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica-SIEDP;
- per l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia-OSNAMI sono proseguite le attività di sorveglianza relative al 2° monitoraggio dello stato di nutrizione iodica della popolazione italiana che fa riferimento al periodo 2015-2018;
- nell'ambito dell'attività di valutazione tecnico-scientifica per l'autorizzazione dei progetti di ricerca che prevedono l'uso degli animali utilizzati a fini scientifici, ai sensi dell'articolo 31 comma 3 e 33 comma 2 del D. Lgs. n. 26/2014, sono stati valutati n. 22 progetti nell'area endocrino-metabolica e cardiovascolare;
- pareri sulla sperimentazione clinica di fase I/II ai sensi del DPR 439/2001, della legge 8.11.2012 n.189 e DM 27.4.2015: sono stati valutati n. 7 protocolli clinici su malattie cronic-degenerative;
- CSR Atto Rep. 16 24/01/2018 (Requisiti per lo svolgimento della attività di trapianto di organi). Sono stati eseguiti accertamenti ispettivi presso i centri trapianto di Siena, Catania, Napoli, Perugia. Le risultanze ed il parere di competenza ISS sono stati trasmessi al Centro Nazionale trapianti.(A. Fadda);
- partecipazione ai tavoli di lavoro del SC CEI-62 A e D in qualità di esperti in materia di Dispositivi Elettromedicali e Software in uso in contesto sanitario (C. Giacomozzi; F. Martelli);
- sono state portate avanti le attività di supporto tecnico scientifico e normativo per la definizione e la valutazione delle figure professionali degli specialisti di prodotti per dispositivi medici, in particolare individuando le competenze minime e i percorsi di mantenimento per i dispositivi pacemaker e defibrillatori impiantabili;
- sono state svolte attività in qualità di esperti al gruppo di lavoro per la sperimentazione della pistola ad impulsi elettrici, che hanno portato alla stesura di una "Manifestazione di interesse" corredata da dettagli tecnici;
- partecipazione alla *Cardiac Health Europe Roundtable 2018* tenutasi a Bruxelles relativamente alle politiche sanitarie europee con particolare riguardo all'utilizzo delle tecnologie di telemedicina e di campagne informative sull'importanza del mantenimento di un basso fattore di rischio cardiovascolare mediante l'attività fisica e una dieta equilibrata e del coinvolgimento dei medici di medicina generale;
- nell'ambito della *Health Examination Survey*-Valutazione di Sodio, Potassio e Iodio nella Popolazione Adulta Italiana Progetto CCM (azioni centrali) i dati delle indagini di popolazione adulta condotte a partire dal 1998 sono state e messe a disposizione e vengono aggiornate nel sito [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it), nella sezione indagini di popolazione, all'interno della piattaforma CuoreData che permette di effettuare interrogazioni personalizzate (per periodo, territorio, sesso, fasce di età e livello di istruzione) al fine di consultare i dati relativi a distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolare misurati (pressione arteriosa, colesterolemia totale, HDL ed LDL, trigliceridemia, glicemia, peso, altezza, indice di massa

- corporea, circonferenza vita, circonferenza fianchi, consumo alimentare di sale e potassio), distribuzione del rischio cardiovascolare globale assoluto stimato con la funzione di rischio del Progetto Cuore, stima della prevalenza di condizioni ad elevato rischio (ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, abitudine al fumo di sigaretta, inattività fisica, obesità, diabete) e dello stato del controllo, stima della prevalenza delle malattie cardiovascolari di origine arteriosclerotica, come angina pectoris, infarto miocardico, TIA, ictus cerebrale, claudicatio intermittens, ipertrofia ventricolare sinistra e fibrillazione atriale;
- nell'ambito del Progetto CCM-BRIDGE (azioni centrali 2015) 'Creazione e sviluppo del network italiano a supporto del progetto Europeo *BRIDGE Health* finalizzato a dare strutturazione e sostenibilità alle attività europee nel campo della health information e conclusosi nel 2017, è stato pubblicato il supplemento su *Epidemiology Biostatistics and Public Health* sui principali risultati del progetto CCM-BRIDGE;
  - nell'ambito della partecipazione dell'ISS al gruppo dell' "Osservatorio Ictus" è stato elaborato e pubblicato un capitolo in un libro che riporta i risultati principali dei lavori.

## Ricerca Scientifica

Per quanto riguarda la ricerca scientifica sono state svolte le seguenti attività:

### *Coorti di popolazione e banche dati:*

- attività con i Consorzi Europei MORGAM, ERFC, BiomarCaRE, EHES, NCD-Collaboration e GBD

### *Progetto CUORE-coorti longitudinali:*

- Progetto CCM Azioni Centrali 2017 "Monitoraggio del consumo medio giornaliero di sodio nella popolazione italiana";
- Health Examination Survey 2018-2019;
- follow-up delle popolazioni afferenti alle coorti;
- aggiornamento delle carte del rischio cardiovascolare.

### *Sviluppo e valutazione di nuove metodologie per la raccolta e l'analisi di dati:*

- sviluppo di un algoritmo per la stima del rischio di sviluppare fibrillazione atriale post-operatoria a partire dai dati elettrocardiografici e dei miR acquisiti prima dell'intervento;
- creazione di un database web disponibile sul sito ISS relativo al rischio associato a esami di risonanza magnetica in portatori di pacemaker e ICD;
- realizzazione di set-up sperimentali per l'acquisizione di segnali cardiovascolari e neurovegetativi in risonanza magnetica.

### *Cooperazione internazionale per la prevenzione delle malattie non trasmissibili:*

- Ricerca sulla prevenzione dei fattori di rischio per le NCD e relative comorbidità in Africa;
- progetto Horizon2020 Moloko: avviamento del WP8 con particolare riguardo alla progettazione del "Milk Control Technology Assessment".
- proseguimento del lavoro di analisi delle risposte delle sonde del brevetto BEST dell'ISS.

### *Area Cardiovascolare*

- Valutazione del ruolo dello stress ossidativo nell'esposizione sulla superficie cellulare della HSP90 e nella attivazione di reazioni autoimmuni pro-infiammatorie dirette verso l'endotelio e responsabili della progressione della placca aterosclerotica.;
- conclusione di uno studio immunologico riguardante le alterazioni fenotipiche e funzionali a carico dei neutrofili circolanti in pazienti con  $\beta$ -talassemia major e intermedia;
- studio dell'espressione piastrinica di CD40L in pazienti  $\beta$ -talassemici e dimostrazione che l' aspirina modula tale fattore sia nelle piastrine che nei loro precursori megacariocitari;
- conclusione e pubblicazione di uno studio sul ruolo del miR-21 nella over-espressione piastrinica di MRP4 indotta dalla terapia con aspirina;

- conclusione di due studi sull'associazione della vitamina D e del SHBG con i fattori e le condizioni di rischio cardiovascolare in una coorte di popolazione italiana adulta ;
- avvio di uno studio per valutare l'associazione tra la concentrazione plasmatica di 4 nuovi potenziali biomarcatori ed il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari in un “*nested control-case study*” nella popolazione italiana della coorte MATISS.

#### *Area endocrino-metabolica*

- Ricerca di nuove sostanze interferenti e di marcatori del controllo metabolico e della progressione delle malattie diabetiche;
- studi in vivo relativi a diagnosi, prevenzione e trattamento delle complicanze del diabete correlate ad alterazioni del sistema neuro-muscolo-scheletrico, mediante validazione di metodi strumentali innovativi;
- avvio di una collaborazione con il Centro Diabetologico della ASL RM2 per l'implementazione di un servizio sul territorio mirante alla riduzione del rischio ulcerativo e di caduta nel paziente diabetico con complicanze agli arti inferiori;
- proseguimento del progetto CCM-Supporto alla JA CHRODIS-PLUS per l' identificazione precoce della retinopatia diabetica;
- realizzazione e messa in funzione di una sorgente luminosa a LED con ottica di tipo Ganzfeld, per studi sulla funzione retinica e le sue alterazioni nelle patologie metaboliche;
- ricerca dei fattori di rischio genetici e ambientali dell'ipotiroidismo congenito (IC), analisi dei gemelli di coppie discordanti per la patologia, ottimizzazione delle procedure di screening neonatale per l'IC e definizione dei limiti di riferimento del TSH neonatale, quale biomarcatore;
- proseguimento degli studi sugli effetti tiroidei dell'interazione tra nutrizione iodica ed esposizione a pesticidi ad azione tireostatica.

#### *Invecchiamento*

- Prosecuzione follow-up e analisi dei dati epidemiologici delle due coorti di anziani ILSA e IPREA finalizzate allo studio dei principali fattori di rischio età-correlati, tra cui quelli associati a deterioramento cognitivo e demenze;
- secondo anno di attività della JA ADVANTAGE sulla fragilità dell'anziano: lavori per la creazione di un modello condiviso per la prevenzione e la gestione della fragilità. Analisi dei risultati e pubblicazione delle revisioni sistematiche sulla frequenza e la progressione della fragilità nella popolazione e sulle opportunità di intervento a livello di salute pubblica;
- attività di implementazione di specifico setup strumentale e ricerca sul campo nell'ambito del Progetto FAPESP “Biomechanical and functional aspects of the musculoskeletal system of runners: chronic effects of therapeutic exercise and aging”;
- avvio di studi sperimentali in collaborazione con l'Università FORO ITALICO per la messa a punto e la validazione di protocolli semplificati di valutazione integrata funzionale di analisi del movimento, con particolare attenzione alla applicabilità e affidabilità in presenza di patologie dell'apparato neuro-muscolo-scheletrico e nell'anziano.

#### *Informazione sulla salute*

- Avvio della Joint Action europea sull'informazione sulla salute. Coordinamento del WP8 “Strumenti e metodi per il supporto delle informazioni sanitarie” con l'obiettivo di elaborare un'infrastruttura solida sulle informazioni legate alla sanità nell'UE migliorando la disponibilità di dati comparabili sui determinanti di salute e sulla valutazione delle prestazioni del sistema sanitario;
- nell'ambito dello studio delle caratteristiche e delle criticità di sistemi informativi che trattano dati biomedici e sanitari è proseguita la collaborazione con il Comitato Elettrotecnico Italiano per la definizione della seconda edizione della Guida CEI 62-237. Sono state esplorate alcune nuove criticità.

## Terza missione

- Relativamente alla spinoff Cardionica e alla realizzazione di un dispositivo medico per la rivelazione automatica di episodi di fibrillazione atriale, sono stati svolti test di conformità agli standard tecnici applicabili ed è stata inoltrata la domanda per il rilascio della certificazione di conformità (marchio CE);
- sono proseguite le attività del progetto “Iodoprofilassi per le scuole” nell’ambito del Protocollo d’Intesa 2016-2019 tra MIUR, ISS, Associazione Italiana Tiroide-AIT, Associazione Medici Endocrinologi-AME, Società Italiana di Endocrinologia-SIE, Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica-SIOEDP e Comitato Associazioni Pazienti Endocrini-CAPE;
- banca biologica di popolazione ISS: è stata continuativa e quotidiana l’attività di controllo e del funzionamento della stazione criogenica. La conservazione del materiale biologico della coorte MATISS esaminata prima e nelle determinazioni del BiomarCAaRE è risultata di buona qualità, pertanto sono state eseguite tutte le determinazioni sui campioni biologici. Per quanto riguarda gli altri Progetti afferenti alla Biobanca di popolazione nel 2018, è in atto la raccolta di campioni biologici (urine delle 24 ore) nell’ambito della HES 2018-19 per la valutazione del sodio che vengono conservati nei frigo a -80; si è provveduto alle attività di controllo della conservazione dei materiali biologici di tutte le coorti afferenti.

### Divulgazione scientifica

- Selezione degli abstracts per la sezione Epidemiologia dell’*Alzheimer’s Association International Conference* (AAIC) 2018 (22-26 luglio 2018, Chicago, Illinois USA);
- disseminazione dei risultati della JA Advantage in ambito nazionale e internazionale tra cui: partecipazione a tavola rotonda “*National Framework: interviews to Italian key actors*” al Workshop “*The commitment of European healthcare systems to prevent and manage the frailty challenge*” organizzato da PROMIS Programma Mattone Internazionale Salute in collaborazione con il Ministero della Salute (Ancona 5-6 luglio 2018); Forum europeo “*Taking action on Frailty: the ADVANTAGE JA perspective*” (Madrid, 13 dicembre 2018);
- partecipazione al seminario presso ambasciata Italiana a Washington, relativamente alle attività di ricerca svolte in collaborazione con la *Food and Drug Administration* (ISS-FDA collaborations in the field of technologies for health: achievements and new challenges);
- aggiornamento dei siti dedicati di attività relative a progetti di ricerca e istituzionali di prevenzione, educazione, sorveglianza, formazione e diffusione: ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it), [www.iss.it/rnic](http://www.iss.it/rnic); [www.iss.it/osnami](http://www.iss.it/osnami); [www.iss.it/rnaoc](http://www.iss.it/rnaoc));
- partecipazione al comitato scientifico del portale della conoscenza come esperti per le malattie cardiovascolari ed endocrino-metaboliche.
- partecipazione alla conferenza stampa, presso il Ministero della Salute, organizzata in occasione della Settimana Mondiale della Tiroide e rilascio di numerose interviste a testate nazionali sul tema della prevenzione delle patologie tiroidee.

### Formazione

- Organizzazione attività di laboratorio per la messa a punto di colture cellulari a supporto della formazione degli studenti del corso di Laurea in Chimica e Tecnologie Farmaceutiche (A.A. 2017/2018);
- attività didattica di 6 ore di lezione nell’ambito del Master in “Stress, sport, nutrizione: nuovi approcci diagnostici e terapeutici per wellness, fitness, prevenzione e riabilitazione” presso la “Sapienza” Università di Roma (29/09/2018), A.A. 2018/2019;
- relazione ad invito al Workshop “Modulation of oxidative stress: chemical, physiological and pharmacological aspects”. Titolo relazione: “Evaluation and modulation of oxidative stress-induced mechanisms involved in the pathogenesis of atherosclerosis”. Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia “Vittorio Ersamer”, Sapienza Università di Roma;
- attività di didattica integrativa nell’ambito del corso di Strumentazione biomedica e laboratorio (docente prof. Tommaso D’Alessio, Università di Roma TRE, Facoltà di Ingegneria), convenzione prot.0000514 del 12/09/2007;
- attività di formazione per l’Associazione italiana di fisica medica, nel corso “Esperto responsabile della sicurezza in RM 2.0”;

- attivazione del secondo corso FAD dal titolo “Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita, utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l’ormone della crescita”, sulla piattaforma edu.iss, disponibile gratuitamente agli operatori sanitari accreditati al registro web e accreditato ECM per 24 crediti;
- partecipazione come docente a corsi accreditati ECM e a un Master Universitario (Università di Genova) sul tema della prevenzione delle patologie tiroidee.

# Dipartimento malattie infettive

## Ricerca istituzionale

La Ricerca Istituzionale rappresenta il nucleo centrale delle attività dal Dipartimento Malattie Infettive e viene svolta da almeno 6 dei 7 reparti nonché nell'ambito delle altre strutture del Dipartimento afferenti alla Direzione.

Le attività includono in modo particolare i sistemi di sorveglianza e i registri di malattia (D.P.C.M. 3 marzo 2017), nonché i laboratori di riferimento nazionali ed internazionali.

I sistemi di sorveglianza speciale delle malattie infettive riguardano diversi argomenti prioritari per il Dipartimento e l'ISS nel suo complesso.

In particolare, è fondamentale il mantenimento e rafforzamento dei laboratori di riferimento per le malattie prevenibili da vaccino, al fine di monitorare l'impatto sulla popolazione della vaccinazione, che rappresenta il principale strumento di prevenzione. In questo ambito, sono attivi i seguenti sistemi di sorveglianza: "Sistema di sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive; Sistema di sorveglianza integrata del Morbillo e Rosolia, inclusa la Rosolia congenita e in gravidanza; Sistema di sorveglianza ambientale dei poliovirus; Sistema di sorveglianza dell'influenza; Sistema di sorveglianza della pertosse (ECDC)".

Un altro capitolo importante riguarda l'antibiotico-resistenza, un vero e proprio flagello nell'ambito ospedaliero, che vede l'Italia fra i paesi più colpiti in Europa. Fra i vari aspetti da considerare va inclusa la multiresistenza ai farmaci anti-tubercolari. Di seguito sono riportati i principali sistemi di sorveglianza: "Sistema di sorveglianza dell'antibiotico- resistenza, compresi i batteri produttori di carbapenemasi; Sistema di sorveglianza del gonococco resistente; Sistema di sorveglianza degli enterobatteri; Sistema di sorveglianza delle resistenze a farmaci anti-tubercolari".

Le malattie a trasmissione sessuale, incluso l'HIV, e le epatiti virali restano tuttora un rilevante capitolo di sanità pubblica, anche alla luce del recente piano ministeriale che ha ribadito l'importanza della lotta all'AIDS. Le epatiti virali, in particolare HCV, rappresentano anche un settore di estremo interesse e attualità, alla luce dell'immissione in commercio di nuovi farmaci sempre più attivi. Pertanto, si riassume di seguito l'informazione relativa alle sorveglianze già in atto: "Sistema di sorveglianza HIV/AIDS; Sistema di sorveglianza delle malattie sessualmente trasmesse; Sistema epidemiologico integrato dell'epatite virale acuta (SEIEVA)".

Estremamente attuale è il Sistema di sorveglianza delle malattie trasmesse da vettori (come da Circolari del Ministero della Salute), la cui importanza è ribadita all'indomani della diffusione del virus Zika, in grado di causare complicanze neurologiche nei neonati di donne infettatesi in gravidanza, e della recente riemersione di focolai epidemici di chikungunya nel nostro Paese. Non solo, ma anche l'identificazione di casi autoctoni di malaria stressa la necessità di migliorare i sistemi di sorveglianza entomologica e delle malattie trasmesse da zanzare e da altri vettori.

Infine, il "Sistema di sorveglianza della legionellosi ed il Sistema di sorveglianza di malattie indotte da bioterrorismo e da patogeni speciali" completano il quadro delle importanti patologie e delle minacce alla sanità pubblica che il nostro sistema Paese si trova ad affrontare.

### *Pareri, valutazioni, diagnostica, controlli, certificazioni:*

- Attività di diagnostica dei casi sospetti di malattia infettive attraverso analisi molecolare e tipizzazione molecolare.
- Interrogazioni Parlamentari
- Parere sulla sperimentazione clinica ai sensi del DPR 439/2001, del DL.vo 211/2003, del DL.vo 200/2007 e della legge 8.11.2012 n.189 e DM 27.04.2015
- Revisioni di analisi su campioni alimentari per ricerca parassitologica
- Richiesta di valutazione di efficacia per domanda di registrazione come PMC
- Richieste di patrocinio
- Valutazioni per VTS (Art. 31 del DL.vo 26/2014) richiesta autorizzazioni in deroga per la sperimentazione animale

- Istanza di accesso Ex Legge 241/1990 e D. Lgs. N .33/2013 sull'accesso civico
- Supporto al Ministero della Salute nell'elaborazione di Circolari relative alla sorveglianza ed al controllo delle malattie infettive.

#### *Formazione e informazione*

Le attività di formazione sono trasversali ai Reparti del Dipartimento. Inoltre, un'attività più sistematica viene svolta dall'unità di Ricerca psico-socio-comportamentale, Comunicazione, Formazione, alle dirette dipendenze della direzione del Dipartimento, che costituisce un'estensione del Telefono Verde AIDS attivato nel 1987 dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS del Ministero della Salute. Nel tempo, l'attività di prevenzione svolta da tale gruppo di lavoro ha favorito l'espansione di specifiche aree, quali la ricerca psico-socio-comportamentale, la formazione, la consulenza e il coordinamento di network.

Tali attività possono essere riassunte come segue:

- integrare l'approccio psico-socio-comportamentale con quello bio-medico nell'area delle malattie infettive (ricerca)
- promuovere e divulgare conoscenze e competenze su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il counselling nelle IST (consulenza e formazione)
- trasformare risultati di studi e ricerche in messaggi personalizzati utili alla prevenzione delle IST (comunicazione): Telefono Verde AIDS e IST e Sito web <http://www.uniticontrolaids.it/>
- attivare e gestire Reti Nazionali (coordinamento)

*Attività di formazione prioritarie sono costituite da quelle svolte in collaborazione con organismi internazionali quali l'ECDC di Stoccolma:*

- EPIET: attività di formazione in epidemiologia applicata
- EUPHEM: training in public health microbiology.

#### **Ricerca scientifica**

Attività di Ricerca Scientifica di base e/o traslazionale sono presenti in tutti i Reparti del Dipartimento.

La Ricerca Sperimentale rappresenta comunque attività pressoché esclusiva all'interno del Reparto Immunologia, che ha minori compiti di servizio rispetto agli altri reparti. Il Reparto Immunologia svolge attività di ricerca indirizzate soprattutto ad acquisire conoscenze specifiche sull'interazione ospite-parassita. I risultati della ricerca sono propedeutici allo sviluppo di nuove strategie diagnostiche, vaccinali preventive e terapeutiche che non siano basate sull'empirismo, ma caratterizzate da una rapida trasferibilità all'assistenza e in generale alla lotta alle malattie infettive. La progettualità si basa sullo studio della risposta immunitaria innata e adattativa finalizzata all'identificazione di nuovi strumenti per la diagnostica, l'immunoprofilassi e l'immunoterapia di malattie infettive e per la valutazione dell'efficacia e la sicurezza di vaccini e farmaci biotecnologici (analisi delle infezioni da *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, Bacille Calmette Guerin, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria species*, *Salmonella species*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, Vaccinia virus, Epstein Barr virus, HIV, SIV, HBV, HPV, virus Influenza, Tick-born encephalitis virus, virus EBOLA, virus Zika, virus Dengue e Norovirus. Lo studio della risposta immunitaria potrebbe comunque essere esteso ad altri patogeni a seguito di specifiche richieste o emergenze. Il Reparto è formato da gruppi di lavoro autonomi, con progettualità di ricerca nei diversi aspetti dell'immunità anti-infettiva, che hanno raggiunto obiettivi importanti in termini di lavori pubblicati e di finanziamenti nazionali ed internazionali. I gruppi interagiscono attivamente tra loro e l'interazione sarà sostenuta e rafforzata al fine di affrontare problematiche complesse e di applicare congiuntamente a nuovi bandi per il finanziamento della ricerca stessa. In linea con il nuovo Statuto dell'ISS, l'interazione fra i gruppi di lavoro sarà ulteriormente promossa per la pianificazione di programmi di sanità pubblica in ambito immunologico da sviluppare in collaborazione con altri Reparti del Dipartimento Malattie Infettive, altri Dipartimenti e Istituzioni esterne.

Come sopra premesso, attività di Ricerca Scientifica sono comunque svolte anche da altri 5 reparti del Dipartimento (Malattie Prevenibili da Vaccino-Laboratori di Riferimento; Antibiotico Resistenza e Patogeni Speciali; Malattie Trasmesse da Vettori; Epatiti Virali, malattie da oncovirus e da retrovirus; Parassitori alimentari e neglette) e vengono di seguito elencate:

- Analisi di sieroprevalenza (sierica e mucosale) per una valutazione della protezione della popolazione. La popolazione bersaglio della sorveglianza delle paralisi flaccide (PFA), ovvero compresa tra 0 e 14 anni, che risulta totalmente vaccinata con vaccino inattivato (IPV).
- Approccio transnazionale collaborativo per migliorare le strategie di prevenzione della pertosse in tre diverse aree geografiche (TransPert)
- B19-EBV
- Collaborazione con il National Influenza Centre, mirata al mantenimento delle necessarie competenze riguardanti principalmente lo studio dei virus influenzali in circolazione nell'uomo e all'interfaccia uomo-animale.
- Criteri e metodologie di sorveglianza per stimare il burden delle infezioni ospedaliere, con particolare attenzione alle infezioni sostenute da patogeni resistenti agli antibiotici, e per identificare una rete nazionale di sorveglianza, rappresentativa delle aree regionali
- Epidemiologia molecolare delle Malattie Invasive da Meningococco di sierogruppo B in Italia.
- EU-JAMRAI mira a riunire gli Stati membri e le organizzazioni internazionali, nello sforzo comune di combattere la resistenza antimicrobica sviluppando efficaci politiche sanitarie.
- European Joint Action on antimicrobial resistance and associated infections (EU-JAMRI).
- Frontiere nella diagnosi delle malattie infettive: accuratezza analitica dei saggi rapidi e dei test molecolari genomici
- Immune mechanisms affecting colonization from *Bordetella pertussis* in humans. Mechanisms of asymptomatic colonization and the balance between infection and disease, and commensalism and pathogenicity
- Impact of *Bordetella pertussis* and viral respiratory infections in Cystic Fibrosis pulmonary exacerbations and chronic disease
- Indagini sulla circolazione degli enterovirus per la determinazione della prevalenza dei diversi sierotipi e dello studio della loro variabilità genetica
- Joint Action EMERGE –Efficient response to highly dangerous and emerging pathogens at EU level
- Metodi di siosorveglianza per infezioni da *Plasmodium vivax* per il controllo della malaria in Amazonia
- Metodologie di screening fenotipiche e molecolari per il rilevamento delle colonizzazioni da enterobatteri resistenti ai carbapenemi (CRE)
- Microbiome analysis of drinking water systems: evaluation of new approaches for prevention and control of Legionnaires' disease
- Monitoraggio e controllo della diffusione intraospedaliera di microrganismi multiresistenti agli antibiotici.
- Morbillo: studio temporale della variabilità del genoma dei virus circolanti in Italia
- Nonreplicating” *Mycobacterium tuberculosis*
- Patogenesi ed efficacia vaccinale in modelli sperimentali di TB murina. Identificazione di fattori dell'ospite come nuovi target farmacologici
- Prevalenza e carico di malattia dell'infezione da HCV nella popolazione generale italiana.
- Prevalenza nazionale e regionale e fattori di rischio dell'epatite E in Italia: studio in donatori di sangue
- Setting up a sentinel system to assess the burden of whooping cough in EU/EEA (PERTINENT)
- Stima della copertura determinata dalla vaccinazione con 4CMenB (Bexsero®) su ceppi di meningococco di sierogruppo B attraverso test ELISA “Meningococcal Antigen Typing System” (MATS”)

## Terza missione

### *Trasferimento tecnologico*

- Sviluppo di kit-diagnostici per l'identificazione rapida di plasmidi di antibiotico resistenza in enterobatteri (Attività finanziata da Progetti Ricerca Finalizzata 2011-2012)
- I diritti di commercializzazione del metodo PCR-Based Replicon Typing (PBRT), di proprietà intellettuale dell'ISS, sono stati concessi nel 2011 in uso esclusivo alla ditta DIATHEVA che ha prodotto e commercializzato un kit diagnostico (PBRT-KIT). È attualmente il metodo standard di



identificazione di plasmidi di resistenza in enterobatteri adottato in tutto il mondo. Nel prossimo triennio sarà sviluppata una seconda generazione del kit basandosi sulle conoscenze acquisite sui plasmidi di resistenza negli ultimi anni

#### *Brevetti*

- Brevetto nazionale RM2010A000414: Uso del terpinen-4-olo come agente antimicrobico contro la *Legionella pneumophila*.
- Brevetto europeo EP2982983 B1 su un nuovo metodo per determinare la sensibilità di *Mycobacterium tuberculosis* ai farmaci mediante risonanza elettronica paramagnetica (Lo sviluppo del brevetto è vincolato al finanziamento richiesto nel bando della ricerca finalizzata 2016)
- Comunicazione di brevetto (Domanda presentata al Ministero dello Sviluppo economico numero: 102016000116012 del 17/11/2016) su “Vettori plasmidici coniugativi selezionabili da frutto-oligosaccaridi”. Proposta brevettuale basata sulla costruzione di un vettore plasmidico selezionabile da una dieta a base di zuccheri a catena corta, noti come oligofruttosaccaridi. Lo sviluppo del brevetto è associato al progetto “A new conjugative vector selectable by fructooligosaccharides carrying CRISPR-interference strategy to fight against antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria” presentato al call 2017 of the Programme Microbials: Microbial Resources in Health and Technology, supported by Gebert R f Stiftung, Switzerland 2018-2020.
- Truncated secretory aspartyl proteinase 2 - Brevetto internazionale (USPTO 8715698)- in collaborazione con Pevion Biotech Ag, Switzerland.
- Domini anticorpali della proteina SAP2 di *Candida* - Brevetto internazionale
- Bicyclic peptidomimetic inhibitors of aspartyl- proteases for the treatment of infectious diseases - Brevetto internazionale (USPTO 8445484)
- Vaccino antifungino multispecifico Laminarina-CRM197 – Brevetto internazionale licenziato alla GlaxoSmithKline
- Anticorpi monoclonali terapeutici anti-beta-glucano – Brevetto internazionale licenziati alla Diatheva

# Dipartimento neuroscienze

## Ricerca istituzionale

In tema di ricerca istituzionale il Dipartimento neuroscienze ha svolto le seguenti attività:

*Sorveglianza della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate.*

Sono stati raccolti e classificati 295 casi clinici e aggiornati quelli degli anni precedenti con pubblicazione mensile dei dati di mortalità sul sito web dell'ISS (<http://old.iss.it/rncj/>). Nel corso del 2018 sono state eseguite sette visite per la somministrazione del questionario epidemiologico, eseguiti i test per la 14-3-3 e per l'amplificazione della proteina prionica (RT-QuIC) su 154 liquor e RT-QuIC su 8 mucose olfattorie. Inoltre, è stato eseguito il test per la ricerca di mutazioni sul gene PRNP in 152 campioni di sangue giunti in ISS e si è partecipato a quattro sedute di counseling genetico con relativi esami predittivi. Quest'attività ha prodotto la pubblicazione di quattro articoli scientifici, mentre i dati dell'analisi dei cluster nella regione Puglia sono in corso di elaborazione.

*Studio epidemiologico per rilevare il potenziale zoonotico delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili animali diverse dalla BSE.*

Sono stati forniti i dati di sorveglianza delle malattie da prioni umane all'Istituto Zooprofilattico del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta per comparare i dati di mortalità con quelli sulle malattie da prioni degli animali ed elaborare un rapporto da inviare al Ministero della Salute.

*Responsabilità scientifica della Convenzione ISS-Ministero della Salute per la preparazione di "Linee Guida per la Definizione di Requisiti Minimi di Sicurezza e di Garanzia di Efficacia Clinica relativi alla Fabbricazione di Dispositivi Medici, anche Impiantabili, che utilizzano Tessuti di Origine Animale".*

Le linee guida sono in stato avanzato di preparazione.

*Azioni di contrasto alla violenza su persone vulnerabili, donne e bambini.*

Sono continuate le attività formative tramite Corsi e Convegni ISS sulla Comunicazione Sociale e la promozione della salute.

*Coordinamento del Gruppo di Lavoro sulle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (GESTISS).*

Sono stati rilasciati 7 pareri ed eseguite 8 visite ispettive.

*D. Lgs. N. 26/2014*

È stata eseguita la valutazione tecnico-scientifica di 85 progetti di ricerca che prevedono l'utilizzo di animali da laboratorio.

*Decreto legge 19 aprile 2002, n 68, convertito in legge 18 giugno 2002, n 118, in favore dei soggetti colpiti dalla variante della MCJ.*

Sono stati elaborati 11 pareri per la classificazione dei casi di sospetta MCJ in sporadica, genetica, iatrogena, variante (diagnosi certa, probabile, o possibile, in base ai criteri internazionali vigenti dal 01-01-2017), richiesti dalle ASL per eventuale erogazione dell'indennità prevista in favore dei soggetti colpiti dalla variante della MCJ.

*Altro*

Partecipazione alla creazione della linea guida per le Atassie Pediatriche.

## Ricerca scientifica

Per quanto riguarda l'attività scientifica, di seguito le attività svolte.

*Malattie neurodegenerative: Alzheimer (AD), demenza frontotemporale, Parkinson e sclerosi laterale amiotrofica (SLA).*

- Basi molecolari di neurodegenerazione
  - Sono stati completati due studi sulle vie di trasduzione del segnale coinvolte nella neurodegenerazione e nella neuroprotezione. È in corso uno studio sul ruolo dell'alterazione dei meccanismi di riparazione del DNA nella patogenesi dell'AD e più in generale nel processo neurodegenerativo.
- Biomarcatori
  - Sono stati completati gli studi sui livelli di neurofilamenti nel liquor in varie demenze neurodegenerative e dei miRNA circolanti con l'individuazione di alcuni miRNA utili nella diagnosi differenziale della demenza frontotemporale. È stato completato lo studio dei miRNA nel liquor di pazienti con SLA e si stanno elaborando i dati. Sono in corso gli studi su potenziali biomarcatori periferici per l'individuazione delle proteine coinvolte nella riparazione del DNA e biomarcatori proteici plasmatici per la diagnosi precoce di AD e per la diagnosi liquorale della demenza a corpi di Lewy mediante amplificazione dell'alfa-sinucleina patologica con tecnica RT-QuIC. Partecipazione al progetto "INTERCEPTOR" per identificare biomarcatori in grado di prevedere la conversione della diagnosi da deficit cognitivo lieve in AD.
- Genetica e farmacogenetica
  - È in corso lo studio del ruolo di Egr-1 nel metabolismo cerebrale durante l'invecchiamento e nei processi neurodegenerativi.
- Patogenesi e terapia sperimentale
  - È in corso la messa a punto della produzione di neuroni e progenitori neurali umani derivanti da fibroblasti di pazienti con diverse patologie neurologiche per studi di patogenesi e test farmacologici/diagnostici. È in corso lo sviluppo di modelli sperimentali da colture di cellule staminali per lo studio di nuovi approcci rigenerativi per la terapia delle malattie neurodegenerative.
- Biochimica delle proteine amiloidee
  - È in corso lo studio delle modalità di aggregazione di peptidi beta amiloide 1-40 e 1-42 sulla stazione spaziale internazionale in condizioni di assenza di peso e microgravità.

#### *Malattie neurodegenerative: prioni*

- Nuove procedure diagnostiche
  - Sono stati completati gli esperimenti per stabilire la sensibilità e la specificità di un nuovo protocollo diagnostico per i soggetti con malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) mediante prelievo di mucosa olfattoria o liquor e si stanno elaborando i dati.
- Terapia sperimentale
  - Sono in corso le attività di inoculazione di animali con prioni per il trattamento con Cuprimina.
- Rischio zoonotico
  - È stato avviato lo studio della suscettibilità di topi transgenici portatori del gene della proteina prionica umana agli agenti dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) e della BSE atipica (BASE).
- Ricerca di nuovi fattori genetici
  - Si è identificato un gene modificatore dell'età d'insorgenza della MCJ.

#### *Sclerosi multipla (SM)*

- Rischio ambientale e meccanismi immunopatologici
  - Sono stati completati due studi che corroborano un modello patogenetico di SM secondo il quale infiammazione e danno cerebrale sono sostenuti da una risposta immunopatologica mediata da linfociti T citotossici e diretta contro una infezione intracerebrale persistente e disregolata con il virus di Epstein-Barr (EBV); sono in corso due studi clinici osservazionali che indagano su possibili associazioni tra espressione genica di EBV, attivazione immunitaria ed evoluzione della SM.
- Biomarcatori
  - L'analisi proteomica delle microvescicole circolanti nel liquor e nel sangue di pazienti con SM ha portato all'identificazione di alcuni potenziali marcatori del danno cellulare per i quali si stanno sviluppando tecniche di citofluorimetria a flusso e saggi ELISA.
- Sviluppo di terapie rimielinizzanti

- È stato avviato uno screening in vitro per l'identificazione di farmaci promuoventi il differenziamento delle cellule producenti mielina (oligodendrociti), ed è proseguito uno studio mirato a identificare i bersagli molecolari coinvolti nell'attività pro-mielinizzante dell'edaravone.

#### *Leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali (MLC)*

- Sviluppo di nuovi modelli preclinici
  - Sono state sviluppate linee astrocitarie derivate da iPSC di individui sani e pazienti ed è stato messo a punto il sistema di genome editing CRISPR/Cas9 per lo studio della patogenesi molecolare di MLC.
- Identificazione di bersagli terapeutici
  - È stato eseguito uno studio che associa la proteina chinasi ERK e la fosforilazione di specifici canali ionici alla funzione delle proteine mutate (GlialCAM, MLC1) nelle persone con MLC, aprendo una nuova strada all'identificazione di potenziali bersagli terapeutici per una malattia ancora senza cura.

#### *Neuroscienze sociali*

Nel corrente anno sono continuate le attività di ricerca e formazione sulla comunicazione tra pazienti e operatori in ambito SLA e SM e sono stati realizzati convegni relativi alla presentazione dell'indagine conoscitiva sull'implementazione dell'uso degli strumenti di valutazione della comunicazione. Si è realizzato il Manuale sulle Conversazioni di Fine Vita, del sito "Con Fine" e la formazione di 400 operatori di Hospice.

#### *Biostatistica*

- Disegno e analisi di studi sperimentali, clinici e epidemiologici.
- Definizione della metodologia statistica per la ricerca di cluster spaziali con elevata incidenza di MCJ. Calcolo dei tassi standardizzati di mortalità per MCJ, per provincia e per anno. Stima della prevalenza dell'autismo mediante metodologie statistiche di analisi dei dati raccolti mediante disegni con struttura complessa.
- Studi clinici e metodologici dei trial clinici
- Partecipazione al piano delle analisi statistiche per lo studio di sicurezza e efficacia dell'acido taurodesossicolico nella SLA e della preparazione vegetale oleosa a base di cannabis (fm-2) nella SM.

#### *Struttura di missione temporanea sulle Demenze*

La struttura di missione temporanea sulle Demenze è stata deliberata dal CdA dell'ISS il 14-11-2018.

### **Terza missione**

#### *Collaborazioni*

- Comitato Scientifico ELA Foundation: due riunioni per la valutazione di progetti di ricerca delle leucodistrofie e un incontro informativo/divulgativo per le famiglie dei pazienti.
- Pareri scientifici per AIFA nell'ambito dalla convenzione AIFA-ISS su sperimentazioni farmacologiche di fase II-III per farmaci attivi sul sistema nervoso.
- Pareri scientifici su nuove formulazioni di farmaci attivi sul SNC per lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze.

#### *Formazione*

- Comitato paritetico ISS-MIUR, protocollo d'intesa 'Rafforzare il rapporto tra scuola e mondo del lavoro' n. 0004295 – 19/4/2016: riunioni con cadenza mensile. Gruppo di Coordinamento ISS per Alternanza Scuola Lavoro (Pre 761/16 del 27/9/2016): riunioni con cadenza settimanale. Organizzazione e partecipazione di due cicli di Alternanza Scuola lavoro in ISS (ASL-ISS), febbraio e marzo 2018, ciascuno della durata di 2 settimane, con la partecipazione di 18 scuole secondarie di secondo grado di Roma (180 studenti).

- Organizzazione di due percorsi di ASL-ISS: BC03 Cellule gliali: una centrale di controllo per il sistema nervoso; BC15 Metodologie per lo studio delle microvescicole quali strutture coinvolte in eventi fisiologici e patologici.
- Lezione a master di secondo livello “Agenti patogeni non convenzionali: i prioni”, Virologia Molecolare, “Sapienza” Università di Roma.
- Lezione a master di secondo livello “Malattie da Prioni” Diagnosi e Terapia integrata della Malattia di Alzheimer e delle altre Demenze Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”.
- Lezione a master di secondo livello “Le demenze ereditarie” Diagnosi e Terapia integrata della Malattia di Alzheimer e delle altre Demenze Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”.
- Modulo didattico “Fisiologia del Sistema Nervoso Autonomo e attività motoria”, Corso integrato di Fisiologia, Endocrinologia e Patologia Generale; Corso di Laurea Magistrale in Scienze e Tecniche delle attività motorie preventive ed adattate; Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”.
- Attività di relatori esterni per tre tesi sperimentali di laurea presso l’Università degli Studi di Roma “Sapienza”.

#### *Public engagement*

- Partecipazione alle attività del progetto europeo e-Bug per la diffusione di principi di igiene nelle scuole primarie e secondarie di primo e secondo grado: riunioni con cadenza bimestrale.
- Organizzazione e partecipazione alla Notte Europea dei ricercatori (ISS, 28/9/2018), evento divulgativo rivolto al pubblico e promosso dalla Commissione Europea. Riunioni con cadenza mensile. Stand M2 Neuroni&Co: Il social network del sistema nervoso e stand P10 “Ordine e caos nei viventi: l’esempio delle proteine”.
- Organizzazione dell’evento informativo aperto al pubblico ‘AISM e ISS: insieme per la sclerosi multipla’, svoltosi in ISS - 11 giugno 2018.
- Organizzazione in ISS del meeting “European CJD Surveillance Experts Meeting” nei giorni 1-2 ottobre 2018 nell’ambito della sorveglianza della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob promossa dall’ECDC.

# Dipartimento oncologia e medicina molecolare

## Ricerca istituzionale

Nel 2018 è proseguito l'impegno del Capo Dipartimento presso la Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica di AIFA su delega del Presidente dell'ISS a questo, dal settembre 2018, si è aggiunta la partecipazione al Comitato Prezzi e Rimborsi della stessa Agenzia. In queste sedi ha attivamente partecipato in particolare alla valutazione dei nuovi farmaci per il riconoscimento dell'innovatività e l'ammissione alla rimborsabilità a carico del SSN, alla negoziazione del prezzo e delle condizioni di rimborso con le aziende titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Nel Reparto di Biologia cellulare e molecolare dei tumori viene gestito il Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite previsto dal DPCM 3 marzo 2017. Si tratta di una rilevazione sistematica e continua di informazioni relative allo stato di salute e ai trattamenti terapeutici dei pazienti affetti da emofilia, malattia di von Willebrand e altri disturbi più rari della coagulazione.

Nell'ambito della redazione di pareri a supporto dell'attività di valutazione affidata all'ISS, da leggi o accordi con altre amministrazioni, è stata effettuata la seguente attività:

- 25 valutazioni tecnico-scientifiche su progetti di ricerca, ai sensi dell'art. 31, comma 3 e dell'art. 33 comma 2, D. Lgs. 26 /2014, per la "Tutela del benessere degli animali in sperimentazione".
- 2 pareri tecnico-scientifici per l'ammissibilità in sperimentazione clinica di fase I/II di un farmaco oncologico e di un fattore della coagulazione di nuova istituzione.

Per il reparto Sviluppo di modelli preclinici e sperimentazione clinica in oncologia ed ematologia l'attività di tipo istituzionale ha visto la partecipazione alla Commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I del Dott. Testa come membro/esperto e come supervisore di tutto il settore oncologico settore che rappresenta oltre il 90% degli studi clinici di fase I. Viene inoltre fornito supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute (Dott.ssa Petrucci, Dott.ssa Baiocchi e Dott.ssa Eramo) per la formulazione di pareri motivati in merito alle richieste di autorizzazione in deroga (art.31 del D. Lgs. n.26/14) sulla sperimentazione animale.

Il Reparto di Epidemiologia dei tumori e genetica ha fornito supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute nella redazione di pareri, interrogazioni e mozioni parlamentari in merito a tematiche inerenti l'epidemiologia dei tumori e all'impatto sulla salute delle radiazioni non ionizzanti.

Il personale del reparto è stato coinvolto in qualità di esperto per funzioni di consulenza e parere per diverse pubbliche amministrazioni. E. Stellacci svolge attività come esperto della valutazione della sezione non clinica di studi di Fase I di prodotti biotecnologici e terapie avanzate. S. Martinelli rappresenta ISS presso il tavolo di coordinamento della rete nazionale tumori rari costituita presso il Ministero della Salute nel 2018 allo scopo di migliorare ricerca, diagnosi e cura dei tumori rari attraverso l'integrazione di centri di riferimento e professionisti su scala nazionale. R. De Angelis ha fornito consulenza istituzionale, in collaborazione con altre strutture ISS, alla Commissione Parlamentare di Inchiesta Uranio (Presidente On.le Scanu) e al Tribunale Amministrativo Regionale del Lazio in merito agli studi sul profilo di salute del personale militare impiegato in teatri operativi all'estero. ISS è stato nominato dal Ministero della Salute Competent Authority Italiana nella Joint Action Europea iPAAC (*Innovative Partnership for Action Against Cancer*). Il responsabile del reparto coordina il consorzio degli enti Italiani partecipanti (8 tra IRCSS e università) e il Work Package 7 su "*Health Information and registries*" tra i cui obiettivi è prevista la diffusione di indicatori epidemiologici sulla prevalenza del cancro per paese in Europa a partire dai dati EURO CARE-6. Nel 2018 è stata avviata la fase di stima della prevalenza osservata per registro utilizzando il dataset preliminare. E. Stellacci e S. Martinelli nell'ambito del Work Package 6 di iPAAC (*Cancer Genomics*) collaborano allo sviluppo di un modulo formativo a distanza sulla genetica oncologica. S. Venanzi è financial officer del progetto e supporta l'amministrazione centrale nelle rendicontazioni economiche del consorzio Italiano.

Il reparto aggiorna periodicamente i profili epidemiologici regionali e nazionali dei tumori a maggiore impatto o oggetto di campagne di screening. Le stime sono prodotte con la metodologia MIAMOD a partire dalle cause di morte ISTAT e dai dati di sopravvivenza dei registri tumori Italiani (AIRTUM). Le stime di incidenza e prevalenza per tumore (1970-2016) sono incluse nei progetti SISTAN dell'ISS e alimentano i sistemi informativi ufficiali del WHO (*Health for All-Italia* diffuso da ISTAT e *Health for All-Europe*).

Sono stati avviati gli studi SIGNUM-2 e SEBAL-2 con l'obiettivo di valutare mortalità e ospedalizzazioni di due coorti militari impiegate in Iraq e Balcani rispettivamente, come attività di consulenza istituzionale offerta al Ministero della Difesa, in collaborazione con il Ministero della Salute che attua l'incrocio nominativo delle coorti con l'archivio nazionale delle schede di dimissione ospedaliera (NSIS).

S. Lagorio è membro dello staff del “*WHO Collaborating Centre for Radiation and Health*” e collabora al WP 5 “*To support WHO activities on assessment, communication and management of health risks from exposures to non-ionizing radiations*”. Nel corso del 2018 prosegue il contributo alla redazione del WHO *Environmental Health Criteria Monograph on Radiofrequency Electromagnetic Fields*.

S. Lagorio è co-responsabile scientifico della “Convenzione-quadro tra ISS e Centro Interuniversitario sulle Interazioni tra Campi Elettromagnetici e Biosistemi (ICeMB)”.

## Ricerca scientifica

Nel reparto di Biologia cellulare e molecolare dei tumori è stato studiato il ruolo del miR-126 nel melanoma. Si è vista la sinergia con due farmaci in grado di inibire i “pathways” di PI3K e di MAPK. Sempre sul melanoma sono stati condotti studi sul ruolo degli esosomi nella progressione metastatica del tumore.

Dallo screening di una library di 349 composti antitumorali su Cancer Stem Cells da pazienti con glioblastoma multiforme è stato identificato un induttore di stress ossidativo, elesclomol, come agente antiproliferativo più attivo sia sulle GSC sia sulle cellule endoteliali derivate dalle GSC per transdifferenziazione.

In collaborazione con E. Flex sono stati studiati i determinanti molecolari coinvolti nel differenziamento e nella replicazione delle cellule muscolari, con uno studio sul ruolo dell'oncogene mutato HRas nel muscolo dei pazienti con sindrome di Costello.

Nello studio delle cellule stromali/staminali mesenchimali (MSC), abbiamo realizzato scaffold di fibroina di seta supporto per colture 3D e li abbiamo caratterizzati mediante microtomografia computerizzata a raggi X, microscopia SEM e confocale e capacità di consentire crescita e differenziamento delle MSC in senso condrogenico e osteogenico.

Nel reparto Sviluppo di modelli preclinici e sperimentazione clinica in oncologia ed ematologia, sono stati condotti studi sugli esosomi riguardanti l'influenza del pH intracellulare sul loro rilascio, l'aumento degli esosomi plasmatici PSA+ nel carcinoma prostatico rispetto all'ipertrofia prostatica benigna o al normale, sull'effetto trasformante su cellule staminali mesenchimali di colon e come trasportatori di farmaci con antitumorali e di traccianti (arancio di acridina).

In studi di caratterizzazione del profilo a livello proteico e di microRNA di esosomi isolati dal plasma di pazienti con tumori polmonari, coloretali e prostatici è stato dimostrato che l'attivazione di c-Met aumenta i livelli di miR-130b, inibisce l'espressione dei recettori degli androgeni, promuove la disseminazione tumorale e la resistenza alla terapia ormono-ablativa.

Utilizzando cellule di melanoma è stato dimostrato il ruolo del TNF-alfa e delle metalloproteasi nel determinare il fenotipo aggressivo di diverse linee cellulari di melanoma cutaneo e il ruolo dei geni WIPI1, BAG1 e PEX3, correlati all'autofagia.

Mediante riprogrammazione condizionata si sono ottenute colture di cellule epiteliali da tessuti normali e tumorali polmonari con prevalente crescita della componente normale. Si sono sviluppate colture di cellule staminali dell'epitelio respiratorio da brushing nasale di pazienti con fibrosi cistica e di epitelio bronchiale da lavaggio broncoalveolare di pazienti con fibrosi idiopatica.

È stato sviluppato un modello preclinico d'induzione di stress ossidativo in cellule di LAM utilizzando acido ascorbico ad alte dosi e triossido d'arsenico. In parallelo, sono stati condotti studi per valutare la rimodulazione epigenetica indotta dall'acido ascorbico a basse dosi con attivazione dell'enzima TET2 (in collaborazione con l'Università Tor Vergata).

L'attività sperimentale del reparto di Immunologia dei tumori è stata focalizzata ad approfondire le conoscenze sulle relazioni tumore/sistema immunitario mediante esperimenti in vitro, in modelli animali e su materiale proveniente da pazienti oncologici. Sono stati raggiunti importanti risultati nei seguenti ambiti:

- studio delle interazioni tumore-sistema immunitario;
- disegno e validazione sperimentale di nuove piattaforme di intervento terapeutico;

- studio di marcatori prognostici e/o predittivi di risposta a terapie oncologiche;
- sviluppo di nanotecnologie in campo oncologico;
- standardizzazione di saggi per il monitoraggio immunologico

Queste attività sono state finanziate da progetti nazionali ed europei e da privati.

Il reparto di Epidemiologia dei tumori e genetica ha svolto studi epidemiologici finalizzati a fornire indicatori di esito e carico sanitario dei tumori su base di popolazione per informare politiche di controllo del cancro basate sulle evidenze attraverso l'uso dei sistemi informativi correnti. Per lo studio EURO CARE sulla sopravvivenza e prevalenza dei pazienti oncologici in Europa in collaborazione con il Servizio Informatico, è stato messo a punto il dataset preliminare con i dati di 22 paesi Europei. Nel progetto FORECARE è stato messo a punto il metodo di calcolo della prevalenza per fase di cura da implementare nel software MIAMOD/PIAMOD distribuito da ISS e sono stati acquisiti software per la migrazione dell'interfaccia grafica su sistemi operativi correnti. Sono stati effettuati i controlli di qualità dei dati e l'analisi di associazione tra tossine di *E. coli* e *B. fragilis* e sviluppo del tumore coloretale per il progetto RF Tossine batteriche. C'è stata inoltre la partecipazione agli studi sugli effetti delle radiazioni non ionizzanti, "INTER-CAL - Mobile phones and risk of glioma: Effect of simultaneous calibration of various errors and bias in the risk estimation of the multinational Interphone case-control study" e INAIL BRiC "Evidenze scientifiche sulla cancerogenicità dei campi elettromagnetici e radiofrequenza".

Per quanto riguarda gli studi di genetica lo studio ha riguardato le basi molecolari delle malattie genetiche e del cancro e ha portato all'identificazione di nuovi geni-malattia implicati nelle RASopatie e in altre malattie dello sviluppo. Inoltre studi di genomica funzionale sono stati diretti alla comprensione dei loro meccanismi patogenetici utilizzando approcci in vitro e in vivo (*C. elegans*). È stata avviata la validazione in vitro di un nuovo inibitore di SHP2 disegnato in collaborazione con l'Università Tor Vergata e uno studio pilota per il possibile uso di *C. elegans* come biosensore per la diagnosi precoce del tumore alla mammella, in collaborazione con l'IIT. Tali studi sono stati condotti in collaborazione con il gruppo del Dott. Tartaglia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù.

### Terza missione

Nel Reparto di Biologia cellulare e molecolare dei tumori è stata erogata attività formativa per la preparazione di cinque tesi di laurea magistrale e di una tesi di dottorato.

Alcuni ricercatori del Reparto hanno partecipato nel 2018 alla realizzazione del programma di Alternanza Scuola Lavoro (Legge 107/2015) e hanno collaborato ai Percorsi formativi in ambito scientifico in risposta alle esigenze delle scuole secondarie di secondo grado.

Alcuni ricercatori sono coinvolti regolarmente nelle iniziative aperte all'intera cittadinanza, come la "Notte europea dei ricercatori", organizzata annualmente in Istituto, e le visite al Museo ISS programmate per le scolaresche.

Ricercatori del Reparto hanno collaborato alla realizzazione dei contenuti delle voci del Portale della Conoscenza.

Il reparto di immunologia dei tumori ha svolto attività di formazione e divulgazione rivolta al mondo scientifico, ai giovani in formazione e in generale alla popolazione. In particolare, sono state svolte le seguenti attività: a) organizzazione e partecipazione a corsi di perfezionamento e convegni in ambito regionale, nazionale ed internazionale; b) settimanale diffusione dei dati e delle conoscenze dei singoli gruppi di ricerca all'interno del reparto, con apertura anche a gruppi esterni; c) percorsi di formazione universitaria, con l'attivazione e lo svolgimento di tesi di laurea magistrale; d) percorsi qualificati e riconosciuti dal piano nazionale di alternanza scuola-lavoro; e) partecipazione al Portale della Conoscenza; f) organizzazione di visite guidate nell'ambito del progetto europeo Notte Europea dei Ricercatori.

Il reparto di Epidemiologia dei tumori e genetica ha svolto attività di divulgazione scientifica e di formazione di studenti universitari per la preparazione di tesi sperimentali per i corsi di laurea triennale e magistrale, di dottorandi per lo svolgimento di progetti di dottorato e di formazione post-dottorato.

Inoltre il personale del reparto ha partecipato all'organizzazione dell'edizione 2018 della "Notte Europea dei Ricercatori" in ISS. La dott.ssa Lagorio ha svolto una docenza al Corso di Perfezionamento "Campi Elettromagnetici. Valutazione del Rischio e Protezione" presso la sezione ICEmB di Napoli -



Dipartimento di Fisica dell'Università di Napoli Federico II, con un seminario su “Uso del cellulare e tumori cerebrali: le evidenze epidemiologiche”.

Il dott. Facchiano del reparto Sviluppo di modelli preclinici e sperimentazione clinica in oncologia ed ematologia è stato coinvolto in attività di preparazione del percorso BC14 per Alternanza Scuola Lavoro, intitolato “La ricerca sulla prevenzione dei tumori cutanei (ma non solo quelli): dalle cellule, ai farmaci e agli stili di vita “e nelle attività di preparazione della Notte dei Ricercatori 2018.

# Dipartimento sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria

## Ricerca istituzionale

La ricerca istituzionale presso il Dipartimento sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria è in larga misura regolamentata da norme o atti formali. Le attività istituzionali sono svolte all'interno del Sistema di Gestione della Qualità del Dipartimento, accreditato ISO 17025 (laboratori di prova) e ISO 17043 (*Proficiency Test Provider*).

Di seguito, si elencano sommariamente le attività svolte nel corso del 2018.

### *Laboratori di Riferimento Europei (EURL) e Nazionali (LNR)*

Particolarmente qualificante è la presenza presso il Dipartimento di LR, assegnati in base al Reg. (CE) 882/2004, su tematiche di sicurezza alimentare e sanità animale considerate prioritarie dalla CE.

Laboratori di Riferimento Europei: *European Union Reference Laboratory for Chemical Elements in Food of Animal Origin; European Union Reference Laboratory for Escherichia coli, including Verotoxigenic E.coli.*

In base al mandato ricevuto dalla CE e a quanto stabilito dal Reg. (EC) 882/2004, hanno svolto le seguenti funzioni:

- sviluppo e trasferimento di metodi analitici e tecniche diagnostiche ai laboratori di riferimento nazionali di ciascuno Stato Membro
- coordinamento della applicazione dei suddetti metodi sul territorio dell'UE
- -ormazione del personale proveniente dai NRL di tutti gli Stati Membri
- fornire alla Commissione competenze scientifiche e tecniche in relazione alle attività di laboratorio (ad esempio, contribuire attivamente alla diagnosi di focolai di malattie)
- collaborazione con i laboratori competenti in paesi extra UE

Le attività degli EURL determinano entrate (in forma di convenzione con la CE) per circa 500.000 €/anno.

Laboratori di Riferimento Nazionali: LNR per E. coli; LNR metalli pesanti; LNR Residui di farmaci veterinari; LNR Micotossine; LNR Idrocarburi policiclici aromatici; LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle EST degli animali; LNR Additivi nei mangimi; LNR OGM ai sensi del Reg(CE) 1981/2006; LNR per il latte.

In questi ambiti, il Dipartimento ha svolto attività di coordinamento e armonizzazione, a livello nazionale, delle attività analitiche e di sorveglianza/monitoraggio realizzate dai laboratori del controllo ufficiale degli alimenti e dei mangimi (IIZZSS, ARPA, LSP).

Le attività dei LNR determinano entrate (incamerate dall'ISS come "conto terzi") per circa 100.000 €/anno.

### *Sorveglianza*

L'attività di sorveglianza diagnostica ed epidemiologica presso il Dipartimento consente all'ISS di svolgere la funzione di "ponte" tra l'alimento (o l'animale) e l'uomo, connettendo sicurezza alimentare, sanità animale e sanità pubblica. Il Dipartimento è coinvolto nella sorveglianza epidemiologica e di laboratorio delle Malattie a trasmissione alimentare (MTA), anche attraverso il sistema europeo TESSy, EPIS e TESSy molecolare e viene costantemente chiamato a supportare l'Autorità competente nelle indagini sui focolai epidemici di rilevanza nazionale o internazionale e nell'analisi del rischio, anche in risposta ai sistemi di allerta rapida (EWRS EPIS, RASFF). Presso il Dipartimento è attivo il Registro nazionale della Sindrome Emolitica Uremica (SEU), della celiachia, la sorveglianza della listeriosi e del botulismo, nonché il Programma di monitoraggio dei tassi di allattamento al seno.

Nel 2018, è stata condotta la ricerca di clostridi produttori di tossine botuliniche in 78 episodi di sospetta intossicazione botulinica, sono stati condotti 73 accertamenti analitici in casi di sospetta infezione dal E.coli

STEC, sono stati riportati 74 casi di malattia al Registro nazionale SEU e realizzata la tipizzazione molecolare di 49 ceppi di *Listeria monocytogenes* provenienti da casi di listeriosi.

#### *Consulenza e partecipazione a tavoli tecnici e gruppi di lavoro*

Il Dipartimento fornisce attività di consulenza a supporto del MinSal, Regioni, AUSL, AO, NAS, AG, ecc. con la produzione di pareri, eventualmente integrati da supporto analitico, e con la partecipazione a Commissioni, tavoli e gruppi di lavoro istituiti dal MinSal e dalle Regioni in materia di sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria. Tra questi, il DSANV svolge attività di coordinamento tecnico-scientifico in supporto al MinSal nell'ambito di numerosi Piani Nazionali per il controllo ufficiale degli alimenti e fornisce consulenza all'Autorità competente in caso di allerte nell'ambito del RASFF.

Nel 2018, sono stati forniti al SSN 167 pareri, prevalentemente su problematiche di sicurezza chimica e microbiologica degli alimenti, sicurezza nutrizionale e relative all'immissione in commercio di farmaci veterinari.

#### *Revisione di analisi*

In base al Reg. (CE) 882/2004 e alla Legge 30/04/1962 n. 283, il Dipartimento è incaricato di svolgere analisi "di parte terza" in contestazioni di esiti non conformi da parte degli Operatori del settore alimentare, nell'ambito del controllo ufficiale degli alimenti e dei mangimi. Poiché tale attività è divenuta difficilmente sostenibile in termini economici e di impegno di risorse umane, il Dipartimento, d'intesa con il MinSal e i vertici dell'ISS, ha avviato un progetto di dismissione o ridefinizione del ruolo dell'ISS.

Nel 2018 sono state condotte 136 Revisioni di analisi che hanno prodotto entrate sul "conto terzi" dell'ISS per 122.400 €.

#### *Partecipazione ad organismi internazionali*

Esperti del Dipartimento partecipano alle attività di organismi internazionali anche con funzioni di coordinamento: panel, working groups, networks dell'EFSA e dell'ECDC, nonché a comitati e gruppi di lavoro di EMA, Codex Alimentarius, UNEP, OECD, Eurachem, CEN. Nel 2018, la partecipazione al *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use* di EMA ha prodotto entrate sul "conto terzi" dell'ISS per circa 80.000 €.

#### *Ispezioni, audit*

Nel 2018, sono proseguite le attività di ispezione presso le officine farmaceutiche degli IZZSS che producono vaccini stabulogeni (autovaccini) e le attività di audit previste dalla convenzione con il MinSal per la realizzazione e implementazione di un sistema di audit per la biosicurezza presso i laboratori degli IZZSS che manipolano agenti infettivi diffusivi.

## **Ricerca scientifica**

La ricerca scientifica presso il Dipartimento è finalizzata alla produzione di conoscenze utili alla valutazione del rischio in sicurezza alimentare e nutrizionale, alla prevenzione delle malattie di origine alimentare, all'adozione di appropriati stili alimentari e alla lotta alle zoonosi. La compresenza di attività di ricerca scientifica e attività istituzionale (quest'ultima vincolata a requisiti spesso disposti da normative cogenti) è un elemento che caratterizza fortemente il Dipartimento. Nel corso del 2018, sono stati pubblicati 87 articoli su riviste internazionali, con un IF medio di 3,4. Tale produzione è in linea con quella degli scorsi anni, anche tenuto conto del significativo numero di unità di personale che, in occasione del riordino, sono transitate ad altre strutture.

Di seguito sono riportate le principali tematiche di ricerca che il Dipartimento ha sviluppato nel corso del 2018:

- infezioni da microrganismi a trasmissione alimentare,
- sorveglianza epidemiologica delle malattie trasmesse da alimenti (MTA) nell'uomo e analisi del rischio delle MTA compresi i focolai epidemici,
- studi di filiera finalizzati alla valutazione di esposizione ad agenti patogeni e a pericoli chimici attraverso gli alimenti,

- diagnostica microbiologia di microrganismi patogeni negli alimenti,
- sensibilità dei microrganismi ad agenti antimicrobici e meccanismi molecolari che ne determinano la resistenza,
- contaminazione chimica di origine ambientale, tecnologica e naturale dei prodotti alimentari e mangimi,
- interferenti endocrini,
- nanomateriali: valutazione rischio-beneficio nel settore agroalimentare e sviluppo di metodi analitici per la loro caratterizzazione,
- esposizione della popolazione a macro - e micro-nutrienti e pericoli chimici attraverso gli alimenti,
- valutazione rischio/beneficio degli alimenti in funzione degli aspetti nutrizionali e dell'eventuale presenza di sostanze indesiderabili,
- allergeni alimentari: esposizione, tecnologie alimentari e metodologie analitiche,
- meccanismi infiammatori e co-morbidità della celiachia,
- determinanti non genetici e meccanismi infiammatori nell'obesità,
- sicurezza degli integratori alimentari e degli alimenti destinati a gruppi vulnerabili di popolazione,
- OGM nelle filiere di produzione alimentare,
- potenziale zoonotico, patogenesi, meccanismi di replicazione e approcci terapeutici per le malattie neurodegenerative da prioni,
- infezioni da patogeni batterici e virali con potenziale zoonotico,
- epidemiologia molecolare di virus zoonotici.

Lo sforzo progettuale del Dipartimento nel corso del 2018 ha consentito l'accesso a finanziamenti pubblici sia in ambito nazionale (prevalentemente dal Ministero della Salute), sia in ambito europeo (Commissione Europea, EFSA). Il dettaglio degli accordi di ricerca stipulati dal Dipartimento è disponibile presso i competenti uffici dell'ISS.

### **Terza missione**

Per loro natura, le attività del Dipartimento, realizzandosi prevalentemente nell'ambito della prevenzione primaria, hanno una trasferibilità diretta sul cittadino.

- Nel corso del 2018, presso il Dipartimento ha continuato ad operare il server pubblico ARIES, destinato all'analisi dei dati ad alta intensità con particolare riferimento ai dati di genomica. Il servizio, che al momento conta oltre 100 utenze in Italia e nel resto del mondo, necessita di aggiornamento e potenziamento con nuove applicazioni e nuove risorse hardware in funzione dell'incremento delle attività e dei continui sviluppi tecnologici. Poiché questo non è stato possibile realizzarlo nel corso del 2018, sarà necessario accelerare la loro realizzazione nel corso del 2019, facendo seguito anche ad accordi con il settore informatico ISS ed altre strutture ISS (es. Centro Grandi Strumentazioni) con le quali esistono accordi di collaborazione istituzionale e scientifica.
- E' stato curato il processo di partecipazione dell'ISS al nodo Italiano del network Europeo ELIXIR che coordina e sviluppa risorse per analisi e condivisione dei dati, incluse applicazioni di bioinformatica.
- Nel corso del 2018, ciascun LNR e EURL operante presso il Dipartimento ha realizzato almeno un evento formativo rivolto ai network di riferimento nazionali (nel caso degli LNR) o europei (nel caso degli EURL).
- Convegni e corsi di formazione sono stati realizzati dal Dipartimento, rivolti soprattutto al personale del SSN (gli elenchi puntuali sono disponibili presso l'Ufficio URE).
- Brevetto Italia ed USA "Peptidi protettivi contro l'effetto tossico del p31-43 nella malattia celiaca.
- Partecipazione alle attività del portale della conoscenza.
- Partecipazione alle attività di Alternanza Scuola Lavoro.
- Partecipazione alla Notte Europea dei Ricercatori.

# Centro nazionale controllo e valutazione farmaci

## Ricerca istituzionale

Per quanto riguarda la ricerca istituzionale il Centro nazionale controllo e valutazione farmaci ha svolto le seguenti attività e sono stati sviluppati metodi e predisposti reagenti come indicato e previsto dal PTA 2017-2019.

- Convalida test di amplificazione genica per la ricerca di DNA genomico in prodotti Biologici (es. eparine) al fine di identificare la specie animale di origine.
- Produzione di nuovi lotti di preparazione di riferimento per HCV RNA, HIV RNA, HBV, DNA, WNV RNA da distribuire ai Servizi Trasfusionali per l'esecuzione di saggi NAT e per i saggi sierologici per HBsAg e treponema;
- Organizzazione di Studi di Proficiency per i Servizi Trasfusionali Italiani relativi a marcatori molecolari (HCV RNA, HIV RNA, HBV DNA, WNV RNA) e sierologici (anti-HCV, anti-HIV, HBsAg e treponema)
- Trasferimento dei metodi fisico-chimici per la valutazione dei vaccini glicoconiugati anti meningococco per il controllo lotto per lotto (controllo di stato) degli stessi;
- Sviluppo e convalida di un metodo UHPLC/TUV per l'identificazione ed il dosaggio della N-nitroso dimetilammina (NDMA) nella sostanza attiva Valsartan e nei relativi prodotti finiti (crisi mondiale sartani).
- Sviluppo e convalida di un metodo LC/MS (QTOF, ESI) per l'identificazione della cross-contamination tra oppioidi.

La ricerca istituzionale è articolata come segue:

### Attività di Controllo

In qualità di Laboratorio di Controllo Europeo (OMCL), il CNCF ha svolto le attività analitiche nell'ambito di un Sistema di Gestione Qualità (SGQ), secondo la Norma ISO 17025.

- Per i farmaci biologici, nell'ambito della procedura dell'*Official Control Authority for Batch Release*, sono stati controllati i seguenti farmaci:
  - 307 lotti di emoderivati
  - 501 pool di plasma destinati alla produzione di emoderivati
  - 108 lotti di vaccini virali e batterici
  - Per conto di altri OMCL/WHO o Ditte sono stati analizzati 58 lotti di vaccino per il mercato non-EU e 3 testing certificate relativi al Saggio MAPREC (Vaccino Polio Orale).
  - Per quanto riguarda l'attività di sorveglianza post-marketing di prodotti sul mercato (emoderivati e vaccini) sono stati esaminati:
    - 56 lotti di emoderivati
    - 11 lotti di eparine
    - 28 lotti di vaccini batterici e virali
    - 3 lotti di lisati batterici.
- È stato anche condotto un programma di sorveglianza post-marketing per n. 3 lotti di un anticorpo monoclonale autorizzato centralmente (EMA).
- Per i farmaci chimici sono proseguite le seguenti attività:
  - Controllo di medicinali per popolazione pediatrica a base di cetirizina ed altri antistaminici e di sospensioni orali a base di ibuprofene.
  - Controllo di medicinali equivalenti a base di bupivacaina, candesartan, irbesartan, olmesartan, clozapina, lopidogrel, enalapril, terazosina, carvedilolo.
  - Controllo di sostanze attive per le quali sono state modificate le monografie della Farmacopea Europea.
  - Controllo di medicinali campionati in seguito ad ispezioni GMP (cross-contamination in fase di produzione);

- Valutazione della problematica della mancata adesività di cerotti medicati sulla pelle (segnalazioni di difetto).
- In qualità di OMCL il CNCF ha partecipato anche a:
- n. 3 programmi PTS (*Proficiency Testing Scheme Study*) per HCV RNA, B19-DNA e per la potency di fibrinogeno e trombina,
- uno studio per la calibrazione della preparazione di riferimento di eparina,
- uno studio coordinato da EDQM per la valutazione degli anticorpi anti-D in immunoglobuline
- uno studio coordinato EDQM (BSP 104) per metodi alternativi sierologici per la potency del vaccino cellulare della pertosse
- Partecipazione a PTS, a Market Surveillance Studies (MSS) e a *Market Surveillance Studies on Suspected Illegal Products* (MSSIP) organizzati dall'EDQM su Titolazione volumetrica (PTS187), Cromatografia Liquida (PTS188), Spettrometria UV-Vis (PTS189), Punto di fusione (PTS190), MSS056: *Meloxicam APIs and solutions for injection*, MSSIP001: *Slimming Dietary Supplements*, MSSIP002: *Dietary Supplements advertised as Sexual Potency Enhancers*, MSSIP004: *Medicines in disguise*.

#### *Attività di Valutazione e Parere*

L'attività di Valutazione di Dossier di Medicinali, svolta per AIFA, OMS ed EMA, è riportata di seguito:

- Valutazione della parte chimico-farmaceutica di farmaci biologici e chimici ad uso umano nell'ambito di Procedure Nazionali (incluse quelle su radiofarmaci), Europee Centralizzate (Italia Rapporteur o Co-Rapporteur), Europee Decentrate e Mutuo Riconoscimento e la relativa stesura di Assessment Report (circa 165).
- Valutazione della parte chimico-farmaceutica di dossier per la Sperimentazione Clinica di Fase I (circa 100).
- Valutazione della parte chimico-farmaceutica di dossier di registrazione di medicinali veterinari nell'ambito dei lavori della Sezione Consultiva del Farmaco Veterinario (circa 40).
- Pareri vari su argomenti di competenza (circa 20)

#### *Attività Ispettiva*

Il piano delle Attività Ispettive per la verifica del rispetto delle Norme di Buona Prassi di Fabbricazione presso Officine Farmaceutiche è oggetto della Convenzione AIFA che gestisce tutte le richieste per le varie attività in esso contenute. Il Centro coordina gli Ispettori ISS fornendo all'AIFA le loro disponibilità affinché l'AIFA organizzi i team ispettivi. Sono state ispezionate 78 Aziende di cui 45 produttrici di materie prime e 33 di prodotto finito.

#### *Attività del Segretariato di Farmacopea Ufficiale*

Il Segretariato di Farmacopea Ufficiale è la struttura tecnico-scientifica a livello nazionale che svolge le sue attività anche nell'ambito della Farmacopea Europea. La partecipazione degli esperti italiani nei vari gruppi della Farmacopea Europea è proseguita nel 2018 su varie tematiche quali l'elaborazione di nuove monografie di Farmacopea Europea e la revisione di quelle esistenti sia in ambito di farmaco chimico che biologico. Da segnalare la costituzione, con forte presenza di ricercatori dell'ISS, di due gruppi di esperti sulla terapia genica con lo scopo di predisporre a livello di Farmacopea Europea monografie nuove.

### **Ricerca scientifica**

L'attività di ricerca scientifica si è sviluppata secondo quanto proposto nel PTA 2017-2019. In particolare i seguenti aspetti sono stati oggetto di studio:

- Studio della prevalenza del virus dell'epatite E nei donatori italiani nell'ambito di un progetto di Ricerca Finalizzata 2013 (RF-2013-02354874). Raccolta dei campioni di plasma dai servizi trasfusionali italiani che aderiscono allo studio. Analisi sierologiche e molecolari sui campioni finalizzati alla ricerca di anticorpi anti-HEV e del genoma del virus HEV;
- Proseguimento del progetto IMI2 "*Vaccine batch to vaccine batch comparison by consistency testing*" (Vac2Vac)- IMI2 Grant Agreement 2014-02136. Caratterizzazione di anticorpi monoclonali di terza

- parte e produzione presso il Centro di nuovi anticorpi monoclonali da valutare per le loro proprietà relativamente all'identificazione e alla quantificazione di ceppi di IBV in vaccini ad uso veterinario;
- Studio sull'applicabilità di nuove tecniche atte a effettuare una diagnosi di I° livello di emoglobinopatia;
  - Sviluppo di metodi analitici di screening veloci e versatili applicabili allo studio di casi di falsificazione di medicinali e altri prodotti di interesse sanitario. Tale attività ha previsto anche lo studio e l'applicazione di metodi di estrazione da matrici complesse e lo sviluppo di metodi identificativi mediante tecniche chimico-fisiche e spettroscopiche (TLC, LC, FT-IR ecc.). Nei casi più complessi sono stati anche sviluppati metodi ad hoc con tecniche più sofisticate quali LC/MS, LC/MS/MS/ e NMR (1 lavoro su rivista internazionale).
  - Studi sulla falsificazione/contraffazione di dispositivi medici, cosmetici ed altri prodotti borderline nell'ambito di Accordi di Collaborazione Ministero della Salute/ISS (1S43; 2S46)
  - Sviluppo e convalida di un metodo LC-QTOF-MS/MS per l'identificazione e il dosaggio dell'istamina come contaminante nella sostanza attiva Gentamicina (1 lavoro su rivista internazionale).
  - Sviluppo di metodi HPLC chemo- ed enantioselettivi per la determinazione dei principi attivi farmaceutici enantiopuri Clopidogrel e Omeprazolo in presenza delle loro impurezze chirali impiegando fasi mobili acquose (2 lavori su rivista internazionale).
  - Sviluppo di un metodo HPLC in grado di separare gli enantiomeri del farmaco antielmintico Fenbendazolo su scala analitica e semipreparativa (2 lavori su rivista internazionale).
  - Studio di oligomeri inerentemente chirali, contenenti unità tiofeniche, utili alla risoluzione di farmaci chirali mediante microsensori (2 lavori su rivista internazionale).
  - Separazione di enantiomeri di solfossidi chirali di nuova sintesi, che hanno dimostrato attività inibitoria dell'anidrasi carbonica, mediante HPLC enantioselettiva su fasi stazionarie polisaccaridiche clorurate (2 lavori su rivista internazionale)
  - Applicazione di metodi cromatografici enantio-selettivi nello sviluppo di nuovi inibitori di anidrasi carbonica umana con potenziale attività antitumorale (2 lavori su rivista internazionale).
  - Sviluppo di metodi di screening veloci (UHPLC-PDA-ESI-MS e HPTLC) finalizzati all'identificazione dei trigliceridi dell'olio di Argan e dei più comuni oli vegetali usati nei prodotti cosmetici allo scopo di evidenziare casi di contraffazione con oli vegetali meno pregiati (1 lavoro su rivista internazionale).
  - Nel 2018 gli Esperti di questo Centro hanno continuato la collaborazione nell'ambito del progetto EURECART per i medicinali per terapie avanzate e la medicina personalizzata, settori nei quali la ricerca italiana ha raggiunto risultati di assoluta eccellenza. L'Italia è infatti leader in Europa per lo sviluppo di questa tipologia di farmaci che offrono nuove opportunità per il trattamento di patologie fino a oggi incurabili o invalidanti. La metà delle terapie oggi utilizzate in Europa è stata oggetto di sviluppo nel nostro Paese. Risulta fondamentale che i percorsi di sviluppo di questi farmaci siano condotti nel rispetto dei requisiti normativi e regolatori, che hanno reso disponibili nuove terapie destinate a compensare esigenze mediche ancora non soddisfatte.
  - Sviluppo di approcci analitici per la quantizzazione delle componenti allergeniche principali presenti nel veleno di imenotteri (ialuronidasi e fosfolipasi). In tale ambito è stata avviata la messa a punto di un metodo per il dosaggio della ialuronidasi contenuta nei preparati commerciali di estratti allergenici utilizzati per la diagnosi e soprattutto l'immunoterapia della ipersensibilità al veleno di imenotteri.

Come si può evidenziare da quanto sopra riportato l'attività di ricerca scientifica costituisce il fulcro intorno al quale ruota tutta l'attività di ricerca istituzionale che pure richiede un notevole contributo di sviluppo di metodi e di problematiche ad hoc per risolvere i numerosi problemi specifici che si propongono.

### **Terza missione**

I Ricercatori del Centro hanno partecipato attivamente alle seguenti attività:

- Comitato Scientifico del Portale ISSalute ed elaborazione di testi da divulgare al cittadino attraverso il Portale ISSalute relativamente alle informazioni generali sui Farmaci biologici e chimici e, specifiche sui Farmaci Equivalenti e Falsificati.
- Realizzazione della Notte Europea dei Ricercatori-Progetto BEES (28/09/2018)
- Partecipazione all'attuazione del Programma ISS di Alternanza Scuola – Lavoro.

- Partecipazione all'attività di vari organismi internazionali (in qualità di esperti) quali EMA, EDQM e WHO e nazionali (commissioni per AIFA e Ministero della Salute)

Sono state svolte anche numerose attività di formazione e informazione inerenti il controllo dei medicinali e le problematiche connesse con i Farmaci Equivalenti e i Farmaci Falsificati. È stato anche pubblicato un manoscritto sugli Annali dell'ISS volto a mettere in guardia il consumatore sul mercato illegale di medicinali e anche sulla problematica di farmaci "sotto mentite spoglie", ovvero contenuti in altri prodotti di interesse sanitario cui siano state aggiunte fraudolentemente sostanze farmacologicamente attive non dichiarate.

Sono state tenute una serie di Lezioni per i corsi di laurea in Farmacia e Chimica e Tecnologia Farmaceutiche sul tema della falsificazione dei medicinali e su altri temi relativi a farmaci biologici, così come ricercatori del Centro hanno svolto Docenze in Master per laureati in Farmacia e Chimica e Tecnologia Farmaceutiche sul tema della falsificazione dei medicinali e sulle caratteristiche di farmaci biologici /biotecnologici.

Alcuni esperti hanno anche contribuito come docenti in corsi di formazione per Ispettori GMP organizzati dall'Agenzia Italiana del Farmaco e hanno operato come supervisori per tesi sperimentali dei Corsi di laurea in Chimica e Chimica e Tecnologia Farmaceutiche.

Nell'ambito di problematiche internazionali, esperti hanno tenuto una Relazione all' OMCLs Annual Meeting di Sarajevo (maggio 2018) relativamente a: "Histamine in Gentamicin Products. The «Histamine case»"

Ricercatori hanno anche partecipato ad un incontro con le ditte produttrici di farmaci veterinari relativo a "Approfondimenti su tematiche di tecnica farmaceutica", organizzato dalla Direzione Generale della Sanità Animale e dei Farmaci Veterinari presso il Ministero della Salute (10/07/2018);

Inoltre esperti del Centro hanno collaborato alla stesura di vari documenti quali le "Linee Guida per l'uso prudente degli antimicrobici negli allevamenti zootecnici per la prevenzione dell'antimicrobico resistenza e proposte alternative" pubblicato dal Ministero della Salute (Sezione per la farmacovigilanza sui medicinali veterinari).

Infine numerose collaborazioni anche a scopo divulgativo sono state consolidate con partners nazionali ed internazionali quali:

- AIFA - Gruppo di Lavoro per i Radiofarmaci
- AIFA - Task-force Nazionale Antifalsificazione
- Ministero della Salute - Comitato tecnico per la nutrizione e la sanità animale - Sezione consultiva del farmaco veterinario.
- Ministero della Salute - Comitato tecnico per la nutrizione e la sanità animale - Sezione per la farmacovigilanza sui medicinali veterinari.
- EMA (in qualità di esperti).
- OMCLs Network (contact point).
- EDQM - Gruppi di Esperti della Farmacopea Europea.
- EDQM - Counterfeit/Illegal Medicines Working Group (OMCL/EDQM).
- EDQM - API Working Group (OMCL/EDQM)
- EDQM - Commissione di Farmacopea Europea.

Nell'ambito del controllo dei farmaci, il Centro ha organizzato a settembre 2018 due importanti eventi Internazionali:

- Il "*Meeting EDQM's future plans in the Gene Therapy field*", con esperti a livello europeo di grande prestigio;
- Il "*WHO-National Control Laboratory Network for Biologicals*" (WHO-NNB) organizzato dal WHO nell'ambito delle iniziative volte a creare una rete di controllo internazionale del farmaco biologico.

Nel corso del 2018 è continuata l'attività nell'ambito della partecipazione al progetto "Asma e Allergie: la cassetta degli attrezzi" coordinato dalla Dottoressa Sandra Frateiacchi, Presidente Associazione Laziale Asma e Malattie Allergiche – ALAMA. In particolare sono stati effettuati corsi di formazione per studenti della scuola primaria e secondaria della città di Roma e la preparazione di materiale didattico informativo.

Inoltre è proseguita l'attività di Coordinamento e Validazione dei dati per il continuo aggiornamento della Banca Dati su Sostanze Chimiche potenzialmente Sensibilizzanti (BDS) predisposta dall'ISS e disponibile all'indirizzo <https://old.iss.it/site/BancaDatiSensibilizzanti/>.



Infine nel 2018 è stato stipulato un accordo tramite l'infrastruttura europea EATRIS, di cui ISS è partner, per una attività di formazione nel campo delle biotecnologie e nanotecnologie, per aspetti GMP; tale attività consiste nella revisione, o preparazione ex novo, di documenti del sistema GMP di produzione di medicinali per terapie avanzate. L'accordo prevede anche la partecipazione di Esperti ISS a sessioni di addestramento/formazione a distanza.

Da segnalare che nell'ambito delle attività di terza missione un esperto del Centro è Membro della Struttura Permanente di Supporto all'Organismo Indipendente di Valutazione (OIV); in tale ruolo l'esperto ha continuato la sua attività contribuendo alla stesura di un documento volto principalmente a descrivere le peculiarità delle attività di controllo e i relativi parametri di questa attività, diversa dalla ricerca, da considerare in fase di valutazione della performance da parte dell'OIV.

# Centro nazionale dipendenze e doping

## Ricerca istituzionale

Il Centro Nazionale Dipendenze e Doping supporta il SSN nello sviluppo di politiche volte alla promozione della salute e al contrasto del fenomeno delle dipendenze e doping.

Le chiavi strategiche che guidano le azioni volte al raggiungimento di questo obiettivo sono: rete e traslazione.

In quest'ottica, le azioni intraprese riguardano lo sviluppo di network di organizzazioni deputate alla difesa ed alla promozione della salute. Nel corso del 2018 sono state avviate azioni per l'aggiornamento della rete dei servizi per il trattamento delle dipendenze, quali la mappatura e il monitoraggio dei Centri Antifumo e dei Servizi per il trattamento del gioco d'azzardo. È stato implementato un progetto per ampliare la mappatura anche ai servizi per il trattamento dei disturbi del Comportamento Alimentare (DCA) che sarà attivato nel 2019. Il costante aggiornamento dei Centri/Servizi permette ai cittadini di usufruire dei servizi più efficienti e favorisce la comunicazione di informazioni tra di loro.

Nell'ambito dello sviluppo dei sistemi di sorveglianza, il Centro coordina il Sistema Nazionale di Allerta Precoce sulle droghe per individuare fenomeni potenzialmente pericolosi per la salute correlati alle droghe. Il Centro sostiene le strutture del SSN nel raggiungimento degli standard di performance attraverso programmi di VEQ sulla performance dei laboratori di farmacotossicologia. Nel corso del 2018 ha sviluppato un sistema di implementazione della performance e della capacità metodologica dei Centri Collaborativi del Sistema Nazionale di Allerta Precoce nelle analisi quali-quantitative di Nuove Sostanze Psicoattive (NSP) che proseguirà ancora per l'anno 2019.

Un'altra azione fondamentale riguarda la raccolta sistematica e l'elaborazione dati provenienti dai controlli antidoping del Ministero della Salute così come l'elaborazione sistematica dati di monitoraggio epidemiologico alcolcorrelato per la Relazione Annuale al Parlamento (Legge 125/20019) per fornire agli Organi competenti strumenti per definire politiche di intervento sanitario e contrasto al doping e ai problemi alcol-correlati. Il Centro ha sviluppato anche un sistema di indicatori per il monitoraggio dell'impatto alcol-correlato (SISTIMAL) e nel 2018 prevede azioni a supporto del Piano Nazionale di Prevenzione attraverso la valutazione del raggiungimento degli obiettivi di prevenzione del consumo rischioso e dannoso di alcol nella popolazione nazionale e regionale. Inoltre sempre nel 2018 viene implementata l'interazione con il sistema SISMA/ISTAT e sarà sviluppato il Sistema integrato di monitoraggio SISMA/SISTIMAL.

Il Centro è coinvolto anche in azioni come il monitoraggio dell'applicazione del D. Lgs di recepimento della direttiva 2014/40/UE e di valutazione dei suoi effetti sui comportamenti associati alla salute, l'assolvimento agli obblighi della legge 376/2000 e successivi DM che riguarda la vigilanza sui controlli antidoping e le ispezioni ai laboratori antidoping. Il Centro fornisce anche pareri sull'immissione nelle Tabelle del DPR 309/90 di sostanze e farmaci d'abuso; controllo analitico per il supporto ai pareri relativi all'inserimento nelle tabelle delle sostanze stupefacenti (Legge 79/2014 e DPR 309/1990) e risponde alle Interrogazioni parlamentari in materia di sostanze d'abuso, agenti dopanti, prodotti del tabacco e alcol.

Fornisce infine supporto e consulenza a Forze dell'ordine e Magistratura in materia di analisi di sostanze d'abuso e agenti dopanti. Infine, il Centro, grazie all'attività di laboratorio, fornisce attività di valutazione e consulenza in merito a sostanze d'abuso e dopanti nonché sui prodotti derivati dal tabacco con attività di servizio inserite nel tariffario ISS (Punto 27, 28 e 35 del tariffario).

## Ricerca scientifica

Il Centro opera quotidianamente per approfondire le conoscenze sul fenomeno delle dipendenze come contributo alle politiche di salute pubblica. Nello specifico si occupa di: ampliare le conoscenze socio-sanitarie sulle dipendenze; sperimentare nuovi modelli di ricerca; descrivere i fattori di rischio e di protezione delle dipendenze; sperimentare nuove metodologie di laboratorio e acquisire nuove conoscenze sulle sostanze psicoattive e/o loro metaboliti.

Le attività svolte per l'anno 2018 hanno riguardato l'implementazione di Indagini conoscitive e/o epidemiologiche su: Fumo, Gioco d'azzardo, Alcol e di Indagini qualitative sulle tematiche delle dipendenze. Attività di rilevata importanza è stato lo studio internazionale sul Gioco d'Azzardo on-line che

ha visto il Centro collaborare con i colleghi di Francia, Canada, Germania, Polonia e Svizzera sul fronte dei giochi d'azzardo e non on-line e sulle problematiche legate a queste nuove dipendenze. Sono state sviluppate metodologie di laboratorio per l'analisi quali/quantitativa di sostanze psicoattive delle matrici biologiche convenzionali e non; Analisi quali/quantitativa di sostanze d'abuso, biomarcatori di consumo di alcol in matrici biologiche convenzionali e non; Analisi quali/quantitativa di prodotti e preparati di cannabis medicinale; Analisi quali/quantitativa di biomarcatori di esposizione fetale a sostanze d'abuso e alcol.

Il Centro collabora alla Valutazione dell'efficacia della stimolazione magnetica transcranica per il trattamento della dipendenza da cocaina.

### **Terza missione**

Il Centro adempie alla vocazione traslazionale dell'ISS, traducendo la conoscenza scientifica in attività di servizio. In particolare, il Centro è impegnato nel facilitare l'incontro tra la domanda dei cittadini e l'offerta dei servizi sul territorio; offrire sostegno e informazione al cittadino e divulgare informazioni scientifiche. In questa direzione vanno le attività del Servizio dei Telefoni Verdi che sono un punto di riferimento sia per i cittadini che hanno problematiche legate alle dipendenze sia per i loro familiari offrendo loro sostegno e contatto diretto con i servizi sul territorio. I telefoni in carico all'ISS sono: Telefono Verde contro il Tabagismo (800.55.4088) Telefono Verde per le problematiche legate al gioco d'azzardo (800.55.8822), Telefono Verde Antidoping (800.89.6970) Telefono Verde Alcol (800.63.2000) e Telefono Verde droga (800.18.6070).

Le attività del Servizio di Telefoni Verdi così come la divulgazione di informazioni scientifiche sono ampiamente descritte nel sito Istituzionale "OSSFAD" che viene costantemente monitorato ed aggiornato per andare sempre più incontro alle esigenze dei cittadini. Il Centro ha organizzato eventi divulgativi come il Convegno Nazionale Tabagismo, il Convegno Nazionale Alcohol Prevention Day-APD; nel corso del 2018 è stata attuata la Campagna nazionale Ministero della Salute di informazione, sensibilizzazione e comunicazione sull'alcol e attività nelle scuole (Legge 125/2001), che proseguirà anche per il 2019. È stato realizzato il I° Convegno Nazionale sul gioco d'azzardo e campagne di sensibilizzazione sul doping sui social, e la Campagna di sensibilizzazione sul Gioco d'Azzardo su Mass-Media, TV, radio e social media. Sono stati prodotti nuovi materiali divulgativi dedicati in particolar modo agli operatori socio-sanitari, ed aggiornati quelli attuali.

Il Centro risponde alla vocazione di internazionalizzazione dell'ISS in quanto coinvolto in attività internazionali mettendo a disposizione della comunità scientifica le proprie competenze in materia di alcol, fumo e dipendenze comportamentali.

Nel 2018 ha partecipato alla creazione di network per le politiche alcolologiche e l'identificazione di strategie di diagnosi precoce e di intervento breve (IPIB) finalizzato alla riduzione del rischio e danno alcol-correlato; alla raccolta di buone pratiche e produzione di linee guida per il contrasto del rischio alcol-correlato tra i giovani in Europa.

In merito al contrasto al tabagismo, il Centro partecipa al rafforzamento della cooperazione tra gli Stati membri interessati ed EU nel settore del controllo del tabacco per garantire l'attuazione della legislazione europea vigente.

Il Centro è stato interessato durante il 2018 nelle attività dei WP 7 (E-cigarette product evaluation) e WP 9 (Additives subject to enhanced reporting obligations), la stessa attività è tutt'ora in corso.

Nel Centro ha sede il Centro di riferimento OMS per l'alcol con i seguenti mandati: fornire consulenza e assistenza di esperti per il raggiungimento degli obiettivi strategici del programma su alcol e droghe illecite dell'OMS, collaborando all'*European Alcohol Information System*; rafforzare le attività per l'identificazione precoce del consumo dannoso di alcol ed attuare interventi per ridurre il danno alcol-correlato nella popolazione generale.

Nel corso del 2018 sono proseguite le attività riguardanti l'implementazione di programmi e di attività dell'OMS: raccolta e confronto di dati formali e flussi informativi; sistemi di monitoraggio e di sorveglianza epidemiologica; standardizzazione di terminologie e nomenclatura.

# Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure

## Ricerca istituzionale

Nell'ambito della ricerca istituzionale Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure ha svolto le seguenti attività:

- Gestione del Sistema Nazionale Linee Guida sviluppato ai sensi della Legge 8 marzo 2017, n. 24
  - Supporto al Comitato strategico SNLG. Produzione del documento: Prioritizzazione degli argomenti di salute oggetto di linee guida. Documento di Approfondimento Metodologico ad uso del Comitato strategico SNLG.
  - Progettazione e realizzazione della Piattaforma SNLG 2.0 in collaborazione con la Fondazione GIMBE.
  - Aggiornamento e gestione del sito web [www.snl.g.iss.it](http://www.snl.g.iss.it):
  - Aggiornamento del Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica dell'ISS.
  - Produzione del Manuale operativo (ex DM 27 febbraio 2018; GU n.66 del 20-3-2018). Procedure per la proposta di inserimento di linee guida nel Sistema Nazionale Linee Guida).
  - Partecipazione allo sviluppo delle seguenti LG ISS:
    - a) Diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti;
    - b) Diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti;
- Supporto alla segreteria tecnico-scientifica della Commissione nazionale per l'aggiornamento dei LEA nell'ambito della convenzione tra la Direzione Generale della Programmazione Sanitaria e l'ISS.

Valutazione delle richieste di aggiornamento degli elenchi delle malattie croniche e rare che danno diritto all'esenzione dal ticket per le prestazioni sanitarie correlate, come da richiesta del Ministero della Salute DGPROGS 0036364-P-13/11/2017:

- Malattie ematologiche rare
- Overview delle revisioni sistematiche sull'efficacia delle cure termali
- Sindrome di Birt-Hogg-Dubé
- Bronchiectasie
- Malattia di Kawasaki
- Malattie cardiache rare
- Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser
- Sensibilità Chimica Multipla
- Cefalee croniche
- Insufficienza Intestinale Cronica Benigna
- Colangite biliare primitiva
- I disturbi del comportamento alimentare (DCA)
- Fibromialgia reumatica
- Valutazione costo/efficacia delle strategie e degli strumenti adottati negli interventi di prevenzione collettiva e individuale
- Le malattie reumatiche.

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

- Partecipazione ai seguenti gruppi di lavoro:
  - Ministero della Salute: Linee di indirizzo per l'implementazione del paragrafo 5 - DM 70 /2015 Standard generali di qualità area Evidence Based Medicine.
  - AGENAS-Osservatorio Buone Pratiche sulla sicurezza: Glossario fonti e indicatori; Linee di indirizzo per la prevenzione e gestione del rischio e per il monitoraggio delle buone pratiche.
  - Partecipazione al panel di esperti "Performance SSR 2019" - C.R.E.A. Sanità.
    - Ministero della Salute
    - Gruppo di lavoro requisiti mezzi di trasporto e soccorso sanitario

- Comitato Nazionale per l'assistenza pediatrica ed adolescenziale
- Monitoraggio liste di attesa
- Partecipazione alla Task force dell'ISS per la riduzione delle disuguaglianze di salute.

## Ricerca scientifica

Di seguito elencate le attività svolte nell'ambito della ricerca scientifica:

- Progetto “Applicazione della value based healthcare nella gestione del paziente con tumore del colon-retto all'interno della rete nazionale dei percorsi oncologici” finanziato dalla fondazione Berlucci.
- Definizione del piano di attività, coordinamento e supervisione metodologica.
- Laboratorio Congiunto Sino-Italiano sulla Medicina Tradizionale Cinese.
- Definizione di una “Roadmap condivisa per la valutazione dell'efficacia e attendibilità degli interventi basati sulla Medicina Tradizionale Cinese (MTC) secondo i criteri della medicina basata sulle prove”, nell'ambito della visita della delegazione cinese della Tianjin University of Traditional Chinese Medicine a Roma il 23 luglio 2018.

-

### *Pubblicazioni*

- Sinopoli A, Coclite D, Napoletano A, Graziano G, Fauci AJ, Mazzola A, Iannone P. Essential health benefits in Italy: a dream came true after sixteen years. How will it be evaluated?. November 2018. The European Journal of Public Health 28(suppl\_4).
- Morgano GP, Parmelli E, Amato L, Iannone P, Marchetti M, Moja L, Davoli M, Schünemann H. [GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines.]. *Recenti Prog Med.* 2018 May;109(5):272-293.
- G Graffigna S Barello AC Bosio L Coppola P Iannone A Fauci W Ricciardi. Engagement ecosystem: recommendations from the first consensus conference on patient engagement. *European Journal of Public Health, Volume 28, Issue suppl\_4, 1 November 2018.*

## Terza missione

Coinvolgimento dei pazienti e dei cittadini come membri del Panel delle seguenti LG: Diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti; Diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti.

Corso di formazione sulla produzione di LG con metodologia ISS. ISS, Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure. Roma, ottobre 2018.

Corso di formazione “Clinical Practice Guidelines for Rare Diseases: development and quality assessment” organizzato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS. Roma, ottobre 2018.

Partecipazione a numerosi convegni e congressi nazionali e internazionali sulla tematica dell'SNLG e dei LEA.

Inclusione nell'elenco delle organizzazioni che utilizzano il metodo GRADE.

# Centro nazionale health technology assessment

## Ricerca istituzionale

Nell'ambito della ricerca istituzionale Centro nazionale health technology assessment ha svolto le seguenti attività:

- Attività svolte per il progetto Sostenibilità 2.0 per il SSN
- Il Percorso Nascita.
- Descrizione del modello Percorso Nascita deliberato presso l'APSS e revisione della letteratura scientifica sul modello assistenziale midwife-led associato al Percorso Nascita.
- Il Fast-Track ortopedico per interventi di artroplastica di anca e ginocchio.
- Descrizione del modello Fast Track presso l'UO Ortopedia di Tione.

## Ricerca scientifica

### *Attività progetto TROCAR*

Report HTA preliminare e prosecuzione arruolamento presso i Dipartimenti Emergenza e Accettazione (DEA)

### *Attività svolte nel progetto di monitoraggio degli effetti dell'utilizzo dei farmaci innovativi e innovativi oncologici sul costo del percorso terapeutico assistenziale complessivo*

- Identificazione dei farmaci (Lista Farmaci innovativi AIFA, Identificazione e prioritizzazione del processo);
- Definire lo standard of care del percorso del paziente pre-introduzione del farmaco (Dossier aziende, Linee Guida internazionali/nazionali, Registri, PDTA regionali e locali);
- Definire lo standard of care del percorso del paziente post-introduzione del farmaco (Dossier aziende, Linee Guida internazionali/nazionali, Registri, PDTA regionali e locali); i. Analisi e revisione sistematica della letteratura scientifica e di altri documenti (letteratura grigia) per l'analisi delle esperienze internazionali (ISS)
- Identificazione degli eventi misurabili (Identificare i flussi informativi e le informazioni necessarie);
- Verifica della disponibilità dei dati degli eventi da misurare nei flussi informativi RWE, Registri AIFA, ecc.;
- Creazione e/o adattamento di un health economics model con dati RWE (Registri, RWE evidence, ...) per valutare l'impatto reale sui costi del percorso del paziente;

### *Attività di collaborazione a supporto della segreteria tecnico-scientifica della Commissione Nazionale per l'aggiornamento dei LEA*

- La proposta di un modello per l'appraisal e la decisione finale sulla base della:
  - Valutazione di efficacia delle tecnologie sanitarie e biomediche di recente introduzione per lo svolgimento di attività diagnostica, di laboratorio e strumentale, di attività cliniche, inclusi farmaci innovativi, e riabilitative nonché di nuovi strumenti e procedure, con particolare attenzione alla telemedicina e all'uso di ITC;
  - Valutazione dell'impatto connesso all'introduzione di tali tecnologie sui modelli organizzativi dei servizi sanitari, territoriali e ospedalieri, e sulla distribuzione delle risorse tra le attività, servizi e prestazioni inclusi nei livelli essenziali di assistenza, in una prospettiva temporale breve, media e lunga;
  - Attività di valutazione delle richieste di autorizzazione all'esecuzione di prestazioni innovative, da parte di strutture del SSN, nell'ambito di programmi di sperimentazione, ai sensi dell'articolo 1, comma 8, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni.
- Una fase di sperimentazione e messa in esercizio della proposta di modelli di processo, prassi metodologiche e modelli decisionali per quanto riguarda:
  - Proposta d'integrazione dei diversi processi di valutazione (della Commissione per l'aggiornamento dei LEA; del Comitato Livelli Essenziali di Assistenza; della Cabina di Regia per l'HTA –

Programma Nazionale HTA dei Dispositivi Medici; dell'Agenzia Italiana del Farmaco) a normativa vigente.

- La proposta di aggiornamento da parte dei diversi stakeholders di aggiornamento LEA;
- La prioritizzazione e successiva valutazione delle tecnologie/prestazioni/servizi richieste;
- L'appraisal e la decisione finale sulla tecnologia/prestazione valutata.

# Centro nazionale malattie rare

## Ricerca istituzionale

In tema di ricerca istituzionale il Centro nazionale malattie rare ha svolto le seguenti attività:

### *Prevenzione primaria*

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

Le attività connesse con la prevenzione primaria del Centro in relazione al progetto “Sorveglianza e Prevenzione delle malformazioni congenite: interventi sugli ambienti di vita e di lavoro per ridurre i rischi da fattori emergenti biologici (incluso virus zika) e non. (CCM 2017).

In particolare, l'attività si è concentrata sulla realizzazione e sviluppo del Registro nazionale delle malformazioni congenite (RNAC - CNMR, ISS; DPCM 3 marzo 2017), attraverso il coinvolgimento delle istituzioni regionali (workshop 4 maggio 2018 - “Prevenzione e Sorveglianza delle Malformazioni Congenite e altri esiti avversi della riproduzione”).

Si è proceduto alla rilevazione delle diverse realtà regionali rispetto alla sorveglianza delle malformazioni congenite; al rafforzamento dei registri già attivi in diverse regioni; alla realizzazione di registri regionali; all'attività di informazione alla cittadinanza (realizzazione di materiali divulgativi basati sulle evidenze scientifiche).

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

In Italia lo SNE è obbligatorio Legge n.167 del 19/8/2016 e sono state delineate le disposizioni operative con D.M. 13/10/2016. Per uniformare l'applicazione sul territorio nazionale la Legge ha istituito presso l'ISS, il Centro di coordinamento sugli screening neonatali (CCSN). Nel 2018 sono stati realizzati 6 incontri e un Workshop “Screening Neonatale Esteso in Italia”. L'incontro è avvenuto fra i membri del CCSN e i referenti regionali SNE, per discutere i risultati preliminari. Il Convegno “Screening Neonatale Esteso in Italia” (novembre 2018) per referenti regionali, SNE, operatori sanitari, rappresentanti Istituzionali, politici ed è stato diffuso il primo Rapporto pubblico.

### *Sorveglianza e Registri*

- Registri Patologia
- I registri e le basi di dati dei pazienti sono strumenti importanti al servizio della ricerca nel campo delle malattie rare, in grado di migliorare l'assistenza ai pazienti e la programmazione dell'assistenza sanitaria. Essi contribuiscono a mettere i dati in comune al fine di ottenere un campione di dimensioni sufficienti per la ricerca epidemiologica e/o clinica; sono inoltre fondamentali per valutare la fattibilità delle sperimentazioni cliniche, facilitare la programmazione di sperimentazioni idonee e sostenere l'arruolamento dei pazienti. Possono anche essere utilizzati per misurare la qualità, la sicurezza, l'efficacia e l'efficienza di una terapia.
- Il Centro ha svolto e svolge un ruolo centrale a livello nazionale ed europeo in questo settore.
- Nel 2018 si è proceduto all'implementazione della piattaforma (RegistRARE) per i registri di malattie rare realizzati dal Centro insieme alle associazioni di pazienti e ai clinici di riferimento per queste malattie. È stato sviluppato il Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla sindrome di Prader-Willi (PWS), in fase di test il Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla sindrome di Angelman, ed è stato stilato l'accordo per la creazione del Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla Spina Bifida.
- Registro Italiano Fibrosi Cistica
- Il Registro Italiano Fibrosi Cistica (RIFC) si concretizza grazie a un accordo di collaborazione scientifica tra l'ISS, i Centri di Riferimento Regionali (CRR) e i Servizi di Supporto (SS) per la Fibrosi Cistica in Italia, la U.O.C. Fibrosi Cistica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (OPBG), la Società Italiana per lo studio della Fibrosi Cistica (SIFC) e la Lega Italiana Fibrosi Cistica ONLUS (LIFC).



- L'obiettivo principale del RIFC è contribuire al miglioramento della gestione del paziente affetto da FC contribuendo alla definizione del numero dei pazienti con FC in Italia, descrivendone le loro caratteristiche, stabilendo l'incidenza della FC nel nostro Paese e le sue variazioni nelle diverse regioni e stimando l'andamento delle diagnosi e della sopravvivenza.
- Nel corso del 2018 è stato sviluppato e validato un nuovo software ad hoc per la raccolta dei dati da parte dei centri. Il nuovo software è stato presentato durante 3 corsi di formazione per il personale che lo utilizzerà. Esso consentirà di effettuare in maniera più rapida ed efficiente i necessari controlli di qualità dei dati che saranno inseriti. I compiti del Centro sono di coordinare le operazioni di inclusione dei dati da parte dei centri entro specifiche dead-line; informatizzare i dati stessi; fornire il supporto necessario alla corretta inclusione del dato; garantire il servizio di Help-Desk; effettuare i controlli di qualità sui dati; realizzare le analisi statistiche necessarie alla pubblicazione di un Report annuale, all'elaborazione di pubblicazioni scientifiche e a studi/progetti ad hoc; formazione del personale dei Centri FC per rendere possibile la trasmissione per via informatica dei dati; gestire il sito web del RIFC ([www.rifc.it](http://www.rifc.it)); trasmettere al Ministero della Salute i dati richiesti per la distribuzione dei fondi dedicati
- Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di Fase I ai sensi del DPR 439/2001, del D. Lgs. 211/2003, del D. Lgs. 200/2007 e della legge 8.11.2012 n.189.

## Ricerca scientifica

Nell'ambito della ricerca scientifica il centro ha svolto le seguenti attività:

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

Le malattie amiloidi da "errato piegamento" includono numerose malattie neurodegenerative rare come ad esempio la malattia di Niemann–Pick, la Polineuropatia Amiloidosica Familiare, l'Encefalopatia Spongiforme Bovina. Al fine di sviluppare nuovi test diagnostici che permettano una migliore e più precisa diagnosi clinica, il Centro sta svolgendo un programma di ricerca finalizzato a studiare i meccanismi molecolari che sono alla base della neurotossicità amiloide ed individuare con esattezza le strutture responsabili utilizzando modelli biofisici e linee cellulari coltivate in vitro. Gli aggregati proteici di basso peso molecolare sono stati individuati come i maggiori agenti neurotossici.

*Studi sulla genomica funzionale delle malattie rare*

Nel 2018 è stata identificata una nuova mutazione del gene CDC42 causante una rara actinopatia infiammatoria (NOCARH disorder). Poi, in vitro, è stata fatta la caratterizzazione funzionale della mutazione; tale variante causa la malattia dello sviluppo. Questi studi hanno permesso una diagnosi molecolare e di identificare nell'IL-18 un possibile biomarcatore.

*Malattie Rare senza Diagnosi (MRND)*

Il Centro coordina "Undiagnosed Diseases Network International-UDNI" per la diagnosi di pazienti senza diagnosi nel mondo e include, oltre USA, paesi europei, Canada, Giappone, Australia, India, Israele, Korea del Sud, Sri Lanka e Thailandia. Il Centro rende disponibili le attività del network anche attraverso la gestione del sito web [www.udninternational.org](http://www.udninternational.org).

Nel 2018 il Centro ha realizzato la Newsletter con cadenza bimestrale, 5 numeri, per la diffusione delle novità delle MRND. Ha inoltre rivisitato il sito internet. Infine ha partecipato al convegno internazionale UDNI (Napoli-maggio 2018) in cui sono stati discussi risultati e linee di indirizzo per l'anno 2019. A livello nazionale il progetto "Malattie rare senza diagnosi: un progetto bilaterale Italia-USA" è coordinato dal Centro in collaborazione con l'NIH. Partecipano 6 centri di riferimento. Nel 2018 sono stati raccolti dati pazienti MRND e collezionati materiali biologici. Casi selezionati raggruppati nelle classi fenotipiche disordini del tessuto connettivo vascolare; sindromi da disabilità intellettiva; disordini metabolici; sindromi dei motoneuroni; sindromi da anomalie multiple; miopatie; sindromi autoinfiammatorie sistemiche. Sono stati inseriti nel database 73 casi di pazienti con fenotipi unici; 5 famiglie inviate all'approfondimento genomico.

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

Questo progetto si propone di utilizzare la tecnologia CRISPR/Cas9 per correggere in cellule iPSC derivate da pazienti mutazioni responsabili della malattia e, ripristinando il corretto fenotipo wild type, generare coppie isogeniche di linee cellulari da utilizzare come modelli di patologia per studi funzionali. Al momento si lavora sulla leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali (MLC), rara forma di leucodistrofia spongiforme (gene MLC1). Risultati: il progetto ha previsto, per il primo anno, l'acquisizione e la messa a punto della tecnologia CRISPR/Cas9 su linee cellulari in coltura, HEK 293. Sono cominciati gli esperimenti su iPSC da paziente MLC.

*Laboratorio medicina narrativa*

Attività 2018: realizzazione del Workshop "Le narrazioni vestite di tecnologie. Come cambiano le storie e il loro uso nell'era della salute digitale" (febbraio 2018); progettazione e realizzazione percorso formativo CS2 "Arte e Scienza nelle Malattie Rare" nell'ambito del progetto "Alternanza Scuola-Lavoro", attività relative al Concorso letterario, artistico e musicale "Il Volo di Pegaso"

*RD-CONNECT: an integrated platform connecting registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research*

*E-RARE3: "ERA-NET rare disease research implementing IRDIRC objectives"*

*RD-Action. Promoting Implementation of Recommendations on Policy, Information and Data for Rare Diseases.*

*EuRRECa (European Registries for Rare Endocrine Conditions) dedicato allo sviluppo di Registri Europei per le malattie endocrine rare.*

Il Centro coordina il WP3 che ha obiettivo lo sviluppo di strumenti per la valutazione della qualità dei registri. Durante 2018 è stato sviluppato il primo draft di questo strumento.

Partecipazione al Technical Assistance and Information Exchange instrument TAIEX

*Workshop on Surveillance and Prevention of Congenital Malformations* organizzato in collaborazione con MoH dell'Albania. luglio 2018. Study Visit December 2018.

Partecipazione al COST Action CA16210, MINDDS - *Maximising Impact of research in NeuroDevelopmental Disorders.*

## **Terza missione**

*Strumenti di informazione*

- Telefono Verde Malattie Rare e attività di informazione al cittadino
- Nel 2018 i ricercatori del TVMR, oltre alle attività standard relative al servizio di counselling telefonico dedicato all'ascolto, all'informazione e all'orientamento di cittadini e professionisti nell'ambito delle malattie rare, hanno: elaborato di schede specifiche sulle malattie rare per ISSalute.it e collaborato nel gruppo di lavoro sui social network; partecipato ad eventi di informazione e sensibilizzazione, producendo materiali di divulgazione destinati a vari target ( es. per bambini in età scolare, sono stati sviluppati materiali e giochi per evento ISS per la notte dei Ricercatori 2018); elaborato pareri istituzionali in risposta a cittadini e/o interrogazioni parlamentari; curato i contenuti e partecipato al collaudo preliminare al lancio del portale interistituzionale delle malattie rare, progetto in collaborazione con Ministero della Salute, MEF e IPZS; collaborato alle edizioni 2018 della Guida ai diritti esigibili.
- Sono state, inoltre, portate avanti le attività previste dall'European Network of Rare Diseases Helplines (ENRDHI) e le attività di coordinamento della Rete Italiana Centri di Ascolto e informazioni sulle malattie rare (R.I.C.A.Ma.Re).

- Portale interistituzionale tematico sulle malattie rare
- Nel 2018 sono stati fatti due incontri per la rilevazione dei bisogni conoscitivi e presentazione generale del progetto: uno con le associazioni dei pazienti e l'altro con i referenti dei coordinamenti regionali per le malattie rare che aderiscono alla rete R.I.C.A.Ma.Re. Successivamente sono state apportate alcune modifiche ed è stato fatto un primo collaudo interno dell'intero portale.
- Attività in collaborazione con/rivolte alle associazioni di pazienti con malattia rara
- Nel 2018 sono stati illustrati i dati preliminari dello Studio sulla Qualità della Vita dei pazienti affetti da Cri du Chat e delle persone che li assistono, svolto in collaborazione con l'Associazione Bambini Cri du Chat, all'interno del poster "*Ask and you will receive (Matthew 7:7) The experience of A.B.C. (Associazione Bambini Cri du chat) Italy*", presentato alla European Conference on Rare Diseases & Orphan Products - ECRD (Vienna, maggio 2018) e pubblicato su "Orphanet Journal of Rare Diseases"; si è svolto il percorso di Parent training "intervento Psicologico di Aiuto e Supporto ai genitori e familiari di soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi", organizzato e promosso con l'Associazione per l'aiuto ai soggetti con sindromi di Prader Willi e loro familiari- sez. Lazio. Il corso ha previsto 8 incontri di intera giornata; sono stati organizzati due open day rivolti alle associazioni di pazienti; sono state presentate relazioni all'interno di convegni organizzati da organizzazioni di pazienti.

### *Formazione*

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

In aggiunta alle attività formative realizzate nel corso del 2018 e rendicontate nell'ambito delle sezioni specifiche (es. Test Genetici, Laboratorio di medicina narrativa, ecc.), sono state realizzate:

- *6th International Summer School on Rare Disease and Orphan Drug Registries* (10-14 settembre 2018, ISS), in collaborazione con EpiRare, RD-Connect, ELIXIR\_Italy e Netherlands, EURORDIS, EuRRECa, ICORD, European Reference Networks (ERNs);
- International Course "Clinical Practice Guidelines for Rare Diseases: development and quality assessment" (9-10 ottobre 2018, ISS) co-organizzato con il Centro nazionale per l'eccellenza clinica, la qualità e la sicurezza delle cure;
- Collaborazione con APRIRE Network, network per favorire la condivisione e lo sviluppo di una cultura dell'Assistenza Primaria, finalizzata alla pubblicazione di un capitolo dedicato all'inclusione attiva e consapevole della persona con malattia rara nel complesso sistema socio-assistenziale nel Manuale per operatori su "Educare alla salute e all'assistenza" (Polizzi et al. in Bruno Mondadori, 2018);
- pubblicazione di due edizioni (2018.01 e 2018.02) della Guida 'I diritti dei cittadini con disabilità - Dai diritti costituzionali ai diritti "esigibili"' in collaborazione con Associazione Crescere-Bologna e Associazione Prader Willi-Calabria.

# Centro nazionale prevenzione delle malattie e promozione della salute

## Ricerca istituzionale

Nell'ambito delle attività riconducibili alla ricerca istituzionale, il Centro nazionale prevenzione delle malattie e promozione della salute ha svolto le seguenti attività:

### *Coordinamento e gestione dei sistemi di sorveglianza/registri previsti dal DPCM del 3 marzo 2017:*

- Sistema di Sorveglianza epidemiologica dell'Interruzione Volontaria di Gravidanza con raccolta dati e supporto alla predisposizione della relazione annuale del Ministro della Salute al Parlamento;
- Sistema di sorveglianza della mortalità materna che descrive il fenomeno attraverso procedure retrospettive di linkage di flussi sanitari e attraverso un sistema prospettico di sorveglianza attiva con una copertura del 91% dei nati;
- Sistema di sorveglianza sui determinanti di salute nella prima infanzia;
- Sistema di sorveglianza "OKkio alla SALUTE" su sovrappeso e obesità nei bambini della scuola primaria e fattori di rischio associati;
- Sistema di sorveglianza sui rischi comportamentali in età 11-17 anni – indagine HBSC;
- Sistema di Sorveglianza sul consumo del tabacco nei giovani – indagine GYTS;
- Sistema di Sorveglianza Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia (PASSI) che raccoglie dati nella popolazione adulta 18-69 anni sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali connessi all'insorgenza delle malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la loro prevenzione;
- Sistema di Sorveglianza Passi d'Argento che fornisce informazioni sulle condizioni di salute, abitudini e stili di vita della popolazione con 65 e più anni, con particolare attenzione alla qualità della vita percepita e ad alcuni aspetti sociali, sanitari e ambientali;
- 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: aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni e dei recapiti dei centri autorizzati e della documentazione autorizzativa; analisi e valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche; predisposizione della relazione al Ministro della Salute per la presentazione dei dati al Parlamento e implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2016.

### *Partecipazione ad altre attività istituzionali:*

- Incarico di partecipazione al Tavolo Tecnico "Piena applicazione legge 194/78 (IVG)" istituito a luglio 2013 dal Ministero della Salute;
- Incarico di partecipazione al Comitato Percorso Nascita Nazionale istituito con decreto del Ministro della Salute del 12/4/2011 al fine di garantire la sicurezza e l'implementazione di qualità del percorso nascita;
- Incarico di partecipazione al Gruppo di Lavoro inter-istituzionale per l'evoluzione della rilevazione del Certificato di Assistenza al Parto (CedAP) istituito dal Ministero della Salute nel 2018;
- Incarico di partecipazione al Comitato scientifico del Portale web della Conoscenza dell'ISS, per le aree salute della donna e nutrizione e stili di vita, e al Comitato redazionale;
- Incarico di partecipazione al Comitato scientifico del Bollettino Epidemiologico Nazionale (BEN), inserto del Notiziario dell'ISS;
- Incarico di partecipazione come focal point per le stime di mortalità materna su designazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità;
- Incarico di Principal Investigator per l'Italia nella *Childhood Obesity Surveillance Initiative* dell'OMS Europa;
- Incarico di partecipazione alla Task Force dell'ISS per la riduzione delle disuguaglianze di salute;

- Incarico di partecipazione al Tavolo Tecnico “I primi 1000 giorni di vita: dal concepimento ai due anni di età”;
- Incarico di partecipazione al Tavolo Tecnico “Ottimizzare la pianificazione urbanistica in un’ottica di sanità pubblica”;
- Incarico di partecipazione al Tavolo Tecnico presso il Ministero della Salute per la definizione di un documento di indirizzo teorico-metodologico su “Promozione dell’attività fisica e motoria per differenti fasce di età e sottogruppi specifici di popolazione”;
- Incarico di partecipazione al Tavolo Tecnico presso il Ministero della Salute su “Ricostituzione della piattaforma nazionale per Guadagnare Salute”;
- Partecipazione in qualità di esperti al tavolo tecnico ministeriale per l’elaborazione del Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025;
- Partecipazione in qualità di esperto alle iniziative sull’alimentazione infantile nelle emergenze in collaborazione con Unicef, *Emergency Nutrition network*, *Save the children*, Protezione Civile;
- Partecipazione in qualità di esperto alle iniziative sull’alimentazione complementare nella prima infanzia;
- Partecipazione a tavoli tecnici Unicef/OMS sull’allattamento e Ospedali amici dei bambini;
- Partecipazione al Comitato Scientifico *Save The Children*;
- Partecipazione al Tavolo di lavoro intersettoriale costituito nell’ambito della “Piattaforma Nazionale per Guadagnare Salute” per la definizione di un documento di indirizzo sulla promozione della salute nei luoghi di lavoro delle Pubbliche Amministrazioni;
- Partecipazione in qualità di esperto presso il Ministero della Salute per la valutazione e il monitoraggio del Piano Nazionale delle Demenze;
- Supporto in qualità di esperto all’AIFA nella valutazione degli scenari relativi all’immissione in commercio dei nuovi farmaci per il trattamento della demenza;
- Coordinamento ed elaborazione di una Linea Guida Italiana sull’uso del passaporto biologico negli atleti, aggiornando ed adattando le linee guida della *World Anti-Doping Agency (WADA)* alla realtà italiana e aggiornando le evidenze scientifiche disponibili sul tema all’interno del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell’ISS;
- Partecipazione alla giuria di una *Consensus Conference* sul disturbo primario del Linguaggio;
- Resi 4 pareri in seguito a interrogazioni parlamentari e altre richieste istituzionali.

## Ricerca scientifica

In tema di ricerca scientifica il Centro ha svolto le seguenti attività:

- Partecipazione al progetto CCM “Near miss ostetrici in Italia: la sepsi, l’eclampsia, l’embolia di liquido amniotico e l’emoperitoneo spontaneo in gravidanza” coordinato dalla Regione Lombardia
- Partecipazione al progetto coordinato dall’INSERM/Parigi per l’identificazione dei casi di grave morbosità materna da flussi correnti sanitari nell’ambito di PERISTAT
- Partecipazione alle attività del Global Burden of Diseases per la mortalità materna e l’obesità
- Partecipazione all’*International Network Obstetric Survey System* per la ricerca sulla grave morbosità materna
- Coordinamento italiano dello studio multicentrico WHO-GLOSS nell’ambito della “*Global Maternal and Neonatal Sepsis Initiative*”
- Partecipazione al progetto CCM “Intervento per il riconoscimento del disagio psichico perinatale e sostegno alla maternità e paternità fragile da parte della rete dei servizi del percorso nascita e delle cure primarie”
- Coordinamento del “Progetto pilota di sorveglianza della mortalità perinatale” CCM
- Coordinamento del progetto CCM “Sistema di sorveglianza sui determinanti di salute nella prima infanzia”
- Coordinamento del progetto CCM “Studio Nazionale fertilità”
- Coordinamento del Progetto CCM “Analisi delle attività della rete dei consultori familiari per una rivalutazione del loro ruolo con riferimento anche alle problematiche relative all’endometriosi”
- Partecipazione al network Childhood Obesity Surveillance Initiative dell’OMS Europa

- Utilizzo dei dati del Sistema di Sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento per attività di ricerca su diverse tematiche con diversi gruppi e enti di ricerca e con diverse strutture ISS
- Partecipazione alle strutture di missione temporanea dell'ISS "Salute dell'infanzia e inquinamento ambientale" e "Demenza: prevenzione e percorsi assistenziali, ricerca, diagnosi e terapia"
- Coordinamento del progetto CCM "Supporto e Valorizzazione della Joint Action "Frailty Prevention" attraverso la Promozione dell'attività fisica degli ultra 64enni"
- Coordinamento degli studi osservazionali Enfasi auto e Enfasi ospedali per il monitoraggio dell'applicazione del DLgs di recepimento della direttiva 2014/40/UE e di valutazione dei suoi effetti sui comportamenti associati alla Salute
- Sviluppo, applicazione e valutazione di nuove metodologie per la promozione della salute, con particolare riferimento a stili di vita in setting specifici
- Progettazione e implementazione di strategie comunicative e competenze funzionali al cambiamento comportamentale con un approccio multistakeholder e multisettoriale
- Coordinamento del Progetto "A scuola ... di salute: un percorso formativo integrato nel Piano di prevenzione 2014-2016 della Regione Abruzzo"
- Coordinamento del Progetto CCM "Strategie, competenze e strumenti per la prevenzione delle malattie a base metabolica e la promozione di stili di vita salutari in contesti opportunistici"
- Partecipazione al progetto Role of LSD1 in aging-dependent epigenetic drift leading to frailty-associated mood disorders attraverso l'utilizzo di strumenti di ricerca qualitativa
- Partecipazione al Progetto G-START – Governance, Salute, Territorio, Accoglienza per Richiedenti Asilo e Titolari di Protezione. Ministero degli Interni e Unione europea sul Fondo Asilo, Migrazione e Integrazione 2014-2020
- Coordinamento di un Progetto di Rete sull'atassia pediatrica per redigere una Linea Guida sulla diagnosi e trattamento
- Partecipazione al bando di ricerca finalizzata sul tema dell'idrocefalo normoteso
- Coordinamento del progetto di ricerca finalizzata su demenza e immigrati
- Partecipazione al progetto "Attività di epidemiologia clinica nella costruzione delle evidenze scientifiche nel settore della neuroriabilitazione"
- Partecipazione al progetto europeo "Safety and efficacy of tauroursodeoxycholic acid as add-on treatment in patients affected by amyotrophic lateral sclerosis"
- Sviluppo di un software per la stima della prevalenza dei pazienti con diagnosi di tumore
- Partecipazione al progetto europeo BD2DECIDE per lo sviluppo di un modello prognostico per i tumori di testa e collo
- Partecipazione allo studio EURO CARE
- Collaborazione scientifica con l'Associazione dei Registri tumori italiani
- Partecipazione a uno studio per la valutazione dell'impatto sulla salute dell'esposizione a pesticidi a Trento
- Partecipazione a uno studio per la verifica di un eventuale cluster di sclerosi multipla a Biancavilla
- Coordinamento del progetto CCM "La sfida della demenza in un sistema sanitario pubblico"
- Coordinamento del progetto CCM "Supporto ai Piani regionali di prevenzione attraverso l'elaborazione e implementazione di un framework di monitoraggio"
- Partecipazione al progetto CCM "Sviluppo e validazione di un sistema di monitoraggio epidemiologico delle demenze basato sui dati dei sistemi informativi sanitari"
- Partecipazione alla Joint Action europea "Act on dementia"
- Partecipazione alla Joint Action europea Innovative Partnership on Action Against Cancer
- Partecipazione al Gruppo di coordinamento del progetto "Interceptor" sui biomarcatori nel mild cognitive impairment, Ministero della Salute ed AIFA
- Partecipazione al progetto finanziato dall'AIFA sull'uso del riluzolo nella atassia pediatrica
- Prosecuzione dell'implementazione della raccolta dati sui cicli singoli di PMA
- Partecipazione al progetto "Realizzazione di una rete regionale interdisciplinare per l'attuazione di percorsi diagnostico-terapeutici finalizzati alla preservazione della fertilità in giovani affetti da patologia neoplastica e al successivo supporto alla procreazione dei soggetti guariti" in collaborazione con l'A.O.U. Federico II di Napoli

- Aggiornamento del censimento dei centri italiani che offrono percorsi dedicati/integrati per la preservazione della fertilità delle pazienti oncologiche
- Attivazione “indagine sulle caratteristiche dell’assistenza psicologica offerta alle coppie infertili, che eseguono trattamenti di PMA nei Centri di PMA della Regione Lazio, iscritti al Registro Nazionale”

### **Terza Missione**

- Aggiornamento del sito tematico dedicato alla sorveglianza OKkio alla SALUTE sul portale Epicentro, <http://www.epicentro.iss.it/okkioallasalute/>;
- Aggiornamento del sito tematico dedicato alla Sorveglianza Bambini 0-2 anni sul portale Epicentro, <http://www.epicentro.iss.it/sorveglianza02anni/>;
- Aggiornamento del sito tematico dedicato alla sorveglianza ostetrica ItOSS sul portale Epicentro, <http://www.epicentro.iss.it/itoss/>;
- Aggiornamento del sito tematico dedicato alla Sorveglianza Passi, Passi d’Argento e Gyts sul portale Epicentro, <https://www.epicentro.iss.it/passi/>, <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/>, <https://www.epicentro.iss.it/gyts/>;
- Aggiornamento del sito tematico dedicato a Guadagnare Salute sul portale Epicentro, <https://www.epicentro.iss.it/guadagnare-salute/>;
- Realizzazione ed erogazione di un corso FAD sulla diagnosi e trattamento della emorragia del post partum;
- Organizzazione del convegno nazionale “I progetti ISS - Regioni per migliorare l’assistenza alla nascita in Italia” tenutosi in ISS a gennaio 2018;
- Realizzazione della “Formazione Progetto Sistema di sorveglianza sui determinanti di salute nella prima infanzia” riservato ai referenti regionali del progetto
- Realizzazione “Corso formativo per l’avvio della VI rilevazione del sistema di sorveglianza nazionale OKkio alla SALUTE”;
- Realizzazione dei corsi di formazione per i referenti del “Sistema di Sorveglianza della mortalità materna-ISS-Regioni” nelle regioni Lombardia, Puglia, Friuli Venezia Giulia, Veneto, Sardegna, Marche e Calabria;
- Partecipazione e docenza al IX Corso di perfezionamento universitario in medicina materno-fetale;
- Realizzazione del percorso di formazione a distanza (FAD) su “Stili di vita salutari nei bambini in età scolare” rivolto ai pediatri e su “Stili di vita salutari nei bambini in età scolare attraverso lo sviluppo delle life skills” rivolto a insegnanti. Regione Abruzzo. Programma “A scuola... di salute” PRP 2014 – 2018;
- Partecipazione al Corso di formazione a distanza (FAD) “Vaccini e Vaccinazioni: strategie e strumenti per la prevenzione delle malattie infettive” in “Vaccini e vaccinazioni per la prevenzione delle malattie infettive”. Contributo su “Presupposti di base e competenze comunicativo-relazionali in ambito vaccinale” organizzato da ISS;
- Realizzazione del percorso di formazione a distanza (FAD) sull’uso del GP cog per i medici di medicina generale dell’AUSL di Modena;
- Realizzazione del percorso di formazione a distanza (FAD) sulla gestione dei disturbi comportamentali nei pazienti con demenza per i medici di medicina generale dell’AUSL di Modena;
- Progettazione e conduzione di corsi in presenza e a distanza per la promozione e il sostegno dell’allattamento a livello nazionale e regionale;
- Progettazione e conduzione di corsi sul counselling in particolare vaccinale e per la promozione di stili di vita salutari a livello nazionale e regionale;
- Organizzazione del Convegno Nazionale “Movimento, sport e salute” svolto in ISS il 14 novembre 2018;
- Partecipazione al Party scientifico “Insieme per la Sclerosi Multipla” organizzato da AISM e ISS;
- Contributo alla realizzazione dell’evento “Notte dei Ricercatori”, ISS 28 settembre 2018;
- Docenza ai corsi di formazione specifica per i lavoratori dell’ISS ai sensi art. 37 del D. lgs 81/08 e Accordo Stato-Regioni del 21/12/2011 sul tema del Rischio Stress lavoro correlato;

- Coordinamento scientifico e direzione dell'esecuzione delle attività del sito Epicentro ([www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it)), portale per gli operatori di sanità pubblica;
- Produzione e diffusione di materiali informativi per i professionisti e i cittadini su varie attività del Centro;
- Organizzazione di un corso ECM sull' Epidemiologia Clinica delle Demenze;
- Organizzazione di un corso ECM sui PDTA nelle demenze;
- Partecipazione al corso sui PDTA nella demenze organizzato dall'ASP di Palermo
- Organizzazione di un Convegno nazionale sulle Demenze;
- Partecipazione e docenza al Master Universitario Diagnosi e Terapia Intergrata della malattia di Alzheimer e delle altre demenze
- Docenza universitaria nei corsi di laurea triennali in fisioterapia, terapia occupazionale, ortottica, tecnici di neurofisiopatologia, tecnici della neuropsicomotricità dell'età evolutiva
- Docenza universitaria al corso di laurea magistrale in Specialistica della riabilitazione
- Seminario sulla demenza all'Istituto Professionale Piaget-Diaz per operatori socio-sanitari
- Mantenimento del portale web per l'invio da parte dei centri di PMA della scheda per la raccolta dati relativa all'importazione/esportazione di gameti ed embrioni (D.M. del 10/10/2012): <https://www.registronazionalepma.it/CentroNazionaleTrapianti/IEGE>;
- Organizzazione di corsi residenziali di formazione per la preservazione della fertilità nei pazienti oncologici, due a Napoli in collaborazione con l'AOU Federico II di Napoli e uno a Milano in collaborazione con IRCCS Istituto Clinico Humanitas- Fertility Center;
- Aggiornamento dei contenuti del sito web [www.iss.it/rpma](http://www.iss.it/rpma); implementazione delle schede dati e dei profili dei centri attraverso il sito web del Registro;
- In totale partecipazione come relatori/moderatori a circa 100 convegni nazionali e 20 internazionali e a numerosi eventi informativi;
- In totale 9 corsi residenziali organizzati in ISS e 4 FAD;
- In totale 5 convegni nazionali organizzati in ISS;
- In totale 89 pubblicazioni di cui 35 con IF; IF totale di 223,97.



# Centro nazionale protezione dalle radiazioni e fisica computazionale

## Ricerca istituzionale

Le attività di ricerca istituzionale svolte dal Centro Nazionale per la Protezione dalle Radiazioni e Fisica Computazionale nei diversi settori della radioprotezione sono state nel 2018 rilevanti e numerose, sia in ambito internazionale che nazionale. Va sottolineato che recepimenti recenti e in corso di direttive europee hanno prodotto e produrranno nel breve e lungo periodo un notevole incremento di competenze e attività connesse.

### *Attività di ricerca istituzionale in ambito internazionale*

Nel 2018 sono state svolte molteplici attività con le principali organizzazioni internazionali che si occupano di protezione dalle radiazioni (OMS, European Commission-Euratom, UNSCEAR, IAEA, e altre), di seguito sintetizzate.

A inizio 2018 è stato attivato presso questo Centro, su richiesta dell'OMS, il Centro di Collaborazione OMS "*Radiation and Health*", che opera in sostegno all'OMS nelle sue attività di valutazione, comunicazione e controllo dei rischi da radiazioni. Nel corso del 2018 sono state svolte varie attività nei 5 ambiti previsti dal programma di lavoro del CC: 1) esposizione al radon (tra cui la predisposizione di un questionario e di un database sulle attività svolte dai paesi membri); 2) radioattività nelle acque potabili e negli alimenti (tra cui la partecipazione all'elaborazione di un documento OMS sulla radioattività nelle acque potabili); 3) esposizioni mediche (tra cui la traduzione di documenti OMS in materia); 4) esposizioni a radiazioni non ionizzanti (tra cui la partecipazione al WHO *International Advisory Committee on non-ionizing radiation* e la traduzione di documenti OMS); 5) preparazione e risposta alle emergenze nucleari e radiologiche.

Il Centro ha svolto nel 2018 anche la funzione di punto di contatto nazionale per l'UNSCEAR (*United Nation Scientific Committee on the Effects on Atomic Radiation*) per la raccolta dei dati italiani di dose di radiazioni ionizzanti da esposizioni occupazionali e mediche.

In ambito europeo, il Direttore del Centro ha rappresentato l'Italia nel gruppo di esperti (previsto dall'art.31 del Trattato Euratom) a supporto della Commissione Europea per l'elaborazione di direttive in tema di radioprotezione – partecipando anche ai relativi tre gruppi di lavoro sulle implicazioni della ricerca scientifica, sulle esposizioni mediche, e (con funzioni di co-chair) sulle sorgenti naturali di radiazioni ionizzanti – e ha partecipato alla rappresentanza italiana per l'*Euratom Programme Committee* (corrispondente di Horizon2020 per la ricerca in ambito Euratom) come *deputy* per la sezione Fission, relativa a ricerche sulla sicurezza nucleare e sulla radioprotezione.

Il Centro ha svolto inoltre attività di supporto alla IAEA (*International Atomic Energy Agency*) per varie iniziative (Programma MODARIA-*Modelling and Data for Radiological Impact Assessments*; ENVIRONET-*Network of Environmental Management and Remediation*; ENVIRONET-NORM project), ha partecipato al *Radiological and Nuclear Working Group* nell'ambito della *Global Health Security Initiative*, e ha svolto le funzioni di punto di contatto nazionale per l'European ALARA Network (EAN) e l'EAN-NORM.

### *Attività di ricerca istituzionale in ambito nazionale*

Oltre alla consulenza a ministeri e Regioni su temi di protezione dalle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti e alla partecipazione a diverse commissioni su tali temi, il Centro ha svolto nel 2018 diverse attività rilevanti in ambito regolatorio, consultivo e di coordinamento, le principali delle quali sono di seguito sintetizzate:

- per la direttiva 2013/59/Euratom sui diversi ambiti della radioprotezione (il cui recepimento è ancora in corso) ha fornito supporto all'Uff. Legislativo del Ministero della Salute;
- per il Piano Nazionale Radon, ha svolto attività di coordinamento del Gruppo di Coordinamento Nazionale Radon e gestito l'Archivio Nazionale Radon;
- per implementazione del D. Lgs. 28/2016 sul controllo della radioattività nelle acque destinate al consumo umano, ha effettuato la valutazione dei programmi di controllo delle Regioni;

- sulle esposizioni a radiazioni non ionizzanti, ha effettuato un'analisi dei rischi connessi all'utilizzo di sorgenti LED in ambito medico ed estetico e lavorato all'aggiornamento delle indicazioni operative relative ai campi elettromagnetici a seguito dell'approvazione del D. Lgs. 1 agosto 2016, n. 159 "Attuazione della direttiva 2013/35/UE sulle disposizioni minime di sicurezza e di salute relative all'esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici (campi elettromagnetici)".

## Ricerca scientifica

Le attività di ricerca scientifica svolte nel Centro Nazionale per la Protezione dalle Radiazioni e Fisica Computazionale sono fortemente connesse a quelle di ricerca istituzionale, e spesso direttamente funzionale ad esse.

Le principali attività di ricerca scientifica svolte nel 2018 sono di seguito sintetizzate per le diverse tematiche.

- Radon:
  - è proseguita la sperimentazione e valutazione dell'efficacia di azioni di risanamento in grandi edifici, finora poco studiate, sia in contesti italiani (un grande edificio di Roma, sede di un ministero di interesse anche storico, nel quale sono state sperimentate e applicate diverse azioni di risanamento, è stato installato un network di sensori radon monitorabili da remoto, è stata sviluppata e applicata una tecnica per la misura dell'esalazione di Rn dalle pareti) che europei (con la partecipazione al progetto europeo BigBuildings);
  - è proseguito il progetto (finanziato dall'INAIL) di analisi e sperimentazione di metodi e protocolli di misura della concentrazione di radon nei luoghi di lavoro, finalizzato all'individuazione di quelli ottimali per specifiche tipologie (in collaborazione con INAIL e ARPA Toscana);
  - è stata effettuata una campagna di misura della concentrazione di radon nelle acque minerali sorgive del Lazio finalizzata a validare tecniche di campionamento e misura e a valutare l'eventuale necessità di proporre una normativa in materia in ambito europeo.
- Radioattività nei materiali da costruzione e nei NORM (*Naturally Occurring Radioactive Materials*): è proseguita l'attività su:
  - sviluppo di tecniche di misura e valutazioni radioprotezionistiche;
  - implementazione di un database europeo delle concentrazioni di radionuclidi nei materiali da costruzione.
- Emergenze nucleari e radiologiche: è continuata la partecipazione
  - alle attività del progetto europeo SHAMISEN SINGS finalizzato ad aumentare la partecipazione dei cittadini alla preparedness e recovery in caso di incidenti;
  - all'elaborazione della SRA sulla "*Radiation Protection Culture*" (parte del progetto CONCERT).
- Dosimetria computazionale: sono proseguite le attività di simulazione Monte Carlo per valutazioni dosimetriche in radioterapia e diagnostica (nell'ambito del network EURADOS).
- Protezione dei lavoratori dai campi elettromagnetici: le attività svolte nel 2018 nell'ambito di un progetto (finanziato da INAIL) finalizzato alla valutazione del rischio ed elaborazione di indicazioni per la sorveglianza sanitaria, è stata svolta una rassegna critica della letteratura sugli effetti termici e non termici dei campi elettromagnetici (c.e.m.) e individuati alcuni scenari di esposizione (con possibile superamento dei limiti di esposizione previsti dal D. Lgs. 81/08) ove verranno effettuate misure di c.e.m..
- Protezione dei pazienti: sono proseguite le attività di ricerca per ottimizzare l'uso di ultrasuoni focalizzati ad alta intensità per applicazioni oncologiche e neurologiche. In particolare il Centro ha partecipato alla elaborazione di un progetto sottoposto nell'ambito del programma European Metrology Programme for Innovation and Research (EMPIR) per l'utilizzo associato di radioterapia e ipertermia, anche prodotta con ultrasuoni focalizzati. Il progetto, denominato RaCHy (*Radiotherapy Coupled with Hyperthermia -Adapting the Biological Equivalent Dose Concept*), è stato finanziato per i prossimi 3 anni.

Tra le nuove attività si segnala lo studio dell'impatto dei cambiamenti climatici sull'esposizione della popolazione a radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, inclusa la radiazione solare.

È continuata la partecipazione allo *Human Brain Project* per lo sviluppo teorico e la simulazione numerica su larga scala di modelli dell'attività corticale in uno spettro di condizioni che vanno dal sonno profondo ad onde lente alla transizione sonno-veglia, per comprendere l'organizzazione delle reti nervose sia in condizioni fisiologiche che patologiche.

Inoltre, sempre nel quadro delle attività di fisica computazionale per la salute, è proseguito lo sviluppo di modelli fisico-teorico per lo studio delle proprietà temporali della eccitabilità cellulare e la modellizzazione fisico-teorica e sperimentale per la ricerca di nuove strategie di stimolazione per prevenzione e cura delle crisi epilettiche.

## **Terza Missione**

Le attività di terza missione svolte dal Centro nel 2018 sono di seguito sintetizzate.

### *Divulgazione scientifica e portale della conoscenza*

- Contributo al Portale della Conoscenza dell'ISS con la preparazione di testi per diverse voci relative alle radiazioni e alla radioprotezione, sia in ambito medico che in ambito occupazionale e ambientale.
- Partecipazione al comitato redazionale del Notiziario dell'ISS.
- Aggiornamento dei siti tematici, a carattere prevalentemente divulgativo, gestiti dal Centro, quali "Il radon e il Piano Nazionale Radon" ([www.iss.it/radon](http://www.iss.it/radon)), "Salute e campi elettromagnetici" ([www.iss.it/elet](http://www.iss.it/elet)).
- Partecipazione al progetto BEES (BE a citizEn Scientist) finanziato nell'ambito della iniziativa Notte Europea dei Ricercatori dalla Commissione Europea - Azioni Marie Skłodowska-Curie - H2020-MSCA-NIGHT-2018 - G.A. 818728

### *Formazione verso la comunità scientifica*

- Diverse tesi di laurea, borse di studio e di dottorato sui temi di attività del Centro.
- Varie lezioni in corsi di formazione e aggiornamento organizzati da altri Enti pubblici ed associazioni scientifiche sui temi di attività del Centro.
- Partecipazione all'iniziativa NEST della NEA (Nuclear Energy Agency dell'OCSE) di un progetto formativo sull'uso di tecnologie nucleari nel settore della salute (radioterapia).
- Un corso su Reti neurali (laurea magistrale in Fisica, Univ. La Sapienza).

### *Formazione - Public engagement*

- Partecipazione al progetto Alternanza Scuola-Lavoro (2 percorsi: Radiazioni e Salute umana e Radiazione Ultravioletta e Vitamina D: un percorso tra fisica e biologia).
- Partecipazione al progetto SI fa STEM, una iniziativa per la promozione dell'uguaglianza di genere e dell'empowerment delle giovani per orientarsi verso le facoltà universitarie scientifiche.
- Partecipazione all'evento "AISM e ISS celebrano insieme la ricerca e i 50 anni dell'Associazione".
- Partecipazione all'organizzazione del progetto "Notte dei ricercatori" con mostre e visite guidate sulle tematiche del Centro.
- Partecipazione a trasmissioni televisive e rilascio di interviste a giornali/canali radio/web sulle tematiche del Centro.
- Partecipazione a Comitati UNI/ISO per la normazione di metodi di misura delle radiazioni.

# Centro nazionale ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci

## Ricerca istituzionale

### *Attività relativa alla sperimentazione di Fase I.*

La Commissione per l'ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di fase I (DPR 439/2001) con il contributo degli esperti dell'Istituto e di una segreteria tecnico scientifica e amministrativa dedicate, ha continuato ad operare nel rispetto delle indicazioni della normativa stessa (Decreto L.vi 211/2003, 200/Legge n. 189/2012, DM 27 aprile 2015), consolidando il ruolo tecnico-scientifico dell'ISS nella valutazione dei dossier presentati a supporto di tutte richieste di ammissibilità alla sperimentazione clinica di Fase I da condurre sul territorio nazionale. Nel corso del 2018 si è cominciato ad attuare un rapido rimodellamento degli studi clinici di fase I, ampliando la domanda ad un panorama di protocolli integrati/adattativi di fase I/II e I/III che hanno richiesto la messa in campo di competenze biomediche sempre più specifiche e armonizzate a quelle degli altri stati Membri europei, come evinto dall'analisi di valutazione delle procedure europee (*Voluntary Harmonization Procedure*, VHP, di Fase I) a cui la Commissione ha assicurato una puntuale partecipazione. Le procedure VHP sono da considerarsi propedeutiche all'applicazione del Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio n. 536/2014 sulla sperimentazione clinica di medicinali per uso umano, in procinto di applicazione. Nel corso del 2018 sono stati valutati un totale di 98 studi clinici e 427 emendamenti.

In continuità a quanto previsto dal DM 16.01.2015: "Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva Usi Non Ripetitivi (UNR)", la Commissione supportata dalle segreterie, è stata inoltre chiamata ad esprimere il parere (vincolante) in merito a numerose istanze per l'impiego dei suddetti medicinali ed ha continuato a gestire la Banca Dati Terapia genica e cellulare somatica (DM 2 marzo 2004)

### *Valutazioni su richiesta di AIFA (convenzione):*

Personale del Centro ha svolto attività di valutazione relativamente al rilascio di pareri tecnici nell'ambito di procedure nazionali ed europee di autorizzazione e post autorizzative dei medicinali (variazioni di tipo II e pareri ad hoc di non clinica e clinica), di sperimentazioni cliniche di fase II e III (non clinica e clinica), di Scientific Advice e di procedure VHP (*Voluntary Harmonization Procedure*) di fase >I. Nell'ambito di tale attività, nel corso del 2018 sono state espletate 33 valutazioni.

Attività di monitoraggio. Nel corso del 2018 è proseguita l'attività di monitoraggio dei prodotti ad uso dimagrante con produzione di una relazione periodica ed è stata attivata una convenzione con il Ministero della Salute al fine di ottimizzare e rendere più incisiva tale attività. Sono proseguite regolarmente anche le attività di fitosorveglianza (con produzione della relativa relazione periodica) e di monitoraggio della cannabis ad uso medico.

Pareri su richieste di autorizzazioni alla sperimentazione animale ai sensi dell'art. 31 del D. L.gs. n. 26/14. Il personale del centro è stato fortemente coinvolto nell'attività di valutazione dei protocolli di ricerca che prevedono l'utilizzo degli animali, espletando un totale di 271 pareri nel corso del 2018.

Il personale del centro ha inoltre espletato diversi pareri su richiesta del Ministero della Salute.

Attività ispettiva. Nel corso del 2018 il personale del Centro ha coordinato le attività dell'ISS in materia di Buone Pratiche di Laboratorio ed ha svolto un totale di 14 ispezioni.

Partecipazione a Commissioni. Nell'ambito dell'attività di ricerca istituzionale si segnalano inoltre la partecipazione di personale del Centro a importanti Commissioni nazionali (Commissione Tecnico-Scientifica di Aifa, P. Popoli con ruolo di Presidente) ed internazionali (Comitato per i Farmaci Orfani dell'EMA, A. Magrelli con ruolo di rappresentante italiano e vice chairman).

Gli obiettivi previsti nel piano triennale relativamente alla ricerca scientifica sono stati quindi ampiamente raggiunti. Analoga considerazione vale per gli obiettivi stabiliti nell'ambito del progetto sperimentale cui il centro ha partecipato nel corso del 2018 (valutazione per l'OIV).

## Ricerca scientifica

L'attività di ricerca in farmacologia sperimentale è proseguita con l'obiettivo di identificare e validare nuovi approcci terapeutici per la cura delle malattie. Gli studi condotti nell'ambito delle sei aree tematiche (Sistema Nervoso Centrale, Malattie infiammatorie croniche, Oncoematologia, Terapia del Dolore, Farmacologia molecolare, Nanomedicina per terapie integrate) sono proseguiti secondo le linee previste nel piano triennale.

Nell'ambito del progetto di realizzazione del Registro Nazionale delle Malattie Infiammatorie croniche dell'intestino è stata proseguita l'attività di censimento delle informazioni necessarie esistenti a livello dei vari Enti partecipanti. È stata inoltre ulteriormente definita, in accordo con la Direzione Generale della programmazione Sanitaria del Ministero della Salute e con le Società scientifiche dell'adulto e del bambino, la raccolta di informazioni di base utili per la programmazione sanitaria nell'ambito di queste malattie. La definizione del "formato" da applicare ai flussi informativi nel rispetto della protezione e della riservatezza dei dati è stata oggetto di ulteriori approfondimenti. È stata infine messa a punto una cartella elettronica per la raccolta dati dai Centri IBD con particolare attenzione alla codifica degli eventi in accordo con i data base istituzionali.

Nel corso del 2018 sono stati condotti studi epidemiologici, descrittivi ed eziologici, per produrre nuove conoscenze sul profilo beneficio-rischio dei farmaci dopo l'immissione in commercio, in particolare sull'uso degli antibiotici, della vitamina D, delle incretine e dei biosimilari. Sono state condotte analisi della prescrizione farmaceutica nella regione Umbria e nella Provincia autonoma di Bolzano e a livello nazionale per l'OsMED. Il reparto ha svolto attività di monitoraggio dell'uso e della sicurezza delle preparazioni magistrali a scopo dimagrante e delle preparazioni magistrali di cannabis a uso medico e sono state, inoltre, condotte analisi delle sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale (segnalate attraverso il sistema VIGIERBE) e a vaccini con particolare attenzione alla sicurezza del vaccino antinfluenzale. Il Centro ha partecipato a Joint Action europee per l'implementazione di modelli innovativi per il miglioramento della qualità delle cure per le persone con patologie croniche.

L'attività di ricerca scientifica ha dato luogo ad un discreto numero di pubblicazioni, tra cui 42 articoli pubblicati su riviste internazionali impattate ed indicizzate, con un IF medio di 3.9 (escluso il caso eccezionale di un articolo pubblicato su una rivista con IF di 50). I risultati delle ricerche sono stati inoltre presentati a congressi nazionali ed internazionali.

Nel complesso, gli obiettivi previsti nel piano triennale relativamente alla ricerca scientifica possono dirsi pienamente raggiunti. Per quanto riguarda il progetto sperimentale di valutazione per l'OIV, anche se in questo caso gli obiettivi erano stati definiti su base triennale, l'andamento delle pubblicazioni nel 2018 è stato superiore al previsto.

## Terza Missione

Il Centro ha svolto un'intensa attività di formazione rivolta a operatori del SSN sulla metodologia della ricerca e su specifici temi inerenti la sicurezza e l'uso dei farmaci. Il personale è coinvolto, inoltre, come docente in corsi all'interno del SSN, Master universitari e Corsi di Laurea ed è responsabile di tirocini, tesi di laurea e dottorati di ricerca su temi di ricerca e di salute pubblica.

Nel corso del 2018 il centro ha organizzato numerosi corsi e convegni, tutti caratterizzati da una ampia ed attiva partecipazione. Alcuni dei corsi (Corso Introduttivo di Farmacoepidemiologia, Riconoscimento e segnalazione di reazioni avverse da prodotti di origine naturale e "Strumenti e metodi per l'analisi delle prescrizioni farmaceutiche") vengono organizzati regolarmente da molti anni ed attraggono sempre grande interesse da parte dei partecipanti.

Di seguito l'elenco degli eventi organizzati nel 2018:

- La Farmacovigilanza. Perché, quando, come segnalare le Reazioni Avverse a Farmaci.
- XXVII Corso Introduttivo di Farmacoepidemiologia.
- XII Corso "Riconoscimento e segnalazione di reazioni avverse da prodotti di origine naturale".
- 2° Convegno Nazionale sull'attuazione dei principi di Buona Pratica di Laboratorio (D. Lgs. n. 50 del 2 marzo 2007). Aggiornamento per Ispettori e Figure professionali afferenti ai Centri di Saggio BPL.
- XIII Corso "Strumenti e metodi per l'analisi delle prescrizioni farmaceutiche".
- Convegno "La definizione del place in therapy: innovatività e spesa".

- Nanomedicine Rome 2018.
- Nanomedicine Course 2018.
- XXVII Seminario Nazionale di Farmacoepidemiologia.
- Workshop Liposomi e veicolazione di farmaci.
- Convegno Nazionale “Sostanze Naturali e Terapie Integrate: dalla ricerca di base all’applicazione clinica”.
- Scientific Workshop Translational Research for Myeloproliferative Disorders: from animal models to clinical trials.
- La valutazione comparativa di efficacia: metodi epidemiologici per confrontare gli esiti tra interventi, tra gruppi di popolazione e tra ospedali.
- Corso satellite del Master Universitario di II Livello in Epidemiologia (Università degli Studi di Torino).

Nel corso del 2018 sono proseguite le attività afferenti al Portale della conoscenza, attraverso la produzione di numerosi contributi e la partecipazione al Comitato Redazionale e al Comitato scientifico.

Altre attività di natura divulgativa sono consistite nell’allestimento di stand e organizzazione di visite guidate nella Notte Europea dei Ricercatori e nella messa a punto di percorsi didattici e stage di studenti delle scuole secondarie nell’ambito delle attività di Alternanza Scuola/Lavoro.

Le attività relative alla terza missione hanno consentito di raggiungere tutti gli obiettivi previsti sia nel piano triennale che nel progetto sperimentale di valutazione per l’OIV.

# Centro nazionale ricerca su hiv/aids

## Ricerca istituzionale

Nell'ambito delle attività riconducibili alla ricerca istituzionale, il Centro nazionale ricerca su hiv/aids ha svolto le seguenti attività:

*Gruppo di Lavoro: Sorveglianza e patogenesi delle varianti di HIV e delle co-infezioni associate.*

Globalmente sono circa 37 milioni le persone infettate dal virus HIV ([www.unaids.org/](http://www.unaids.org/), anno 2017). In Italia si stima che siano 123.000 le persone infettate dal virus. I dati del Centro Operativo AIDS dell'ISS indicano che nel 2017, il 34,3% delle persone con una nuova diagnosi di HIV era di nazionalità straniera. L'HIV e le co-morbilità associate all'infezione da HIV, come le epatiti da HBV e HCV sono inoltre particolarmente diffuse tra le popolazioni cosiddette fragili o vulnerabili, cioè quelle popolazioni più soggette all'infezione da HIV, quali i tossicodipendenti, gli omosessuali, le prostitute, i migranti e le popolazioni che vivono in condizione di sovraffollamento, scarsa igiene e promiscuità, come i detenuti.

L'HIV presenta un'estesa variabilità genetica che risulta nella presenza di moltissimi sottotipi e forme di ricombinazione tra sottotipi (Circulating Recombinant Forms, CRF). La presenza di queste differenti forme genetiche riveste una particolare importanza di Sanità Pubblica, poiché esse possono mostrare notevoli diversità in termini di storia naturale dell'infezione, di risposta ai farmaci antivirali, di sviluppo di resistenze farmacologiche e di diagnosi e monitoraggio dell'infezione. Questa tendenza al cambiamento della distribuzione delle forme genetiche di HIV deve essere tenuta sotto costante monitoraggio, sia a livello globale, sia a livello locale. In Italia, attualmente, non è presente alcuna strategia di sorveglianza sulle forme genetiche di HIV.

Il Centro ha iniziato studi per valutare l'eterogeneità delle forme di HIV circolanti nella popolazione degli immigrati residenti e dei detenuti. I risultati preliminari ottenuti nel 2018 utilizzando esclusivamente finanziamenti di progetti di ricerca e di seguito brevemente descritti, hanno evidenziato la presenza di un'estesa eterogeneità delle forme genetiche di HIV circolanti nelle popolazioni dei detenuti e degli immigrati residenti molte delle quali assenti nella popolazione italiana autoctona. Sarebbe pertanto auspicabile l'istituzione di un organismo responsabile della sorveglianza sulle forme genetiche di HIV circolanti, fornito di finanziamenti dedicati per assicurare la continuazione ed implementazione di questi studi negli anni a venire.

- Studi sulla popolazione dei detenuti. Negli anni passati abbiamo effettuato uno studio su 69 detenuti HIV-positivi arruolati negli istituti detentivi di Brescia, Genova, Modena, Viterbo, Sassari, Bari e Lamezia Terme (Sanarico, *Annali Ist. Super Sanità*, 2010; Sanarico, *Medicine*, 2016). Il 14,3% dei detenuti dai quali è stato possibile sequenziare il virus risultava essere infettato da una forma genetica di HIV diversa dal sottotipo B (il più comune tra la popolazione autoctona). Inoltre, varianti di HIV con mutazioni di resistenza alla terapia sono state isolate anche in pazienti mai sottoposti a terapia antiretrovirale a causa della trasmissione diretta di forme resistenti. Ancora, oltre il 92% di essi aveva almeno un marker di infezione da HBV e/o HCV in atto o pregressa. Per quanto concerne i detenuti con HCV, i genotipi identificati sono stati il 1a e 3a (40% ciascuno) ed il 4d (14%). Nel 2018 abbiamo iniziato a replicare questo studio coinvolgendo centri clinici nelle città di Milano, Brescia, Viterbo, Sassari e Civitavecchia. Al momento abbiamo raccolto campioni biologici di plasma e cellule da 48 detenuti volontari. I dati preliminari di tipizzazione su 9 pazienti infettati indicano la presenza di 8 detenuti infettati da ceppi del sottotipo B e 1 detenuto infettato con un ceppo della forma ricombinante CRF02\_AG.
- Studi sulla popolazione degli immigrati residenti. Negli anni precedenti abbiamo attivato un network di numerosi centri clinici su tutto il territorio nazionale con lo scopo di valutare le caratteristiche comportamentali, cliniche, immunologiche, virologiche e molecolari dell'infezione da HIV e delle co-morbilità da HBV e HCV ad essa associate nelle comunità di immigrati residenti in Italia. Alla fine del 2018 avevamo raccolto campioni di plasma da 557 immigrati HIV-positivi in un periodo che andava dal

2008 al 2017. Erano disponibili anche informazioni demografiche, cliniche, virologiche e comportamentali.

- I dati ottenuti nel 2018 mostrano un'elevata eterogeneità del virus HIV-1 circolante nella popolazione degli immigranti, evidenziata dalla presenza di numerosi sottotipi diversi dal sottotipo B, CRF (in particolare la forma ricombinante CRF02\_AG) e forme ricombinanti complesse, costituite da tre o più sottotipi. Queste forme sono assenti, o presenti a bassa frequenza, quando si considera la popolazione italiana autoctona. È stata anche riscontrata la presenza di varianti portatrici di mutazioni che conferiscono resistenza ai farmaci antiretrovirali con una frequenza (intorno al 5-15%) in linea con quanto riportato in letteratura in diverse popolazioni di individui infettati da HIV.
- Il completamento di questi studi nel 2019 fornirà un quadro più completo dell'infezione da HIV nelle popolazioni dei detenuti e degli immigrati residenti, inclusa l'eterogeneità genetica delle forme di HIV e dei virus HBV e HCV che sono associati all'infezione da HIV. Tuttavia non sarà possibile rilevare le dinamiche di diffusione di queste forme per la mancanza di un sistema di sorveglianza che permetta l'analisi continua, negli anni, delle variazioni di frequenza delle differenti forme circolanti, fornendo dati essenziali per l'attuazione di strategie di sanità pubblica volte a limitare la diffusione dell'infezione da HIV e delle infezioni ad essa associate.

## Ricerca scientifica

Per quanto riguarda la ricerca scientifica il Centro ha svolto le seguenti attività:

### *Unità Operativa Ricerca e Sviluppo.*

- Caratterizzazione dei serbatoi di latenza di HIV per lo sviluppo di terapie in grado di controllare la replicazione del virus senza l'impiego di farmaci antiretrovirali (terapie funzionali).
- La proteina Tat di HIV è in grado di legare l'Env di HIV e di mediare l'entrata del virus tramite i recettori integrinici  $\alpha\beta 3$ ,  $\alpha\beta 5$  e  $\alpha 5\beta 1$  (Monini, PLoS One 2012). Queste integrine sono espresse ad elevati livelli da cellule endoteliali attivate da citochine infiammatorie (EC-IC) e, una volta internalizzate, vengono reclutate in compartimenti intracellulari non degradativi; è pertanto concepibile che Tat determini l'homing di virus libero a siti di infiammazione promuovendo la disseminazione dell'infezione e il rifornimento dei serbatoi di virus latente. Abbiamo perciò investigato se la proteina Tat, in forma nativa e biologicamente attiva, promuovesse l'ingresso del virus e/o l'infezione in cellule EC-IC. I risultati ottenuti hanno confermato che le EC-IC internalizzano il Tat extracellulare con modalità che dipendono dal loro stato di attivazione e dalla dose di Tat utilizzata, con una cinetica temporale di entrata di Tat molto breve e mediata dalle integrine. Inoltre, il Tat extracellulare rende le EC-IC permissive all'infezione produttiva da HIV ed incrementa la suscettibilità di linfomonociti all'infezione da virus R5 e X4 tropici. Utilizzando un modello di infezione "assistita" da Tat extracellulare adeso che mima il Tat extracellulare legato alle membrane cellulari ed alla matrice extracellulare (Nappi, J Gene Med 2009), abbiamo dimostrato che il Tat adeso lega i virioni, incrementandone l'infettività. Verranno pertanto implementati sistemi in vitro di co-cultura di EC con cellule mononucleate del sangue periferico, linfociti T CD4+, DC e monociti/macrofagi per chiarire il contributo delle EC alla propagazione dell'infezione ed al mantenimento dei serbatoi di latenza del virus. Infine, verrà valutato se gli anticorpi anti-Tat, da soli o in associazione con anticorpi diretti contro molecole note legare i virioni (anti-CD4, anti-integrine, anti-CCR5 ed anti-CXCR4), siano in grado di bloccare la propagazione dell'infezione ed accelerare il decay dei serbatoi virali.
- Studio delle proprietà anti-angiogeniche e anti-tumorali degli inibitori delle proteasi di HIV (HIV-PI) per lo sviluppo di terapie contro il carcinoma della cervice uterina ed il papilloma virus umano. Gli HIV-PI utilizzati nella cART sono in grado, indipendentemente dai loro effetti antivirali, di inibire l'angiogenesi e l'invasione tumorale in diversi modelli tumorali, incluso il sarcoma di Kaposi classico (Sgadari, Nature Med 2002, Lancet Oncol 2004; Monini, AIDS 2009; Toschi, Int J Cancer 2009), suggerendo il loro possibile utilizzo in pazienti neoplastici infettati o non con HIV (drug repositioning). Nel corso del 2018 sono continuati gli studi preclinici volti a valutare l'efficacia e il meccanismo di azione degli HIV-PI nella prevenzione o progressione del carcinoma intraepiteliale (CIN) o invasivo



(CC) della cervice uterina in modelli in vitro e utilizzando topi transgenici per le oncoproteine E6/E7 di HPV che sviluppano spontaneamente lesioni CIN/CC dopo esposizione ad estrogeni.

*Gruppo di lavoro “Sviluppo clinico e registrazione per l’uso nell’uomo”.*

Il vaccino Tat è stato valutato da solo o in associazione a Env in studi clinici preventivi di fase 1, ed in studi terapeutici di fase 1 e 2 condotti in Italia e Sudafrica in persone con HIV in terapia antiretrovirale, risultando sicuro ed immunogenico (Ensoli B, AIDS 2008, Vaccine 2009, PLoS ONE 2010, Retrovirology 2015 e 2016; Longo, Vaccine 2009; Bellino, RRCT 2009). Inoltre il vaccino è stato capace di intensificare gli effetti della cART, promuovendo l’aumento delle cellule T CD4+, l’omeostasi del sistema immune e riducendo l’immunoattivazione e i serbatoi virali (Ensoli F, Retrovirology 2015). Nel corso del 2018 sono state svolte le seguenti attività:

- Studi clinici vaccinali contro l’HIV/AIDS. È stata conclusa l’analisi dei dati relativi al monitoraggio esteso fino ad 8 anni dei pazienti immunizzati con il vaccino Tat terapeutico in Italia (ISS T-002 e ISS T-002 EF-UP). Questi dati indicano che il vaccino terapeutico Tat, utilizzato in associazione con la terapia antiretrovirale è sicuro, migliora la funzione immunitaria, aumenta le cellule T CD4+ e aumenta fortemente la cinetica di decay del DNA provirale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti serbatoi virali che non sono attaccabili dalla sola terapia, e aprendo nuove prospettive per una cura funzionale.
- Studi clinici osservazionali. Sono proseguite le analisi dello studio osservazionale longitudinale condotto in 8 centri clinici italiani (ISS OBS T-002) in pazienti in terapia ART; i dati evidenziano che la presenza di anticorpi anti-Tat è associata ad una minore frequenza ed intensità di episodi di viremia intermittente (blips) ed al recupero più efficace delle cellule T CD4+ T, in particolare nei soggetti con titoli anticorpali alti e persistenti. È stato inoltre avviato un nuovo studio osservazionale longitudinale monocentrico (ISS OBS T-005) per valutare degli effetti delle risposte immuni alla proteina anti-Tat naturali o indotte da vaccinazione sulla persistenza dei serbatoi di virus latente in corso di terapia antiretrovirale.

*Gruppo di Lavoro: Sorveglianza e patogenesi delle varianti di HIV e delle co-infezioni associate.*

Caratterizzazione di sottotipi di HIV-1 in pazienti del Sud Sudan. È stato avviato uno studio per la caratterizzazione delle forme genetiche di HIV in Sudan. L’analisi dei primi 10 individui studiati ha identificato HIV di sottotipo C (n = 4), sottotipo D (n = 4) e forme ricombinanti (n = 2) intervallati nell’albero filogenetico con quelli provenienti da altri paesi africani, suggerendo la comparsa di varianti dovute ad attivi movimenti delle popolazioni attraverso i confini del Sudan durante la guerra civile.

### **Terza Missione**

- Supporto all’ISS nella preparazione di documenti tecnici inerenti HIV/AIDS. Ai sensi dell’art. 8, comma 3, della legge 135/90, il Ministero della Salute predispone annualmente una relazione da trasmettere alla Camera dei Deputati e al Senato della Repubblica relativa alle attività svolte nel settore dell’infezione da HIV e dell’AIDS. Il Centro Nazionale per la Ricerca su HIV/AIDS coordina la stesura di questa relazione che, per l’anno 2018, è stata regolarmente inviata alla Presidenza per trasmissione al Ministero della Salute.
- Attività ispettiva per il Sistema di Gestione della Qualità e controllo delle Buone Pratiche Laboratorio e valutazione tecnica dei presidi diagnostici. Il Centro supporta il Sistema di Gestione della Qualità implementato dall’Organismo Notificato 0373 (ISS) con personale con qualifica di Ispettore, Esperto Tecnico ed Esperto di Prodotto. Durante il 2018 sono state effettuate le seguenti visite ispettive: Progefarm srl (Novara, 11-12/01/2018); Farmigea, (Pisa, 11/05/2018); Tipromed srl (Reggio Emilia, 20-21/06/2018); Ofi spa (Bergamo, 29-30/08/2018); Professional Dietetics spa e Francia Farmaceutici srl (Milano, 22-23/10/2018); Ubgen srl (Padova, 27-28/12/2018).
- Divulgazione scientifica. Nel 2018, il Centro ha pubblicato i seguenti studi su riviste scientifiche peer-reviewed internazionali:
  - Frasca L, Palazzo R, Chimenti MS, Alivernini S, Botti E, Giunta A, Bianchi L, Auteri SE, Spadaro F, Falchi M, et al. Anti-LL37 antibodies are present in psoriatic arthritis (PsA) patients: new biomarkers in PsA. *Front Immunol* 2018;9:1936

- Cafaro A, Sgadari C, Picconi O, Tripiciano A, Moretti S, Francavilla V, Pavone Cossut MR, Buttò S, Cozzone G, Ensoli F, Monini P, Ensoli B. cART intensification by the HIV-1 Tat B clade vaccine: progress to phase III efficacy studies. *Expert rev vaccines* 2018;17(2):115-126
- Zanetti C, Gallina A, Fabbri A, Parisi S, Palermo A, Fecchi K, Boussadia Z, Carollo M, Falchi M, et al. Cell propagation of cholera toxin CTA ADP-ribosylating factor by exosome mediated transfer. *Int J Mol Sci* 2018;19(5):E1521
- Sette G, Salvati V, Giordani I, Pillozzi E, Quacquarelli D, Duranti E, De Nicola F, Pallocca M, Fanciulli M, Falchi M et al. Conditionally reprogrammed cells (CRC) methodology does not allow the in vitro expansions of patient-derived primary and metastatic lung cancer cells. *Int J Canc* 2018;143(1):88-99
- Messina V, Valtieri M, Rubio M, Falchi M, et al. Gametocytes of the malaria parasite *Plasmodium falciparum* interact with and stimulate bone marrow mesenchymal cells to secrete angiogenic factors. *Front Cell Infect Microbiol* 2018;8:50
- Capone A, Lo Presti A, Sernicola L, Farcomeni S, Ferrantelli F, Maggiorella MT, Mee ET, Rose NJ, Cella E, Ciccozzi M, Ensoli B, Borsetti A. Genetic diversity in the env V1-V2 region of proviral quasispecies from long-term controller MHC-typed cynomolgus macaques infected with SHIVSF162P4cy. *J Gen Virol* 2018;Epub 2018 Oct 12:<https://dx.doi.org/10.1099/jgv.0.001159>
- Barillari G, Monini P, Sgadari C, Ensoli B. The impact of Human Papilloma Virus, Matrix Metallo-Proteinases and HIV protease inhibitors on the onset and progression of uterine cervix epithelial tumors: a review of preclinical and clinical studies. *Int J Mol Sci* 2018;19(5):E1418.
- Il CENTRO ha inoltre partecipato al “1st Korea-Italy Joint Symposium HIV/AIDS: HIV pathogenesis and novel vaccine strategies” nel quadro della cooperazione bilaterale Italy-South Korea.
- Progetti di ricerca finanziati. Nel 2018 si è concluso il progetto di Ricerca Finalizzata “Structure and biology of the Tat/Env complex and role of anti-Tat/Env antibodies in HIV infection: implication for HIV/AIDS preventative vaccine development” (RF-2011-02348970) ed è stato approvato e finanziato con decorrenza 12 ottobre il progetto di Ricerca Finalizzata “Effect of HIV-1 Tat in the establishment and maintenance of the virus reservoirs” (RF-2016-02364744). È inoltre proseguito il progetto “Studio multicentrico delle caratteristiche epidemiologico-molecolari dei virus epatitici HBV e HCV nella popolazione carceraria HIV-positiva, ad alto rischio di infezione da HBV e HCV, finanziato dal Gilead Fellowship Program 2016.
- Progetti di ricerca non finanziati. Drug repositioning: use of HIV protease inhibitor for the therapy of cervical cancer in HIV seronegative or positive women (RF-2018-12365143); Effects of Direct-acting agents (DAA) anti- HCV therapy on HIV virological and immunological outcome in ART-suppressed HIV/HCV co-infected patients and impact of gender (RF-2018-12366256); Implementation of the National Plan of interventions against HIV/AIDS to control spreading of HIV, HBV and HCV infections in the community of inmates in Italy (RF-2018-12367465); Development of novel vaccines against Herpes simplex virus type 1 and 2 (RF-2018-12366614).
- Studi clinici. Preparazione della documentazione ed approvazione etica e regolatoria dello studio osservazionale longitudinale “Studio osservazionale per la valutazione del ruolo della proteina Tat di HIV-1 e della risposta immunitaria anti-Tat nelle dinamiche dei serbatoi di latenza di HIV nel sangue periferico “ (ISS OBS T-005), in collaborazione con UOSD Dermatologia MST, Ambientale Tropicale e Immigrazione, Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) - S. Gallicano, IRCCS, Roma.
- Public Engagement. Il CENTRO ha contribuito alle seguenti pubblicazioni divulgative ed eventi pubblici:
  - Ensoli B. SSN e pandemia da HIV/AIDS: il contributo dell’ISS. In: Ricciardi W, Alleva E, De Castro P, Giuliano F, Salinetti S, ed. 1978-2018: quaranta anni di scienza e sanità pubblica. La voce dell’ISS Roma: ISS; 2018. p.193-201
  - Notte Europea dei Ricercatori, ISS – 28 settembre 2018. Poster: HIV e la Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS): la sua storia e come combattere la malattia; interazione con il pubblico: C Sgadari, P Monini, A Cafaro, S Buttò.

# Centro nazionale salute globale

## Ricerca istituzionale

Diverse attività del Centro per la Salute Globale hanno una importante valenza istituzionale, in particolare quelle delle macro-aree di Sanità Pubblica.

Si fa riferimento al lavoro dei gruppi e alle collaborazioni con le Istituzioni Internazionali (WHO, UNITAID, UNAIDS, WORLD BANK, Commissione Europea) riguardanti la stesura di linee guida, il supporto a programmi nazionali di sviluppo sanitario, in particolare nei Paesi a basso e medio reddito (*Technical Assistance*), il supporto a organi governativi e non governativi, università, società civile e comunità (*Training and capacity building*) portate avanti dalla Direzione del Centro.

## Ricerca scientifica

Il Centro ha portato avanti le sue attività di ricerca nel 2018 attraverso 16 gruppi di lavoro che gestiscono oltre 40 progetti. Va segnalato che il Centro partecipa a 5 progetti europei nell'ambito di Horizon 2020 (*DG Research e DG Santé*).

- Progetti di ricerca operativa in Africa: Intervento per il miglioramento della retention in cure delle persone con infezione da HIV in Tigray, Ethiopia: coinvolgimento delle associazioni dei pazienti verso la decentralizzazione delle cure. Progetto finanziato dall'Agenzia Italiana per la Cooperazione allo Sviluppo.
- Coordinamento del Progetto Europeo *Joint Action on Health Equity in Europe* – (Progetto finanziato dalla Commissione Europea, DG SANTE): monitoraggio e intervento sulle disuguaglianze di salute in 26 Paesi europei.
- Progetto Nazionale sull'equità nella salute – Equità nei Piani di Prevenzione Regionali in Italia (Progetto finanziato dal Ministero della Salute)
- Progetto europeo ADITEC (FP7): messa a punto IDLV multicomponenti in grado di veicolare sia l'antigene di superficie Emoagglutinina HA che la nucleoproteina NP del virus dell'Influenza. I vettori sono stati testati in modelli murini con successo. Attività di ricerca per lo sviluppo di vettori virali basati su lentivirus non replicanti integrasi difettivi (IDLV) per la veicolazione di prodotti vaccinali o terapeutici contro il virus HIV-1 ed il virus dell'influenza.
- Progetto europeo EAVI2020 (H2020): messa a punto IDLV in grado di veicolare nuove e innovative formulazioni vaccinali basate sullo sviluppo razionale degli antigeni di HIV-1. Tra queste l'antigene HIVACAT T-cell Immunogen (HTI), una sequenza di 529 aminoacidi contenente 16 regioni all'interno dei geni Gag, Pol, Vif e Nef relativamente conservate e identificate come target delle cellule T in pazienti con bassa carica virale. I vettori sono stati testati in modelli murini con successo.
- Progetto di ricerca finalizzata PE-2011-02347035: messa a punto IDLV in grado di veicolare antigeni di superficie Envelope (Env) di HIV-1 sia secreti che legati alla membrana del vettore lentivirale. Questi ultimi per verificare se la veicolazione di Env legati alla membrana porti ad un miglioramento della risposta umorale, in particolare migliorando la produzione di anticorpi neutralizzanti ceppi infettivi di HIV-1. I vettori sono stati testati in modelli murini e di primate non umano con successo.
- Progetto MediLabSecure 1 fase (2014-2018) *“Preventing vector borne diseases around the Mediterranean and Black Sea regions by creating new networks” - Service Contract for the EU DG DEVCO through the Instrument for Stability IFS/2013/330 961.*
- ISS Leadership del WP4-Public Health *“Promoting the intersectorial collaboration and integrated surveillance enhancing One Health Surveillance of arbovirus infections by investigating and improving, where possible, the standard methods of surveillance toward integrated surveillance, integrated risk assessment and early case detection”*
- Supporto alla stesura del proposal del Progetto MediLabSecure 2 (2019-2021) – *“Preventing biological risks increased by environmental and climate change in the Mediterranean, Black Sea and Sahel regions by strengthening institutional capacities in the context of One Health”*. Approvato con Service

- *Contract for the European Union External Actions through the Instrument Contributing to Stability and Peace N° 2018/402-247*
- Collaborazione con ONG per progetti in paesi in via di sviluppo: Avvio collaborazione sul Progetto CUAMM-ISS Stop TB e TB/HIV in Angola “Migliorare l’Accesso alle cure per la TB e HIV potenziando la qualità diagnostica e la gestione dei pazienti nella Provincia di Luanda” (finanziamento AICS, avvio giugno 2018)
- Preparazione e sottomissione al bando AICS Dicembre 2018 della proposta di Progetto CISP-ISS “*Safe Communities for safe Children and Adolescents: protezione e assistenza per bambini e adolescenti nelle comunità di Kakamega e Nakuru*” Kenya
- Salute dei Migranti: Progetto TRAIN4M&H “*Provision of training for first-line health professional, social workers and law enforcement officers working at local level with migrants and refugees on migrants and refugee’s health*”, service contract con EU DG SANCO
- Progetto VENICE (*Monitoring Vaccination Programmes in the European Union and EEA/EFTA countries: Sharing Information to Improve Performance*): Leader del WP “*Vaccine policy recommendations for migrants, asylum seekers and refugees in EU/EEA*”. Realizzazione della “*Survey on current national immunization policies and practices targeting refugees, asylum seekers and irregular migrants in EU/EEA countries*”
- Referee esterno per le Linee Guida Salute dei Migranti “il controllo della tubercolosi tra gli immigrati in Italia”
- Membro del panel per le “*ECDC public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA*”
- Esperto per il DGR 590 2018 della Regione Lazio su “Indicazioni e procedure per l’accoglienza e la tutela sanitaria dei richiedenti protezione Internazionale”
- Progetto “Differenze di copertura e tempistica delle vaccinazioni della prima infanzia tra bambini italiani e stranieri residenti in Italia: uno studio multicentrico retrospettivo”
- Collaborazione con la Società italiana Medicina delle Migrazioni (SIMM) e Collaborazione con la International Society of Travel Medicine (ISTM)
- Collaborazione con la Redazione di Epicentro per la sezione Migranti e Salute
- Referente del Portale della Conoscenza-ISSalute per il tema Migranti
- Studio della correlazione esistente tra la presenza di tossine batteriche, la predisposizione genetica e lo sviluppo del cancro del colon-retto (Ricerca Finalizzata PE-2011-02347510).
- Studio dei meccanismi di proliferazione cellulare e di tumorigenesi indotti dalla tossina CNF1 di *Escherichia coli*.
- Analisi degli effetti della tossina CNF1 su fibroblasti derivati da pazienti affetti da Sindrome di Rett (Progetto finanziato dalla Fondazione Jerome Lejeune).
- Caratterizzazione dei meccanismi molecolari e cellulari che regolano la risposta immunitaria ed il ruolo di loro possibili alterazioni nella patogenesi di malattie infettive, autoimmuni e infiammatorie.
- Studio del ruolo dell’asse CCL2/CCR2 e dei meccanismi molecolari che regolano l’espressione di fattori di restrizione cellulari nell’infezione da HIV-1.
- Valutazione di approcci terapeutici di blocco di CCL2/CCR2 nell’infezione da HIV-1.
- Studio del cross-talk tra CCL2/CCR2 e il sistema della Vitamina D e della sua potenziale rilevanza nella patogenesi dell’infezione da HIV.
- Studio del possibile ruolo della vitamin D binding protein come biomarcatore nella sclerosi multipla
- Manipolazione farmacologica del potenziale immunostimolatorio delle cellule dendritiche attraverso l’inibizione del fattore trascrizionale STAT3.
- Progetto “CCL2/CCR2 blocking: molecular insight into a potential therapeutic strategy against HIV replication” Ministero della Salute-Bando Ricerca Finalizzata 2011-2012
- Studio dell’asse CCL2/CCR2 nell’infiammazione e nell’immunopatogenesi (infezione da HIV-1) e sviluppo di nuovi approcci terapeutici basati sul blocco di quest’asse e del corecettore CCR5.
- Vitamina D e l’interferone nelle patologie autoimmunitarie e auto infiammatorie: nuovi biomarcatori e/o bersagli terapeutici.
- Sviluppo di una strategia innovativa per indurre e/o potenziare l’immunità antigene-specifica mediata dai linfociti T citotossici (CTL). Questa tecnologia, per cui è stato depositato un brevetto la cui titolarità appartiene a ISS, è stata dimostrata essere efficace contro diversi tipi di tumore. Essa si basa

- essenzialmente sull'inoculo di semplici molecole di DNA la cui espressione nelle cellule muscolari porta alla formazione di nanovesicole (definite esosomi) ingegnerizzate con l'antigene di interesse in grado di indurre una potente risposta immunitaria CTL antigene-specifica.
- Sviluppo di una tecnologia che si prefigge di rendere le cellule tumorali del paziente capaci di indurre una risposta immunitaria contro loro stesse, attraverso la esposizione degli epitopi dei neo-antigeni tumorali in Classe I accoppiata con la co-stimolazione CD80/CD86. Anche per questa tecnologia è stato depositato un brevetto in collaborazione con BioVelocità, una azienda chesi dedica alla “accelerazione” di progetti in stadio precoce, innovativi e dotati di alto potenziale per trasformarli in società di successo.
  - Studi sperimentali nell'ambito del progetto finanziato da AFM-Telethon, riguardante il CNF1 come possibile terapia per le malattie mitocondriali. In questo contesto è stata pubblicato un primo pilot study in collaborazione con l'Università Cattolica e quella di Bari (Fabbri et al., IJMS 2018).
  - Studi sperimentali nell'ambito del progetto finanziato da AFSR focalizzato sul CNF1 come possibile terapia per la Sindrome di Rett, in collaborazione con l'Università di Napoli Federico II.
  - Studi su nuove terapie anti-malariche che hanno portato alla pubblicazione di un lavoro sperimentale sull'uso del CNF1 come possibile terapia per la malaria cerebrale (Messina et al., PLOS ONE 2019) e al deposito di un brevetto (WO2018/015940)
  - Sviluppo del brevetto sulla neuroinfiammazione (WO2013/107910) con studi sperimentali su un modello di retinopatia da ipertensione.
  - Creazione di un network e progettazione di studi sperimentali di tipo traslazionale riguardanti l'eziopatogenesi di una forma di diabete di tipo 2. In particolare, il topic di questi studi è la valutazione dell'ipercortisolemia come un fattore di rischio sottostimato per le complicanze da diabete.
  - Studi sperimentali di tipo traslazionale riguardanti il rapporto della proteina Tau con le diverse isoforme dell'apolipoproteina E nel morbo di Alzheimer, in collaborazione con l'IRCCS S. Lucia di Roma, il Policlinico Universitario di Tor Vergata e l'Università di Bologna.
  - Collaborazione con WHO: Commento al “WHO Benchmark for Practice in Tuina (Draft)”
  - Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza (attivo dal 2001). Prosecuzione delle attività di sorveglianza (circa 150 nuovi casi per il 2018 su tutto il territorio nazionale), partecipazione a convegni, pubblicazioni scientifiche.
  - Collaborazione con EPPICC (*European Pregnancy and Pediatric HIV Cohort collaboration*) per valutazione della sicurezza d'uso di dolutegravir in gravidanza. Partecipazione a studio internazionale europeo multicorte per la valutazione della sicurezza materna e neonatale del dolutegravir in gravidanza con contributo di circa 40 casi provenienti dalla sorveglianza nazionale.
  - Studio TB/HIV (*Impact of intensive tuberculosis case finding with molecular tests in HIV-infected patients in Mozambique*). Completato il follow up a due anni dello studio, pubblicate valutazioni farmaco-economiche sulla diagnosi di tubercolosi mediante approccio diagnostico combinato basato su test multipli (LAM e doppio test Xpert). In corso analisi di sopravvivenza e sui determinanti di mortalità e perdita al follow up a due anni sulla popolazione studiata.
  - Beneficio clinico di vaccinazione antipneumococcica in pazienti con leucemia linfocitica cronica e potenziale immunosoppressione. Completata l'analisi della risposta vaccinale e la raccolta dati di follow up clinico post vaccinazione con Prevenar13 su pazienti con leucemia cronica linfoide. In corso l'analisi dell'efficacia a 18 mesi dalla vaccinazione.
  - Prevenzione della trasmissione materno-infantile dell'HIV in Malawi: analisi dell'aderenza materna ai programmi e salute infantile nel primo anno dal parto. Avviato lo studio, svolte visite in loco in ciascuno dei centri clinici partecipanti in Malawi, ad oggi arruolate circa 80 donne presso tre centri materno-fetali, la raccolta dati è in corso.
  - Caratterizzazione dell'anticorpo monoclonale umano scFvF7 specifico per il recettore inibitorio Lag-3, e del corrispondente formato IgG1-like (scFvF7)<sub>2</sub>-Fc, in termini di attività immunomodulante per potenziare le risposte di linfociti T. L'attività sperimentale è stata seguita dalla stesura di un paper, attualmente in fase di revisione da parte dell'editore, e di un brevetto attualmente in fase di elaborazione. Questa attività si colloca nel contesto più ampio di isolamento e caratterizzazione di anticorpi monoclonali diretti contro nuove molecole immunocheckpoints al fine di proporre lo sviluppo di strategie di combinazione per correggere il fenotipo disfunzionale di cellule immunitarie in patologie oncologiche e in malattie infettive croniche.

- Caratterizzazione molecolare e funzionale e *delivery* di anticorpi diretti contro la proteina VP35 di Ebola virus allo scopo di interferire con la sua attività intracellulare di inibizione della produzione di IFN $\beta$  da parte della cellula infetta. L'attività sperimentale è stata seguita dalla stesura di un paper attualmente in fase di revisione da parte dell'editore.
- Caratterizzazione funzionale dell'immunocitochina costituita da scFvB1 anti-CD56 coniugato con IL-15 su PBMC di donatori sani al fine di valutare la capacità di questo costrutto di stimolare le cellule NK e aumentare la proliferazione, la citotossicità e la capacità di produrre citochine e chemochine. I risultati derivanti da tale attività sperimentale sono attualmente in fase di analisi per la stesura di un paper.
- Valutazione del ruolo delle terapie antivirali e/o della vaccinazione nella riduzione della prevalenza dei virus epatitici HCV, HBV /HDV e degli esiti clinici importanti quali cirrosi ed epatocarcinoma ad essi correlati. Attraverso l'analisi dei profili di malattia cronica e degli andamenti negli anni dell'epatite acuta A-E, studio dei gruppi a rischio quali possibili popolazioni target di azioni di prevenzione per un beneficio pubblico generale sia in termini di riduzione della morbilità e mortalità sia in termini di riduzione della trasmissione. Formulazione e monitoraggio di strategie di prevenzione.
- Raccolta dei dati di follow up e terapia dei pazienti precedentemente arruolati nella grande coorte nazionale PITER. Le attività inerenti al progetto hanno riguardato analisi dei dati di terapia sempre in aggiornamento nella eCRF terapia, incrociando tali dati con la stadiazione della malattia del fegato e dati socio demografici dei pazienti arruolati presenti nella eCRF arruolamento e quello del follow up post terapia. E' stato effettuato un attento monitoraggio dei dati inseriti previa contatti telefonici diretti con tutti i responsabili di data entry e il gruppo di coordinamento PITER. Inoltre è stata ampliata la piattaforma informatica PITER con una eCRF riguardante aspetti particolari della terapia di HCV in pazienti con manifestazioni extraepatiche. In particolare è stata aggiunta una raccolta dettagliata dei dati di Follow up post terapiaspecifica per la sintomatologia clinica e dei dati di laboratorio per la crioglobulinemia mista sintomatica e per i linfomi in pazienti con infezione cronica da HCV arruolati in PITER.
- In collaborazione con *AIFA and Center for Disease Analysis* (CDA, COLORADO, USA), centro specializzato per stime di "burden" di infezione e di malattia HCV correlata a livello mondiale, sono stati realizzati 3 sottostudi all'interno della Piattaforma PITER:
  - Studio modellistico sull'infezione HCV in popolazione generale versus malattia HCV per stimare il sommerso versus pazienti linked to care e trattati ai fini di definire fasce di popolazione candidati a screening per raggiungere gli obiettivi di eliminazione del'HCV nel 2030 secondo i target OMS. Pubblicato in *Liver International* 2018
  - Valutazione del ritorno dell'investimento del SSN per i farmaci antivirali in una prospettiva di valutazione di costi diretti e di risparmi di eventi clinici importanti come progressione di malattia del fegato in cirrosi, cirrosi scompensata, cancro e necessità di trapianto post terapia antivirale, basandosi sui dati real life di pazienti trattati con i farmaci DAA in PITER per ogni anno dal 2015 al 2018. Pubblicato in *Pharmacoeconomics* 2018
  - Valutazione dei fattori predittivi per lo sviluppo di epatocarcinoma e di non miglioramento clinico post eradicazione HCV *Poster of Distinction. Annual Meeting American Association for the study of Liver Disease* (AASLD) San Francisco 2018. Manoscritto in fase di elaborazione definitiva.
- Valutazione dei dossier autorizzativi per la sperimentazione animale (art 31 comma 3 e 33 comma 2)
- Coordinamento di un gruppo di studio relativo alla valutazione dei rischi, controindicazioni e del potenziale biologico di sostanze naturali e delle pratiche di supporto alle terapie oncologiche convenzionali. In questo ambito, nel 2018 in collaborazione con ARTOI (associazione di ricerca per le terapie oncologiche integrate) e AIMAC (associazione italiana malati di cancro) è stata lanciata un'indagine esplorativa sulle scelte di terapie complementari da parte di pazienti oncologici. L'indagine, tuttora in corso, ha un duplice obiettivo: 1) pubblicazione dei risultati ottenuti; 2) realizzazione di un data base ad uso dei pazienti e operatori sanitari contenente schede monografiche sui principali fitoterapici e nutraceutici.
- Conclusione del Progetto afferente alla ricerca finalizzata R.F.2011 - "*Specialized-functionally connected membranes as caveolae and exosomes include molecular signature to decode melanoma progression mechanisms exploitable in clinical*".

- Nel corso di questo studio abbiamo elucidato i meccanismi biogenetici e di secrezione degli esosomi in cellule di melanoma attraverso l'uso originale di un metabolita lipidico fluorescente. Questo ha permesso di quantificare in citofluorimetria il numero di tali microvescicole, il loro isolamento specifico, il contenuto molecolare e principalmente la loro capacità di trasmissione da cellula a cellula per indagarne il potenziale tumorigenico.
- “Qualità ed Equità dell'assistenza in Sanità Pubblica” Studio OBSERVANT: aggiornato il Follow-Up dei pazienti a 5 anni dalla procedura cardiaca di impianto di valvola aortica (TAVI o AVR); pubblicati alcuni lavori scientifici sull'argomento
- Studio PRIORITY (Ricerca Finalizzata 2013): implementate analisi per la predizione a lungo termine (10 anni) di eventi avversi in una popolazione di pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato
- Studio OBSERVANT II (Ricerca Finalizzata 2015): conclusa la raccolta dati nuovo studio per la registrazione delle protesi TAVI di nuova generazione; prime analisi dati
- Programma Nazionale Esiti (PNE) (Accordo di collaborazione ISS-Agenas): Costituzione di Gruppo Interdipartimentale a supporto di PNE. Avviate attività di elaborazione e ridefinizione di indicatori di esito per PNE.
- *Finnvalve Registry* (Accordo di collaborazione Università Ohlu, Finlandia): Registro impianti di valvola aortica (TAVI o AVR) in ospedali Finlandesi; analisi dati e pubblicazione di articoli scientifici.
- Epidemiologia dell'epatite virale acuta Attività routinaria sulla sorveglianza SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta), con l'acquisizione schede epidemiologiche di casi di epatite acuta diagnosticati presso le Regioni/ASL aderenti alla sorveglianza (copertura attuale 82,2% della popolazione italiana).
- Diffusione dei risultati della sorveglianza attraverso 2 bollettini semestrali (marzo e novembre 2018). Implementazione di una piattaforma specifica per i casi di epatite E.
- Linee guida sulla tutela della salute e l'assistenza socio-sanitaria alle popolazioni migranti. Attività di diffusione ed implementazione della Linea Guida: “I controlli alla frontiera La frontiera dei controlli. Controlli sanitari all'arrivo e percorsi di tutela per i migranti ospiti nei centri di accoglienza” Linea Guida n° 1, giugno 2017.
- Finalizzazione e pubblicazione della Linea Guida “Il controllo della tubercolosi tra gli immigrati in Italia”
- Progetto di cooperazione internazionale per la lotta alla TB in Angola: il progetto, svolto dall'ISS in collaborazione con l'ONG Medici per l'Africa CUAMM, è finanziato dall'Agenzia Italiana per la Cooperazione allo Sviluppo (AICS). L'obiettivo è quello di supportare le autorità sanitarie angolane (in particolare il PNCT – Piano nazionale per il controllo della tubercolosi) nel migliorare la qualità dei servizi di diagnosi e gestione dei pazienti affetti da TB e co-infezione TB/HIV presso due unità sanitarie strategiche della Provincia di Luanda (l'Ospedale Sanatório e il Dispensario antitubercolare). Al team del Centro è stato richiesto di supportare la gestione integrata del paziente TB attraverso il rafforzamento del sistema di sorveglianza per la TB nei due Centri menzionati.
- Implementazione di una piattaforma clinica per la valutazione di vaccini terapeutici e strategie di cura dell'HIV. Progetto Europeo EHVA).
- Attività di *advocacy* attiva, nazionale e internazionale, su aspetti di Salute Globale, con particolare riguardo al Fondo Globale per la lotta a HIV, TB e Malaria.
- Coordinamento del Progetto Europeo TO REACH sui innovazioni nei Sistemi Sanitari.
- Collaborazione con organizzazioni / agenzie internazionali (ONU) per stesura linee guida, supporto a programmi nazionali di sviluppo sanitario, in particolare nei Paesi a basso e medio reddito (*Technical Assistance*), supporto a organi governativi e non governativi, università, società civile e comunità (*Training and capacity building*).
- Assistenza tecnica ad un intervento di cooperazione sanitaria nella *central dry zone del Myanmar*.

### Terza Missione

- Sezione Salute Migranti – Sito WEB Epicentro
- Contributo al Oxford Research Encyclopedia of Global Public Health

- Progetto PON Cittadinanza Globale (scuole)
- Partecipazione a convegni, trasmissioni televisive, tavoli di discussione ecc. su argomenti riguardanti la medicina integrata e le sostanze naturali.
- Networking Europeo per accrescere ulteriormente il peso della ricerca italiana sulle epatiti virali, in Europa e nel mondo
- Realizzazione di un portale per informare operatori e cittadini sui benefici i rischi derivanti dall'uso di fitoterapici e nutraceutici in combinazione con terapie oncologiche.
- Alternanza Scuola lavoro ASL: PS12 – modulo “Salute Globale: la salute è per tutti?”
- Progetto PON CITTADINANZA GLOBALE (Scuole).
- Formazione del personale operante presso le Associazioni dei pazienti in Africa. (2017- 2019)
- Diffusione ed implementazione Linee Guida per la salute dei migranti
- Esercizi mutisetoriali di risk assessment Organizzazione e svolgimento di esercizi mutisetoriali di risk assessment di arbovirosi nel contesto del Progetto MediLabSecure
- Corso ECM Residenziale (5 gg): Corso di base in Epidemiologia
- Corso ECM Residenziale (4 gg): La valutazione degli esiti nella pratica clinica corrente
- Corso residenziale (4 gg): Attività di formazione per valutatori della letteratura scientifica nell'ambito della redazione di linee guida e altri documenti evidence-based
- Formazione; temi: HIV e patologie correlate, farmacosorveglianza, metodologia della ricerca clinica
- Corso di Alta Formazione ECM dal titolo “Salute e malattia: le nuove frontiere della medicina”
- Gruppo di lavoro sulle Cure Palliative Pediatriche
- Organizzazione del Gruppo di Studio Terapie Integrate e Sostanze naturali (TISNa-ISS)
- Formazione e assistenza delle figure professionali che operano per la raccolta elettronica dei dati clinici. Formazione per aspetti legati all' *Health Technology Assessment* in Campo dei Farmaci Innovativi. Formazione in campo del *Modelling* per Valutazioni di *Disease Burden* e di costo Efficacia.
- Alternanza scuola-lavoro: attività di formazione diretta all'orientamento degli studenti della scuola superiore finalizzata ad offrire agli studenti occasioni formative di alto e qualificato profilo.
- Alternanza Scuola lavoro (ASL): PS12 – modulo “Salute Globale: la salute è per tutti?”
- Esperto per le Linee Guida Europee contributo alla finalizzazione delle ECDC Guidance on Prevention and Assessment of Communicable Diseases Among Newly Arrived Migrants to the EU/EEA
- Collaborazione con ONG italiane
- Mantenimento del Brevetto: WO2011/101881 - Uso di tossine che attivano le Rho GTPasi per il trattamento e/o la prevenzione della sintomatologia associata alla sindrome di Rett, una patologia rara del neurosviluppo
- Mantenimento del Brevetto: WO 2013107910 Uso del fattore citotossico necrotizzante 1 (CNF1) per il trattamento delle condizioni patologiche associate all'astrogliosi e/o alla neuroinfiammazione.
- Mantenimento del Brevetto: PCT/IB2017/095001 - Uso del fattore citotossico necrotizzante 1 (CNF1) come prevenzione e/o trattamento della malaria cerebrale
- Attività ispettive nell'ambito dei controlli antidoping
- Collaborazione in qualità di esperti esterni alle attività della Commissione per l'Ammissibilità alla Sperimentazione Clinica di Fase I (Comma C)
- Collaborazione come esperto con l'Organizzazione Mondiale della Sanità. È in corso la stesura di due documenti:
  - 1) WHO *Benchmark for Practice in Acupuncture*
  - 2) WHO *technical document on clinical research in traditional and complementary medicine*
- Gruppo di coordinamento e monitoraggio del Piano Nazionale per la Prevenzione delle Epatiti Virali da virus B e C (PNEV)
- Coordinamento Tecnico Scientifico (CTS) relativo ai paragrafi 4 (Volumi ed esiti), 5 (Standard generali di qualità), 8 (Reti ospedaliere) e 10.1 (Ospedale di comunità) del DM 2 aprile 2015, n. 70
- Comitato Nazionale PNE (Programma Nazionale Esiti)
- Accordo di Collaborazione scientifica Inter-istituzionale ISS-GICR (Gruppo Italiano di Cardiologia Preventiva e Riabilitativa): Rafforzare le attività di sorveglianza e controllo post-acuto della malattia coronarica. Anni 2012-2018. Fasc. U6D



- Gruppo di coordinamento e monitoraggio del Piano Nazionale per la Prevenzione delle Epatiti Virali da virus B e C (PNEV)
- ECDC National Focal Point for HIV/AIDS, STI and Hepatitis B/C (HASH programme)
- Partecipazione al Board dei Friends of the Global Fund.

# Centro nazionale sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione consumatore

## Ricerca istituzionale

Di seguito le attività svolte nell'ambito istituzionale dal Centro nazionale sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione consumatore.

### *Valutazione del rischio e supporto all'autorità competente nazionale e all'echa in materia di reach- clp*

Nel 2018 il Centro ha continuato la sua attività di coordinamento nazionale per la valutazione delle sostanze e dei dossier di registrazione nell'ambito del Regolamento REAC). Ha coordinato la valutazione tecnico-scientifica delle *Draft Decision* dell'ECHA, la predisposizione di dossier per l'identificazione di sostanze estremamente preoccupanti (SVHC) e il coordinamento nazionale della valutazione nell'ambito del Piano europeo CoRAP. Sono stati valutati n. 10 progetti di decisione ECHA (*Compliance Check e Testing Proposal*); elaborati di 1 documento conclusivo e di 1 follow-up con richiesta di classificazione. È stata proposta la restrizione per la DMF. Il Centro ha partecipato ai lavori per la presentazione del Dossier di restrizione delle sostanze contenute negli inchiostri per tatuaggi e nel PMU (trucco permanente) all'ECHA.

### *Alta consulenza-pareri, controlli, valutazioni dei rischi e ai fini autorizzativi per autorità ed altre organizzazioni nazionali*

- Sostanze, prodotti ed articoli: in ambito REACH/CLP e Regolamento Cosmetici, sono stati formulati n. 98 pareri e attivato un piano di monitoraggio per la ricerca di SVHC in articoli destinati ai bambini.
- Biocidi, PMC e Fitosanitari: il Centro ha valutato n. 95 dossier di prodotti biocidi e n. 2 principi attivi ai fini autorizzativi; presentato o revisionato n. 26 documenti; sono stati inoltre espressi n.255 pareri per l'autorizzazione di presidi medico chirurgici (servizi a terzi). È stata redatta la classificazione ed etichettatura n. 65 fitosanitari e valutata la classificazione di altri n.321. Sono state proposte n. 4 sostanze nel Registro delle Intenzioni ECHA.

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

Il Centro ha coordinato la rete dei laboratori nazionali e supportato le Regioni/PA e il Ministero della Salute ai fini dell'emanazione del Piano nazionale di controllo dei prodotti chimici e articoli. Nel corso del 2018, le attività tecnico-scientifiche a supporto della Rete dei laboratori hanno previsto:

- 1) identificazione delle sostanze di interesse per la programmazione dei controlli a livello nazionale definiti nel "Piano nazionale delle attività di controllo per l'attuazione dei Regolamenti REACH e CLP";
- 2) raccolta dei metodi di prova, potenzialmente applicabili al controllo delle sostanze selezionate nei prodotti/materiali/matrici che ricadono nel campo di applicazione dei regolamenti REACH e CLP, in collaborazione con i referenti dei Laboratori della rete;
- 3) selezione e raccomandazione dei metodi di prova, in funzione della loro disponibilità (metodi di riferimento di cui all'allegato XVII del Regolamento REACH, metodi normati, metodi pubblicati da organizzazioni tecniche, metodi sviluppati o adottati sulla base delle conoscenze scientifiche purché validati in conformità a protocolli scientifici riconosciuti a livello internazionale), per i controlli sui prodotti contenenti le sostanze considerate prioritarie;
- 4) elaborazione della Proposta nell'ambito del "Piano Nazionale delle attività di controllo sull'applicazione dei Regolamenti REACH e CLP - Anno 2019", predisposta con il Gruppo Tecnico Interregionale (GTI) REACH, d'intesa con l'Autorità Competente Nazionale REACH - CLP. In qualità di Laboratorio Nazionale di Riferimento, oltre a fornire supporto alle Autorità Regionali in tematica di raccolta metodi analitici e programmazione dei controlli, ha sviluppato e validato n. 20 metodi di prova. È stato elaborato il documento "Rapporto di Prova e Certificato di analisi" in merito alle responsabilità

e alle modalità da adottare per la presentazione e l'interpretazione dei risultati delle attività di prova svolte nell'ambito dei Piani Nazionali di Controllo in materia di prodotti chimici.

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

È proseguita l'attività in relazione ai compiti attribuiti per implementare la rete dei CAV e la collaborazione con il Ministero della Salute e le Regioni per il monitoraggio ed il controllo delle esposizioni a prodotti pericolosi. Il progetto pilota nella fase iniziale ha coinvolto n. 5 dei CAV di tre Regioni e ha portato alla raccolta dei dati sulle consulenze effettuate dai CAV per il 2016. È stato elaborato il rapporto tecnico in collaborazione con il Ministero della Salute ed i Centri antiveneni (CAV) accreditati secondo l'accordo Stato Regioni del 2008, per il monitoraggio ed il controllo delle esposizioni a prodotti pericolosi. Lo studio ha evidenziato complessivamente concordanza nella percentuale di intossicati a prodotti domestici che si aggira tra il 34% e il 48%. Questo dato potrebbe confermare la scarsa capacità da parte dei consumatori a comprendere le etichette di pericolo presenti sui prodotti in commercio, contenenti sostanze e miscele pericolose e la scarsa consapevolezza della loro importanza ai fini della tutela della salute e della sicurezza. Tale osservazione è confermata dallo studio effettuato dalla Commissione Europea, sui consumatori di 28 paesi dell'UE. Nel 2018 inoltre è stata creata in collaborazione con i CAV una Scheda di Segnalazione on-line per potenziali eventi sentinella per le segnalazioni al fine di alimentare la Banca dati implementata dal Centro.

#### *Normative e linee guida*

Sono state formulate n.2 linee guida:

- 1) "Documento Tecnico - Rapporto di Prova e Certificato di analisi";
- 2) "Prescrizioni in materia di sicurezza delle pratiche di tatuaggio, trucco permanente e altre pratiche di decorazioni corporee" in collaborazione con il Ministero Salute, le ASL territoriali e le Regioni.

#### *Partecipazione a comitati a livello nazionale, europeo ed internazionale*

Al fine di supportare l'Autorità Nazionale Competente REACH e l'ECHA, il Centro ha partecipato ai lavori di n. 80 comit

### **Ricerca scientifica**

Nell'ambito dell'Accordo di collaborazione tra il Ministero della Salute e l'ISS, si sono concluse le attività di ricerca inerenti il progetto: "Sviluppo e validazione di metodi analitici per la determinazione di sostanze pericolose negli inchiostri per tatuaggi e trucco permanente". Il progetto ha previsto la collaborazione dell'ISS all'ECHA per la predisposizione di un fascicolo di cui all'Allegato XV per la proposta di restrizione all'uso di sostanze negli inchiostri per tatuaggi e PMU. In una fase iniziale è stata effettuata l'individuazione di criteri per la selezione delle sostanze e la selezione delle stesse, tenendo presente le sostanze sottoposte a restrizione dal Regolamento dei Prodotti Cosmetici (CE) n° 1223/2009, le sostanze con una classificazione armonizzata con classi di pericolo Cancerogeno, Mutageno e Tossico per la Riproduzione - CMR Cat 1A, 1B, o 2, e Sensibilizzazione Cutanea, le sostanze incluse nella Risoluzione del Consiglio di Europa relativa ai requisiti e ai criteri per la sicurezza dei tatuaggi e PMU e altre sostanze presenti nella lista del JRC (Joint Research Center) determinate negli inchiostri immessi sul mercato, durante le attività di sorveglianza sanitaria. In merito all'applicabilità della proposta di restrizione è stata effettuata una valutazione delle prestazioni e dell'applicabilità dei metodi analitici esistenti per la determinazione quantitativa di ammine aromatiche e metalli pesanti negli inchiostri, con particolare riferimento alla lista di metodi contenuta nel rapporto conclusivo dello studio condotto dal JRC. Nel corso di questa attività è stata avviata una collaborazione con gli esperti della Regione Piemonte e dalla Provincia di Bolzano per il supporto all'attività di valutazione dei metodi analitici a garanzia dell'applicabilità della proposta di restrizione.

Per quanto concerne l'attività di valutazione dei dati esistenti sui pericoli e rischi delle sostanze oggetto di attenzione, è stata effettuata una valutazione dei dati tramite consultazione di banche dati elettroniche di una sostanza estremamente preoccupante (metanolo) classificata come STOT SE, per la quale si è concordato su un approccio quantitativo per il risk assessment; e proseguita la collaborazione con l'ECHA

per la stesura del “*Justification Document*” per le sostanze Cancerogene, mutagene e tossiche per la riproduzione in restrizione (Hazardbasedrestriction) e il “*Qualitative risk argumentation document*”, al fine di giustificare l’approccio qualitativo per sostanze corrosive per la pelle, irritanti per la pelle, corrosive per gli occhi, irritanti per gli occhi.

Sono state avviate le attività di ricerca nell’ambito dell’Accordo Ministero della Salute-ISS “Sviluppo e validazione di metodi analitici per la determinazione di sostanze pericolose negli inchiostri per tatuaggi e trucco permanente”. L’obiettivo generale del progetto è garantire, tramite il supporto tecnico-scientifico del Centro e di ARPA Piemonte e APPA Bolzano, l’applicabilità della misura restrittiva in via di adozione. Lo studio ha portato allo sviluppo di metodi appropriati per controllare alcune sostanze potenzialmente pericolose in inchiostri per tatuaggi e PMU, anche in collaborazione con esperti di altri Stati membri EU, a garanzia dell’armonizzazione dei controlli sul territorio europeo. In tale contesto è stato effettuato uno studio di interconfronto tra i laboratori dell’ARPA Piemonte e APPA Bolzano. Inoltre è in fase di attivazione uno studio di confronto con i laboratori europei impegnati in attività di sviluppo e validazione di metodi per la determinazione di sostanze negli inchiostri per tatuaggi.

Parallelamente sono stati valutati i metodi analitici disponibili per la determinazione di ftalati in prodotti cosmetici e la loro applicabilità agli inchiostri per tatuaggi e PMU. È attualmente in corso uno studio per lo sviluppo e la validazione di un metodo per la ricerca degli ftalati negli inchiostri per tatuaggi.

È stata avviata una collaborazione ISS – Università Cattolica A. Gemelli di Roma per lo sviluppo di un metodo in LC-MS/MS per la quantificazione dei livelli plasmatici di Ropivacaina e lo studio della cinetica ai fini della valutazione del rischio di esposizione a tale sostanza.

Proseguono le attività previste dall’accordo con il Ministero Salute su “Adeguamento della banca dati e del sito web per la pubblicazione degli ingredienti e le emissioni dei prodotti del tabacco, sugli ingredienti delle sigarette elettroniche e dei liquidi di ricarica, dei prodotti del tabacco di nuova generazione da fumo e non da fumo a base di erbe” per l’aggiornamento di un database e sito web del Ministero della Salute.

## **Terza Missione**

### *Nanomateriali*

In ambito regolatorio/valutativo a livello europeo il Centro ha partecipato, in ambito europeo a n.6 Working Group/Party, n.2 progetti Europei e N. 1 progetto nazionale. L’attività ha previsto la partecipazione attiva alle iniziative a livello di Autorità Competenti REACH e CLP degli Stati Membri Europei in merito al confronto sulle azioni regolatorie per la gestione dei nanomateriali e l’istituzione di banche dati nazionali per la garantire la tracciabilità dei nanomateriali immessi sul mercato. Il Centro ha inoltre condotto attività progettuale nei due progetti europei finanziati nell’ambito del programma Horizon 2020-Work Programme 2014-2015 concernente la cooperazione per la valutazione del rischio dei nanomateriali, rispettivamente “*H2020 ProSafe\_Promoting the Implementation of Safe by Design*” e “*H2020 NANoREGII\_Development and implementation of Grouping and Safe-by-Design approaches within regulatory frameworks*”.

Nell’ambito delle iniziative progettuali nazionali, l’attività ha comportato la partecipazione al Progetto della Regione Lazio “Ricerca ed innovazione responsabile delle nanotecnologie: valutazione della sicurezza ed adeguamento normativo, a supporto dello sviluppo industriale, e realizzazione di una piattaforma informativa sulle nanotecnologie finalizzata all’accesso ed alla diffusione delle conoscenze”.

### *Helpdesk Nazionale CLP*

Il Centro ha risposto a n. 306 quesiti con lo scopo di comunicare le informazioni sulle responsabilità e gli obblighi imposti dal Regolamento CLP in merito ai criteri scientifici per la classificazione di pericolo delle sostanze e miscele e agli strumenti di comunicazione dei pericoli.

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

Nel corso del 2018 è stato effettuato, e trasmesso all’Agenzia ECHA, un “*Security Audit*” al *Security Officer* per il Centro. Sono stati organizzati n. 2 eventi formativi RIPE e dato supporto a n. 166 Ispettori regionali PD-NEA.

### *Archivio Preparati Pericolosi (APP)*

L'ISS è il "mandated body" preposto alla raccolta dei dati relativi alle composizioni delle miscele pericolose come supporto alle attività dei Centri Antiveneni in caso di intossicazione ed esposizione. L'APP rappresenta un punto di riferimento di primaria importanza nel quadro della prevenzione e della protezione dei consumatori e dei lavoratori esposti accidentalmente o professionalmente a prodotti chimici. Nel 2018 risultano presenti n. 6507 imprese notificanti per il supporto tecnico scientifico ai n. 9 Centri Antiveneni (CAV) con un totale di n.86 unità di personale medico accreditato, 71 Ispettori regionali accreditati e l'Autorità competente (Ministero della Salute). Sono state validate ca 701 nuove imprese e fornite n. 1410 risposte a quesiti provenienti sia da imprese che dalle Autorità regionali e centrali. Notevole l'impegno per l'assistenza telefonica alle imprese e alle ASL, NAS, Ispettori Regionali, Ministero della Salute. Nel corso dell'anno sono state effettuate modifiche ai fini di un migliore funzionamento dell'interfaccia utente e tools nuovi per gli amministratori. Costante attenzione è rivolta agli aggiornamenti riguardanti gli aspetti regolatori. In merito all'attività a livello europeo finalizzata all'armonizzazione del funzionamento degli Archivi degli Stati Membri, il Centro ha partecipato ai Tavoli di lavoro relativi alla "Product categorization" e "Guideline of application of new criteria according to Annex VIII CLP" ed un Workshop presso la Commissione Europea e ha supportato il Ministero della Salute per la revisione della normativa.

#### *Banche dati*

Allo scopo di supportare le imprese responsabili dell'immissione sul mercato di sostanze e miscele pericolose, il Centro ha approntato e mantiene aggiornata la Banca Dati di Modelli di Schede di Sicurezza di Sostanze Chimiche (BD\_SDS) relative a sostanze presenti in commercio. La BD\_SDS rappresenta anche uno strumento di riferimento per gli Organi di vigilanza. Inoltre, è stata messa in rete la Banca Dati Sostanze Chimiche che contiene la classificazione armonizzata delle sostanze presenti nell'Allegato VI del CLP e l'identificazione in lingua italiana delle oltre 101.000 sostanze "esistenti" presenti su mercato europeo.

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

A seguito della nuova organizzazione è iniziata l'attività di comunicazione al fine di dare sostanza e contenuti agli obblighi di informazione verso il consumatore sui pericoli e i rischi derivanti dall'uso di sostanze e miscele pericolose immesse in commercio. Nel corso del 2018 è continuata l'opera di organizzazione e di iniziale valutazione interna.

Nel corso del 2018 si è dato impulso alle attività di comunicazione con la definizione del Gruppo di lavoro, la partecipazione ad iniziative ISS e l'ampliamento del sito del Centro.

In particolare, il Centro in collaborazione con il Centro nazionale Medicina di Genere, ha ideato e realizzato materiale informativo dedicato al tema "Cosmetici e differenze di genere" presentato in occasione della 3° Giornata Nazionale della Salute della Donna che si è svolta il 21/4/2018 presso il Ministero della Salute.

In occasione della Notte dei Ricercatori svoltasi in ISS il 28 settembre 2018, è stato ideato e realizzato materiale informativo dedicato alla popolazione generale. Nello specifico, sono state prodotte brochure monotematiche dedicate a temi di grande interesse quali: "Tessile"; "Centri Anti Veleni"; "Cosmetici"; "Tatuaggi"; "Sigaretta Elettronica". Sono state ideati e realizzati anche dei giochi ("Gioca e impara"; "Chemiquiz"; "Giochi Memory") dedicati in particolare ai visitatori più giovani.

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

#### *Organizzazione del Convegno su "Chimica, moda e salute".*

Gli esperti del Centro sono stati inoltre coinvolti in numerose attività di informazione/formazione, in MASTER e Scuole di specializzazione.

# Centro nazionale sperimentazione e benessere animale

## Ricerca istituzionale

Per quanto riguarda la ricerca istituzionale Centro nazionale sperimentazione e benessere animale ha svolto le seguenti attività:

### *Potenziamento delle risorse e degli strumenti operativi*

#### *Attività conto terzi*

Allo scopo di reperire risorse da destinare all'autofinanziamento (soprattutto) della logistica e delle strutture, è stato creato, presso il Centro, in accordo e con l'approvazione degli organi gestionali dell'Ente, un "contenitore" "fondo unico" (Deliberazione n. 1, allegata al verbale n. 15 della seduta del Consiglio di Amministrazione del 22/03/2017) in cui far confluire le risorse economiche derivanti dalle seguenti attività svolte:

- Attività relative allo svolgimento di attività sperimentali con lettera contratto (conto terzi e fondi esterni);
- Attività relative a collaborazioni e convenzioni scientifiche;
- Altre eventuali attività nell'ambito della tariffazione ISS (Punto 48 – Tecniche di Sperimentazione e Benessere Animale);
- Trasferimenti di risorse provenienti da altre strutture dell'Istituto (progetti esterni o attività istituzionali finanziate come ad esempio per il controllo dei vaccini).

L'attività di ricerca istituzionale viene anche svolta nei settori della Valutazione Tecnico Scientifica dei progetti, in cui vi è un costante esercizio per lo studio e l'indagine su tutti gli aspetti ed i temi connessi alla metodologia per l'approvazione delle procedure; e nel settore formazione e competenza del personale, in cui si è particolarmente dediti allo studio, all'analisi ed alla produzione di adeguate sinossi formative.

## Ricerca scientifica

In ottemperanza al D. Lvo 26/2014, che prevede l'impiego di arricchimenti ambientali per la stabulazione degli animali da laboratorio, sono stati sviluppati dei programmi specifici di arricchimento per roditori e primati non umani che prevedono la rotazione di singoli elementi, selezionati in base a criteri di preferenza precedentemente verificati. Questa attività, tutt'ora in corso, verrà gradualmente estesa con l'obiettivo di coinvolgere entro il 2019 tutte le strutture di stabulazione dell'Istituto.

Per i primati non umani, è stato avviato un programma di monitoraggio dello stato sanitario e di benessere psico-fisico su ciascun soggetto, attraverso una valutazione sistematica di parametri emato-biochimici, endocrini e comportamentali e di adeguamento degli spazi di stabulazione (vedi attività interna). L'aspetto comportamentale è stato supportato dalla collaborazione con il Centro di Primatologia-dpz-Gottingen, Germania, il Centre National de la Recherche Scientifique "Station de Primatologie", Francia e l'Università KU Lovanio, Belgio, che ha promosso l'interscambio di professionalità con l'obiettivo di promuovere la formazione e l'aggiornamento degli operatori. Le suddette attività svolte su primati non umani "anziani", vista la singolarità dello studio, sono oggetto di un manoscritto in corso di stesura. In seguito ad emergenza sanitaria, è stato messo a punto ed effettuato un test per lo screening ex-vivo tramite Real time PCR su campioni ematici e biopsie d'organo di topo, per rilevare eventuale presenza di DNA di leptospire patogene.

È stata effettuata un'indagine ricognitiva degli spazi e della strumentazione già disponibile per la creazione di un'Unità integrata di Crioconservazione/Riderivazione/Transgenesi laboratorio di transgenesi ed è stato prodotto un documento di proposta per la creazione di una "facility" centralizzata per l'ISS, in grado di fornire servizi a costi al di sotto di quelli di mercato e garantendo un notevole risparmio in termini di spazi, animali e costi per il mantenimento delle colonie. La suddetta proposta verrà creata nell'ambito di un accordo di Collaborazione tra il Centro ed il CNR di Roma.

## Terza Missione

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

- Organizza e partecipa ad eventi ed attività formative in sede e fuori sede in accordo con il relativo tariffario dell'ISS; In questo ambito negli ultimi anni è stato messo a punto un modello formativo modulabile per le figure apicali coinvolte nelle attività sperimentali, che è stato riprodotto varie volte sia in Corsi residenziali dell'Istituto che nelle diverse realtà esterne che lo hanno richiesto. Tali attività, che hanno visto il coinvolgimento di esperti dell'ISS hanno inoltre determinato la produzione di risorse per circa 40mila euro nel 2018.
- Elabora documenti per una diffusa "etica della sperimentazione animale"
- Fornisce consulenza in tema di sperimentazione e benessere animale agli organismi istituzionali ed agli enti richiedenti
- Partecipa a varie iniziative di public engagement ed a trasmissioni radio televisive, ad incontri/giornate informative/ eventi pubblici aperti al pubblico.
- Si occupa anche della attività finalizzata ad un coordinamento culturale e legislativo con gli altri portatori di interesse del nostro Paese ed europei.

Tra gli eventi più importanti che sono stati organizzati e realizzati sul piano comunicativo vanno ricordati:

La prima Convention Nazionale degli Organismi Preposti al Benessere Animale (OPBA) , che ha visto la partecipazione dei rappresentanti del 92 per cento del sistema nazionale.

La organizzazione di una serie di eventi, compreso il supporto logistico strutturale dell'Istituto, all'iniziativa di Coordinamento Nazionale degli OPBA. In questa fase preliminare e preparatoria si è già avuta l'adesione formale di oltre 60 Enti del panorama nazionale della ricerca pubblica e privata.

L'evento "approccio sistemico" al problema etico dell'uso degli animali in sperimentazione, coniugato con un "Multiplayer Event" , previsto dal progetto Erasmus/HERMES dedicato a tutti gli stakeholder nazionali.

# Centro nazionale tecnologie innovative in sanità pubblica

## Ricerca istituzionale

Nell'ambito delle attività riconducibili alla ricerca istituzionale il Centro nazionale tecnologie innovative in sanità pubblica ha svolto le seguenti attività:

### *Scienze radiologiche*

- Coordinamento di Gruppi di Studio multidisciplinari in Radioterapia, Radiodiagnostica, Radiologia Interventistica per il miglioramento continuo di qualità nelle scienze radiologiche. Sviluppo di indicazioni tecniche e cliniche, coordinamento di audit clinici, dosimetrici e survey, Corsi di formazione, Gruppi di Lavoro, Tecnologie nelle Reti Oncologiche Regionali. Definizione primo draft documento di assicurazione di qualità in protonterapia.
- EJP CONCERT: Integrazione europea della ricerca in radioprotezione (Horizon 2020-EURATOM). Sviluppo di priorità di ricerca sulla base delle agende strategiche delle Piattaforme MELODI (basse dosi), EURADOS (dosimetria), Alliance (radioecologia) e NERIS (emergenze) e di programmi congiunti con gli Stati Membri; raccolta di input dalla società civile e da stakeholder; coinvolgimento della comunità scientifica per rispondere alle necessità in radioprotezione dei pazienti esposti a radiazioni per uso medico, degli operatori professionalmente esposti, della popolazione e dell'ambiente. Analisi dei risultati del questionario sulla percezione del rischio da radiazioni ionizzanti fatto circolare tra Paesi Membri dell'UE.
- Partecipazione a valutazioni e ispezioni relative a certificazione dispositivi medici per adroterapia.
- Definizione ed effettuazione prove e valutazione fascicolo tecnico per rinnovo certificazione Centro Nazionale Adroterapia Oncologica (CNAO).
- Progetto Ricerca Finalizzata OPRORA: *Optimization PROCesses in RAdiotherapy*: clinical and dosimetric audits
- MEDIRAD: Implicazioni dell'esposizioni alle basse dosi in ambito medico (Horizon 2020-EURATOM). Sviluppo di modelli di rischio e di raccomandazioni per il miglioramento della radioprotezione dei pazienti e degli operatori.

### *Medicina nucleare*

Coordinamento di Gruppi di Studio multidisciplinari in Medicina Nucleare per il miglioramento continuo di qualità.

### *Ingegneria biomedica*

- Pareri in conformità con il D. Lgs. n. 26/2014 Valutazione tecnico-scientifico di progetti di ricerca per l'autorizzazione in deroga all'uso di animali nei protocolli sperimentali. In particolare, sono stati esaminati 13 progetti, con 10 pareri e 3 richieste di informazioni integrative (ancora in attesa di risposta da parte del proponente), su DM e radiofarmaci per la diagnosi di infezioni.
- Sono state effettuate prove meccaniche in base alla normativa europea EN 71-1 ed emessi pareri (n.1) per segnalazioni di prodotti potenzialmente pericolosi per la salute dei consumatori.

### *Dispositivi medici*

- Parere su dispositivo medico (telecamera intraorale) in seguito a una richiesta della Guardia di Finanza – Nucleo Polizia Economico-Finanziaria di Ancona (prot. ISS-TISP 15/06/2018-0000096, e successiva integrazione prot. gen. ISS AOO-ISS 27/09/2018 0028721).
- Emissione pareri in base alla Ordinanza n. 417/2018 del 16.07.2018, emessa dal Consiglio di Giustizia Amministrativa per la Regione Siciliana, notificata con PEC del 18.07.2018, prot. di arrivo n. 22116/DGAG.
- Incumbente istruttorio concernente esclusione e annullamento di aggiudicazione di gara per fornitura di Colonne Laparoscopiche 3D.



- 4 Relazioni tecniche con incarico come verificatore negli incombenti istruttori (in accordo con art. 66 c.p.a., da parte del Presidente ISS) relativamente a una serie di quesiti tecnici in merito ad affidamenti di forniture di DM.
- Supporto tecnico-scientifico alla ricerca clinica mediante valutazione di dispositivi medici (DM) oggetto di indagine clinica, secondo le Direttive Europee ed il nuovo Regolamento dei Dispositivi Medici, con emissione di 38 pareri a favore del Ministero della Salute Ufficio 6 sperimentazioni cliniche di dispositivi medici della Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico.
- È proseguita l'attività di studio inerente lo Sviluppo delle conoscenze sulle pratiche di tatuaggio e piercing e rischi correlati, nonché delle normative e tendenze a livello nazionale ed europeo, finalizzate alla revisione delle linee guida e all'elaborazione di proposte di regolamentazione del settore, inclusa la dermopigmentazione con finalità medica.
- Sono iniziati i lavori del Tavolo tecnico-regolatorio presso il Ministero della Salute, al fine di disciplinare le pratiche di tatuaggio e trucco permanente, superando le Circolari Ministeriali del 1998 (circolari n. 2.97156 e n. 2.8/633), con la partecipazione di esperti nelle riunioni del 27/02/2018, 26/06/2018, 27/02/2018 e 11/10/2018.
- Sono state completate con invio delle Relazioni finali, le attività concernenti lo "Studio sulle applicazioni del piercing come dispositivo medico" impiegato nei sistemi di controllo linguale per le tecnologie assistive.
- È stata completata l'attività di elaborazione, validazione e standardizzazione di un protocollo operativo di dermopigmentazione del complesso areola-capezzolo all'interno delle Breast Unit, attraverso collaborazioni e confronti con Aziende sanitarie di più regioni.

#### *Nanotecnologie*

Sono stati condotti studi di caratterizzazione morfologica-ultrastrutturale e microanalitica mediante spettroscopia a raggi X a dispersione di energia di DM nanostrutturati.

### **Ricerca scientifica**

Per quanto riguarda la ricerca scientifica, il Centro ha svolto la seguente attività:

#### *Scienze radiologiche*

- Valutazione dell'efficacia biologica delle radiazioni al target tumorale e degli effetti indesiderati al tessuto sano per l'ottimizzazione delle procedure di trattamento con fasci di ioni carbonio utilizzati in radioterapia. Individuazione di biomarcatori metabolici attraverso l'analisi di spettri NMR di campioni biologici quali sistemi cellulari/tissutali modello e fluidi biologici di diversa origine e studio degli effetti legati all'uso combinato radiazioni e chemioterapici per l'induzione di senescenza cellulare. Valutazione del rischio da radiazioni in un regime di basse dosi e ratei di dose variabili, di particolare rilevanza in radiodiagnostica e in medicina nucleare. Studi sui meccanismi alla base degli effetti radioindotti in cellule o organismi nei diversi scenari di esposizione, a partire da quelli al di sotto del fondo naturale, per ottenere dati utili alla validazione del modello lineare senza soglia utilizzato per l'estrapolazione del rischio di cancerogenesi da radiazione. Studio dei meccanismi indotti da basse dosi/bassi ratei di dose sulla risposta ad irradiazione acuta di *Drosophila melanogaster*.
- TOP-IMPLART: effettuati test e misure di caratterizzazione dosimetrica a 35 MeV, e sedute di irraggiamenti su cellule. Implementata linea verticale dedicata a studi di radiobiologia. Raffinato sistema di analisi e calibrazione del sistema di monitor del *dose-delivery*. Valutazione della risposta biologica di cellule umane derivanti da tessuto sano irradiate con fasci di ioni carbonio utilizzati in adroterapia.
- MEDICINA NUCLEARE. Supporto ingegnerizzazione dispositivo di imaging diagnostico del tumore al seno sviluppato in ISS. Studio fattibilità di un dispositivo a supporto delle terapie radiometaboliche. Sviluppo strumentazione nucleare a supporto di esperimenti di fisica subnucleare con potenziali applicazione per la salute. Completamento tracciatore di particelle cariche per studio processi nucleari; supporto ad esperimenti di fisica nucleare e subnucleare.

- INGEGNERIA BIOMEDICA.TECNOLOGIE PER LA FRAGILITÀ Continuazione del progetto di Ricerca Finalizzata “*High-end and Low-End Virtual Reality Systems for the Rehabilitation of Frailty in the Elderly*” (Principal Investigator: Giuseppe Riva, Istituto Auxologico, Milano). Messa a punto di un sistema per la somministrazione domiciliare di stimoli cognitivi tramite *Augmented Reality*. Perfezionamento della piattaforma nell’ambito del progetto INAIL BRIC 2017 “Sviluppo e Validazione di una Piattaforma Robotica per la Riabilitazione Motoria e il Coordinamento Visuomotorio degli Arti Superiori con Scenari di Realta’ Virtuale Relativi ad Attivita’ di Vita Quotidiana (ROBOVIR)”. Biomateriali e Ingegneria Tissutale: Continuazione del progetto di Ricerca Finalizzata “*Cardiac regeneration: Characterization, optimization and evaluation of force developed by engineered tissue obtained from spontaneous or scaffold based 3D culture of paediatric human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells*” (Principal Investigator: Antonio Amodeo, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma). Caratterizzazione biomeccanica e analisi microtomografica 3D delle performance di nuovi biomateriali da utilizzare in ambito biomedico protesico.

#### *Dispositivi medici*

Verifica della biocompatibilità nei DM nanostrutturati, tramite impedenziometria cellulare real-time (presentazione dei risultati ai convegni Nanomedicine 2018 e Nanoinnovation 2018).

Nell’ambito della valutazione del rischio legato a dispositivi medici è stata analizzata la presenza di biofilm batterico su una protesi mammaria espantata e il suo possibile coinvolgimento in un caso di contrattura capsulare.

#### *Nanotecnologie*

- Partecipazione al progetto “RinnovareNano” (Filas, Regione Lazio). Presentazioni ai seminari e riunioni del progetto, riguardanti aspetti regolatori e sperimentali dei DM nanostrutturati.
- Indagini ultrastrutturali e microanalitiche per acquisire dati utili all’implementazione di metodi di caratterizzazione e alla trasferibilità di metodi in vitro per la valutazione della sicurezza biologica di DM nanostrutturati o contenenti nanomateriali.
- Progetto BRIC INAIL “Interazione tra nanoparticelle d’oro e cellule respiratorie: indagini ultrastrutturali e virologiche sui processi d’internalizzazione e sulla modulazione della suscettibilità a infezioni respiratorie virali in relazione alle caratteristiche fisico/chimiche delle nanoparticelle”
- Studi mediante metodiche ultrastrutturali e virologiche, sui processi d’internalizzazione e sull’influenza di nanoparticelle di Au sulla suscettibilità all’infezione virale, prendendo come modello virale l’adenovirus umano di tipo 2.

#### *Terapie innovative*

- Biomateriali e Ingegneria Tissutale: caratterizzazione biomeccanica di nuovi biomateriali già applicati in altri ambiti di ricerca. Analisi microtomografica 3D sulla realizzazione di scaffold innovativi in fibroina di seta (SF) e in acido polilattico, tramite stampa 3D, con una distribuzione random degli elementi costitutivi per similitudine con la struttura del tessuto osseo.
- Indagini sull’azione di probiotici, da soli o in combinazione, in presenza o in assenza di lattoferrina, sulle infezioni da batteri responsabili di vaginiti aerobie.
- Progetto “Salute della donna: studio in vitro dell’azione di probiotici e prebiotici sulle vaginiti aerobie”.
- Studi su batteri gram-negativi sia per lo studio di fattori di virulenza mediante l’utilizzo del modello *Caenorhabditis elegans*, che ha permesso di osservare caratteristiche non evidenziabili con i modelli convenzionali in vitro, sia per la messa a punto di terapie antimicrobiche innovative mediante la formulazione e lo studio dell’attività antimicrobica di nanoemulsioni contenenti oli essenziali al fine di contrastare la farmacoresistenza.

## **Terza missione**

#### *Alternanza Scuola Lavoro in ISS*

- Percorso CS3 Tatuaggi e Piercing in sicurezza. Tutor . 12-23 marzo 2018. N. 4 studenti. ISS, Roma.
- Percorso PS10. La catena di bioingegneria in analisi del movimento:”from the page to the stage”

- Partecipazione alla “Notte Europea dei ricercatori - Progetto BEES (BE a citizEn Scientist), Roma 28 Settembre 2018”:
- Mostra B9 “Tatuaggio...piercing...Sicuro!?”
- Mostra P17 “Cybersecurity: battaglia delle armate invisibili”
- Mostra M11 “Nanotecnologie e Infezioni: applicazioni e rischi”
- Mostra M12 “Particelle nucleari: supereroi contro i tumori”
- Mostra: La salute in palmo di mano è MOBILE
- Visita guidata al laboratorio DM presso il Centro, con descrizione della biomeccanica di dispositivi medici, tramite esempi di misure con apparecchiature dedicate, fra le quali anche prototipi realizzati appositamente presso l’ISS.
- Visita guidata: costruiamo strumenti per misurarci il movimento
- È stato fornito un contributo alle attività connesse con il Portale “ISSalute” con la rielaborazione e l’aggiornamento delle pagine relative a Tatuaggi, a Piercing, Protesi d’anca, Protesi, Stent.

#### *Organizzazione Corsi/Convegni*

- Organizzazione e svolgimento del 5° Convegno Nazionale del Forum On Regenerative Methods – FORM 2018 - Materiali e metodiche di rigenerazione tissutale in medicina rigenerativa, 10-11 maggio 2018, n. 123D18 – ISS, Roma
- Convegno “Tecnologie per la Fragilità e Disabilità”, ISS, Roma 21-22 Maggio 2018.
- Organizzazione e svolgimento del 5° Corso di Biomateriali (BIOMAT2018) - Biomateriali e Metodiche di Rigenerazione Tissutale in Odontoiatria, Chirurgia Maxillo-Facciale e Ortopedia, 11-12 ottobre 2018, n. 158C18 – ISS, Roma

#### *Partecipazioni a Convegno*

- 39° Congresso Nazionale SIME, Sezione TATUAGGI: ALLERGIE, RISCHI E LEGISLAZIONE: Tatuaggi e trucco permanente: gli esiti del dibattito europeo, le linee di tendenza e le questioni aperte. Roma 18 maggio 2018
- Comunicazioni al convegno Convegno Progetto FILAS RinnovaReNano: Strumenti e opportunità per lo sviluppo responsabile dei nanomateriali: i risultati del progetto RinnovaReNano. Settore Biomedicale. Roma 14 Febbraio 2018, ISS.
- Comunicazione al Convegno *Nanoinnovation Conference & Exhibition*, 11-14 Settembre 2018.
- Comunicazione a convegno su terapie innovative antimicrobiche In: 46. Congresso nazionale della Società italiana di microbiologia. Atti; 26-29 settembre 2018; Palermo. 2018.
- Comunicazione a Convegno MicrobiomaMi, Milano, Novembre 5/7, 2018 University of Milano-Bicocca.
- Comunicazione al VI Convegno annuale dell’associazione ONCONAUTI” Bologna, 9 Novembre 2018, Regione Emilia Romagna, Bologna
- Comunicazione al 19° congresso della SIAMOC, Firenze, 6-8 ottobre, 2018
- 3 Comunicazioni al Congresso internazionale ICNR2018.
- 4 Comunicazioni al Congresso GNB2018, June 25th-27nd 2018, Milano
- Comunicazione al seminario “I nanomateriali tra evoluzione delle conoscenze scientifiche ed aspetti regolatori”, 25 gennaio 2018, ISS
- Comunicazione alla Conferenza “*Limitless! Augmentation of Brain Function*”, Losanna, 19-21 Settembre 2018
- Comunicazione al Convegno Nanomedicine 2018, Roma, 18-20 Giugno 2018.
- Comunicazione al convegno Nanoinnovation 2018, Roma, 11-14 Settembre 2018.
- Chairman (Grigioni) al Convegno AIIC 2018, Palazzo dei Congressi, Roma, 10-12 maggio 2018.
- Partecipazione al 4th International Conference on NeuroRehabilitation (ICNR2018), October 16–20, 2018, Pisa, Italia
- Partecipazione al ANNIC2018 (Applied NANOTECHNOLOGY and NANOSCIENCE International Conference), Oct 22-24, 2018, Berlino

### Docenze

- Due lezioni su “Legislazione” nell’ambito del Corso di Formazione Universitaria “DERMOPIGMENTAZIONE”, presso il Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmaceutiche. Università di Ferrara. - Anno Accademico 2017/18.
- Lezione su “Tatuaggi con finalità medica” nell’ambito del Corso di Formazione Universitaria “DERMOPIGMENTAZIONE”, presso il Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmaceutiche. Università di Ferrara. - Anno Accademico 2017/18.
- Docenza al Corso Altems (Policlinico A. Gemelli) sulle tecnologie: Dispositivi Medici - Anno Accademico 2017/2018.
- Attività di tutor relativamente al Progetto formativo TORNO SUBITO (Regione Lazio, Prot. 01663502 del 31/07/2018).
- Public Engagement: Partecipazione a incontri/giornate/eventi formativi/ informativi aperti al pubblico o a specialisti. Notte della ricerca 2018 (V. articolo su Notiziario ISS: [http://old.iss.it/binary/publ/cont/ONLINE\\_8\\_.pdf](http://old.iss.it/binary/publ/cont/ONLINE_8_.pdf))
- 

### Tutoraggio:

- tesi corso di Specializzazione in Fisica Sanitaria su *dose-delivery monitor* per proton-terapia
- tesi corso di Dottorato Industriale per sviluppo sistema di *Molecular Breast Imaging*
- borsa del Ministero Affari Esteri per studenti magistrali su simulazioni rivelatori di particelle cariche
- borsa di studio dell’INAIL sull’individuazione di saggi in vitro idonei per un’accurata valutazione della tossicità di nanoparticelle di oro in un modello di cellule respiratorie umane.
- tesi di dottorato in Ingegneria Industriale e Civile dell’Università Niccolò Cusano di Roma riguardante l’*“Additive manufacturing in medical field: assessment of as built reconstruction plates prototypes for maxillofacial surgery”*, svolte nell’ambito dell’Accordo di collaborazione scientifica tra ISS e Uni. degli Studi di Roma Niccolò Cusano per lo svolgimento di indagini biomeccaniche, strutturali, morfologiche e morfometriche su biomateriali, dispositivi e metodi nell’ingegneria biomedica (36 mesi); delibera n.3 del verbale n.11 del CdA del 14.11.16. n. fasc. W19.
- tesi di dottorato nell’ambito delle “Tecnologie Innovative: Realtà Virtuale e Realtà Aumentata”, Università degli Studi di Roma “La Sapienza”

*Indagine conoscitiva presso studi odontoiatrici per rilevazione eventi avversi del Piercing del cavo orale*

# Centro nazionale telemedicina e nuove tecnologie assistenziali

## Ricerca istituzionale

Nell'ambito delle attività riconducibili alla ricerca istituzionale il Centro nazionale telemedicina e nuove tecnologie assistenziali ha svolto le seguenti attività:

- Previa approvazione degli organi collegiali, è stato avviato da febbraio 2018 il progetto di collaborazione con contributo tra ISS e Azienda USL Toscana Sud-Est, denominato "Telemedicina per Assistenza Territoriale e Ospedaliera" (T.Assis.T.O.), per la realizzazione della rete integrata di presidi ospedalieri in Telemedicina nel territorio dell'Azienda (Province Grosseto, Siena e Arezzo). Il progetto mira al rafforzamento e razionalizzazione della collaborazione tra i piccoli presidi ospedalieri e i centri hub, facilitando l'accesso ad attività sanitarie specialistiche in Telemedicina per consulto e/o refertazione, sia durante il triage che nella successiva gestione di situazioni cliniche complesse. Inoltre, il progetto è stato strutturato per essere ampliato in una successiva fase verso la realizzazione di servizi di home care per la continuità assistenziale post-dimissioni ospedaliere. Fasi completate dal Centro nazionale: analisi preliminare; sopralluogo tecnico al primo sito di test (Isola del Giglio) e relativa relazione. Avviati sopralluoghi negli altri siti test (presidi nell'area di Grosseto).
- Studio per la collaborazione con contributo tra ISS e ASST Ovest Milanese per lo sviluppo di un servizio di telemonitoraggio remoto del paziente cronico, denominato "Progetto per la gestione integrata e la presa in carico del Paziente tra Area Cardiovascolare, Area Medica e Territorio del paziente con scompenso cardiaco cronico attraverso la Telemedicina". Prevede l'analisi e la definizione di nuovi percorsi di Telemedicina tra ospedali e ospedale-territorio per la presa in carico di pazienti cronici con multimorbidità e/o non autosufficienza o fragilità.
- Collaborazione richiesta dall'ATS Sardegna per elaborare linee strategiche di sviluppo della Telemedicina per il Sistema Sanitario Regionale, con l'obiettivo di strutturare una rete di servizi basata sulla cooperazione di entità differenti (ospedali, presidi territoriali, farmacie, ecc.) coordinate dall'ATS Sardegna stessa e anche per lo studio di possibili forme di collaborazione inter-regionale tra presidi ospedalieri con sistemi digitali.
- Collaborazione richiesta dall'Azienda USL Toscana Nord Ovest per progettare l'inserimento di sistemi di Telemedicina nell'esistente rete di soccorso per le emergenze cardiologiche (rete STEMI). Collaborazione con Istituzioni nazionali e regionali su procedure, linee guida e norme:
- Sviluppo del lavoro del Gruppo Nazionale di Cybersecurity, costituito il 15/02/2018, insieme al Centro Nazionale di Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica e con l'Università di Pisa, la Polizia Postale e delle Comunicazioni, il Rome Chapter ISACA, l'Università di Roma "La Sapienza", il CLUSIT del Politecnico di Milano, AISIS, CINI, AIIC, Digital SIT e il Politecnico di Milano, allo scopo di elaborare documenti di indirizzo per l'incremento della sicurezza informatica dei servizi sanitari italiani. Dopo una serie di attività di promozione e divulgazione in cui il nostro Centro si è impegnato direttamente (vedere terza missione), AISIS e AIIC hanno prodotto un primo elaborato tecnico che viene posto alla discussione collegiale del Gruppo allo scopo di redigere un documento d'indirizzo a valore nazionale.
- Sviluppo del lavoro del Gruppo Nazionale di Telemedicina nei Penitenziari, fondato il 16/02/2018, con l'Associazione Medici Endocrinologi, la UO Telemedicina del AO San Giovanni Addolorata di Roma, l'Azienda USL Toscana Nord-Ovest, l'Università di Roma LUMSA, ANORC, l'Azienda ASL Roma 4, allo scopo di elaborare un sistema di riferimento nazionale per l'utilizzo di sistemi di Telemedicina in favore della tutela della salute dei detenuti. Avviato studio per l'analisi epidemiologica della popolazione carceraria e la ricerca di elementi di valutazione ulteriore sulle soluzioni organizzative messe in atto dalle Aziende sanitarie e dal Ministero della Giustizia. Iniziata collaborazione con il Garante Nazionale dei Diritti delle Persone detenute o private della libertà personale.
- Avvio della strutturazione del Gruppo Nazionale di studio per la valutazione economica dei servizi sanitari in Telemedicina (costituito poi nel 2019 con AGENAS, Direzione Generale Az. Sanitaria Regione Molise, Assessorato Salute Regione Sicilia, Università Politecnica delle Marche, Università di Cagliari, Università Milano Bicocca, Università Milano SDA Bocconi, Università Milano Politecnico, Università di Roma "La Sapienza", Università di Roma Tor Vergata, FIASO e Federsanità ANCI). Il lavoro del Gruppo ha lo scopo di sviluppare adeguate analisi dei sistemi di valutazione economica, in

modo da arrivare ad un modello scientifico italiano che consenta il confronto tra esperienze diverse, costituendo la base per la definizione di un adeguato tariffario.

- Preparazione per la costituzione dei Gruppi Nazionali dedicati all'analisi dei sistemi di Telemedicina nelle differenti specialità mediche e chirurgiche. I primi ad essere avviati sono stati il Gruppo per la Telenefrologia e quello per la Telecardiologia.
- Commissione regionale di valutazione dei candidati per la nomina di Direttore Generale delle ASL di Bari, Brindisi, Taranto e dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico" di Bari. D.P.G.R. di nomina N. 318 del 18/05/2018.
- Commissione regionale di valutazione dei candidati per la nomina di Direttore Generale dell'Agenzia Regionale per la salute ed il sociale della Puglia (A.RE.S.S.). D.P.G.R. di nomina N. 1164 del 28/06/2018.
- Il Centro ha preparato e inviato un questionario conoscitivo alle Aziende Sanitarie, Ospedaliere e IRCCS presenti in tutte le Regioni e Province Autonome italiane, allo scopo di eseguire una ricognizione delle esperienze di Telemedicina svolte nel SSN dal 2014 al 2017. Durante l'ultimo trimestre del 2018, le risposte sono pervenute da tutte le Regioni e riguardano pressoché la totalità delle strutture del SSN. Attualmente i dati forniti sono in fase di elaborazione e prossima pubblicazione.

## Ricerca scientifica

Ricerche e studi organizzativi e clinici, con sviluppo di partnership specifiche nazionali e internazionali:

- Prosegue la collaborazione con l'Associazione Medici Diabetologi (AMD) per il progetto denominato "Impatto di un sistema di Telecare per la gestione del rischio metabolico e cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2 e diabete gestazionale seguiti presso le strutture specialistiche" (TELEDIAB). Si tratta di un trial clinico a dimensione nazionale, controllato, randomizzato 1:1, multicentrico, in aperto, sulla Telemedicina applicata al controllo domiciliare del diabete mellito di tipo 2 e del diabete gestazionale da parte degli specialisti Diabetologi. Il progetto è stato portato all'approvazione degli organi collegiali del ISS ed è stato approvato anche dal Comitato Etico ISS (accordo di certificazione del software operativo prima dell'attività sull'uomo).
- Studio e preparazione per un accordo quadro di collaborazione con FEDERFARMA, finalizzato alla realizzazione di progetti di sviluppo di servizi di Telemedicina nelle Farmacie afferenti a FEDERFARMA. L'obiettivo strategico consiste nel consolidare le attività di Telemedicina in Farmacia, promuovendo l'adozione delle opportune tecnologie abilitanti, di standard di qualità e di procedure/modelli clinici, omogenei sull'intero territorio nazionale e adeguati alle caratteristiche del servizio offerto in Farmacia (in corso di valutazione presso gli organi collegiali ISS).
- Sviluppo dell'accordo quadro di collaborazione con l'AO San Camillo-Forlanini di Roma, per la realizzazione di progetti congiunti di ricerca e sviluppo sulla sanità digitale, finalizzato in particolare alla elaborazione di modelli operativi innovativi per la Telegestione, la Telediagnosi, la Teleassistenza e il Telemonitoraggio del paziente acuto e del paziente domiciliare, su Piattaforma e-Health, con integrazione dei dati sanitari e dei Sistemi Informativi su un Dossier Unico Aziendale afferente al FSE (approvato dagli organi collegiali ISS nel 2019).
- Contributo ai piani di sviluppo e alla progettazione di progetto su bando di ricerca per i centri di competenza, Ricerca Finalizzata 2018, in collaborazione con Centro Nazionale di Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica, l'Università di Roma La Sapienza (successivamente approvato).
- Contributo ai piani di sviluppo e pianificazione del progetto su bando di Ricerca Finalizzata 2018 (in collaborazione con Centro Nazionale di Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica, UO Nefrologia e dialisi ASL Toscana Nord Ovest, Direzione Generale Welfare Lombardia, Fondazione B. Kessler di Trento), denominato "Telemedicine for home-based management of patients with chronic diseases and comorbidities: analysis of current model and design of innovative strategies to improve quality of care and optimise resours utilization" (TELEMECHRON study, successivamente approvato e finanziato).
- Presentazione su bando MAECI Progetti di Grande Rilevanza 2018 della cooperazione con Institute of Public Health of Serbia sul progetto di sviluppo di una rete in Telemedicina per la gestione dei pazienti nei presidi ospedalieri, nel tutto il territorio della Serbia stessa, denominato "Integrated and structured clinical network for continuity of healthcare with Telemedicine" (successivamente non finanziato).

- Costituzione di partnership progettuali internazionali, in particolare sono state iniziate attività specifiche in Serbia, in Ucraina, negli Stati Uniti e in Israele.

### **Terza missione**

- Realizzazione del documento “Ricognizione delle principali normative nazionali italiane dedicate alla realizzazione dei servizi sanitari in Telemedicina”, elaborato su richiesta della Società Italiana di Neurofisiologia Clinica (SINC) per facilitare lo sviluppo di servizi di Teleneurofisiologia, volto a facilitare il lavoro preliminare di verifica delle concrete possibilità locali di istituire un servizio in Telemedicina, laddove se ne percepisca l'utilità, mettendo a confronto la propria realtà organizzativa locale con i punti fondamentali presenti nelle norme nazionali di riferimento.
- Strutturazione operativa della convenzione tra ISS e ASSINTER per la progettazione e conduzione di iniziative di ricerca e sviluppo di sistemi di Telemedicina sul territorio nazionale e di programmi di formazione dedicati alle professioni sanitarie, in collaborazione con il Centro Nazionale di Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica e il Centro Nazionale di HTA.

Al fine di divulgazione delle tematiche connesse con il corretto uso di sistemi di Telemedicina e di innovazione digitale in generale, compresa Robotica, Big data e Intelligenza Artificiale, il Centro ha svolto numerosi interventi (relatore e/o moderatore) in eventi pubblici, convegni, congressi, workshop, meeting: in totale nel 2018 interventi effettuati sono stati n° 24.

#### *Pubblicazione di articoli su riviste scientifiche*

- Patoia L, Furno P, Gabbrielli F. “Phase I-II study of feasibility and effectiveness of a home-assistance telemedicine program for patients discharged from an Internal Medicine Unit of a third level hospital” [abstract]. Italian journal of medicine 2018;12(Suppl 2):91.
- Savina Nodari, Laura Lupi, Fulvio Glisenti, Gianfranco Gensini, Ilaria Papa, Mariangela Piazzani, Davide Fabbricatore, Gianmarco Arabia, Francesco Gabbrielli. “A Telemonitoring Program for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease”. Abstract to The American Heart Association, Scientific session 2018, Chicago IL (US). Circulation. 5 Nov 2018;Vol 138, Issue Suppl\_1; A15720.
- Savina Nodari, Laura Lupi, Fulvio Glisenti, Gianfranco Gensini, Ilaria Papa, Davide Fabbricatore, Mariangela Piazzani, Gianmarco Arabia, Francesco Gabbrielli. “A Telemonitoring Service Approved by the Ministry of Health for a Large-Scale Screening of Silent and Symptomatic Atrial Fibrillation”. Abstract to The American Heart Association, Scientific session 2018, Chicago IL (US). Circulation. November 6, 2018;Vol 138, Issue Suppl\_1; A11258.
- Gabriele Palozzi, Antonio Chirico, Francesco Gabbrielli. “Cost Analysis of Telemedicine Implementation in the lens of Healthcare Sustainability: a Review of the Literature”. Abstract, Mobility IoT 2018 : 5th EAI International Conference on Smart Cities within SmartCity360° Summit. 21-23 Nov. 2018, Guimarães, Portugal.

#### *Articoli su media nazionali*

- Gabbrielli F. “Pirateria informatica: aziende e ospedali presi di mira”. Panorama della sanità 2018;(7):38-40.

# Centro Nazionale Sangue

## Ricerca istituzionale

Per quanto riguarda la ricerca istituzionale, il Centro Nazionale Sangue:

- Ha fornito supporto tecnico alla revisione delle norme in tema di requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti, dei modelli organizzativi e di gestione delle strutture trasfusionali:
- aggiornando il DM 1 settembre 1995 “Schema tipo di convenzione tra le Regioni e le imprese produttrici di dispositivi emodiagnostici per la cessione di sangue umano ed emocomponenti”;
- definendo uno schema-tipo di convenzione per la compensazione interregionale programmata di emazie, sancito con l’Accordo Stato Regioni (ASR) 13 dicembre 2018 (Rep. Atti n. 226/CSR);
- fornendo al MdS indicazioni per la revisione e aggiornamento del DM 2 novembre 2015 “Disposizioni relative ai requisiti di qualità”.
- Ha contribuito allo sviluppo di una proposta per un nuovo modello di governance delle attività ispettive dei Servizi trasfusionali, anche in relazione alla evoluzione normativa nazionale e alle indicazioni e tendenze prevalenti a livello europeo:
- elaborando una bozza di schema di decreto per l’istituzione di un sistema nazionale di verifica, controllo e certificazione di conformità delle attività e dei prodotti dei servizi trasfusionali alle disposizioni normative nazionali ed europee, trasmesso al MdS;
- fornendo una revisione dei requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi delle Strutture trasfusionali di cui all’ASR 10 dicembre 2016;
- elaborando la proposta di un sistema di auditing delle SRC, strutturato secondo i criteri della revisione fra pari, coordinato dal Centro, tale da garantire un adeguato livello di terzietà delle verifiche e delle conseguenti valutazioni.
- Ha implementato un Sistema di gestione per la qualità del Centro:
- conseguendo la certificazione UNI EN ISO 9001:2015 in data 30/06/2018;
- avviando uno studio finalizzato all’implementazione di un sistema informatizzato di supporto alla programmazione, gestione per budget e controllo di gestione presso il Centro.
- Ha fornito al Ministero della Salute un set di indicatori di conformità della produzione regionale di sangue e plasma in relazione a quanto definito nel Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti per l’anno 2018 (DM Salute 8/8/2018).
- Ha istituito gli organismi consultivi e ha predisposto uno specifico progetto di studio relativo al Registro nazionale delle talassemie ed emoglobinopatie, affidato al Centro ai sensi del DPCM 03/03/2017.
- Ha trasmesso al Ministero della Salute la proposta di un set di indicatori per la misurazione del grado di implementazione delle linee guida ministeriali sul PBM, ad integrazione di quelli vigenti, da proporre al MdS per la successiva discussione al Tavolo LEA.

## Ricerca scientifica

In tema di ricerca scientifica, il Centro:

- Ha pubblicato:
  - meta-analisi correlate alla strategia di *Patient Blood Management* in diversi setting chirurgici (ortopedia ed ostetricia);
  - meta-analisi sull’impiego degli emocomponenti ad uso non trasfusionale in ortopedia;
  - revisione sistematica della letteratura nell’ambito clinico delle talassemie ed emoglobinopatie;
  - studi sulla qualità e sicurezza dei fattori della coagulazione;
  - dati sulla prevalenza e incidenza delle infezioni da HCV e HIV nei donatori di sangue ed emocomponenti e sul rischio residuo di trasmettere le infezioni con la trasfusione in Italia per gli anni 2009-2015;
  - studio sulla prevalenza dell’epatite E nei donatori di sangue in Italia;



- studio sull'impatto economico dell'implementazione della procedura di riduzione dei patogeni nelle piastrine nel sistema trasfusionale italiano.
- Ha svolto attività di ricerca nell'ambito della sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue concludendo il progetto sulla ricognizione dello stato dell'arte dei processi analitici di qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti e della gestione dei donatori rilevati positivi ai marcatori di infezione;
- Ha promosso il progetto di ricerca traslazionale "Joint training programme addressed to inspectors in the field of blood and blood components";
- Ha collaborato allo studio sulla prevenzione e management delle reazioni acute all'infusione di ferro per endovena in chirurgia e all'international consensus statement sul management dell'anemia post-operatoria.

### **Terza missione**

Nell'ambito delle attività riconducibili alla terza missione, il Centro:

- Ha pubblicato i seguenti Report istituzionali:
  - Rapporto ISTISAN 18-18 "Sistema trasfusionale italiano 2016: dati di attività, emovigilanza e sorveglianza epidemiologica. Volume 1";
  - Rapporto ISTISAN 18-19 "Infezione da virus dell'epatite E nei donatori di sangue (Italia, 2016-2017)".
- Ha consegnato alle stampe un report istituzionale relativo al monitoraggio della produzione di plasma destinato al frazionamento industriale e della domanda di medicinali plasmaderivati in Italia per l'anno 2016.
- Ha organizzato l'evento divulgativo "La sorveglianza delle malattie trasmissibili: gestione degli esiti dei test di qualificazione biologica e del donatore non idoneo" e la V edizione del "Corso per i referenti SISTRA".
- Ha realizzato 2 edizioni dell'evento "Good practices in blood components and medicinal products referring to GPG and GMP".
- Ha svolto un lavoro di informazione e divulgazione anche attraverso il web, il sito internet e canali social Centro.

Inoltre:

- con riferimento alla partecipazione al progetto cofinanziato dalla Commissione Europea "EU PROJECT TRANSPOSE – TRANSfusion and transplantation: PrOtection and Selection of donors" ha prodotto il "Dissemination and communication plan" e ha realizzato gli obiettivi annuali previsti dal progetto, ovvero il leaflet e il sito web dedicato con area riservata, inviando anche le prime due newsletter sul progetto;
- ha realizzato le giornate formative per studenti delle scuole superiori nell'ambito del programma Alternanza scuola-lavoro organizzate dal 13 al 23 marzo 2018;
- ha realizzato una campagna informativa sulla donazione in occasione della Giornata Mondiale del Donatore di Sangue dell'OMS, con lo slogan "Esserci per qualcun altro";
- ha partecipato alla "Notte dei Ricercatori" dell'ISS con un'iniziativa dal titolo "Dalla pecora all'Rh, come nasce una trasfusione", il 28/09/2018.

-

# Centro Nazionale Trapianti

## Ricerca istituzionale

Per quanto riguarda la ricerca istituzionale, il Centro Nazionale Trapianti:

### *Incremento donatori e trapianto organi, tessuti e cellule*

Il Centro con riferimento all'obiettivo ha conseguito i seguenti risultati:

- ricognizione sullo stato di attuazione dell'Accordo Stato-Regioni del 14 dicembre 2017 sul documento recante "Programma Nazionale Donazione di Organi 2018 - 2020" finalizzato a migliorare la fase di reperimento degli organi
- ricognizione sullo stato di attuazione dell'Accordo Stato-Regioni del 24 gennaio 2018 sul documento recante "Requisiti minimi strutturali, tecnologici e organizzativi delle strutture sanitarie per lo svolgimento delle attività di trapianto di organi solidi da donatore cadavere", documento finalizzato a migliorare l'assetto organizzativo dei centri trapianto
- promozione del programma di trapianto da donatore vivente anche attraverso un potenziamento del programma di trapianto in modalità crociata.
- sostegno del programma per l'incremento dei donatori di CSE. Gestione degli eventi connessi alle campagne di comunicazione per il reclutamento di donatori (caso piccolo Alex)

### *Promozione qualità e sicurezza*

Il Centro con riferimento all'obiettivo ha conseguito i seguenti risultati:

- attività di audit degli istituti dei tessuti ai fini della certificazione necessarie per lo svolgimento delle attività di cui al D. Lgs. 191/2007
- rafforzamento della second opinion nazionale attraverso la realizzazione di programmi di formazione specifica di medici
- definizione dei requisiti tecnico strutturali del registro dei donatori di gameti per la PMA di tipo eterologo.
- partecipazione all'Azione Congiunta ARTHIQS, cofinanziata dal Programma Public Health. Il progetto ha prodotto linee guida per il settore del trapianto di CSE e quello PMA. Il Centro in particolare ha redatto il documento concernente i requisiti minimi per l'autorizzazione delle banche di cordone ombelicale
- partecipazione al progetto EUROGTPII, che ha sviluppato nel 2018 strumenti per valutare e verificare la qualità, promuovere la sicurezza e assicurare l'efficacia delle terapie con tessuti umani, cellule ematopoietiche e tecniche per PMA, trattando soprattutto lo sviluppo di nuovi processi di preparazione di tessuti e cellule.
- l'Azione VISTART, coordinata dal Centro Nazionale Trapianti e Centro Naziolae Sangue, ha lavorato con altre 17 Organizzazioni nazionali afferenti a 14 Stati Membri dell'Unione Europea e 21 Organizzazioni nazionali come collaboratori esterni, per facilitare un'armonizzazione dei sistemi di ispezione, autorizzazione e vigilanza del settore dei sistemi trasfusionali, di trapianto di tessuti e cellule e in quello della PMA
- attività del Centro in qualità di WHO Collaborating Centre on Vigilance and Surveillance for Human Cells, Tissues and Organs. In tale ambito il Centro ha organizzato il convegno "GLOBAL VIGILANCE NETWORKING FOR SAFER TRANSFUSION, TRANSPLANTATION AND ASSISTED REPRODUCTION. A joint meeting of "EU VISTART Joint Action and the WHO Notify project", tenutosi a Bruxelles nelle date 1 – 2 Marzo 2018. L'incontro, ospitato dalla DG SANTE della Commissione Europea, ha avuto come oggetto il progetto NOTIFY e la NOTIFY LIBRARY e ha coinvolto oltre ai rappresentanti dell'OMS anche tutti i membri dei cinque gruppi editoriali della cui expertise il Centro si avvale per la revisione della letteratura scientifica e dei casi didattici inseriti nella Library e rappresentanti delle Autorità competenti di tessuti e cellule e del Vigilance sub-expert group. Il Centro ha predisposto per l'OMS il report riferito al periodo novembre 2017 – novembre 2018

### Gestione rete trapiantologica 2018

Il Centro con riferimento all'obiettivo ha conseguito i seguenti risultati:

- gestione e coordinamento dei programmi di urgenza di trapianto e i programmi nazionali di trapianto con allocazione degli organi attraverso il funzionamento H24 7/7 del centro nazionale trapianti operativo (CNTO)
- programma di audit dei centri trapianto di fegato. Nel corso del 2018 sono stati effettuati n. 9 audit (Milano Tumori, Milano Policlinico; Milano Niguarda, Bergamo, Padova, Verona, Genova, Ancona, Roma Gemelli);
- elaborazione di un'ipotesi di Algoritmo per allocazione reni, al fine di promuovere processi regionali di assegnazione degli organi il più possibile omogenei sul territorio nazionale;
- sviluppo del sistema informativo trapianti al fine di rendere il sistema adeguato alle funzioni di allocazione degli organi
- supporto delle regioni nelle procedure di autorizzazione dei centri trapianto
- nell'ambito della Joint Action il Centro ha coordinato l'intero progetto, incluso il pacchetto di lavoro n. 4 che ha prodotto una serie di documenti in cui è stato definito un approccio condiviso per le procedure di segnalazione degli eventi e reazioni avverse nel settore dei tessuti e cellule, nonché dei Rapid Alert e sulla armonizzazione con il settore sangue (*Working Group 1-Harmonisation and Improvements on SARE; Working Group 2 – Harmonisation, Improvements and Reporting Guidance on Rapid Alert procedures; Working Group 3 - Guidelines on Horizon scanning for identifying new risks related with the donation of substances of human origin*);
- richiesta di parere al CNB circa la possibilità di utilizzo di organi provenienti da donatori anti-HCV positivi e HCV-RNA positivi per il trapianto di pazienti con anti-HCV negativi, alla luce della disponibilità di nuovi farmaci antivirali ad azione diretta per la cura dell'epatite C. Sull'argomento è stato prodotto un articolo scientifico dal titolo "*Organ transplantation from non-standard risk donors: midway between rigid and flexible rules*", in attesa di pubblicazione;
- valutazione delle sopravvivenza di organo e paziente ad 1 e 5 anni dal trapianto con l'estimatore di Kaplan-Meier. Sono stati analizzati i trapianti effettuati nel periodo 2000-2015 per il Rene e 2000-2016 per il Fegato. In aggiunta è stata valutata la sopravvivenza "aggiustata" tramite analisi di Cox per confrontare le performances dei diversi centri trapianto.
- predisposizione dei report di attività di trapianto di organi, cellule e tessuti

### Ricerca scientifica

Nel corso del 2018 il Centro Nazionale Trapianti ha avviato, presso i coordinamenti regionali per i trapianti, la promozione dello studio "Donare: aferesi in donatore di organi a cuore fermo (DCD)", diretto a verificare la possibilità di utilizzare particolari sistemi strumentali e di misurazione nella fase della conservazione dell'organo al fine di migliorarne la qualità e rendere disponibile il maggior numero di organi possibile. Allo scopo ha organizzato incontri con i coordinamenti trapianto e con alcuni centri per i trapianto al fine di definire le modalità organizzative e tecniche per lo svolgimento della ricerca.

### Terza missione

Con riferimento alla formazione per personale e degli operatori della Rete nazionale trapianti il Centro Nazionale Trapianti ha predisposto il piano annuale della formazione del Centro per il 2018, con la previsione di 40 iniziative di formazione nazionale e la proposizione di 5 modelli di formazione per le region. rispetto al piano sono state realizzate le seguenti iniziative di formazione di carattere nazionale:

- "43° Corso Nazionale per coordinatori alla donazione e al prelievo di organi e tessuti - TPM", tenutosi a Pomezia nei giorni 10 – 13 aprile 2018;
- "44° Corso Nazionale per coordinatori alla donazione e al prelievo di organi e tessuti - TPM", tenutosi a Bologna nei giorni 22– 25 maggio 2018;
- "Sai come dirlo? Strumenti per il dialogo con i familiari dei potenziali donatori", corso tenutosi a Roma nei giorni 16-17 gennaio 2019 e 24-25 gennaio 2019;

- “Comunicare la Rete: strategie e strumenti per una comunicazione efficace”, corso tenutosi a Roma in data 20 febbraio 2019;
- “Transplant Nurse Coordinator”, corso FAD, tenutosi nel periodo 9 ottobre-9 novembre 2018 – corso residenziale, tenutosi a Padova nei giorni 26 – 28 novembre 2018;
- “The DONOR SURGEON a Master Course in organ procurement and experimental procedures”, tenutosi a Padova nei giorni 13 – 15 febbraio 2019;
- “La nefrectomia laparoscopica nel donatore vivente: corso teorico-pratico”, tenutosi a Padova nei giorni 28 febbraio, 1 e 2 marzo 2018;
- Corso FAD “Il trapianto di rene da donatore vivente”, tenutosi nel periodo 21 novembre 2018 – 21 gennaio 2019;
- “Attività fisica come terapia per i pazienti trapiantati: il punto a 10 anni dall’inizio del progetto “trapianto... e adesso sport”, corso tenutosi a Rimini in data 10 novembre 2018;
- “Strumenti per l’analisi e gestione del rischio nel processo di PMA”, corso tenutosi a Roma nei giorni 19– 20 giugno 2018;
- “13° Corso per personale dei Laboratori PMA sull’applicazione dei requisiti previsti nei decreti legislativi 191/2007 e 16/2010 ai centri PMA”, tenutosi a Lucca nei giorni 9 - 11 maggio 2018;
- “Aspetti pratici e procedure di lavorazione di PMA”, corso tenutosi a Genova nei giorni 10 e 11 gennaio 2018;
- “Percorso di Aggiornamento per valutatori regionali addetti alle visite di verifica dei centri di procreazione medicalmente assistita (DM 31/07/2015) – Modulo 2: aspetti tecnici dei laboratori PMA”, tenutosi a Roma nei giorni 28-29 novembre 2018;
- “Percorso di Aggiornamento per valutatori regionali addetti alle visite di verifica dei centri di procreazione medicalmente assistita (DM 31/07/2015) – Modulo 3: Aspetti pratici e procedure di lavorazione di PMA, tenutosi a Genova nei giorni 10-11 settembre 2018;
- Corso “Tissue Banking”, tenutosi a Siena nei giorni 29-31 ottobre 2018;
- Corso di Aggiornamento per Ispettori Esperti CSE, tenutosi a Roma nei giorni 25 – 26 ottobre 2018 e 22– 23 novembre 2018;
- Corso di Approfondimento per Operatori di Laboratori PMA - Aspetti Tecnici dei Laboratori, tenutosi a Roma nei giorni 11-12 aprile 2018;
- Corso fad per ispettori esperti di cellule staminali emopoietiche, tenutosi nel periodo 17 settembre-17 ottobre 2018;
- “Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici del Centro Trapianti”, corso tenutosi a Roma in data 28 settembre e 11 dicembre 2018;
- “Monitoraggio dei flussi di mobilità internazionale per trapianto e prevenzione del traffico di organi: lo stato dell’arte italiano ed internazionale”, corso tenutosi a Roma in data 20 novembre 2018

Iniziative di formazione a supporto delle regioni:

- Progetto di formazione “Il potenziale donatore di organi nel percorso di diagnosi e cura in area critica: un indicatore di qualità ed efficienza nella scelta del management”;
- Progetto di formazione “La relazione con la famiglia del potenziale donatore: l’accoglienza dei familiari, la comunicazione della morte e la richiesta di donazione degli organi”;
- Progetto di formazione TPM regionale;
- Progetto di formazione “Come dire? Strumenti per una comunicazione efficace con i familiari dei potenziali donatori a cuore battente e a cuore fermo”;
- Progetto di formazione “La comunicazione con la famiglia del donatore in ambito pediatrico”;
- Progetto di formazione “Perché non donare? La prospettiva antropologica sulle variabili socio-culturali dell’opposizione alla donazione”;
- Corso di formazione in antropologia medica del dono e trapianti degli organi.

Il Centro Nazionale Trapianti nel corso del 2018 ha realizzato le seguenti iniziative di comunicazione di carattere nazionale :

- iniziative nell’ambito della Campagna nazionale di comunicazione “Diamo il meglio di noi”:
  - Giornata Nazionale per la Donazione e il Trapianto di Organi e Tessuti, tenutasi a Roma in data 27 maggio 2018;
  - “Premio per chi è tornato in pista dopo il trapianto”, nell’ambito della manifestazione ciclistica “Nove Colli- Selle Italia”, evento tenutosi a Cesenatico in data 19 maggio 2018”;

- Granfondo Campagnolo, tenutasi a Roma nei giorni 12-14 ottobre 2018;
  - Appuntamenti con la donazione all'Università Bicocca di Milano, tenutisi nei giorni 8-12 ottobre 2018;
  - Appuntamenti con la donazione all'Università Sapienza di Roma, tenutisi nei giorni 16 ottobre, 20 novembre e 18 dicembre 2018;
  - “Roma Half Marathon Via Pacis”, evento tenutosi a Roma nei giorni 20 – 23 settembre 2018;
  - “Ospedale Bambino Gesù e AS Roma Ciclismo: una pedalata per tornare in pista dopo il trapianto”, evento tenutosi a Roma in data 6 settembre 2018;
- iniziative nell'ambito della campagna informativa sul web e sui social;
  - ideazione e realizzazione del nuovo sito Centro nell'ambito del portale del Ministero della Salute;
  - terza edizione della Settimana nazionale per la donazione delle cellule staminali emopoietiche dal titolo “*Match it now*”, tenutasi in 180 piazze italiane dal 15 al 22 settembre 2018;

# Centro di riferimento medicina di genere

## Ricerca istituzionale

Nell'ambito delle attività riconducibili alla ricerca istituzionale il Centro di riferimento medicina di genere ha svolto le seguenti attività:

- Istituzione di un tavolo tecnico inter-regionale sulla Medicina di Genere;
- Predisposizione del Piano Nazionale per la applicazione e diffusione della Medicina di Genere in ottemperanza alla legge 3/2018;
- Attivazione di un protocollo di intesa tra il Centro di Medicina di Genere e una Rete di istituzioni scolastiche per svolgere attività formative e progettuali legate allo sviluppo delle competenze degli studenti in ambito scientifico e digitale, nonché contribuire alla sperimentazione di strumenti didattici innovativi finalizzati alla promozione di stili di vita più sani;
- Adeguamento della piattaforma MaestraNatura web in forma digitalizzata al fine di permettere l'utilizzo in piena autonomia da parte di studenti ed insegnanti;
- Definizione di protocolli innovativi per un approccio multidisciplinare in ambito scolastico sui disturbi dell'alimentazione (DA) e la prevenzione degli sprechi alimentari nella scuola primaria e secondaria di primo livello;
- Attività di collaborazione con le strutture presenti sul territorio (ASL, Tavoli interreligiosi) per interventi di comunicazione, divulgazione e formazione degli operatori sanitari, atti a facilitare l'accesso ai servizi del SSN delle diverse etnie e religioni delle popolazioni;
- Valutazione tecnico-scientifica di progetti che prevedono l'utilizzo di modelli animali. Valutate n° 76 richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale, ai sensi dell'art. 31, comma 3 del D. Lgs n. 26/2014;
- Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I ai sensi del DPR 439/2001, della Legge 8.11.2012 n. 189 e DM 27.4.2015. Rilascio di n. 4 pareri.

## Ricerca scientifica

Nell'ambito dei reparti di "Prevenzione e salute di genere" e "Fisiopatologia genere-specifica" l'attività di ricerca nel 2018 è stata dedicata alle seguenti linee progettuali:

### *Stili di vita, nutrizione e patologie*

- Differenze di sesso/genere nella risposta allo stile di vita rilevanti per lo sviluppo/prevenzione di malattie cronic-degenerative caratterizzate da infiammazione incluso il cancro;
- Ruolo dello stress ossidativo e dell'infiammazione come processi chiave che connettono dieta, tessuto adiposo e sviluppo neurologico in ambito di genere;
- Effetti dei polifenoli della dieta sui biomarcatori correlati al diabete gestazionale;
- Identificazione dei meccanismi anti-infiammatori dei polifenoli contenuti in *Lampaya medicinalis*, un'erba medicinale del Nord del Cile, in patologie metaboliche, quali diabete di tipo 2 e insulino resistenza.

### *Tossicologia*

- Valutazione dell'esposizione ai plasticizzanti bisfenolo A e ftalati in: i) coppie madri-bambino (maschi e femmine) della popolazione generale italiana; ii) un modello murino in fase juvene; iii) studi caso controllo nelle patologie infantili quali l'obesità e lo sviluppo puberale;
- Effetti tossici, genotossici e riproduttivi sesso-specifici in modello murino in seguito ad esposizione a: i) micotossine emergenti, con relativo rapporto dei risultati a EFSA ii) nanoparticelle di argento;
- Tossicità in vitro di diversi disciplinari utilizzati in viticoltura mediante colture cellulari umane;
- Associazione fra esposizione a pesticidi e insorgenza di telarca prematuro in una popolazione infantile in territorio ad alto impatto agricolo; redazione dei questionari per la valutazione della frequenza di consumo di alimenti specifici.

### *Immunoregolazione e meccanismi di patogenesi*

- Interazione tra vescicole extracellulari derivate dagli alimenti e cellule del sistema immunitario;
- Cross-talk tra adipociti e cellule del sistema immunitario e/o epitelio intestinale nella patogenesi del tumore del colon-retto e caratterizzazione del profilo trascrizionale e secretorio del tessuto adiposo e del profilo immunologico in condizioni di obesità e di tumore del colon-retto;
- Caratterizzazione del profilo trascrizionale e secretorio del tessuto adiposo e del profilo immunologico in condizioni di obesità e di tumore del colon-retto.

### *Oncologia*

- Processi molecolari e biologici sottesi alla cachessia e alla cardiotoxicità indotta sia dalla malattia neoplastica che dalla chemioterapia antitumorale;
- Possibile utilizzo del macchinario biochimico autofagico come bersaglio terapeutico;
- Ruolo delle desaturasi nella modulazione del microambiente e nella progressione tumorale;
- Ruolo funzionale di esosomi nel sarcoma di Ewing;
- Ruolo degli ormoni sessuali nel metabolismo degli acidi grassi del melanoma;
- Valutazione delle proprietà dell'acido oleico, di favorire la risposta immunitaria in un modello murino di carcinoma mammario;
- Differenze di genere e tossicità associata alla crescita tumorale e alle terapie attraverso studi ex vivo e in vivo;
- Valutazione delle basi biologiche in tumori che mostrano differenze di genere, ad es. il melanoma;
- Caratterizzazione metabolica e biochimica degli effetti indotti da diversi farmaci antitumorali su cellule, staminali e non, di glioblastoma umano, con particolare riferimento alla morte per ferroptosi;
- Processi molecolari e biochimici nella morte cellulare mediata dalla citochina TRAIL in linfomi a cellule B;
- Meccanismi di inibizione della morte cellulare tumorale ed individuazione di nuovi target molecolari.

### *Immunità, autoimmunità e infezioni*

- Ruolo degli ormoni sessuali e dei loro recettori nella modulazione della risposta immune e uso di agonisti/antagonisti selettivi dei recettori degli ormoni sessuali nelle malattie autoimmuni e nei tumori;
- Differenze di genere nella risposta ai farmaci biologici in malattie immunomediate;
- Ruolo di interferenti endocrini nella modulazione della risposta immunitaria in un'ottica di genere;
- Ruolo della vitamina D e del VDR nella modulazione della risposta immunitaria in un'ottica di genere;
- Differenze di genere nella risposta immunitaria alle infezioni batteriche, virali e ai vaccini;
- Valutazione della risposta di cellule T della memoria in individui, maschi e femmine, non responders alla vaccinazione anti-HBV;
- Ruolo genere-specifico di microRNA localizzati sul cromosoma X;
- Raccolta dati ed analisi delle differenze fra i sessi nella risposta alle vaccinazioni;
- Ruolo dei lipid rafts nella risposta immunitaria innata e adattativa alle infezioni;
- Ruolo degli esosomi rilasciati da cellule dell'immunità innata in seguito ad infezioni;
- Valutazione delle differenze di genere nelle diverse fasi di sperimentazione di un farmaco;
- Studio dello stato di salute della popolazione transgender.

### *Sistema Cardiovascolare*

- Valutazione degli effetti dei beta-bloccanti sulla neoangiogenesi e sulla resensibilizzazione del recettore beta-adrenergico;
- Valutazione della correlazione tra densità dei recettori beta-adrenergici e risposta terapeutica ai beta-bloccanti in pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica con disfunzione sistolica;
- Ruolo della resensibilizzazione del recettore beta-adrenergico nel ripristino della contrattilità cardiaca in modelli murini di scompenso cardiaco cronico post-infartuale.

### *Biomarcatori*

- Biomarcatori solubili e cellulari correlati con la progressione delle lesioni vascolari nell'arterite di Takayasu;

- Differenze di genere nelle bronchioliti;
- Associazione tra biomarcatori, genotipo e gravità in pazienti affetti da patologie da accumulo di ferro;
- Effetti in vitro del Ponatinib nella popolazione piastrinica;
- Identificazione di biomarker genere specifici nella risposta alla terapia antiossidante in pazienti con anemia falciforme;
- Danno endoteliale e nuove prospettive terapeutiche in pazienti con malattia di Kawasaki.

### **Terza missione**

- Pubblicazione trimestrale a diffusione nazionale della newsletter sulla Medicina di Genere coordinata dal Centro;
- Collaborazione alla preparazione della giornata per i 50 anni della Sclerosi Multipla attraverso la preparazione di materiale divulgativo/informativo per la diffusione di corretti stili di vita, tenendo conto delle differenze di genere;
- Sviluppo del progetto “Portale ISSALUTE” finalizzato alla divulgazione di conoscenze ed evidenze scientifiche a tutti i cittadini per permettere scelte consapevoli ed adeguate alla tutela della loro salute;
- Realizzazione di un portale informativo sanitario dedicato alla popolazione transgender, in particolare a quelle persone transgender che intraprendano un percorso di transizione, al fine di garantire la diffusione di un’informazione corretta in ambito sanitario sul territorio nazionale e contribuire così ad una efficacia presa in carico dal punto di vista sanitario di questa fascia di popolazione e più in generale a consentirne una effettiva inclusione sociale;
- Produzione Libro Bianco “Emicrania: una malattia di genere. Impatto socio-economico in Italia.” Distribuito online tramite il sito ISS e durante l’evento “Emicrania: una malattia di genere” tenutosi in ISS il 31 ottobre 2018;
- Attività di formazione sulle problematiche genere- e sesso-specifiche indirizzate a studenti universitari e/o operatori sanitari (corsi ADE, corsi universitari e corsi FAD);
- Attività di formazione degli studenti nell’ambito del progetto di alternanza scuola-lavoro (legge 107/2015) con 4 percorsi diversi;
- Partecipazione alle attività della task-force “diseguaglianze di salute”;
- Svolgimento di attività di formazione sulle problematiche genere- e sesso-specifiche indirizzate a operatori sanitari, medici, cittadini;
- Attività di formazione per gli insegnanti della scuola secondaria di primo grado sui protocolli innovativi per un approccio multidisciplinare in ambito scolastico sui disturbi dell’alimentazione (DA) e la prevenzione degli sprechi alimentari;
- Organizzazione di workshop in materia di esposizione a plastificanti interferenti endocrini con il coinvolgimento di vari stakeholders inclusi decisori ONG e popolazione generale;
- Attività di pubblicazione e disseminazione dei risultati degli studi.



# Centro di riferimento scienze comportamentali e salute mentale

## Ricerca istituzionale

In tema di ricerca istituzionale il Centro di riferimento scienze comportamentali e salute mentale ha svolto le seguenti attività:

- Valutazione tecnico-scientifica di progetti che prevedono l'utilizzo di modelli animali e la partecipazione, a livello ISS e nazionale, dei lavori dell'Organismo Preposto al Benessere Animale. Valutate n° 122 richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale, ai sensi dell'art. 31, comma 3 del D. Lgs n. 26/2014.
- Implementazione delle Linee Guida Nazionali per gli Interventi Assistiti con gli Animali (IAA) (2016) e della Legge sull'Agricoltura Sociale (2016) in collaborazione con Ministero della Salute, Comune di Roma, CREA, IZS Venezie e Regioni.
- Commissione tecnica per la valutazione degli Enti di formazione e Provider ECM da abilitare all'erogazione di corsi in materia di IAA nella Regione Lazio.
- Commissione esaminatrice con Ministero della Salute, il Centro di Referenza Nazionale per gli IAA dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie e i Rappresentanti delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e Bolzano per l'abilitazione degli operatori a realizzare IAA.
- Coordinamento e potenziamento di una rete nazionale di Servizi Psichiatrici di Diagnosi e Cura (SPDC) per la diffusione di un intervento cognitivo comportamentale di gruppo nei Dipartimenti di Salute Mentale e per lo scambio di buone pratiche per migliorare la qualità dell'assistenza e la soddisfazione dei pazienti psichiatrici assistiti in regime di ricovero.
- Tavolo di lavoro multidisciplinare sui Disturbi del Comportamento Alimentare, su invito del Ministro della Salute.
- Commissione Medica per l'accertamento dell'idoneità psicofisica del personale addetto all'esercizio tecnico degli impianti nucleari.
- Registro Nazionale Gemelli (RNG). La popolazione gemellare afferente al RNG può fungere per dimensioni, distribuzione territoriale, di età e di genere, da osservatorio per la valutazione dei bisogni di salute della popolazione italiana, come già dimostrato in altri contesti internazionali, perché i circa 29000 iscritti al RNG hanno dato un consenso individuale al trattamento dei dati autoriferiti, rilevati direttamente in examination surveys e, in parte, linkabili in maniera deterministica da fonti sanitarie correnti.
- Verifica dell'assunto di generalizzabilità degli studi gemellari e dell'utilizzo dei gemelli come popolazione sentinella attraverso lo studio delle prescrizioni farmaceutiche e dei ricoveri ospedalieri registrati nella regione Umbria.
- Gestione (stoccaggio, spedizioni, entrate, uscite, aggiornamento del database) del materiale biologico (RNG, Piccolipiù) conservato nella Banca Biologica ISS e di quello conservato presso terzi (Biorep, Milano). Supervisione sulla attribuzione della zigosità mediante test del DNA dei gemelli iscritti al RNG.

## Ricerca scientifica

Nell'ambito delle attività riconducibili alla ricerca istituzionale il Centro ha svolto le seguenti attività:

- Indicatori comportamentali e neurobiologici in modelli animali di riferimento per studio di effetti dell'esposizione a dosi ecologicamente compatibili di inquinanti ambientali: completata la valutazione su stock di esemplari di spigola provenienti da diverse zone del sito di interesse nazionale Bagnoli (Progetto Restauro ambientale e bagnabilità del SIN Bagnoli-Coroglio, Abbaco) e su coorti di ratti esposti a combinazioni di micronutrienti (Se) e sostanze neurotossiche di rilevanza ambientale (Prog.JPI Nutricog Selenius).
- Progetto MinSal 2018 finanziato in base agli studi preclinici per identificazione di approcci farmacologici innovativi per sindrome di Rett e disturbo CDKL5.

- Progetti EU-FP7 EMTICS e MATRICS: in fase di completamento studi traslazionali in animali sui disturbi in età pediatrica compulsivi a eziologia autoimmune (PANDAS), o della condotta.
- Accordo con 6 IRCCS di Neurologia e Psichiatria italiani per acquisizione e controllo di qualità dei dati in uno studio multicentrico su 1000 pazienti; collaborazione con Dip.to di Neuroscienze Umane, Sapienza, Roma: valutazione multidimensionale e aspetti intersoggettivi del paziente psichiatrico.
- Progetto europeo H2020 “Ageing with Elegans”: identificati in modelli animali fattori che sottendono all’invecchiamento in buona salute, tra stress psicologico e ossidativo e diete a base di nutraceutici come fattore protettivo.
- Identificazione di potenziali indicatori di vulnerabilità e resilienza nel Disturbo Post-Traumatico da Stress (collaborazione: *Inst. of Cognitive & Clinical Neuroscience, Mennheim, Germany*).
- Valutazione di comportamenti empatici e prosociali: modulazione farmacologica con ossitocina in modelli traslazionali animali di transizione adolescenziale e ADHD.
- Completati studi: (i) sull’associazione tra auto-regolazione emotiva e qualità del sonno: 191 coppie di gemelli adolescenti ed un sotto-campione di 33 coppie di gemelli “discordanti”; (ii) sull’associazione tra personalità e rischio aterosclerotico in 159 coppie di gemelli adulti.
- Completato follow up di gemelli MZ discordanti per BMI, raccolta di questionari su ansia, depressione, resilienza e di materiale biologico (RF-2013-02357791). Creato database su cloud ISS Onedrive per integrazione dei dati.
- Terminate analisi studio gemellare su ereditabilità dell’empatia, pubblicazione su Twin Research & Human Genetics.
- Collaborazione con ISTAT e ISAL (Fondazione Italiana per la lotta al dolore) indagine nazionale e studio di ereditarietà su dolore cronico e i suoi correlati psico-sociali: messa a punto e validazione di un questionario.
- Progetto finanziato ricerca finalizzata 2018 in collaborazione con Centro Cardiologico Monzino IRCCS nell’ambito dello studio AtheroTwin (aterosclerosi e malattie cardiovascolari).
- Progetto finanziato Bando 2018 CCM MinSal: programma psicoeducativo, rivolto a giovani, di autoregolazione delle emozioni per favorire l’utilizzo consapevole e prevenire l’uso problematico di Internet.
- Progetto finanziato dall’ESA nel campo della ricerca relativa alla risposta psicofisiologica in soggetti umani esposti a condizioni estreme durante esperimenti di isolamento che mimano spedizioni spaziali di lungo corso.
- Screening e applicazione di intervento precoce nella depressione post partum in collaborazione con Univ. di Brescia.
- Avviato programma di arricchimento ambientale in collaborazione con Università di Lovanio, Belgio: progetto COST-PRIMTRAIN, per addestramento di macachi destinati alla sperimentazione animale.
- Caratterizzati i fattori ambientali di modulazione e il ruolo dell’infiammazione nell’efficacia degli antidepressivi serotoninergici (finanziamenti ERANET MicroSynDep ed ERANET ADORe).
- Coorte Piccolipiù: iniziato follow-up a 6 anni, concluso studio su associazione fra stress materno e infezioni. Analizzato DNA di 400 bambini della coorte per profilo di metilazione genome-wide. Effettuata armonizzazione delle variabili su dieta e attività fisica per partecipare al progetto europeo LifeCycle.
- Completate analisi esposomiche (*Environment Wide Association*) in coorti di nascita europee (progetto HEALS). Identificati markers omici per valutare associazione esposizioni ambientali e outcome neuropsicologico infantile.
- Coorte MUBICOS: completato follow-up a 3 anni, effettuate prime analisi di dati per gemelli coinvolti nel progetto HEALS. Genome scan in 120 soggetti. Finanziati 2 progetti europei su determinanti precoci della salute mentale.
- Conclusione dello studio gemellare su campione di coppie discordanti alla nascita per ipotiroidismo congenito.
- Finanziato Progetto ERANET– NEURON EMBED Impact of Early life MetaBolic and psychosocial stress on susceptibility to mental Disorders; from converging epigenetic signatures to novel targets for therapeutic intervention.

- Finanziato Progetto GUTMOM: Maternal obesity and cognitive dysfunction in the offspring: cause-effect role of the GUT MicrobiOME and early dietary prevention. Call JPI HDHL-INTIMIC Interrelation of the Intestinal Microbiome, Diet and Health.
- Abuso di alcol e salute neuropsicologica: doppia diagnosi e interventi di trattamento, ISS e Centro di Riferimento Alcolologico, Reg. Lazio.
- Conclusi esperimenti (comportamentali, neurofisiologici, metabolici ed endocrini) in modello animale di allattamento artificiale risultati che hanno prodotto nuovi finanziamenti (Ricerca Finalizzata, Fasc18BF; accordo commerciale, FascJ1D).
- Sperimentazioni in tema di disabilità e agricoltura sociale: Convenzione con ASS5 Friuli Occidentale. Finanziato da Reg. Lazio (POR FSE Lazio 2014-2020 Asse prioritario 2) sull'inclusione lavorativa e sociale di persone con autismo. Coordinatore: Coop. sociale agricola integrata Giuseppe Garibaldi.
- Progetto Cariplo RADAR: messa a punto di materiale (tematiche, scaletta intervista) per indagine qualitativa tramite focus group (popolazione gemellare e generale) su tema donazione e biobanking di tessuto cerebrale post mortem per finalità di ricerca, i primi focus-group a Roma e Napoli.

### Terza missione

- Redazione della voce “Gemelli” per il portale della conoscenza;
- Membro Consiglio Scientifico Enciclopedia Treccani;
- Organizzazione dei Corsi di formazione in IAA, con accreditamento ECM, e attività di docenza: Propedeutico e Base per Responsabili di Progetto e Referenti di Interventi TAA/EAA;
- Partecipazione a eventi/iniziative di informazione e divulgazione finalizzati a favorire la diffusione e l'applicazione dei principi contenuti nelle Linee Guida Nazionali per gli IAA;
- Aggiornamento e implementazione della Sezione “Interventi Assistiti con gli Animali” del sito istituzionale del Centro per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale;
- Comitato Scientifico e task force NEWS del portale della Conoscenza ISSalute;
- Incontro con i cittadini presso il Ministero della Salute in occasione della 3a Giornata nella Giornata della Salute della donna;
- RNG: Notte dei ricercatori 2018 – Frascati Scienza. Organizzazione dell'evento “Ricercatore del Registro Nazionale Gemelli per un giorno” con 2 classi di scuola media di Frascati (2 lezioni in aula e realizzazione di un'indagine);
- Intervista a Rai Radiotre FVG. *People, Science and the City*. 13 dicembre 2018;
- Foto, video e materiale divulgativo/esplicativo per la pagina facebook del Registro Nazionale Gemelli;
- Partecipazione alla Notte della Ricerca 2018 con stand su IAA e agricoltura sociale
- “Incontro dietro le quinte tra gemelli e ricercatori”: incontro divulgativo con i gemelli partecipanti e i ricercatori e tecnici del progetto RF2013. ISS, 15 febbraio 2018;
- Progetto internazionale “Well-School-Tech”, finanziato dal Programma Erasmus+ per il settore dell'istruzione scolastica con l'obiettivo di promuovere, nelle scuole secondarie di I grado, il benessere psicologico degli studenti e fornire agli insegnanti strumenti pedagogici innovativi;
- Collaborazione alla redazione di voci per il Portale della Conoscenza. Revisore per manoscritti sottoposti agli Annali dell'ISS;
- Progetto di diffusione della cultura scientifica “Il cervello e le memorie. Storie, storia orale e multimediale della biologia del comportamento in Italia”. Sono state realizzate 34 interviste. Partecipazione al Progetto Lauree Scientifiche e l'attività di formazione nelle scuole e università e la supervisione di tesi specialistiche e del lavoro di borsisti impegnati sui progetti di ricerca;
- Implementazione del portale web Salute nei primi 100 giorni (CCM 2017) relativo alla coorte Piccolipiù;
- Didattica e partecipazione a dibattiti sulla sperimentazione animale, e interventi sui media in relazione al rapporto uomo-animale.

# Organismo notificato

## Ricerca istituzionale

Nel periodo gennaio – dicembre 2018 all'ON 0373 sono pervenute 845 richieste (attività tariffata) relative a iter di certificazione CE ai sensi della Direttiva 93/42/CEE e della Direttiva 98/79/CE presentate dai fabbricanti di dispositivi medici e di dispositivi medico-diagnostici in vitro. Sono stati inoltre avviati i contatti per la certificazione CE con diversi nuovi fabbricanti di dispositivi medici e di dispositivi medico-diagnostici in vitro.

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

A seguito delle attività valutative di cui sopra l'ON 0373 ha provveduto all'emissione di 393 certificazioni CE (attività tariffata) e 146 approvazioni (attività tariffata) di modifiche a documentazione tecnica e/o al Sistema di Gestione della qualità dei fabbricanti di dispositivi medici.

L'ON 0373 ha inoltre svolto 219 verifiche ispettive (attività tariffata) presso fabbricanti di dispositivi medici suddivise come segue:

- 20 verifiche ispettive senza preavviso
- 62 verifiche ispettive di certificazione/rinnovo
- 105 verifiche ispettive di sorveglianza
- 32 verifiche ispettive straordinarie

Ognuna delle verifiche ispettive ha impegnato in media due ispettori per due giorni.

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

Il Sistema di Gestione della Qualità implementato dall'ON 0373, già verificato dal Ministero della Salute, Autorità designante, e dal Join Assessment Team (JAT), costituito da due rappresentanti della Commissione europea e da due rappresentanti di altre Autorità competenti (tedesca e inglese), durante la verifica ispettiva svoltasi nei giorni 7-11 marzo 2016, è stato sottoposto ad ulteriore verifica da parte dell'Autorità designante e di ACCREDIA in data 19-20 settembre 2018. La verifica è stata condotta ai fini del mantenimento della designazione ottenuta dall'ON 0373 in data 5 luglio 2017.

Nel corso del 2018 l'ON 0373 ha inoltre presentato all'Autorità designante la propria candidatura per la nuova designazione ai sensi del Regolamento (UE) 2017/745 sui dispositivi medici e del Regolamento (UE) 2017/746 sui dispositivi medico-diagnostici in vitro, che andranno a sostituire nel corso del 2020 le attuali direttive europee sopra citate.

La presentazione della candidatura ha comportato la progettazione di un ulteriore sistema di gestione della qualità, basato sui nuovi requisiti definiti dai Regolamenti sopra indicati, ai fini della emissione delle certificazioni UE. La documentazione (Manuale di Gestione della Qualità, procedure gestionali, modulistica e altra documentazione a supporto) è stata consegnata al Ministero della Salute in data 3 agosto 2018 (per il settore dei dispositivi medici) e 14 dicembre 2018 (per il settore dei dispositivi medico-diagnostici *in vitro*).

Nel corso del 2018 l'ON 0373 ha anche provveduto allo svolgimento di 22 corsi di formazione/aggiornamento per il personale interno (valutatori, ispettori, personale di segreteria) coinvolto nell'attività di certificazione CE di dispositivi medici e di dispositivi medico diagnostici *in vitro*.

Si è inoltre provveduto al completamento delle attività di formazione/affiancamento di 15 nuove unità di personale ai fini della qualifica per i ruoli di ispettore di sistemi di qualità e di esperto di prodotto/esperto tecnico. Il percorso formativo individuato ha previsto corsi residenziali gestiti sia da enti esterni che da

docenti interni e affiancamento durante verifiche ispettive presso fabbricanti o affiancamento in attività di valutazione svolte in sede.

Personale dell'ON 0373 ha inoltre partecipato, in qualità di docente/relatore, a corsi, convegni e seminari organizzati dalle Università, da Società Scientifiche e da associazioni di categoria.

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

- Partecipazione ai lavori del tavolo europeo "NBRG Group" 09/04/2018 e 15/10/2018
- Partecipazione ai lavori del tavolo europeo "NB-MED" 10-11/04/2018 e 16-17/10/2018

# Servizio tecnico scientifico biologico

## Ricerca istituzionale

Le attività di ricerca istituzionale attuano nel loro insieme la mission del Servizio Biologico: “Studio e valutazione degli aspetti relativi al rischio biologico incluse le attività di formazione, ricerca, produzione, controllo e gestione”. In questo contesto vengono svolte le attività istituzionali –sia analitiche che di controllo documentale- che realizzano la vision stessa del Servizio Biologico finalizzata a garantire al cittadino, alle strutture dell’ISS e agli Enti esterni richiedenti (Agenzia Italiana del Farmaco, Ministero della Salute, Carabinieri, Guardia di Finanza, Magistratura ed Università) un controllo analitico e documentale certificato. Data la sua pluralità, l’attività di ricerca istituzionale coinvolge, a diverso titolo, tutto il personale del Servizio Biologico e fornisce un prodotto complesso nel quale vengono trasferite ed integrate le competenze tecnico-scientifiche della struttura.

### *Attività di controllo analitico*

Nell’ambito dei controlli analitici -svolti per il Progetto Speciale dell’ISS afferente alla Convenzione instaurata con l’Ufficio Qualità dei Prodotti e Contrasto al Crimine Farmaceutico dell’AIFA - sono stati analizzati 25 lotti di farmaci sterili iniettabili per un totale di 1.164 unità di campione. I campioni, prelevati dai NAS sul il territorio nazionale, sono stati sottoposti a verifica della Sterilità e del contenuto in Endotossine. Sempre nel 2018, oltre che sui campioni ricevuti nell’ambito delle attività di farmacovigilanza, sono stati eseguiti e convalidati Saggi di Sterilità su lotti di strumentazione chirurgica prelevati dai NAS, in strutture ospedaliere private, su richiesta dell’Autorità giudiziaria. Inoltre, sempre nell’ambito del controllo analitico, sono stati eseguiti Saggi di Sterilità e Saggi di convalida su lotti di Hep A Vaccine per uso pediatrico, della Ditta SINOVAC, prodotto in Cina e destinato all’Arabia Saudita; tale attività è oggetto di accordo di collaborazione con il Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci dell’ISS.

### *Attività Ispettiva*

Gli Ispettori del Servizio Biologico (con determina AIFA), su incarico della Presidenza e nell’ambito della Convenzione AIFA, hanno verificato l’applicazione delle GMP ispezionando 18 Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci, di API, di Gas medicinali e di Medicinali per Terapie Avanzate (MTA). I risultati delle visite ispettive sono stati oggetto di verbalizzazione ufficiale a supporto dell’attività regolatoria dell’AIFA.

### *Gestione del Sistema di Assicurazione della Qualità*

Tutti i saggi analitici sono stati effettuati applicando le metodiche ufficiali stabilite dalla Farmacopea Europea ed in conformità con quanto previsto dalle Norme Internazionali UNI/EN/ISO/CEI 17025 stabilite per i laboratori di prova. Il Sistema di Assicurazione della Qualità del Servizio Biologico viene periodicamente ispezionato dall’EDQM al fine di garantire il mantenimento degli standard previsti. Il Laboratorio di Classe B, richiesto dal Mutual Recognition Agreement (MRA) tra Canada e Europa e realizzato per l’esecuzione del saggio di sterilità, è stato oggetto di riqualifica periodica alla fine del 2018 ed i risultati ottenuti hanno confermato la rispondenza della struttura a quanto previsto dalle norme vigenti. All’inizio del 2018, per adempiere a quanto richiesto dal MRA per EEA, Canada, Switzerland, Australia, New Zealand, sono stati presentati, come ogni anno, i dati relativi al Maintenance Programme Annual Report 2017. Anche nel 2018 è in essere, e segue le procedure del Sistema di Qualità del Servizio Biologico, l’Accordo con l’ON373, stipulato nel 2016, al fine di effettuare controlli analitici certificati sui dispositivi medici sterili che richiedano il controllo o il marchio CE dell’ISS.

### *Attività derivante dalla partecipazione a Commissioni, Comitati e Gruppi di lavoro per il recepimento di Norme Comunitarie*

Nell’ambito della partecipazione del personale del Servizio Biologico alle riunioni periodiche della Sez. G del Comitato Tecnico Sanitario del Ministero della Salute -Autorità Competente Italiana per l’autorizzazione degli impianti e delle operazioni (incluse quelle di Terapia Genica eseguite con MTA) che

utilizzano i Microorganismi Geneticamente Modificati (MOGM) (D. Lgs.206/01) - sono stati valutati e autorizzati -sia collegialmente che singolarmente- 110 impianti e 90 operazioni afferenti ad università, centri ricerca pubblici e privati, industrie farmaceutiche e strutture ospedaliere. Tramite la partecipazione al Gruppo di lavoro BET, istituito presso la Farmacopea Europea, per la Stesura e l'aggiornamento delle monografie sulle endotossine batteriche sono stati espressi pareri tecnico-scientifici per la redazione della nuova monografia Bacterial Endotoxin Test (BET). Per quanto concerne la partecipazione, in rappresentanza dell'ISS, al Comitato per la Salvaguardia dell'Imparzialità di Certiquality, il personale ha preso parte alle riunioni nelle quali sono state valutate le modalità di conduzione degli audit e la congruità di rilevamento delle NC da parte degli ispettori di Certiquality al fine di verificare l'aderenza delle attività con quanto richiesto dall'ente certificatore Accredia. Le attività svolte nel Gruppo di lavoro Interministeriale, istituito presso il Ministero degli Affari Esteri e della Collaborazione Internazionale (DGAP- Ufficio V), per l'attuazione della Convenzione sulla Proibizione delle Armi Biologiche e Tossiniche (BTWC), ha richiesto la presentazione, congiuntamente con i Dipartimenti SAMV e DIMI, dei dati descrittivi dell'Istituto e relativi alle Misure di Fiducia e Trasparenza (Confidence Building Measures) per l'anno 2018.

#### *Collaborazione con la Direzione Generale dell'ISS*

Nel corso del 2018 il personale del Servizio Biologico ha proseguito la collaborazione con la DG dell'Istituto per la stesura e l'aggiornamento del Piano Nazionale Anticorruzione con particolare attenzione agli aspetti relativi alle attività svolte dalle strutture scientifiche ed ha fornito il proprio contributo partecipando ai lavori della Commissione Albo Fornitori ISS.

#### **Ricerca scientifica**

L'attività di ricerca scientifica svolta dal Servizio Biologico -descritta nel PTA 2017-2019- si colloca nelle materie delle linee di ricerca triennali del Ministero della Salute, area 3: "Studio delle malattie da agenti infettivi e ricerca evidence-based su patogeni, sulle risposte dell'ospite umano all'infezione e sulle terapie".

- Nel corso degli esperimenti condotti nell'ambito dello "Studio nel ceppo patogeno Escherichia coli O157:H7 del sistema di trasporto ZnuABC e del suo coinvolgimento nella risposta ai meccanismi di difesa dell'ospite" sono stati ampliati i dati ottenuti nell'anno 2017 relativi alla determinazione della variazione della concentrazione dello zinco presente all'interno del microorganismo E.coli O157:H7 sia wild type che modificato geneticamente per delezione del gene znuA (Gabbianelli R. et al. 2011), coinvolto nell'omeostasi dello zinco e fondamentale per un'efficace adesione batterica alla cellula ospite. In particolare sono stati analizzati i differenti comportamenti delle cellule batteriche cresciute in terreni depleti di zinco e/o addizionati di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> per valutare se l'esposizione a tale agente ossidante potesse determinare un innalzamento della concentrazione di zinco all'interno della cellula. Risultati preliminari, ottenuti con la tecnica di spettroscopia di massa (in collaborazione con il Prof. Ciavardelli dell'Università Kore di Enna), hanno mostrato che in presenza di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> si ottiene un aumento di zinco intracellulare sia nelle cellule wild type che nel ceppo delecto di znuA, ma in quest'ultimo l'incremento è inferiore rispetto alle cellule wild type. Ulteriori indagini saranno necessarie per poter confermare tali dati e per poter attribuire tale differenza di comportamento all'assenza del gene znuA. Risultati che supportano tale evidenza sono stati da noi ottenuti, nel corso del 2018, sfruttando l'utilizzo della proteina ZnuA fusa con l'epitopo 3XFLAG. In esperimenti di westernblot, condotti in presenza di H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, è stata osservata una diminuzione dell'espressione della proteina, dovuta probabilmente ad un accumulo di zinco intracellulare, infatti il promotore zur, che attiva il gene znuA, viene bloccato in presenza di zinco. L'induzione genica di znuA da parte del perossido di idrogeno potrà essere dimostrata in esperimenti successivi mediante l'utilizzo della real time PCR condotti su RNA estratti da cellule cresciute in terreni di coltura contenenti zinco e/o H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Per poter valutare il possibile coinvolgimento di altri metalli, oltre allo zinco, nella risposta da parte dei batteri al burst ossidativo dovuto al trattamento con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> è in corso la determinazione del contenuto di metalli come il rame, manganese, nichel e il cromo.
- Gabbianelli R. et al. 2011 BMC Microbiol. doi: 10.1186/1471-2180-11-36.
- Nella fase iniziale degli studi afferenti al progetto: "Studio degli effetti degli oli essenziali e dei peptidi antimicrobici sulla formazione di biofilm del ceppo enteroemorragico Escherichia coli O157:H7 e sulla

sua patogenicità” è stata analizzata la diversa capacità di formare biofilm di quattro ceppi di E.coli O157:H7 (tre isolati clinici connessi alla sindrome uremica sistemica e il ceppo di riferimento EDL933) e del ceppo non patogeno E.coli MG1655. In particolare il biofilm è stato ottenuto crescendo in terreno minimo M9 i batteri su piastre di polistirene da 96 pozzetti. Attraverso l’uso della metodica quantitativa basata sulla colorazione del biofilm con il Crystal violetto è stato possibile osservare che due dei ceppi isolati (ED597 e EDLB) erano in grado di produrre una quantità di biofilm superiore (circa 3 volte) rispetto all’isolato ED419, al ceppo di riferimento EDL933M2 e al ceppo non patogeno MG1655. Essendo il biofilm una struttura che permette alla colonia batterica di resistere maggiormente all’azione di sostanze antimicrobiche, abbiamo valutato la capacità di cinque olii essenziali di inibire la formazione del biofilm (Saviuc CM, et al. 2015). Gli olii utilizzati sono stati: Cinnamon zeylanicum (estratto da corteccia di cannella -bark- ed estratto dalle foglie -leaf-), Cymbopogon citratus (lemongrass citratus), *Cymbopogon flexuosus* (lemongrass organic), Cymbopogon martinii (palmarosa). Dai dati ottenuti è stata evidenziata una effettiva attività antimicrobica da parte di tutti gli olii sulla crescita e sulla formazione dei biofilm dei ceppi batterici in esame, ma con un effetto nettamente superiore del Cinnamon zeylanicum bark, che può essere utilizzato ad una concentrazione di 10 volte inferiore (0.005%) rispetto agli altri olii per poter ottenere inibizioni di crescita equivalenti. Tali risultati, mostrando una effettiva incidenza sulla riduzione della crescita microbica, confermano l’ipotesi che gli olii essenziali possano rivelarsi, in alcune applicazioni, una promettente alternativa all’impiego degli antibiotici tradizionali noti per essere la causa dell’insorgenza di resistenze. Sono attualmente in corso analisi dell’ultrastruttura del biofilm formato dai diversi ceppi di E.coli O157:H7 mediante l’uso di tecniche di microscopia elettronica (svolte in collaborazione con il Centro Nazionale Ricerca e valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci - Ricerca farmacologica e terapia sperimentale- all’interno dell’ISS). Studi preliminari in vivo (svolti in collaborazione con il Dipartimento Innovazione Tecnologica dell’INAIL) utilizzando il sistema modello di *Caenorhabditis elegans* (Kim, YG. et al. 2016) mostrano una life span del nematode fortemente ridotta in presenza del ceppo di riferimento E.coli O157:H7 EDL933. Tale risultato servirà per analizzare gli eventuali effetti dei cinque olii essenziali nel ridurre la mortalità del nematode in presenza dei quattro isolati patogeni rispetto al ceppo non patogeno.

- Saviuc CM, et al. 2015. *Curr Pharm Biotechnol.* 16(2):137-51.
- Kim, YG. et al. 2016. *Nature* doi:10.1038/srep36377

### Terza missione

- Il Servizio Biologico è impegnato da molti anni nello sviluppo di modelli formativi destinati a differenti soggetti quali ricercatori, ispettori, professionisti sanitari; nel 2018 sono stati forniti contributi didattici al Servizio Prevenzione e Sicurezza dell’Istituto che hanno portato alla partecipazione periodica ai corsi previsti dalla normativa vigente dedicati alla formazione obbligatoria dei ricercatori e dei tecnici che svolgono attività nei laboratori di ricerca dove vengono utilizzati sia microorganismi wild type che MOGM e che comportano, pertanto, l’esposizione volontaria al rischio biologico (norma di riferimento Titolo X del D. Lgs.81/2008).
- Nel 2018, sempre sul tema della biosicurezza, è stata fornita collaborazione al Centro di Riferimento per la Medicina di Genere dell’Istituto partecipando al corso “La Tutela della Maternità nei Laboratori di Ricerca e Controllo” (norme di riferimento D. Lgs. 151/2001 e art.15 della Legge 8 marzo 2000, n°53). Sempre nel 2018 è stato fornito contributo didattico al “Corso di sicurezza per preposti”, destinato agli ispettori dell’Ente Certificatore Nazionale Accredia, inerente gli aspetti connessi con il rischio biologico e l’uso dei DPI.
- L’ulteriore impegno nella formazione e nel public engagement con finalità educativa, culturale e di sviluppo della società ha visto la partecipazione attiva del Servizio Biologico sia a quelle attività organizzate dall’Istituto e dirette al coinvolgimento del pubblico e degli studenti delle scuole superiori (Notte Europea dei Ricercatori, 28 settembre 2018) che ai programmi dell’Alternanza Scuola-lavoro con la realizzazione del corso teorico pratico: “Le nuove frontiere delle biotecnologie: la cellula batterica come fabbrica delle proteine” (ISS 12-15 e 21-23 Marzo 2018). Nel periodo di permanenza degli studenti nei laboratori del Servizio Biologico, oltre all’attività didattica che prevedeva l’applicazione di



tecniche di biologia molecolare, biochimica ed ingegneria genetica, sono state descritte e spiegate le caratteristiche dell'impianto pilota dell'ISS utilizzato per la produzione, per via fermentativa e in scala pilota, di biomasse utilizzate per lo studio dei metaboliti di interesse sanitario. Nell'ambito della comunicazione il personale del Servizio Biologico ha collaborato al volume "1978-2018: quaranta anni di scienza e sanità pubblica, La voce dell'ISS" ISBN 9788897498070.

# Servizio tecnico scientifico di coordinamento e supporto alla ricerca

## Ricerca istituzionale

Il Regolamento di organizzazione approvato nel marzo 2016, attribuisce al Servizio il “coordinamento delle attività afferenti la ricerca promossa dalle infrastrutture costituite dall’Unione Europea in ambito biomedico e supporto allo sviluppo delle attività di ricerca biomedica e sanitaria a livello nazionale e internazionale”.

Le attività del Servizio sono pertanto rivolte non solo alla ricerca dell’Istituto, ma anche alla ricerca biomedica nazionale e internazionale attraverso il coordinamento delle reti nazionali ed europee e l’interazione con il Ministero della Salute.

### *Infrastrutture di ricerca (IR) europee in campo biomedico.*

L’ISS, su mandato del Ministero della Salute e del MIUR rappresenta il paese nelle IR per la medicina traslazionale (EATRIS), la ricerca clinica (ECRIN) e le biobanche e risorse biomolecolari (BBMRI). Il Servizio, attraverso il coordinamento dei nodi nazionali ha assicurato la partecipazione agli organi di governance, previsti dagli statuti dei tre consorzi europei e garantito le attività a livello nazionale.

### *EATRIS/A\_IATRIS*

Il Coordinamento del nodo nazionale e i membri dell’associazione A\_IATRIS hanno partecipato ai lavori delle piattaforme di prodotto e dei *Disease Working Groups* di recente istituzione; diversi membri di A\_IATRIS hanno partecipato a progetti H2020 promossi dall’IR europea; al fine di promuovere la fornitura di servizi su commissione, l’ISS ha firmato un accordo quadro con EATRIS per fornire consulenze in ambito regolatorio, etico, di sperimentazione animale, HTA e qualità.

### *BBMRI/BBMRI.it*

La partecipazione italiana all’IR europea attraverso il nodo nazionale BBMRI.it è garantita dal Ministero della Salute e la continuità delle attività di BBMRI.it è supportata dalla convenzione tra ISS e CNR “Rete Nazionale dei Centri di Risorse Biologiche e delle Biobanche (BBMRI.it)” con copertura fondi FOE. Le attività nel 2018 sono state in linea con quanto riportato nel PTA 2017-2019. In particolare il Servizio, attraverso il segretariato tecnico e la partecipazione al Comitato gestionale di BBMRI.it, ha gestito la convenzione ISS-CNR; coordinato 5 riunioni del Comitato di Gestione; partecipato ad attività di normazione nazionale ed internazionale; contribuito ad attività e funzioni necessarie alla realizzazione del Working Plan europeo.

### *ECRIN/ItaCRIN*

Oltre alle attività sul fronte europeo, sono proseguite le attività relative alla collaborazione con le *Clinical Trial Unit* (CTU) e le *Contract Research Organization* (CRO) legate alla rete nazionale ItaCRIN. In particolare, è proseguito il lavoro per la finalizzazione del documento che sancirà la struttura della rete ItaCRIN. Le attuali 9 CTU/CRO legate a ItaCRIN sono state coinvolte nella preparazione di progetti di ricerca clinica multinazionale supportati da ECRIN e forniscono servizi a 22 progetti europei H2020, ERA-Net, IMI2.

Collegato a ECRIN, il progetto internazionale CRIGH (*Clinical Research Initiative for Global Health*), ha l’obiettivo di promuovere la collaborazione internazionale nella ricerca clinica non commerciale. Il Servizio ha contribuito alla definizione di un questionario che ha l’obiettivo di censire i network di ricerca clinica/organizzazioni collaborative esistenti nei diversi paesi, e ha partecipato ai lavori dell’assemblea generale di CRIGH, tenutasi a Tokyo.

### *Progetto ERA-NET TRANSCAN-2*

Le attività del progetto relative all’anno 2018 che hanno visto coinvolto l’ISS (S. Paradisi) sono consistite in: management e coordinamento, effettuato in collaborazione e per conto del Ministero della

Salute-coordinatore; gestione ed aggiornamento del sito web del progetto, ospitato presso l'ISS; monitoraggio dei progetti finanziati nei bandi lanciati negli anni 2011-2014; attività di engagement e disseminazione.

#### *Attività di coordinamento e supporto a carattere nazionale*

Il Servizio ha coordinato le attività istituzionali delineate nel DM 30.12.2016, avvalendosi della collaborazione di diversi Centri/Servizi dell'ISS. È stato costituito un Comitato Tecnico scientifico per la supervisione delle procedure metodologiche (Metodo Grade) utilizzate per l'aggiornamento delle Linee guida sul trattamento dei disturbi dello spettro autistico in tutte le età della vita'. È stata effettuata la selezione pubblica del panel e definito lo scope (ambito, popolazione target, quesiti) delle due Linee Guida per la dedicate ai bambini/adolescenti e adulti nello spettro. Grazie al supporto del Servizio Informatico dell'ISS e del referente informatico del Servizio, è stato avviato lo sviluppo del sito Web dedicato all'Osservatorio Nazionale Autismo (OssNA) per illustrare le attività istituzionali coordinate dal Servizio a supporto del Ministero della Salute.

L'attività di cui all'Art. 3, comma 1, effettuata dal Ministero della Salute (Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria) avvalendosi dell'ISS e del Tavolo Tecnico istituito a tale scopo, è stata portata a termine con l'approvazione delle Linee di Indirizzo in Conferenza Unificata il 10 maggio 2018.

Nell'ambito del progetto Osservatorio Nazionale per il monitoraggio dei disturbi dello spettro autistico sono state effettuate specifiche attività in collaborazione con la SINPIA, ACP, FIMP, SIP e Simpef, volte alla costituzione della rete pediatria-neuropsichiatria infantile sul territorio. Nell'ambito di tale accordo, il Servizio ha istituito il gruppo di lavoro sui disturbi del neurosviluppo e organizzato diverse riunioni per definire il protocollo di valutazione dello sviluppo da utilizzare a livello nazionale nell'ambito dei bilanci di salute.

È stato bandito un avviso pubblico per progetti di ricerca riguardanti le politiche regionali, la conoscenza e le buone pratiche terapeutiche ed educative in materia di disturbi dello spettro autistico. I progetti sono stati sottoposti alla valutazione della Cabina di Regia e sono stati approvati un totale di 4 progetti (1.000.000 euro/progetto) della durata di 24 mesi.

### **Ricerca scientifica**

Il Network italiano per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico (NIDA Network – finanziato dalla Direzione Generale Ricerca Sanitaria – Ministero della Salute, Bando Finalizzata, Progetto di Rete NET2), attivo nel 2018 in 8 regioni italiane, ha reclutato circa 70 neonati a basso e alto rischio ed effettuato il monitoraggio, durante la fase neonatale precoce, di 60 neonati nati a termine e di 180 bambini delle tre popolazioni a rischio (163 fratellini di bambini diagnosticati con ASD, 12 prematuri e 5 piccoli per età gestazionale). Grazie alla collaborazione con la ditta Ab.Acus è stato messo a punto il software MOVIDEA per l'analisi semi-automatica dei movimenti del neonato a partire dai primissimi giorni di vita. Le tecnologie innovative sviluppate ed utilizzate nell'ambito del Network NIDA sono state cruciali per l'analisi dei movimenti fetali e del pianto nel progetto europeo BRAINVIEW e per lo sviluppo e finanziamento sia del progetto SMART@PP 2.0 da parte della Fondazione Telecom Italia che del progetto ITN-H2020 SAPIENS focalizzati sull'osservazione e riconoscimento precoce di disturbi del neurosviluppo e sullo studio dell'interazione caregiver-bambino per il corretto sviluppo del comportamento sociale nei primi anni di vita.

Ai fini della raccolta dei dati relativi all'esposizione ambientale è stata invece istituita una collaborazione con il MIND Institute (California) per l'acquisizione del consenso alla traduzione dello strumento Early Life Exposures Assessment Tool (ELEAT), sviluppato per valutare il ruolo dell'esposizione prenatale e perinatale a fattori ambientali. I dati raccolti nel database potranno essere correlati e collegati a dati di esposizione ambientale provenienti da altri progetti nazionali su questa tematica e ai dati provenienti dai monitoraggi ambientali regionali (ARPA).

Il progetto 'Osservatorio Nazionale per il monitoraggio dei disturbi dello spettro autistico', istituito nel febbraio del 2016 su iniziativa della Direzione Generale e conclusosi nel mese di febbraio 2018, ha elaborato la prima stima di prevalenza di tali disturbi in Italia (1/77) nella fascia 7-9 anni e finalizzato un report sulle

modalità e accordi regionali/locali per il riconoscimento precoce dei disturbi del neurosviluppo in tutte le regioni italiane.

Nell'ambito di tali progetti, nel 2018, sono stati pubblicati 6 articoli sull'identificazione di marcatori precoci del disturbo dello spettro autistico sia su modelli animali genetici che in studi clinici in popolazioni ad alto rischio.

Inoltre il Servizio partecipa al progetto H2020 EURE-CART (*EUROpean Endeavour for Chimeric Antigen Receptor Therapies*), collaborando ai lavori del WP3 "*Regulatory approval of the EURE-CART cell product*" (coordinato da altra struttura ISS), il cui scopo è quello di coinvolgere attivamente le Autorità Nazionali Regolatorie per promuovere l'applicazione armonizzata della legislazione dell'UE sulle terapie avanzate e agevolare l'approvazione di questa specifica immunoterapia con cellule CAR-T.

Nell'ambito delle attività di ricerca per la ricerca Il Servizio ha elaborato un progetto di uno studio trasversale sulla ricerca clinica in Italia da svolgere in collaborazione con AIFA. Lo studio approvato dalla precedente Direzione AIFA è in attesa di essere approvato dalla nuova Direzione. Il Servizio ha anche partecipato ai lavori della Commissione tecnico sanitaria del Ministero della Salute per l'elaborazione di un documento relativo alle metodologie per la definizione delle priorità e dell'impatto della ricerca.

### **Terza missione**

Nell'ambito della terza missione il Servizio promuove di iniziative e corsi di formazione per valorizzare la ricerca biomedica e sanitaria.

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

In particolare:

- A\_IATRIS ha pianificato un'intensa attività di formazione per sviluppare competenze traslazionali presso le Istituzioni che si occupano di ricerca preclinica e clinica. Tali attività sono perseguite utilizzando prevalentemente le competenze presenti all'interno della Associazione. Una tematica di grande attualità su cui si è cominciato ad investire nel 2018 è la valorizzazione del trasferimento tecnologico, gettando le basi per la creazione un gruppo di lavoro che, attraverso la comunicazione, l'informazione e la formazione dei ricercatori, potenzi la valorizzazione dei risultati della ricerca. In questo contesto, si colloca l'organizzazione di workshop itineranti presso gli Istituti afferenti all'Associazione A\_IATRIS. L'obiettivo dei workshop itineranti è infatti quello di fornire al maggior numero di ricercatori degli Istituti A\_IATRIS le conoscenze di base necessarie a riconoscere, tutelare e valorizzare i risultati della propria ricerca. Nel 2018 sono stati organizzati due workshop, il 12 settembre presso l'Istituto Nazionale Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale" (Napoli), il 23 novembre presso l'IRCCS Fondazione Santa Lucia (Roma).
- Nell'ambito di BBMRI.it, è stato organizzato un workshop "Access to biological samples: use and implementation of BBMRI tools"(06/02/2018, presso l'ISS), in collaborazione con BBMRI-ERIC, al fine di promuovere l'uso degli strumenti offerti dall'infrastruttura europea
- Il Servizio ha ideato e sviluppato un nuovo corso residenziale (Metodi della ricerca: pianificazione di uno studio clinico sperimentale), principalmente rivolto agli operatori del SSN, essendo la ricerca sperimentale un compito specifico del SSN e la formazione in questo ambito richiesta dalla Legge 3/2018, Art. 1. Lo scopo del corso è la promozione della cultura della qualità della ricerca attraverso la disseminazione delle buone pratiche metodologiche e delle opportunità offerte dalle infrastrutture di ricerca europee ECRIN, BBMRI, EATRIS nel sostegno alla ricerca clinica, dalla fase di pianificazione a quella di pubblicazione degli studi. Il corso si terrà nel 2019.
- Il personale afferente al progetto Osservatorio Nazionale per il monitoraggio dei Disturbi dello Spettro Autistico e al network NIDA ha organizzato attività di formazione destinate al personale del SSN (rete curante) e della rete educativa (dagli educatori degli asili nido ai professori delle scuole secondarie di secondo grado). Il Servizio per tale attività ha collaborato con il Servizio Formazione, responsabile della piattaforma dedicata alla Formazione a Distanza (FAD) in salute pubblica dell'ISS (A. Mazzaccara), e promosso iniziative di formazione avvalendosi di esperti nazionali ed internazionali, dell'OMS, del

Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), degli Enti locali e di Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS)/Ospedali Universitari/Aziende Sanitarie.

Attraverso diverse riunioni con il Servizio Relazioni Esterne e con il gruppo di lavoro (gruppo ABA) costituito da professionisti esperti nelle tecniche cognitivo-comportamentali, sono state definite le esigenze specifiche della formazione della rete curante e programmati i necessari adattamenti alla piattaforma FAD.

È stata avviata la messa a punto e programmazione di una scuola di alta formazione ABA il cui obiettivo è qualificare dirigenti medici (Neuropsichiatri infantili e psichiatri) a valutare la qualità degli interventi ABA (efficacia, validità strutturale e sostanziale in termini procedurali).

Per quanto concerne i corsi della rete educativa, l'ISS ha siglato un accordo con l'Università di Trento, Dipartimento di Psicologia e Scienze cognitive, e con la Sapienza, Dipartimento di Psicologia dei Processi di Sviluppo e Socializzazione. La Prof.ssa Paola Venuti e il Prof. Fiorenzo Laghi hanno comprovata esperienza nel campo dell'inclusione scolastica di persone con disturbo dello spettro autistico e hanno sviluppato buone prassi/manuali per la formazione degli educatori e l'interazione con i pari.

Per quanto concerne l'attività di disseminazione, sono stati attivati i nuovi siti dei nodi nazionali delle IR europee ed è stato completato, in collaborazione con il Servizio Conoscenza e Comunicazione Scientifica, la radicale riprogettazione piattaforma DSpace-ISS (PubISS), entrata in operatività nel 2005 e rimasta in stato di obsolescenza dal 2013. Il nuovo sito (PubISS) sarà disponibile per la consultazione interna ed esterna nel 2019.

# Servizio tecnico scientifico grandi strumentazioni e core facilities

## Ricerca istituzionale

In tema di ricerca istituzionale il Servizio tecnico scientifico grandi strumentazioni e core facilities ha svolto le seguenti attività:

### *Area Citometria*

- Collaborazione con il Centro nazionale sperimentazione e benessere animale per la valutazione di progetti che prevedono sperimentazione animale, per l'emissione di pareri per l'autorizzazione in deroga relativa alla parte scientifica.
- L'area di citometria ha erogato servizi di separazioni cellulare (cell sorting) ed acquisizioni/analisi multiparametriche sia per utenti interni che esterni all'ISS. L'attività si è incentrata principalmente su analisi fenotipiche di cellule tumorali di varia origine, monitoraggio dell'efficienza di trasfezioni che prevedono l'utilizzo di molecole fluorescenti (GFP), studi di proliferazione, di vitalità e del ciclo cellulare, caratterizzazione di microvescicole ed esosomi, identificazione e caratterizzazione di anticorpi monoclonali, immunofenotipizzazioni cellulari su sangue periferico e aspirato midollare, studio e isolamento tramite cell sorting di campioni derivanti da neoplasie solide ed ematologiche e di cellule GFP positive. Oltre alle sopraelencate attività, il personale ha fornito assistenza per il disegno di pannelli sperimentali per analisi multiparametriche, per l'analisi dei dati ottenuti e per la progettazione degli esperimenti di cell sorting.

### *Area EPR*

- Supporto alla progettazione ed esecuzione di attività di ricerca:
- Studio della formazione di radicali da nanoparticelle in sospensione – Richiedente: Dr.ssa Flavia Barone (Dipartimento Ambiente e Salute).
- Studio di fattibilità per valutare, tramite spettroscopia EPR, la formazione di intermedi radicalici e relativi addotti conseguenti la degradazione ossidativa, mediata da persolfato, di residui contenenti sostanze per- e poli-fluoroalchiliche. - Richiedente: Dr. Gianfranco Brambilla (Dip. Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria).
- Studio della fluidità di membrana in eritrociti parassitati di cavie alimentate con dieta con e senza acido paraminibenzoico. Richiedente Dip. Malattia Infettive).
- Partecipazione al progetto “Sviluppo delle attività di controllo ufficiale degli alimenti irradiati attraverso l'estensione dei protocolli analitici e l'implementazione del sistema informativo nazionale per la raccolta dati”, accordo di collaborazione con il Ministero della Salute, (2018-2019).
- Studio di conducibilità in campioni di elettruri C12A7. Richiedente: dott. Lucio Del Sorbo (GIGA s.r.l.).
- Caratterizzazione (morfologica, topografica, strutturale ed elementale/composizionale) di nanomateriali e controllo di Qualità di residui di precursori di sintesi. Richiedente: dott.ssa Federica Valentini (Uni Tor Vergata).
- Ricerca e sviluppo della strumentazione EPR per esigenze specifiche di ricerca biomedica.
- Sviluppo e realizzazione di una speciale cavità risonante EPR per misure in vivo.
- Promozione e creazione di una rete nazionale tra laboratori EPR attraverso accordi di collaborazione tra istituzioni.
- Valutazioni dosimetriche delle radiazioni ionizzanti, in particolare con il sistema alanina/EPR e con tecniche di luminescenza, presso centri di radioterapia.

### *Supporto ad attività di pareri, valutazioni e controllo*

L'area ha emesso pareri e svolto analisi di revisione nell'ambito dell'attività relativa all'identificazione degli alimenti irradiati, in collaborazione con il Dip. Sicurezza Alimentare, Nutrizione e Sanità Pubblica Veterinaria:

Revisione di analisi su un campione di cosce di rana congelate Prot. ISS N. 56/FAST, Prot. ISS 5355/DSAV01.10, 2018.

- Esecuzione delle analisi con le tecniche fisiche di luminescenza fotostimolata (PSL), termoluminescenza (TL) e risonanza paramagnetica elettronica (EPR), su campioni di alimenti del Centro National de Alimentacion (Spain) nell'ambito dell'*8th Intercomparison Exercises for Quality Assurance on physical methods for irradiated food detection*.
- Partecipazione, in qualità di esperto nominato dall'UNI in rappresentanza dell'ISS nella composizione dell'Organo Tecnico UNI - UNI/CT 003 Agroalimentare, all'*11th meeting of CEN/TC 275/WG 8* che si è tenuto a Berlino il 22 giugno 2018.
- Partecipazione in qualità di esperto al "*Workshop for the study to support the evaluation of food irradiation legislation*" che si è tenuto a Bruxelles il 12 novembre 2018.
- Partecipazione, in qualità di esperto nominato dal Presidente, al Gruppo di lavoro per la pianificazione dei controlli ufficiali di alimenti e loro ingredienti trattati con radiazioni ionizzanti (DL 30 gennaio 2001, n.94) istituito presso il Ministero della Salute, Direzione generale igiene sicurezza alimenti e nutrizione (riunione del 29/11/2018).
- Valutazioni tecnico-scientifiche di progetti che implicano l'utilizzo di animali a scopi scientifici, in accordo a quanto richiesto dal D. Lgs. 26/2014, 23 (1 parere: prot. 2444/BENA/2018 codice progetto 94BC3-9).
- Commissione Tecnica per l'area tecnologica, istituita con decreto del Direttore Generale n.76/2018.

#### *Area Cell factory FaBioCell*

In collaborazione con il Policlinico Umberto I, è continuata l'attività di sviluppo di un processo di produzione di lembi di cellule mucosali in GMP per la ricostruzione vaginale in pazienti affette da agenesia. Sono state effettuate diverse prove mirate ad ottimizzare le fasi iniziali del processo di produzione per garantire la sterilità del prodotto preservando la capacità rigenerativa delle cellule da utilizzare per il trapianto. Sono inoltre stati identificati i saggi per il controllo qualità.

Nell'ambito del programma "KET – tecnologie abilitanti" della Regione Lazio, è stata realizzata un'analisi sui controlli di qualità di vaccini a DNA o basati su vettori adenovirali ad uso veterinario. In particolare, l'analisi si è focalizzata sui tipi di controlli necessari nelle diverse fasi del processo di produzione di vaccini innovativi basati su DNA ricombinante in accordo alle normative europee e statunitensi, alcuni dei quali sono stati sviluppati e convalidati.

In collaborazione con l'Istituto di Farmacologia Traslazionale del CNR, è stata avviata un'attività di supporto per lo sviluppo di un processo di produzione di cellule NK tumore resistenti. Sono stati definiti i passaggi critici del processo di produzione e del controllo qualità e sono state implementat

## **Ricerca scientifica**

Il Servizio Grandi strumentazioni e Core facilities (FAST) è suddiviso in aree funzionali corrispondenti alle principali piattaforme tecnologiche. Per chiarezza espositiva, l'attività svolta è presentata seguendo la suddivisione in aree.

#### *Area Citometria*

- Progetto: GRANT 667403 HORIZON2020 "*HERCULES - Comprehensive characterization and effective combinatorial targeting of high-grade serious ovarian cancer via single-cell analysis*".
- Attività svolta: l'analisi in citometria di massa di campioni preliminari di carcinomi ovarici "high-grade" ha permesso di identificare la presenza di diverse popolazioni cellulari, tessuto e paziente specifiche, in relazione alla progressione della malattia. (Programma Horizon 2020 - grant agreement No 667403 per il periodo 2016-2021).
- Progetto: "Chimeric antigen receptor-redirected T cells targeting CD19 antigen: first-inhuman Italian trial for children with chemotherapy-refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. GR-2013-02359212"
- Attività svolta: coordinamento delle UO coinvolte nel progetto nell'impostare una strategia di sviluppo corretta e conforme agli adempimenti regolatori e normativi, in modo tale da generare e raccogliere dati sufficienti e adeguati alla richiesta di autorizzazione di uno studio di fase 1 nell'uomo. La dott.ssa

Tirelli (UO3 nel progetto) è stata coinvolta sin dalle prime fasi nell'ottimizzare il piano sperimentale, in modo da ottenere dati di qualità e dati preclinici che permettessero di disegnare un protocollo di studio conforme alle linee guida europee per i prodotti medicinali per terapie avanzate (ATMP).

- Progetto: “*Exploring the antitumoral functions of IL-33-induced eosinophils for improving chem-immunotherapy against melanoma*” submitted by dott.ssa Giovanna Schiavoni as Principal Investigator to the AIRC - Investigator Grant 2018.
- Attività svolta: esecuzione di sorting cellulare.
- Progetto: Studio dei pathways attivati durante l'infezione da Plasmodium falciparum (ATR: 2017-2018).
- Progetto concluso: È attualmente in preparazione un articolo per la pubblicazione dei risultati.
- Brevetto: “*Inhibition of the human GTPase Rac1 for use in the treatment of Malaria*” (“Invenzione”), a cui ha fatto seguito il deposito della domanda di brevetto internazionale n. PCT/IB2017/058291 in data 21 dicembre 2017.
- Progetto (programma) «La rete per il Monitoraggio Immunologico nei trials oncologici nella regione Lazio».
- Progetto concluso
- Attività svolta: Nell'ambito di questo progetto sono stati definiti pannelli multicolor in citofluorimetria per il controllo qualità inter-laboratorio, per la validazione, la standardizzazione e l'armonizzazione di metodiche per il monitoraggio immunologico ([www.laziomedicinatraslazionale.net](http://www.laziomedicinatraslazionale.net)). È attualmente in preparazione un articolo per la pubblicazione dei risultati.

#### Area EPR

I ricercatori afferenti all'area hanno svolto la loro attività nei seguenti progetti nazionali ed europei H2020, collaborazioni e piattaforme europee:

- H2020 EURATOM CONCERT - European Joint Programme for the Integration of Radiation Protection Research (2015-2020). Referente per l'ISS: Centro nazionale tecnologie innovative in sanità; Deputy: FAST, area di EPR.
- H2020 EURATOM Project MEDIRAD: *Research and Innovation action dell'EURATOM (2017-2022)*. Referente per l'ISS: Centro nazionale tecnologie innovative in sanità; Deputy: FAST, area di EPR.
- H2020 EURATOM Project SHAMISEN-SINGS (2017-2020): Nuclear Emergency Situations - Stakeholder Involvement in Generating Science. Referente per l'ISS: FAST, area di EPR.
- REGIONE LAZIO Progetto TOP-IMPLART, finalizzato alla realizzazione di un acceleratore lineare compatto di protoni per uso clinico. Responsabile per l'ISS: Centro nazionale tecnologie innovative in sanità; collaboratori FAST, area di EPR.
- Ministero della Salute – Ricerca Finalizzata Progetto OPRORA, sviluppo di un modello di audit clinici e dosimetrici per tecniche di radioterapia a intensità modulata (IMRT) e a modulazione di intensità volumetrica ad arco VMAT. Responsabile per l'ISS: FAST, area di EPR.
- EURADOS (*European Radiation Dosimetry Group*). Responsabile ISS: FAST, area di EPR. In particolare, l'ISS è promotore e organizzazione di un interconfronto internazionale di dosimetria retrospettiva con tecnica EPR su tessuti dentali.
- RENEB (Running the European Network of Biological and Physical Retrospective Dosimetry). Responsabile ISS: FAST, area di EPR.
- Valutazione di biomarcatori redox (stress ossidativo, bilancio redox) quali indicatori del danno ossidativo indotto da radiazioni ionizzanti in un sistema cellulare modello.
- Valutazione di biomarcatori redox (stress ossidativo, bilancio redox) quali indicatori del ruolo dello stress ossidativo nella eziologia/progressione di patologie degenerative di interesse umano (malattia di Kawasaki, sclerodermia, tumori tiroidei).
- Partecipazione al progetto “Study of the dosimetric properties of new dosimeter based on nanomaterials using EPR and TL techniques, for radiation therapy applications.” STDF Short Fellowship (STF) del dr. Eslam Aboelezz Alsayed Ali Aboelezz.

Inoltre i ricercatori afferenti all'area hanno svolto la loro attività di supporto attraverso partecipazione ai seguenti comitati:

- Partecipazione al Comitato scientifico (esperto interno)
- Partecipazione in qualità di delegato del Presidente dell'ISS al Comitato di indirizzo dell'Accordo Quadro ISS-INFN



- Partecipazione alla task force/struttura di missione temporanea sulle disuguaglianze di salute. Nell'ambito dell'attività di Assicurazione di Qualità in radioterapia l'area coordina Gruppi di Studio/Lavoro in collaborazione con il Centro nazionale tecnologie innovative in sanità:
- Partecipazione in qualità di coordinatore, con nomina del Presidente, al Gruppo di Studio sull'Assicurazione di Qualità in Radioterapia con fasci di Protoni.
- Partecipazione in qualità di coordinatore al Gruppo di Lavoro per la revisione del Rapporto ISTISAN 03/1: Linee guida per la garanzia di qualità nella radioterapia intraoperatoria.

#### *Area Cell factory FaBioCell*

Nel corso del 2018 è stato concluso lo studio clinico di fase I EUdraCT 2013-003158-25.

### **Terza missione**

Nel corso dell'ultimo anno si è avviata la costituzione di un network di Core Facilities italiane che possa diventare un interlocutore in diverse sedi istituzionali, politiche e scientifiche. Sono stati contattati i responsabili di alcune delle Core Facilities individuate su territorio nazionale ed è stato messo in programma un incontro allo scopo di discutere possibili azioni future.

#### *Area Citometria*

- Seminario: applicazioni della citofluorimetria in microbiologia 16 Febbraio 2018.
- L'unità di citometria ha organizzato, durante l'anno 2018, corsi di formazione per il personale interno all'ISS indirizzati all'acquisizione di competenze specifiche in ambito citofluorimetrico. Sono state affrontate sia tematiche di base introduttive alla citometria che di livello avanzato. L'obiettivo è stato quello di informare i colleghi sulla potenzialità della citofluorimetria e della citometria di massa in ambito sperimentale e di consentire, attraverso corsi pratici e ove possibile, agli utenti interni dell'ISS di utilizzare in maniera autonoma alcuni strumenti.

#### *Area EPR*

- Partecipazione in qualità di tutor al percorso BC16 dell'Alternanza Scuola lavoro in ISS dal titolo "Tecniche di risonanza magnetica e imaging: applicazioni su alimenti e patologie tumorali e metaboliche" nel periodo 13-15 e 21-23 marzo 2018.
- Master di II Livello in "Protection Against CBRNe Events" a.a. 2017/2018, Modulo 6, Università di Roma Tor Vergata tenutosi in ISS nel giorno 18/06/2018.
- Attività di relatore per una tesi di laurea triennale presso il dipartimento di fisica dell'Università la Sapienza di Roma (titolo: "Il CMOS come dosimetro per radiazioni ionizzanti").
- Stesura di contributi scientifici per il Portale della Conoscenza.

#### *Area Cell factory FaBioCell*

Nel corso del 2018, il personale FaBioCell ha collaborato con il portale della conoscenza ISSalute per l'identificazione di informazioni ingannevoli online, corredate dalle spiegazioni scientifiche che ne evidenziano l'infondatezza nell'ambito del progetto "Bufale". Inoltre ha partecipato alla stesura di contributi divulgativi di argomenti scientifici inerenti le immunoterapie dei tumori.

Oltre all'attività di autoformazione che il personale FaBioCell è tenuto ad effettuare in ottemperanza alle GMP, sono stati effettuati corsi di formazione rivolti a personale interno ed esterno sui modelli di sperimentazione nella ricerca oncologica e sui controlli ambientali che devono essere svolti nei laboratori attivi nella procreazione medicalmente assistita.

#### *Area HR-NMR e MRI*

- Due Lezioni di 30 minuti ciascuna (Università dell'Aquila su MRI ed MRS in modelli animali e in ISS su tecniche di imaging preclinico).
- Una lezione di 2 ore presso l'Università di Tor Vergata su metabolomica e tumori.
- Alternanza Scuola-Lavoro nel percorso B16 assieme ad altre aree del FAST.
- Tutoraggio per tesi Magistrale e tirocinio formativo per l'Università Roma Tre.

### *Area Microscopia*

Partecipazione a percorso di Alternanza Scuola-lavoro 13-23 marzo 2018.

### *Area Proteomica*

- Formazione nell'ambito del programma Alternanza Scuola Lavoro, percorso BC04 - Dalla proliferazione al differenziamento cellulare: la ricerca nella distrofia muscolare.
- Partecipazione come docente al Corso ECM "Modelli di malattia per la sperimentazione preclinica in oncologia", ISS- 22 Novembre 2018.
- Accordo di collaborazione FAST-Università degli Studi di Verona per attività formative nell'ambito della scuola di dottorato di Scienze della Vita – corso di Medicina Biomolecolare.
- Corso "Metodologia della ricerca scientifica" presso l'Università di Tor Vergata, 4 CFU.
- Corso "Il metodo scientifico e applicazioni in biologia" presso l'Università Sapienza, 6 CFU.
- Lezioni su invito: "Adenovirus", "Fondamenti epistemologici", "Control of the cell cycle in terminally differentiated cells" e "Invecchiamento e tumori" presso l'Università Sapienza.

### *Area Calcolo Scientifico*

È stato organizzato in Istituto un Per-corso di Statistica di Base. In tale corso sono stati illustrati gli elementi di statistica di base allo scopo di apprendere e consolidare strumenti statistici concettuali e pratici.

L'area di Calcolo Scientifico si è occupata di:

- organizzare e coordinare 7 seminari di statistica di base;
- registrare in audio-video i seminari;
- realizzare il sistema di iscrizione online ai seminari;
- realizzare le pagine web e pubblicare i contenuti didattici multimediali relativi al corso.

# Servizio tecnico scientifico grant office e trasferimento tecnologico

## Ricerca istituzionale

Il Servizio tecnico scientifico grant office e trasferimento tecnologico in funzione della propria mission promuove la finalizzazione di proposte di ricerca nell'ambito dei bandi promossi da istituzioni pubbliche/private nazionali ed europee, quali, ad esempio:

- Ricerca finalizzata del Ministero della Salute
- CCM
- Regione Lazio (e altre Regioni)
- PON del MIUR
- EU Mediterraneo
- Horizon 2020
- CSA-ERANET (2017-20)
- Joint Actions (2017-20)
- FET – Flagship
- Istituzioni pubbliche e private, anche no profit, come Telethon
- 

### *Attività svolte nel corso del 2018:*

- Divulgazione dei Bandi di ricerca, con l'identificazione dei criteri di eleggibilità, sia scientifici che amministrativi/finanziari;
- La diffusione dei bandi individuati dall'attività di scouting è stata realizzata con la preparazione e l'invio per email di schede dedicate, contenenti le informazioni sulla tematica del bando, sui criteri di eleggibilità e i link ai documenti necessari per l'invio della proposta progettuale. Per i bandi ERA-NET, finanziati dal Ministero della Salute, vengono, invece, indicate le informazioni sulla procedura da seguire per la fase di verifica della pre-eleggibilità.
- Numero di bandi diffusi nel 2018: 143
- Supporto alla soluzione di criticità nella fase di preparazione del progetto;
- Ai ricercatori dell'Istituto che hanno inteso partecipare ai bandi il GOTT ha fornito supporto e consulenza per gli aspetti procedurali relativi alla preparazione delle domande di partecipazione. Ogni proposta di progettualità è stata integrata, inoltre, con documenti e informazioni per permettere alla Presidenza di verificare la congruità di quanto presentato con gli indirizzi strategici dell'Istituto. Numero di applicazioni preparate nel 2018: 193

Il Servizio si è attivato per realizzare un dataset contenente i parametri dei progetti, utili per meglio capire la situazione e la capacità dei ricercatori ISS nella stesura delle applicazioni e nell'ottenimento dei finanziamenti. Si riporta di seguito una tabella riassuntiva.

## ISS-ERA-NET

| ANNO | N° progetti presentati | N° progetti finanziati | % di successo | % di finanziamento ottenuto |
|------|------------------------|------------------------|---------------|-----------------------------|
| 2018 | 12                     | 2                      | 16            | n.d.                        |

## ISS-Ricerca Finalizzata del Ministero della Salute (2018-2020)

| ANNO | N° progetti presentati | N° progetti finanziati | % di successo | % di finanziamento ottenuto |
|------|------------------------|------------------------|---------------|-----------------------------|
| 2018 | 68                     | 6                      | 9             | 2,3                         |

### ISS-Progetti CCM

| ANNO | N° progetti presentati | N° progetti finanziati | % di successo | % di finanziamento ottenuto |
|------|------------------------|------------------------|---------------|-----------------------------|
| 2018 | 2                      | 0                      |               | 0                           |

### ISS-HORIZON 2020 (dati preliminari, valutati 35 su 41 progetti presentati)

| ANNO | N° progetti presentati | N° progetti finanziati | % di successo | % di finanziamento ottenuto |
|------|------------------------|------------------------|---------------|-----------------------------|
| 2018 | 41 (35)                | 5                      | 14            | n.d.                        |

### ISS-Altri Progetti

| ANNO | N° progetti presentati | N° progetti finanziati | % di successo | % di finanziamento ottenuto |
|------|------------------------|------------------------|---------------|-----------------------------|
| 2018 | 71                     | 8                      | 11            | n.d.                        |

### Ricerca scientifica

Il Servizio è dedicato ai ricercatori dell'ISS e come tale non prevede, nella propria mission, l'implementazione di progetti di ricerca in proprio. Parteciperà a progetti di ricerca nei quali sia specificatamente richiesta la funzione di Grant Office e/o di Technology Transfer per il miglioramento del coordinamento interno.

### Terza missione

*Formazione 'continua' del personale dedicato alla ricerca per migliorarne la capacità progettuale*

Il Servizio, in collaborazione con l'APRE (Agenzia per la promozione della Ricerca Europea), ha organizzato i seguenti corsi di formazione, svolti in Istituto:

- IL PROGRAMMA QUADRO IN RICERCA E INNOVAZIONE: OPPORTUNITÀ PER IL TEMA SALUTE (13 dicembre 2018)
- HORIZON 2020 IL PROGRAMMA QUADRO IN RICERCA E INNOVAZIONE: GUIDA ALLA PROGETTAZIONE (17 dicembre 2018)
- Monitoraggio della capacità progettuale del nostro Istituto attraverso la valutazione di indicatori sia quantitativi che qualitativi;

Nel contesto delle risorse umane disponibili si realizzerà l'azione di valorizzazione, trasferimento delle conoscenze e possibile ricaduta industriale (brevettabilità). La costituzione di una unità specifica faciliterà tale compito.

Si adeguerà il sito Istituzionale del Servizio per la disseminazione interna ed esterna all'ISS delle attività progettuali in corso. La formazione interna sarà particolarmente curata e resa continua attraverso il ciclo di eventi PROGETTI(IN)FORMAZIONE.

# Servizio tecnico scientifico di statistica

## Ricerca istituzionale

In tema di ricerca istituzionale il Servizio tecnico scientifico di statistica ha svolto le seguenti attività:

### *Attività in ambito SISTAN (Sistema Statistico Nazionale)*

Il Servizio tecnico scientifico di statistica, che rappresenta l'ISS nel SISTAN, ha svolto tutte le attività previste in tale ambito, in particolare:

- coordinamento delle attività legate alla partecipazione dell'ISS alle indagini annuali del Programma Statistico Nazionale (PSN) che raccolgono informazioni sulle varie istituzioni, quali: Rilevazione sulla ricerca e sviluppo nelle istituzioni pubbliche (coordinata dall'ISTAT); Rilevazione dei prezzi relativi a beni e servizi per le pubbliche amministrazioni (coordinata dal MEF) e molte altre.
- proposta, istruttoria e coordinamento dei contributi dell'ISS al Programma Statistico Nazionale (PSN);
- partecipazione in rappresentanza dell'ISS a due "Circoli di Qualità" (organi costituiti dai responsabili degli uffici di Statistica degli Enti che fanno parte del SISTAN ed operano nei vari settori): "Sanità, Salute e Assistenza" ed "Ambiente e Territorio", che vagliano tutti i lavori statistici proposti dai vari Enti SISTAN per entrare a far parte del PSN; una particolare attenzione è rivolta agli aspetti di tutela dei dati personali.
- in vista del varo del nuovo Programma Statistico Triennale 2020-2022, nel 2018 è stata svolta una intensa attività di proposta di nuovi lavori statistici e di riconferma/aggiornamento di quelli condotti precedentemente.

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

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

Sono state aggiornate le Banche Dati del Servizio, riguardanti la Mortalità e le SDO con i dati più recenti messi a disposizione rispettivamente dall'ISTAT (popolazione 2017, mortalità 2015) e dal Ministero della Salute (SDO 2016).

### *Protezione dei Dati Personali*

Poiché il nuovo Regolamento Europeo sulla protezione dei dati personali (2016/679) entrerà in vigore il 25 maggio 2018, essendo il DPO e componenti del gruppo di lavoro sulla Protezione dati dell'ISS, collocati all'interno di STAT, è stata svolta un'intensa attività per consentire all'ISS di rispettare gli adempimenti richiesti, attraverso la ricognizione dei Trattamenti di dati personali effettuati in ISS, il disegno e la realizzazione del Registro dei Trattamenti e l'attività di consulenza al personale dell'ISS sulle tematiche di protezione dati.

### *Collaborazione Procura Napoli NORD*

Alcuni membri del Servizio fanno parte di un gruppo di lavoro interdipartimentale che ha lo scopo di fornire un supporto tecnico-scientifico alle attività di indagine della Procura della Repubblica di Napoli Nord in merito alla possibile connessione tra patologie e situazioni di inquinamento riguardanti i comuni del circondario di competenza della sunnominata Procura.

### *Programma Nazionale Esiti*

Un membro del personale del Servizio fa parte della costituzione del gruppo di lavoro interdipartimentale per l'implementazione del Programma Nazionale Esiti con il compito di supportare l'attività metodologico-statistica.

## **Ricerca scientifica**

### *Studi su Ambiente e Salute*

In collaborazione con il Dipartimento Ambiente e Salute e WHO *European Centre for Environment and Health* (ECEH) di Bonn, il Servizio contribuisce all'approfondimento della conoscenza dell'impatto sulla salute delle esposizioni ambientali, desumibile da dati correnti, fornendo un aggiornamento dei profili di salute delle popolazioni residenti in aree sottoposte a pressione ambientale, presentato in maniera contestuale alle informazioni ambientali; in collaborazione con il Dipartimento di Scienze radiologiche, Oncologiche e anatomo patologiche dell'Università La Sapienza di Roma sono stati condotti studi sulla tematica delle possibili associazioni tra esposizioni ambientali e lavorative e neoplasie tiroidee.

È stata avviata una collaborazione tecnico-scientifica tra l'ISS e il Comune di Policoro (MT) riguardo la valutazione dei fattori ambientali nell'area circostante il sito ITREC ENEA-TRISAIA e della loro incidenza sullo stato di salute della popolazione residente, con particolare riferimento alle attività svolte in passato nel sito e nell'area vasta.

Studi sulle Malattie Rare in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare, con lo scopo di contribuire alla conoscenza della situazione delle patologie rare nel nostro Paese e di potenziare attuazione e utilizzo del Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) presente in ISS.

In collaborazione con il Centro delle Malattie Autoimmuni e del Fegato, Università di Milano Bicocca, è stato predisposto uno studio per descrivere il quadro epidemiologico di gravi MR epatiche quali: Colangite Primitiva Sclerosante e Cirrosi Biliare.

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

È proseguita l'attività di aggiornamento del fenomeno suicidario attraverso l'analisi dei fattori di rischio, delle variazioni geografiche e del trend temporale, nella popolazione generale e nei diversi sottogruppi di popolazione. Lo studio sta approfondendo il monitoraggio e all'analisi di altre forme di violenza letale.

### *Global Burden of Disease*

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

In qualità di Focal Point per l'ISS, il Servizio ha svolto attività di coordinamento (segretariato tecnico) della rete di istituzioni scientifiche italiane che già collaborano con IHME che costituisce la rete che è alla base della Italian GBD Initiative.

### *Studi basati sui dati di ospedalizzazione*

È stata avviata una convenzione con l'Università Cattolica del Sacro Cuore per effettuare studi statistico-epidemiologici sulle prestazioni sanitarie basati sui dati relativi alle ospedalizzazioni in Italia.

## **Terza missione**

Il Servizio svolge varie attività di disseminazione per mettere a disposizione e far circolare la conoscenza prodotta con la ricerca (istituzionale e scientifica), quali:

- elaborazione e pubblicazione annuale sul sito web dell'ISS del Report sulla Mortalità per causa in Italia sui dati più recenti rilasciati dall'Istat (2015);
- sito WEB [profilidisalute.it](http://profilidisalute.it): aggiornamento in termini di dati (mortalità 2014-2015, periodo 2011-2015, ospedalizzazione 2014-2016 e periodo 2011-2016) di ASL esistenti nel 2018 del sito

www.profilidisalute.it, disponibile a costo zero per gli utenti accreditati del SSN, che descrive con appropriati indicatori (demografici, di mortalità per causa ed ospedalizzazione) il profilo di salute a livello di ASL e Regioni; il sito è anche dotato di una pagina aperta al pubblico che consente di avere il profilo di salute della popolazione italiana nel suo complesso.

- sito WEB del Servizio: aggiornamento del sito che illustra le attività svolte e mette a disposizione dei cittadini una serie di materiali in ambito di Statistiche Correnti in Sanità Pubblica (<http://www.iss.it/statistica>)
- sito WEB sulla Protezione dei Dati Personali: aggiornamento per presentare le informazioni più rilevanti nell'ambito della protezione dei dati Personali alla luce della nuova normativa Europea (<https://protezionedati.iss.it>)
- relazione sullo Stato di Salute del Paese (RSSP): contributo alla stesura di capitoli di pertinenza il Servizio (Mortalità per Causa, Impatto delle Malattie, Suicidi)
- contributo alla Relazione al Parlamento sull'Alcol (Morbilità e mortalità alcol-correlate) in collaborazione con DIDOP
- contributo a OsservaSalute (Capitolo Salute mentale e dipendenze) in collaborazione con DIDOP
- Portale della Conoscenza: attività nel Comitato Redazionale
- attività di rilascio dati (mortalità, SDO) all'interno dell'ISS, ai soggetti che ne hanno titolarità.

## Uffici di Presidenza

### Segreteria del Presidente

La Segreteria del Presidente svolge attività di supporto all'espletamento dei compiti del Presidente, provvedendo al coordinamento delle relative funzioni.

La Segreteria gestisce la propria attività attraverso un sistema informatico integrato, realizzato dal Servizio Informatico e costruito per le specifiche esigenze della Presidenza.

Tale sistema, corredato di una etichettatrice per il riconoscimento dei documenti e di uno scanner per l'acquisizione e archiviazione ottica degli stessi, è un database relazionale che permette di svolgere le seguenti attività:

- redazione dei documenti;
- protocollo informatico;
- gestione dell'archivio sia corrente che di deposito attraverso la creazione di un complesso sistema di classificazione ad albero;
- interrogazione di tale archivio su tutti i record;
- gestione informatizzata delle relazioni all'interno e all'esterno dell'Istituto sia in territorio nazionale che internazionale.

La Segreteria provvede anche alla designazione ufficiale degli esperti richiesti dalle varie istituzioni appartenenti all'SSN e da altri organismi statali e regionali nonché da comitati e gruppi di lavoro operanti sia in Italia che all'estero. Tale attività di *expertise* viene costantemente tenuta aggiornata tramite un sistema informatico che può essere interrogato anche a livello periferico dai vari Dipartimenti, Centri e Servizi.

La Segreteria coordina altresì le attività connesse alle Interrogazioni Parlamentari, compresa l'assegnazione agli uffici competenti, la verifica delle risposte nei tempi richiesti, la sottoscrizione del Presidente e il successivo inoltro ai preposti uffici del Ministero della Salute. Provvede, inoltre, al coordinamento delle attività relative alle *Question Time* nei tempi estremamente limitati (2-4 ore) richiesti dal Ministero.

La Segreteria inoltre si occupa di:

- identificare le procedure necessarie all'espletamento dei compiti istituzionali;
- preparare e realizzare le diapositive, attraverso l'ideale sistema informatico, da presentare a convegni e conferenze cui il Presidente è chiamato a partecipare nel suo ruolo istituzionale;
- registrare informaticamente, verificare il rispetto procedurale e scaricare tutte le pratiche relative all'attività istituzionale che pervengono alla firma del Presidente;
- svolgere tutte le attività relative alla gestione e all'organizzazione degli impegni del Presidente: pianificazione di viaggi in Italia e all'estero, predisposizione della documentazione, contatto con il personale interno ed esterno all'Istituto.

Nel corso del 2018 la Presidenza dell'ISS ha continuato ad organizzare una serie di incontri con personalità del mondo della ricerca, della cultura, dello sport e della società civile con l'obiettivo di favorire un proficuo scambio di opinioni con il personale dell'ISS allo scopo di consolidare il ruolo dell'Istituto come importante punto di riferimento della cultura, non solo scientifica, del Paese: Moyses Szklo, Paolo Miccoli e Marco Squicciarini sono stati tra i protagonisti degli Open day 2018.

La Segreteria nel corso del 2018 si è occupata altresì dell'organizzazione dei seguenti eventi:

- *Kick off meeting* con i centri collaboratori ISS per la clinical governance, ISS, 12/03/2018;
- Presentazione Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) ISS, 07/05/2018;
- Simposio scientifico internazionale "*Health and climate change*", ISS 3-5/12/2018;
- Presentazione del Volume "1978-2018: quaranta anni di scienza e sanità pubblica - La voce dell'Istituto Superiore di Sanità", ISS 14 dicembre 2018



## Servizio comunicazione scientifica

Il Servizio Comunicazione Scientifica, struttura di Presidenza - precedentemente parte del Servizio Conoscenza e comunicazione scientifica - è stato istituito con modifica del Regolamento di Organizzazione e Funzionamento allegata al CdA dell'11 aprile 2018, con i seguenti compiti:

- sviluppa politiche di comunicazione scientifica e di diffusione delle informazioni tecnico- scientifiche;
- cura la valorizzazione la diffusione e il trasferimento dei risultati delle attività dell'Istituto;
- cura le attività editoriali dell'Istituto, la gestione del corretto funzionamento del Museo, i rapporti con le istituzioni scolastiche per la gestione dei progetti di alternanza scuola-lavoro e il portale "ISSalute".

Nel corso del 2018 sono state espletate attività di comunicazione scientifica diversificate nei seguenti ambiti:

### *Pubblicazioni ISS*

Redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS, online e su supporto cartaceo: *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Rapporti ISTISAN*, *ISTISAN Congressi*, *Dispense per la scuola*, *I beni storico-scientifici*, opuscoli informativi e altre pubblicazioni.

Per quanto riguarda gli *Annali*, sono stati pubblicati i quattro fascicoli trimestrali, per un totale di 386 pagine stampate. L'*Impact Factor* della rivista è salito a 1,158. Le presentazioni dei manoscritti continuano ad avvenire attraverso il sistema *Open Journal System (OJS)*, utilizzato per la gestione del processo di peer review e la messa online degli articoli. Nel 2018 sono stati presentati per la pubblicazione 125 articoli manoscritti. Le statistiche fornite da Pubmed riportano 25.978 download dei PDF degli articoli degli *Annali* per il 2018. Per quanto riguarda il *Notiziario* sono stati pubblicati 12 numeri, ed è migliorata la qualità grazie all'attività di referaggio degli articoli, all'ampliamento della sezione "News" e all'introduzione di nuove Rubriche, tra cui "Opinioni a confronto".

Per la serie *Rapporti ISTISAN*, sono stati pubblicati 24 volumi per un totale di 2300 pagine; sono stati inoltre pubblicati 3 Rapporti interni, 6 volumi della serie *ISTISAN Congressi* e due volumi della serie *Strumenti di riferimento*.

In occasione del quarantennale del SSN, fuori serie è stato curato e pubblicato il volume "1978-2018: quaranta anni di scienza e sanità pubblica. La voce dell'Istituto Superiore di Sanità" che rappresenta una fotografia dell'ISS e del suo contributo all'SSN come essenziale riferimento tecnico-scientifico.

Per la serie *I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità* è stato pubblicato un nuovo quaderno, il n 13, mentre prosegue la raccolta del materiale supplementare del n 12 sulla Fisica che sarà reso disponibile nel 2019.

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

È stato realizzato un nuovo opuscolo in italiano sui compiti e sulle attività dell'ISS, sulla base del nuovo Regolamento di organizzazione e funzionamento dell'ISS.

Il Servizio ha dato continuo supporto editoriale ai ricercatori nelle scelte editoriali e problematiche relative al copyright e offrendo consulenze tecniche per pubblicazioni di vario tipo.

### *Area Archivio digitale pubblicazioni ISS e dati aperti della ricerca.*

L'archivio gestionale interno delle pubblicazioni prodotte dall'ISS, che alimenta il curriculum online (sito web ISS) dei ricercatori, si è notevolmente ampliato sia in termini di record bibliografici riferiti alla produzione corrente e pregressa, sia grazie al deposito in locale e ai link in remoto di documenti in full text, per la visualizzazione in intranet o in internet, previa verifica delle politiche di archiviazione degli editori. È proseguita la fase di test del *repository* istituzionale PublISS, basato sul programma DSpace, destinato a divenire punto di accesso unico ai risultati della ricerca (pubblicazioni e dati), in accordo con il Servizio tecnico scientifico ISS di Coordinamento e supporto alla ricerca e il Settore informatico. Si è intensificata l'attività del Gruppo di lavoro inter-istituzionale BISA (Bibliosan per la scienza aperta) costituito nel 2016 nell'ambito di Bibliosan (rete delle biblioteche biomediche degli istituti di ricerca afferenti al Ministero della Salute) e coordinato dall'ISS. In particolare, grazie al confronto con esperienze internazionali (*University of Oxford*, *Bodleian Library*) in occasione della partecipazione alla Decima Conferenza Internazionale "Qualitative and Quantitative Methods in Libraries" (QQML2018, <http://qqml.org>) a Creta (22-25 maggio

2018), è stata messa appunto una mappa semantica con funzionalità di indice alla ricerca e all'archiviazione dei dataset prodotti dall'ISS, in previsione di avviare sulla piattaforma PublISS una fase di pilota di caricamento di file di dati a corredo delle pubblicazioni (*supplementary files*). L'implementazione di tale funzionalità è preordinata all'adozione di pratiche condivise in ambito Bibliosan, anche per rispondere alle esigenze di rendicontazione della ricerca corrente sempre più mirata – per impulso del Ministero della salute - all'individuazione delle pubblicazioni che prevedano l'archiviazione, il libero accesso e la condivisione dei dati della ricerca, in conformità agli orientamenti della Commissione europea per la scienza aperta.

#### *Attività di divulgazione scientifica*

Si tratta di una attività che vede un forte sviluppo nel 2018, grazie anche al coinvolgimento del Servizio da parte della Presidenza e allo sviluppo di progetti pluridisciplinari che hanno coinvolto tutte le strutture dell'ente. Le attività rivolte alla scuola e le attività di interesse storico rientrano a pieno titolo nelle attività di divulgazione in quanto da un lato è sui giovani che bisogna investire per promuovere la salute e i corretti stili di vita, dall'altra la conservazione, la tutela e l'esposizione del patrimonio storico consente di sviluppare attività di divulgazione e promozione della salute e del ruolo dell'ISS a partire dalla conoscenza delle sue radici.

#### *Alternanza Scuola Lavoro in ISS (ASL-ISS).*

Il progetto avviato in via sperimentale nell'anno scolastico 2015-2016, è proseguito anche nell'anno scolastico 2017-2018. Il gruppo di coordinamento ISS per l'Alternanza scuola lavoro presso l'Istituto (Servizio Comunicazione Scientifica, Dipartimento di Neuroscienze, e Servizio di Prevenzione e Protezione dei Lavoratori) ha lavorato per ampliare l'offerta formativa e aumentare il numero di studenti e scuole coinvolte. Nel 2018 hanno aderito ad ASL-ISS 20 scuole e ulteriori 39 erano in lista d'attesa. 45 sono stati i percorsi formativi realizzati, 170 gli studenti partecipanti e 220 i tutor. Nel 2018 è proseguita la progettazione di 5 progetti europei per il potenziamento di Alternanza Scuola Lavoro (Programma Operativo Nazionale – PON “Per la scuola, competenze e ambienti per l'apprendimento”, finanziato dai Fondi Strutturali Europei 2014-2020). Inoltre 70 sono stati gli studenti che hanno partecipato ai numerosi progetti di “AlternanzaPiù” (modalità ulteriore di partecipazione all'alternanza in ISS) in eventi divulgativi nell'ambito di tematiche di salute pubblica (*Alcohol Prevention Day*, Giornata Mondiale senza Tabacco, apertura straordinaria del Museo ISS, AISM50, Notte Europea dei Ricercatori). Il processo di informatizzazione per la gestione delle procedure organizzative avviato nel 2017, grazie alla collaborazione con il Gruppo informatico del Centro Salute Globale è entrato pienamente a regime ed è stato pubblicato il sito <https://scuolaericerca.iss.it/>. Il progetto ASL-ISS è stato presentato in eventi e Convegni e sono state prodotte pubblicazioni. Il Servizio ha sviluppato per il terzo anno un percorso formativo articolato in 50 ore di formazione, nel 2018 il percorso ha utilizzato il Museo ISS come strumento di comunicazione scientifica.

#### *Museo ISS*

Inaugurato il 21 aprile 2017, le attività del Museo quale strumento di divulgazione scientifica, oltre che di valorizzazione del patrimonio storico dell'Ente, sono cresciute rapidamente con oltre 3000 visite e notevole impegno organizzativo e tecnico, l'attivazione di un sito e di canali social dedicati. Si è consolidato il gruppo di guide museali, afferenti al Servizio e ad altre strutture ISS, diversificate per target di visitatori (bambini, scuole di ogni ordine e grado, adulti), in lingua italiana e inglese. La maggiore affluenza al Museo è risultata da parte di scolaresche di licei. Le visite sono solo su prenotazione con notevole impegno della segreteria organizzativa nella gestione delle richieste, sia interne che esterne all'ISS. Il Museo ha anche ospitato alcuni seminari tematici. Notevole l'impegno per la sorveglianza e l'assistenza ai visitatori, nonché la manutenzione e il funzionamento della struttura che essendo nuova ha richiesto un'importante verifica di tutte le procedure tecnico-gestionali. Molte sono state le visite associate ad eventi congressuali e le richieste di ricerche storico-documentarie scaturite in seguito alle visite guidate. È stato elaborato un nuovo regolamento museale, ora al vaglio del Consiglio di amministrazione. Presso il Museo si sono svolte attività di alternanza scuola lavoro e visite guidate in occasione di aperture straordinarie in particolare per la Giornata Mondiale della Salute (7 aprile), la Notte dei Musei (19 maggio), la Notte dei Ricercatori (28 settembre).

#### *Notte dei ricercatori, 28 settembre 2018*

Nel 2018 l'ISS è diventato partner dell'Associazione Frascati Scienza che ha ricevuto un finanziamento per il Progetto *European Researchers' Night*, (Programma Quadro Ricerca e Innovazione Horizon 2020, azioni Marie Skłodowska-Curie). Il tema scelto, *BE a citizEn Scientist* (BEES), era ispirato al sistema organizzativo delle api quale modello di collaborazione costruttiva per il benessere della collettività. L'evento ha creato occasioni di incontro tra ricercatori e cittadini (oltre 1500 visitatori, un terzo dei quali ragazzi) per la diffusione della cultura scientifica e per la conoscenza delle professioni della ricerca in un contesto informale. Il gruppo di coordinamento (COS, Dipartimento di Neuroscienze, Servizio di Prevenzione e Protezione dei Lavoratori, Centro Nazionale Protezione delle Radiazioni e Fisica Computazionale) ha predisposto l'organizzazione di 47 mostre interattive, due turni di 19 visite guidate ai laboratori di ricerca, alla Biblioteca e al Museo, un angolo musicale, uno angolo "europeo" per dare informazioni sui progetti finanziati dall'Europa e sulle opportunità di finanziamento europeo. Sono stati coinvolti circa 500 tra ricercatori e personale tecnico e amministrativo.

#### *Portale della Conoscenza ISSalute*

Portale della Conoscenza ISSalute. Il Servizio ha collaborato sin dalla sua istituzione al Progetto del Portale della Conoscenza partecipando attivamente alla sua implementazione sia all'interno del Comitato di redazione, sia all'interno dei Gruppi di lavoro dedicati.

Il Portale della Conoscenza ISSalute è stato presentato e lanciato on air il 28 febbraio 2018. Nel corso dell'anno, in particolare, sono stati inseriti in pubblicazione e/o pubblicati 414 testi scientifici dedicati alle patologie, all'alimentazione e all'ambiente. Sono state pubblicate 178 "Bufale" con la relativa confutazione basata sulle evidenze scientifiche; sono stati pubblicati 118 video e ne sono stati realizzati altri 14, attualmente in corso di pubblicazione; sono stati realizzati e pubblicati 404 post sui canali social, Facebook e Twitter, di ISSalute; sono stati redatti e pubblicati 281 tag relativi ai contributi pubblicati; sono state pubblicate 150 news selezionate dal flusso di notizie dell'agenzia di stampa ANSA.

#### *Recupero e conservazione degli strumenti e fotografie di interesse storico-scientifico dell'ISS*

È proseguita l'attività di catalogazione del patrimonio di foto storiche (circa 30.000 unità complessive) con il programma XDams, conforme allo standard del Ministero dei Beni culturali e ambientali di catalogazione dei beni fotografici (scheda F). È stata elaborata la proposta di allestire un sito web delle foto storiche in conformità alle specifiche tecniche richieste dal Servizio Controllo di gestione e informatica dell'ISS. È continuata l'attività di catalogazione degli strumenti conservati presso il deposito ISS ed è stato pubblicato nella serie dei Rapporti Interni un Catalogo degli strumenti censiti. Nel 2018 è stata realizzata la migrazione dei dati di catalogazione del vecchio database sugli strumenti di Fisica, ora confluito in XDams.

#### *Promozione dell'immagine istituzionale attraverso la partecipazione a grandi manifestazioni*

Il Servizio ha coordinato l'organizzazione di stand istituzionali (coordinamento logistica interna ed esterna, progettazione grafica, produzione di materiale divulgativo e allestimento, presenza in loco per orientamento e informazioni ai visitatori) in particolare in occasione delle seguenti manifestazioni:

- Terza Giornata nazionale della salute della donna, con un proprio stand nell'area "Villaggio Salute della Donna" e l'organizzazione di un ampio calendario di incontri del pubblico con i ricercatori ISS;
- Stati generali della ricerca sanitaria (Roma);
- 11° Forum Risk Management in Sanità (Firenze).

Il Servizio ha prestato collaborazione tecnica e scientifica ai grandi eventi organizzati dalla Presidenza, in particolare l'evento internazionale "*Health and Climate change*" svoltosi il 3-4 dicembre 2018.

Il Servizio inoltre ha collaborato con il Dipartimento di Neuroscienze all'organizzazione del Party Scientifico "AISM ISS: insieme per la sclerosi multipla", tenutosi il 11 giugno 2018.

#### *Attività di collaborazione internazionale*

Il Servizio partecipa a vari livelli a progetti di collaborazione internazionale, in particolare:

- Progetto CASA in Etiopia. (Cohort of African People Starting antiretroviral therapy an operational research project to improve the quality of care of persons with HIV infection in Ethiopia) coordinato dal Centro Salute Globale dell'ISS, con Responsabilità della formazione del personale infermieristico e dei community workers in Tigray - Etiopia in materia di comunicazione e formazione. Sono state effettuate in particolare con 3 missioni a Mekelle (Etiopia), attività a distanza e produzione di materiale didattico.

- *Joint Action Health Equity Europe*. Il Servizio ha la responsabilità di leadership nel Work package 2. Dissemination. L'attività ha visto la partecipazione a numerose riunioni in presenza e teleconferenze e l'organizzazione e partecipazione ad eventi nazionali ed internazionali, l'elaborazione del materiale di disseminazione ed un glossario, nonché la produzione di video per il sito [www.jahee.iss.it](http://www.jahee.iss.it)
- Progetto europeo e-Bug. Il Servizio ha proseguito l'attività in collaborazione con i Dipartimenti Malattie Infettive, Neuroscienze e Centro Nazionale Ricerca e Valutazione Preclinica e Clinica dei Farmaci con lo scopo di sensibilizzare i giovani studenti sul corretto uso degli antibiotici e sul problema dell'antibiotico resistenza. Il gruppo ISS che si occupa di e-Bug ha iniziato la traduzione e adattamento al contesto italiano della sezione del sito "*Young Adult*" e ha cominciato a promuovere il progetto attraverso il Museo ISS con l'avvio di un progetto pilota nelle scuole romane.
- Partecipazione alle attività di associazioni professionali. Questa attività si è esplicata con ruoli di responsabilità nel coordinamento di gruppi di ricerca e di lavoro, partecipazioni a comitati editoriali, organizzazione di eventi. In particolare in ambito della European Association of Science Editors (EASE), responsabilità per Promozione e diffusione delle linee guida SAGER (*Sex and Gender Equity in Research*) nell'ambito del *Gender Policy Committee* coordinato da ISS, il training e la gestione dei *Regional Chapters*; in ambito della *European Association for Health Information and Libraries* (EAHIL), coordinamento editoriale (*editor in chief*) del *Journal of EAHIL*.

Nel 2018 è proseguita l'attività di intensa collaborazione con la *European Association for Health Information and Libraries* (EAHIL), anche per quanto riguarda la rivista dell'EAHIL il cui Editor in Chief è una unità del Servizio.

#### *Attività di supporto tecnico*

- Realizzazione di materiale grafico, fotografico, multimediale a supporto delle attività del Servizio e delle attività di ricerca e servizio delle diverse strutture ISS. Nella riorganizzazione del Servizio, come struttura di Presidenza, la produzione di progetti grafici e video-fotografici è notevolmente aumentata rispetto agli anni precedenti per tutti gli eventi organizzati dalla Presidenza. Le richieste di video registrazioni da parte della Presidenza sono anche aumentate.
- Tipografia. L'attività di stampa tramite tipografia interna è in continuo incremento in risposta alle aumentate richieste dell'utenza interna in quanto i servizi di stampa che nel passato venivano esternalizzati, ora sono concentrati nella struttura interna che rende un servizio immediato ed efficiente, sia pure con alcune criticità ancora da risolvere (impossibilità di effettuare alte tirature, difficoltà di budget per copie eccedenti il contratto di noleggio). Nel 2018 è stata espletata la gara per il rinnovo della macchina da stampa professionale.

Le unità di supporto tecnico collaborano attivamente a tutte le attività del Servizio, all'organizzazione dei grandi eventi promossi dalla Presidenza e da singoli Dipartimenti/Centri Servizi.

## Servizio conoscenza (documentazione, biblioteca)

Il Servizio Conoscenza è una struttura tecnico-scientifica che afferisce alla Presidenza ed è strutturato in due settori: Biblioteca e Documentazione.

Il Servizio svolge molteplici attività di supporto a tutte le altre strutture dell'Istituto, sia nell'ambito della ricerca che in quello amministrativo.

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

Provvede all'acquisizione, gestione e catalogazione di monografie e periodici di ambito biomedico-sanitario in formato cartaceo ed elettronico; raccoglie e diffonde tutta la documentazione ricevuta dal WHO in qualità di WHO Documentation Centre per l'Italia. Svolge un'importante attività di supporto e consulenza bibliometrica sull'utilizzo delle principali risorse disponibili in rete.

Contribuisce in modo rilevante all'offerta formativa dell'Istituto, sia attraverso corsi ECM (Educazione Continua in Medicina) in sede destinati all'utenza esterna, sia con specifici corsi e seminari per utenti interni sull'utilizzo delle risorse.

### Settore Documentazione

Ha come compito istituzionale il reperimento dell'informazione disponibile online e la fornitura di documentazione in formato elettronico.

Realizza e gestisce basi dati, tra cui il Sistema informativo per la bioetica in linea: <http://old.iss.it/sibi/>.

È Centro di Riferimento Nazionale per il MEDLARS (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*) e per il sistema DOCLINE della NLM (*National Library of Medicine*) di Bethesda, USA. In tale veste:

- effettua la fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite il sistema DOCLINE della NLM, sia per l'utenza interna sia, a pagamento, per quella esterna;
- svolge attività di assistenza e consulenza ed organizza corsi di perfezionamento ed aggiornamento sulle caratteristiche e le modalità di interrogazione del sistema MEDLINE/PubMed;
- ha realizzato e cura l'aggiornamento della traduzione italiana dei MeSH (*Medical Subject Headings*) <http://www.iss.it/site/Mesh/>.

Prende parte a iniziative per aumentare le competenze dei cittadini in ambito sanitario (*Health Literacy*) e partecipa alla redazione del Portale della Conoscenza. Partecipa a progetti di ricerca nazionali ed internazionali.

*Obiettivo 1.1 Fornire un tempestivo ed efficiente servizio di ricerca dell'informazione scientifica (ricerche bibliografiche, sostanze, dati)*

Il Settore Documentazione (SD) nel corso del 2018 ha svolto i compiti istituzionali di recupero dell'informazione tecnico-scientifica disponibile online (oltre 200 ricerche bibliografiche per l'utenza interna all'ISS). Ha eseguito per conto del Centro Sostanze Chimiche numerose ricerche su archivi online specializzati del settore.

*Obiettivo 2.1 Offrire un efficiente servizio di recupero del documento originale non posseduto in Italia*

La fornitura in formato elettronico di documenti non reperibili in Italia, effettuata attraverso il sistema DOCLINE della NLM di Bethesda (USA), è continuata nel corso del 2018. In totale sono stati ordinati 466 articoli, di cui 415 per l'utenza interna e 51 per l'utenza esterna. Gli incassi da attività tariffate per il sistema DOCLINE nel 2018 ammontano ad € 240.

*Obiettivi 3 Informazione al cittadino/paziente, 3.1 Produrre documenti per il Portale della Conoscenza ISSalute e 3.2 Inserire documenti nel PdC ISSalute*

Il Settore ha partecipato attivamente con quattro unità di personale al comitato di redazione del Portale della Conoscenza: nel corso del 2018 il Settore Documentazione ha redatto 20 contributi relativi a varie tematiche di particolare spessore, quali, ad esempio, Flebite, Trombosi venosa profonda, Cirrosi biliare, Anestesia, Antiepilettici, Sepsi, Paralisi degli arti, Emorroidi, Ernia iatale, ecc. Un'unità di personale ha partecipato al gruppo di lavoro SEO (Search Engine Optimization). In particolare sono state attribuite le parole chiave ad oltre 200 contributi, predisposti dal comitato di redazione, al fine di ottimizzare il posizionamento di ISSalute nei motori di ricerca. Ha inoltre partecipato al Gruppo ISS sull'alfabetizzazione sanitaria (Health Literacy) (Responsabile Simona Giampaoli)

*Obiettivi 4.1 Aggiornamento traduzione italiana MeSH e 4.2 Revisione sinonimi MeSH*

È proseguito il lavoro di traduzione dei MeSH e il relativo aggiornamento e revisione dei dati: 402 nuovi descrittori e 20 nuovi tipi di pubblicazione nel 2018, per un totale di oltre 60.000 termini principali e sinonimi tradotti, disponibili sul sito <https://old.iss.it/site/Mesh/>. Oltre alla consueta traduzione dei nuovi termini del tesaurus, è stata avviata la procedura per la gestione autonoma da parte dell'ISS della traduzione dei MeSH e della trasmissione dei dati alla NLM. Si prevede di completare la procedura nel 2019, anche grazie all'acquisto di un computer appositamente dedicato. Gli incassi da attività tariffate per la traduzione dei MeSH per il 2018 ammontano ad € 610.

*Obiettivo 5.1 Ricerche per Revisioni Sistematiche della letteratura scientifica e Linee Guida*

Il Settore ha effettuato numerose ricerche per revisioni sistematiche della letteratura scientifica su vari temi, in particolare per il bando di presentazione di progetti di ricerca finalizzata. Nel 2018 è stata pubblicata la linea guida "Il controllo della tubercolosi tra gli immigrati in Italia", frutto della collaborazione tra ISS, INMP (Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e per il contrasto delle malattie della Povertà) e SIMM (Società Italiana di Medicina delle Migrazioni).

Nel corso del 2018 il Settore ha partecipato, con il SANV - Sicurezza chimica degli alimenti dell'ISS, al progetto finanziato dall'EFSA "Methodology development in risk assessment. Integrated methodologies for the risk assessment of mycotoxin mixtures in food and feed" (Responsabile scientifico Carlo Brera), che ha tra i suoi obiettivi la realizzazione di una revisione sistematica della letteratura scientifica relativa a miscele di micotossine negli alimenti e nei mangimi.

*Obiettivi 6.1 Corso PubMed (ECM) e 6.2 Corso PubMed FAD*

Il Settore ha organizzato e svolto un corso di formazione ECM "PubMed ed altre risorse internet per la produzione di linee guida". Roma, ISS, 12-13 novembre 2018. Nel 2018 è cominciata la fase di realizzazione di un Corso in modalità FAD sul PubMed, in collaborazione con l'Ufficio Formazione dell'Istituto. Il corso sarà reso disponibile online sulla piattaforma FAD dell'ISS nel corso del 2019.

*Obiettivi 7.1 Inserimento record bibliografici base dati SIBIL e 7.2 Aggiornamento sito e rassegna stampa SIBIL*

Il Settore ha curato l'aggiornamento del Sistema informativo per la bioetica in linea SIBIL, <http://old.iss.it/sibi/>, tramite la catalogazione di alcune centinaia di documenti di bioetica nella base dati SIBIL ed elaborando quotidianamente la rassegna stampa e il calendario di eventi relativi alla bioetica.

Inoltre, sono stati reperiti circa cento articoli a testo completo, attraverso il programma RECDOC della Biblioteca ISS. Nell'ambito del contingentamento del Settore Documentazione dal Piano G al Piano D dell'Edificio 14 è stato effettuato lo spostamento della documentazione cartacea in bioetica disponibile presso il Settore (Palazzina 14, Piano D, Stanza 6).

*Obiettivi 8 Attività internazionale e 8.1 Presidenza EAHIL (European Association for Health Information and Libraries).*

Nell'ambito dell'attività internazionale, il Settore ha partecipato:

- al progetto Joint Action Health Equity Europe – JAHEE - WP2. Communication and Dissemination (Responsabile scientifico Paola De Castro);
- Alla Task Force per la riduzione delle disuguaglianze di salute (Responsabile Raffaella Bucciardini);

- Alle attività dell'EAHIL: un'unità di personale ha svolto l'attività di Presidente per il biennio 2017-2018, presiedendo i meeting dell'Associazione in presenza e a distanza e svolgendo tutti gli adempimenti correlati. La stessa unità è stata rieletta Presidente dell'Associazione anche per il biennio 2019-2020. Un'altra unità di personale è membro dell'Editorial Board e collabora alla rivista JEAHIL, pubblicando una rubrica trimestrale. Partecipazione alla Conferenza EAHIL di Cardiff, Wales, UK, con presentazione di una relazione e coordinamento del gruppo di lavoro internazionale sui MeSH.
- Alla riunione dell'AMGB - Associazione tedesca dei bibliotecari medici (Oldenburg, Germania, 10-12.09.2018), presentando una relazione come "Invited speaker".
- Alla rete REI (Rete per l'eccellenza dell'italiano istituzionale) <http://ec.europa.eu/dgs/translation/rei/>, con assistenza ai traduttori della EU per la traduzione di terminologia scientifica.
- Attività varie
- Riunioni workshop "Value based healthcare" e formulazione delle proposte del Servizio Conoscenza per la redazione di un protocollo specifico.
- Partecipazione al Progetto formativo Leadership, Presidenza ISS.
- Partecipazioni alle riunioni gestionali mensili della Presidenza ISS.
- Attività di Segreteria Organizzativa:
  - per il Convegno: "Counseling familiare e scolastico per i disturbi dello spettro autistico. Modello integrato di formazione tra sanità scuola e famiglia". Roma, ISS, 17 aprile 2018.
  - Per il Convegno: "Il progetto individuale e l'inclusione lavorativa e sociale di persone con disturbi dello sviluppo con elevato bisogno di sostegno. Abilitazione permanente, qualità della vita, emancipazione della comunità", Roma, ISS, 17 dicembre 2018.
  - Per il Workshop Bibliosan. Roma, Auditorium del Ministero della Salute, 4-5 dicembre 2018.
- Nell'ambito del contingentamento del Settore Documentazione dal Piano G al Piano D dell'Edificio 14, ricognizione dei beni utilizzati dal personale del settore suddetto al fine di individuarne l'assegnazione, nonché la disposizione all'interno delle stanze sulla base delle planimetrie fornite dall'Ufficio Tecnico.
- Il Settore partecipa alla redazione di DFP (Documentazione di fonte pubblica in rete) <http://dfp.aib.it/>, repertorio di risorse elettroniche di fonte pubblica ospitato sul sito dell'Associazione Italiana Biblioteche.

## **Settore Biblioteca**

La Biblioteca ISS è la principale biblioteca biomedica italiana.

Essa acquisisce, cataloga, diffonde e conserva la documentazione tecnico-scientifica nazionale ed internazionale a supporto delle attività di ricerca dell'Istituto, della comunità scientifica e della collettività, curando altresì la formazione dell'utenza interna ed esterna all'uso delle risorse informative.

Le attività sono realizzate attraverso:

- L'acquisizione e la sottoscrizione di risorse documentali in formato elettronico e cartaceo selezionate secondo criteri di validità scientifica e di utilità per l'utenza condivisi con la Commissione per lo studio dei problemi della biblioteca
- La partecipazione a consorzi e reti nazionali per la condivisione di risorse e servizi (Bibliosan, Catalogo italiano dei periodici-ACNP, Network Inter Library Document Exchange-NILDE)
- La cooperazione con organizzazioni nazionali (Università) e internazionali (WHO, EAHIL)
- La promozione di iniziative di valorizzazione e diffusione del proprio patrimonio storico e antico

Nel corso del 2018 la Biblioteca ha svolto le seguenti attività collegate agli obiettivi del Piano Triennale di Attività:

- Collaborazione al Portale della Conoscenza con la partecipazione di n. 8 unità di personale al Comitato di Redazione (Obiettivo 1.2 del PTA 2017-2019)
- Fornitura dei documenti per richieste provenienti dall'esterno: 583, di cui 229 a pagamento (Obiettivi 1.2. punto h e 6.3 del PTA 2017-2019)
- Fornitura dei documenti per richieste interne dei ricercatori dell'istituto: 87 (Obiettivi 1.2. punto f e 6.3. del PTA 2017-2019)
- Fotocopie per l'utenza: 1.093.284 pagine (Obiettivo 1.2 PTA 2017-2019)
- Assistenza in sede agli utenti di sala per ricerche bibliografiche: 1.463 (Obiettivo 1.2 punto e PTA 2017-2019)

- Gestione del servizio di reference e assistenza agli utenti a distanza: 12.765 (Obiettivo 1.2. punto e PTA 2017-2019)
- Gestione dei prestiti per il personale interno dell'istituto: 59 prestiti, 199 solleciti (Obiettivo 1.2 punto g PTA 2017-2019)
- Organizzazione ed esposizione di materiali del Fondo Rari, in mostre allestite all'interno e all'esterno dell'Istituto (Obiettivo 1.2 PTA 2017-2019)
- Gestione della sala di lettura e dei magazzini librari siti sia nell'edificio principale che nei locali di via Giano Della Bella (Obiettivo 1.2 PTA 2017-2019)
- Acquisizione e gestione di 450 periodici in formato cartaceo con registrazione, trattamento e archiviazione di oltre 2200 fascicoli (Obiettivo 2.1 PTA 2017-2019)
- Acquisizione e gestione di oltre 21.000 periodici in formato elettronico (inclusi titoli open access) e di numerose banche dati documentali con inserimento e verifica dei dati sul catalogo dei periodici elettronici Publications Finder (Obiettivo 2.1 PTA 2017-2019)
- Gestione dei contratti consortili per l'accesso a banche dati bibliografiche e testuali (Obiettivo 2.1 PTA 2017-2019)
- Catalogazione descrittiva e semantica dei volumi monografici pervenuti (Obiettivo 2.4 PTA 2017-2019)
- Corso ECM "La biblioteca biomedica in rete. Percorsi di ricerca attraverso le risorse in formative" (16-18 maggio), rivolto a 24 operatori del SSN - 25,5 crediti (Obiettivo 4.1 PTA 2017-2019)
- Serie di 15 seminari per gli utenti interni sull'utilizzo delle risorse documentarie e delle basi dati che hanno visto la partecipazione di 630 tra ricercatori e personale dell'Istituto (Obiettivo 4.2 PTA 2017-2019):
  - Il catalogo online della Biblioteca: strumenti e strategie di ricerca delle pubblicazioni moderne ed antiche (9 marzo)
  - Termini MESH a servizio dell'informazione scientifica: principi, struttura, funzioni (pt.1) (14 marzo)
  - Web of Science e Scopus: potenti strumenti per gli autori (22 marzo)
  - Termini MESH a servizio dell'informazione scientifica: dalla teoria alla pratica (pt.2) (28 marzo)
  - Banche dati specialistiche: CINHALL Complete e piattaforma Proquest (17 aprile)
  - La documentazione di fonte pubblica nella De Agostini professionale (15 maggio)
  - Il Fondo antico della Biblioteca ISS: una risorsa in rete (29 maggio)
  - Come trovare articoli di interesse non disponibili in biblioteca (12 giugno)
  - Le fonti informative a carattere giuridico - 23 ottobre, h. 14:00-15:30 (Docente: Cristina Mancini)
  - Publication Finder: il catalogo dei periodici elettronici (30 ottobre)
  - Indicizzare una pubblicazione scientifica. Linguaggio libero o controllato? (6 novembre)
  - Predatory Journals, Editors, Conferences: evitiamo le trappole (13 novembre)
  - L'OMS e le sue risorse: punto di riferimento per i professionisti della salute (20 novembre)
  - Banche dati specialistiche: CINHALL Complete e piattaforma Proquest (4 dicembre)
  - Indicatori bibliometrici e basi citazionali: uso pratico per i ricercatori (11 dicembre)
- Assistenza ai ricercatori all'uso degli strumenti per la valutazione della ricerca e collaborazione con il Servizio tecnico scientifico di coordinamento e supporto alla ricerca per la produzione dei dati da inviare al Ministero della Salute (Obiettivo 4.3 PTA 2017-2019)
- Partecipazione alle riunioni mensili del Comitato di Gestione del Sistema BIBLIOSAN del Ministero della Salute in qualità di membro effettivo (Obiettivo 5.1 PTA 2017-2019)
- Organizzazione del XIII Workshop BIBLIOSAN "Bibliosan. 15 anni al servizio della ricerca e della cura" (Auditorium Biagio D'Alba del Ministero della Salute, 5 dicembre) (Obiettivo 5.1 PTA 2017-2019)
- Integrazione del progetto di digitalizzazione full text dei volumi costituenti il Fondo Antico, in collaborazione con l'Università di Roma "La Sapienza" con inserimento dei link di accesso agli oltre 1.200 volumi in full text (Obiettivo 5.2. PTA 2017-2019)
- Avviamento delle procedure con l'Istituto Centrale per il Catalogo Unico (ICCU) del MIBACT per il riversamento dei dati relativi ai 1.200 volumi del Fondo Antico nell'indice nazionale SBN (Obiettivo 5.3 PTA 2017-2019)
- Gestione dei siti web della Biblioteca e del Centro Regionale di Documentazione OMS sia in lingua italiana che in lingua inglese (Obiettivo 6.1 PTA 2017-2019)



- Partecipazione alle attività della European Association Health Information Libraries – EAHIL in qualità di membri del Council e del Public Health Group (Obiettivo 6.2 PTA 2017-2019)
- Aggiornamento del catalogo nazionale cumulativo dei periodici ACNP (Obiettivo 6.4. PTA 2017-2019)
- Partecipazione di 1 rappresentante della biblioteca al Comitato Esecutivo Nazionale dell'Associazione Italiana Biblioteche – AIB (Obiettivo 6.5 PTA 2017-2019)
- Partecipazioni del personale della biblioteca in qualità di relatori a Congressi sia a livello nazionale che internazionale (Obiettivo 7.1 PTA 2017-2019)
- Partecipazione di 4 unità di personale a Corsi di formazione e aggiornamento professionale (Obiettivo 7.2 PTA 2017-2019)
- Gestione del servizio “Prenota la Sala Lettura” per gli utenti interni per lo svolgimento di attività istituzionali di breve durata (riunioni, seminari ecc.): 23 eventi (Obiettivo 8.1 PTA 2017-2019)
- Gestione del sito web “BIBLIOSAN 2.0” e aggiornamento settimanale dei contenuti tramite pubblicazione di post (Obiettivo 9.1 PTA 2017-2019)
- Partecipazione alle riunioni per la riattivazione e la riorganizzazione della piattaforma DSpace, repository istituzionale dei dati della ricerca, in collaborazione con il Servizio Conoscenza e il Servizio tecnico scientifico di coordinamento e supporto alla ricerca (Obiettivo 9.2 PTA 2017-2019)

Sono state inoltre svolte le seguenti attività non strettamente collegate con il PTA 2017-2019:

- Tirocinio per studenti del Corso di laurea in Corso di Laurea Magistrale in Scienze Riabilitative delle Professioni Sanitarie dell'Università di Perugia (25 studenti) sull'Utilizzo delle risorse documentarie biomediche con svolgimento di 3 incontri (9 giugno, 14 e 23 novembre)
- Partecipazione al progetto “Alternanza Scuola-Lavoro” in qualità di tutor/docenti al percorso “Comunicazione scientifica e gestione delle conoscenze”
- Partecipazione alla Notte Europea dei Ricercatori (29 settembre) con l'organizzazione della mostra “Viaggio nel corpo umano tra i secoli XVI e XIX: immagini dai volumi antichi della Biblioteca ISS”
- Partecipazione al gruppo di esperti che effettua le visite guidate al Museo ISS con illustrazione della parte libraria e documentale e del libro bianco con oltre 300 immagini tratte dal Fondo Rari
- Collaborazione con il Settore Documentazione per la traduzione del dizionario Mesh e per la base dati di bioetica SIBIL

Occorre evidenziare come nel corso degli anni la Biblioteca è andata sempre più caratterizzandosi come un erogatore di servizi a distanza, assicurando l'utilizzazione delle risorse elettroniche da parte dei ricercatori - oltre 21.000 titoli di periodici, di cui circa la metà a pagamento, e svariate basi dati - sia all'interno dell'istituto che da postazione remota. La gestione dell'acquisto, dell'inserimento a catalogo e del controllo e manutenzione degli accessi a tali risorse ha dato luogo ai seguenti riscontri statistici:

- Articoli scaricati da risorse a pagamento 243.044
- Numero di interrogazioni su basi dati a pagamento 118.642
- Accessi al sito web della Biblioteca 12.765 (Biblioteca 6.958; Centro Documentazione OMS 5.085; Rari 722; media 35 visite/giorno)
- A questi dati vanno aggiunte le consultazioni sulle risorse ad accesso aperto i cui dati statistici non sono tuttavia quantificabili in quanto non disponibili sui siti degli editori.

## Servizio formazione

Il Servizio Formazione afferisce alla Presidenza dell'ISS e ha come mandato la programmazione, la promozione e la valutazione delle attività di formazione e divulgazione scientifica.

L'ISS, attraverso il Servizio Formazione, progetta, sviluppa e organizza corsi di formazione nell'ambito della sanità pubblica per il personale del SSN e non, organizza congressi, conferenze e seminari, a livello nazionale e internazionale, su tematiche di salute pubblica nonché eventi per altre categorie di personale direttamente o indirettamente coinvolti in tematiche di salute pubblica.

### *Attività istituzionali*

Le attività istituzionalmente costitutive che il Servizio ha continuato a svolgere nel 2018 riguardano:

- il ruolo dell'ISS quale Provider standard Nazionale per l'Educazione Continua in Medicina (ECM) (Provider n. 2224): le attività formative svolte in ottemperanza della normativa AgeNaS per l'Educazione Continua in Medicina (ECM), l'organizzazione di eventi che rilasciano crediti ECM validi su tutto il territorio nazionale. Gli eventi accreditati in ECM sono: corsi residenziali, corsi di formazione a distanza (FAD) su piattaforma EDUISS (<https://www.eduiss.it>), convegni, conferenze, workshop, seminari, formazione sul campo (FsC), formazione mista (Blended). L'ISS ha ricevuto anche per il 2018 una positiva valutazione come Provider ECM AgeNaS: sono stati svolti l'80,56% degli eventi inseriti nel piano formativo in programmazione ECM (29 eventi ECM svolti sui 36 inseriti in fase di programmazione).
- la gestione degli aspetti per l'abilitazione e il rilascio di crediti per il Consiglio nazionale ordine assistenti sociali (CNOAS) per gli assistenti sociali.
- l'Abilitazione in piattaforma S.O.F.I.A.-MIUR (n. 4450 del 25-09-17) in qualità di Ente soggetto di per sé qualificato per la formazione del personale scolastico (Direttiva MIUR 170/2016 art. 1 comma 5).
- la gestione della piattaforma EDUISS fruibile all'indirizzo <https://www.eduiss.it> per la FAD in salute pubblica, per l'organizzazione ed erogazione di percorsi formativi a distanza per l'aggiornamento professionale.
- la promozione e coordinamento delle attività relative al Sistema di Gestione per la Qualità (SGQ), basato sui principi della norma internazionale UNI EN ISO 9001:2015, che l'ISS ha adottato per le attività di formazione. Nel 2018 il Servizio ha superato positivamente la verifica del SGQ ottenendo la certificazione di conformità ai requisiti della norma ISO 9001:2015 valida fino al 2021.
- il coordinamento delle attività del Comitato Scientifico per la Formazione ECM composto da esperti in sanità pubblica interni ed esterni nominati con Decreto del Presidente ISS. Il Comitato Scientifico, coordinato dal Servizio nella figura del Coordinatore e responsabile del Servizio, si riunisce periodicamente e nella riunione svolta nel 2018 sono stati presentati i dati di attività 2017, discusse diverse iniziative per riflettere sull'attività formativa implementata dall'ISS.

### *Attività di ricerca scientifica*

Il Servizio nel 2018 ha svolto attività di ricerca scientifica nell'ambito della comunicazione scientifica, attraverso:

- Progetti di ricerca ai quali ha partecipato in modo diretto (6 progetti):
  - Ministero della Salute - "Corso base approfondimento del pacchetto di Igiene per il personale delle autorità sanitarie competenti, organizzazione, metodi
  - IZS Sardegna - Echinococcosi cistica... al lavoro: azioni in-formative per la prevenzione e gestione del rischio zoonosico nella - regione Sardegna
  - Ministero della Salute - Vaccini e malattie prevenibili da vaccinazione, basi immunologiche e nuovi approcci.
  - Ministero della Salute - Progettazione e realizzazione di interventi formativi nell'ambito dell'area tematica della sicurezza sui vaccini nell'ambito del Piano formativo 2017-2018 del Ministero della Salute.
  - Progetto di ricerca Sapienza - Servizio Formazione e il Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico-Legali e dell'Apparato Locomotore dal titolo: "Evidenze scientifiche in

riabilitazione: valutazione delle competenze acquisite dai Professionisti Sanitari attraverso la formazione a distanza (FAD)

- *European Commission-PH-JA- 2017 - Healthy Gateways*
- Pubblicazioni del personale del servizio (9 pubblicazioni);
- Presentazione di poster in convegni nazionali e internazionali (4 poster).

#### Attività per la terza missione

Il Servizio ha continuato a svolgere attività trasversali a supporto delle attività di formazione promosse nel 2018 da ciascuna struttura e servizio dell'ISS, in ottemperanza alle linee di attività strategiche individuate in collaborazione con la Presidenza e i suoi Servizi, in base alle indicazioni presenti nei piani sanitari e di prevenzione nazionali e regionali. In particolare nel 2018 ha svolto le seguenti attività:

- In funzione della programmazione, raccolta delle proposte eventi formativi 2019: il Piano Formativo Annuale (PFA) 2019 è stato predisposto dal Servizio Formazione dopo aver raccolto e valutato, con il supporto del Comitato Scientifico ECM, le proposte di eventi formativi trasmesse dai direttori di Dipartimenti/Centri/Servizi (D/C/S) dell'ISS entro il 31 dicembre 2018. Per il 2019, in fase di programmazione sono state presentate complessivamente 102 proposte formative: 53 convegni, di cui 12 ECM; 39 Corsi residenziali di cui 25 ECM; 10 Corsi FAD di cui 6 in ECM e 4 per personale della scuola con riconoscimento MIUR. Il PFA si arricchisce inoltre di ulteriori proposte che i D/C/S presentano nel corso dell'anno e che non erano state inserite in programmazione.
- Relazione dell'attività di formazione svolta nel 2018 dall'ISS, inclusa l'attività di accreditamento ECM e CNOAS degli eventi che lo richiedono. Sono 159 gli eventi formativi svolti nel 2018, di cui 7 corsi FAD iniziati nel 2017 e terminati nel 2018, 12 corsi FAD iniziati nel 2018 che termineranno nel 2019 e 1 evento di formazione sul campo iniziato nel 2017 con 1 riedizione nel 2018. Gli eventi formativi accreditati ECM sono stati 76 (47,8% degli eventi svolti); 1 evento FAD è stato accreditato per il CNOAS (Assistenti sociali). Complessivamente, ai 159 eventi formativi hanno partecipato oltre 69.000 professionisti di discipline sanitarie e non sanitarie; sono stati coinvolti circa 2000 tra relatori e docenti, sia interni che esterni all'ISS. In **Tabella 1** il riepilogo generale eventi formativi realizzati nell'anno 2018. Per quanto inerente l'attività di Educazione Continua in Medicina, nel corso dell'anno, 76 eventi hanno ricevuto l'accreditamento ECM. Sono stati erogati 1.000.031 crediti formativi ECM (dato su 73 eventi di cui si dispone il dato) ai 49.167 partecipanti aventi diritto (circa altri 7.729 partecipanti ad eventi ECM non hanno ricevuto i crediti). Ciascun evento ha avuto un accreditamento per un numero di crediti che varia da 2 a 50, con una media di 19 crediti ECM per evento. Il dettaglio dei diversi interventi formativi e dei dati relativi al rilascio di crediti ECM agli aventi diritto, è descritto nella **Tabella 2**.

**Tabella 1.** Riepilogo generale eventi prodotti nell'anno 2018

| N° eventi per tipologia           | N°              | N° partecipanti effettivi | N° formatori reclutati     |                          |
|-----------------------------------|-----------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------|
| <b>Corsi Residenziali</b>         | 62 <sup>a</sup> | 1733                      | <b>Docenti</b>             | 769                      |
| <b>Convegni</b>                   | 70 <sup>b</sup> | 6718                      | <b>Relatori</b>            | 1003                     |
| <b>Corsi FAD 2018</b>             | 23 <sup>c</sup> | 61072                     | <b>Esperti FAD</b>         | 168                      |
| <b>Corsi Formazione sul Campo</b> | 1               | n.r.                      | <b>Docenti</b>             | 11                       |
| <b>Corsi Blended</b>              | 3               | 87                        | <b>Docenti/Esperti FAD</b> | 32                       |
| <b>Totale:</b>                    | <b>159</b>      | <b>69.610<sup>d</sup></b> |                            | <b>1.983<sup>e</sup></b> |

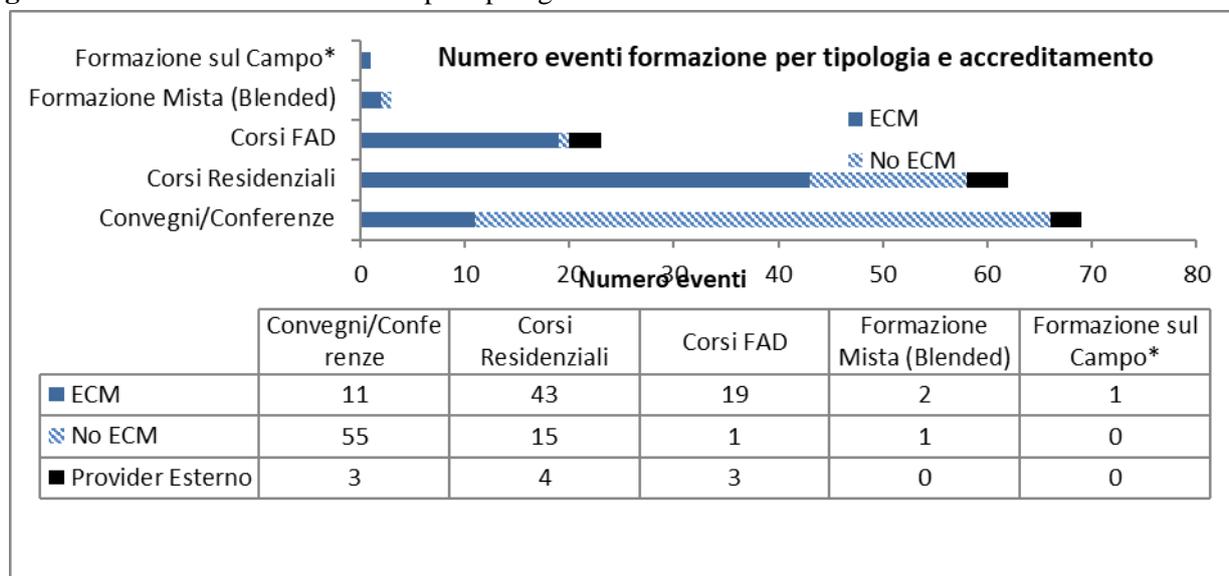
*Note 1. Non sono inclusi eventi per i quali non è stata richiesta autorizzazione della Presidenza ISS. <sup>a</sup> Sono inclusi 4 Corsi Res. organizzati con Provider Esterno NON ISS; <sup>b</sup> Sono inclusi 2 Convegni organizzati con Provider Esterno NON ISS; <sup>c</sup> Sono inclusi 3 Corsi FAD organizzati con Provider Esterno NON ISS; Sono inclusi 12 Corsi FAD iniziate nel 2018 che terminano nel 2019 e 4 FAD iniziate nel 2017 terminate nel 2018; i dati si riferiscono, laddove disponibili, alla periodo di erogazione relativo al 2018 e non all'interno periodo. Per gli eventi con Provider Esterno NON ISS non sempre si dispone dei dati completi. <sup>d</sup> dato su 443 eventi. <sup>e</sup> dati su 157 eventi. Si precisa che: Gli eventi conteggiati sono quelli che hanno ricevuto il coordinamento del SF; non sono pertanto riportati eventi formativi e divulgativi che nell'attuale sistema di programmazione e rendicontazione non prevedevano una comunicazione formale al Servizio. I dati ECM si riferiscono ai soli eventi che sono stati accreditati dall'ISS come Provider. I dati dei corsi FAD iniziati nel 2017 e che si sono conclusi nel 2018 e dei corsi FAD che sono stati iniziati nel 2018 e terminano nel 2019 si riferiscono, quando disponibili, al periodo di erogazione relativo al 2018 e non all'interno periodo.*

**Tabella 2.** Dettaglio degli eventi ECM svolti o conclusi nell'anno 2018

| Dettaglio eventi ECM        | N°        | Partecipanti con crediti | Crediti erogati  | Dettaglio formatori**      | N°         |
|-----------------------------|-----------|--------------------------|------------------|----------------------------|------------|
| <b>Corsi Residenziali</b>   | 43        | 927                      | 15671            | <b>Docenti</b>             | 518        |
| <b>Convegni</b>             | 11        | 664                      | 2469             | <b>Relatori</b>            | 178        |
| <b>Corsi FAD *</b>          | 19        | 47.521                   | 979.870          | <b>Docenti/Esperti FAD</b> | 156        |
| <b>Formazione sul Campo</b> | 1         | n.r.                     | n.r.             | <b>Docenti</b>             | 11         |
| <b>Formazione mista</b>     | 2         | 55                       | 2021             | <b>Docenti/Esperti FAD</b> | 22         |
| <b>Totale</b>               | <b>76</b> | <b>49.167</b>            | <b>1.000.031</b> | <b>Totale</b>              | <b>885</b> |

Note 2. Non sono inclusi nell'analisi gli eventi organizzati da strutture ISS attraverso Provider Esterni NON ISS; alcuni dati non sono completi per i soli Corsi FAD in corso di svolgimento. \*Sono inclusi 11 Corsi FAD che terminano nel 2019 e 5 FAD iniziati nel 2017 e terminati nel 2018: i dati sui partecipanti sono relativi al solo 2018; \*\* I formatori sono con e senza diritto ai crediti ECM

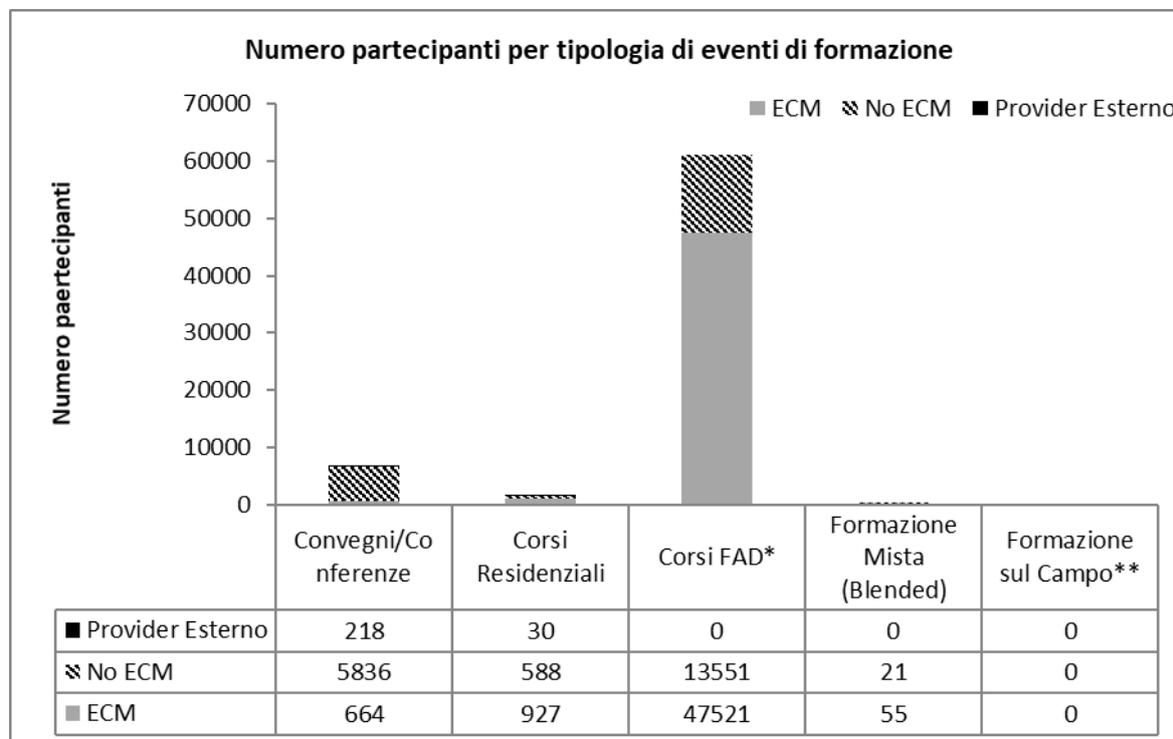
**Figura 1.** Anno 2018: numero eventi per tipologia evento e forma di accreditamento



- Attività svolta per la gestione di eventi formativi a distanza su piattaforma e-learning Eduiss <https://www.eduiss.it>. Nel 2018 in piattaforma EDUISS sono risultati registrati circa 100.000 utenti. Il 71% circa degli utenti sono risultati essere donne; l'età media è di 44,6 (DS 11,9; min-max: 19,4 – 98,6). Il 70% circa degli utenti sono dipendenti del SSN. Nel 2018, a seguito della progressiva complessità e crescente diversificazione dei corsi FAD erogati su piattaforma Eduiss <https://www.eduiss.it> sviluppati dal Servizio Formazione attraverso il gruppo di lavoro dell'Unità Metodi e Tecnologie per la FAD, in collaborazione con Dipartimenti e Centri dell'ISS e/o con enti e istituzioni esterne, sono state sviluppati e introdotti nuovi plug-in, funzionali a una migliore gestione dei partecipanti, all'ottimizzazione delle procedure di iscrizione e alla creazione di report personalizzati. I corsi sono stati rivolti principalmente a operatori socio-sanitari e sanitari, progetti di formazione specifici sono anche rivolti ad assistenti sociali e personale della scuola nonché a persone che ricoprono ruoli sensibili per tematiche di interesse di sanità pubblica. Nel 2018 il sistema è migrato alla versione più recente di Totara (versione 11), che permette una più efficace gestione dei percorsi formativi a distanza. Inoltre, è stato necessario espandere l'hosting in funzione della numerosità dell'utenza (da 20.000 a 50.000). Il Servizio utilizza, fin dal 2004, metodi didattici attivi, basati sull'interazione tra partecipanti e docenti/tutor. La piattaforma è basata sul LMS (Learning Management System) Totara Learn, che grazie alla disponibilità di strumenti e filosofia di fondo, basata sui principi del costruttivismo, consente di ricreare un ambiente didattico interattivo, flessibile e orientato alle

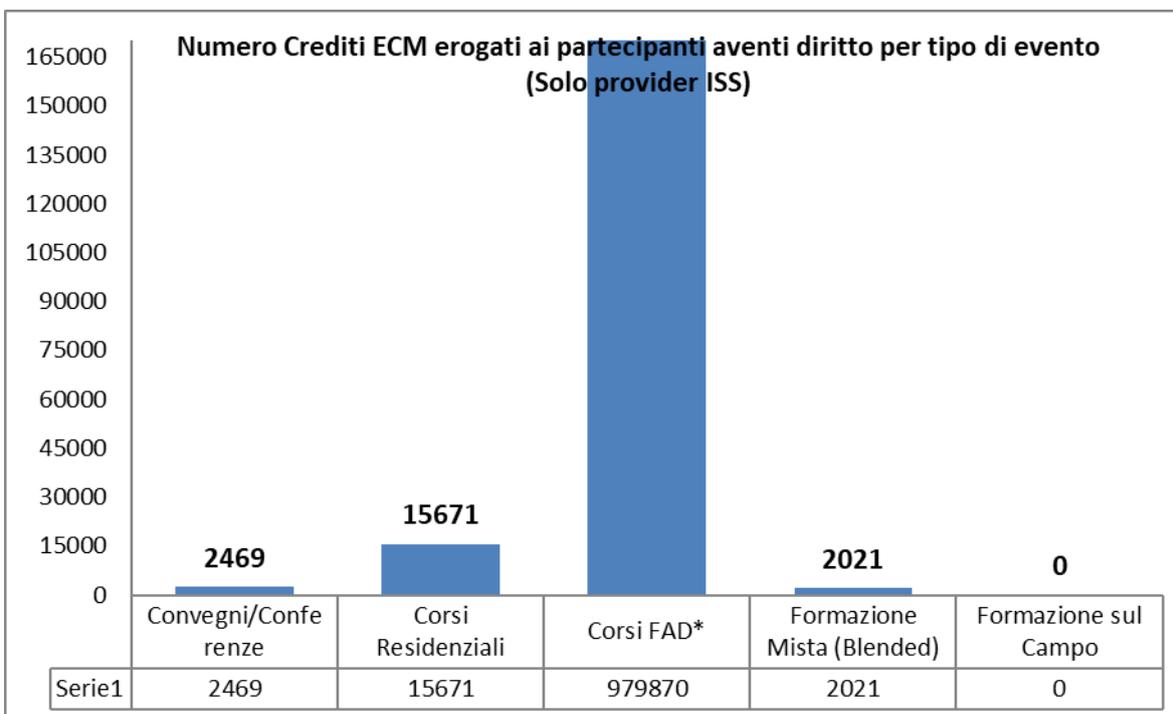
specificità dei diversi percorsi formativi. L'approccio didattico principalmente utilizzato è il Problem-based Learning (PBL).

**Figura 2.** Anno 2018: numero partecipanti per tipologia evento



Note. Dato non rilevato per Formazione sul campo

**Figura 3.** Anno 2018: Numero crediti ECM erogati per tipologia di evento formativo (solo provider ISS)



Note. Dati non rilevati per Formazione sul Campo

- Attività svolta per il Servizio di Gestione della Qualità (SGQ) adottato con finalità di “Analisi, progettazione, erogazione e valutazione della formazione continua nel settore della salute pubblica” (EA: 37, 35). Attraverso un Responsabile della Qualità, il Servizio ha provveduto alla definizione, attuazione e diffusione del SGQ, mediante la stesura e l’aggiornamento di un Manuale della Qualità (MQ), che include la Politica della Qualità stabilita dalla Presidenza. Inoltre, ha continuato a predisporre e mantenere costantemente aggiornata la modulistica necessaria alla presentazione, organizzazione e realizzazione degli eventi formativi e divulgativi da parte delle strutture dell’ISS, affinché siano conformi ai requisiti previsti dal Sistema di Gestione Qualità (disponibile nella cartella condivisa «Gestione Eventi ISS» su SharePoint ISS <https://istitutosuperioredisanita.sharepoint.com>).
- Il Servizio ha continuato a coordinare le prenotazioni delle aule destinate alle attività congressuali e didattiche dell’ISS, nonché l’allestimento e le dotazioni tecnologiche delle stesse. Le aule prenotabili sono cinque: Pocchiari, Bovet, Marotta, G.B. Rossi e Zampieri. Nella tabella 3 i dati delle prenotazioni del 2018, espressi come "giorni di prenotazione".

-  
-

**Tabella 3.** Dati prenotazioni aule per tipologia di evento - Anno 2018

| <b>Tipologia Evento</b> | <b>Aula Pocchiari</b> | <b>Aula Bovet</b> | <b>Aula Marotta</b> | <b>Aula Gb Rossi</b> | <b>Aula Zampieri</b> | <b>Tot</b> |
|-------------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|----------------------|----------------------|------------|
| <b>Totale</b>           | <b>175</b>            | <b>213</b>        | <b>139</b>          | <b>158</b>           | <b>180</b>           | <b>865</b> |

## Servizio relazioni esterne e centro rapporti internazionali

Le attività svolte dallo Servizio relazioni esterne e centro rapporti internazionali possono essere declinate all'interno delle seguenti 3 macro-aree:

- *Collaborazione scientifica e tecnologica nazionale e Internazionale*: partecipazione alla stesura di rapporti scientifici, protocolli bilaterali del Governo Italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche;
- *Cooperazione allo sviluppo socio-sanitario*: promozione e realizzazione di interventi di *capacity building* e 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 e della Cooperazione Internazionale) in Paesi ritenuti prioritari;
- *Mandato istituzionale, mission identitaria e apprendimento organizzativo*: partecipazione a eventi scientifici e a progetti nazionali e internazionali di particolare interesse, accoglienza di delegazioni, rapporti con le ambasciate estere in Italia e Italiane all'estero, partecipazione alle attività di gestione e coordinamento istituzionale ordinarie e straordinarie.

Nel 2018, nella Regione dei Balcani Occidentali e in Europa Orientale, si sono consolidati i rapporti con il SEEHN (South Eastern Europe Health Network) e con un ampio network di Istituti di Salute pubblica in Area Balcanica per la collaborazione su particolari sfide rappresentate ad es. da migrazione e controllo delle frontiere, sicurezza, protezione dell'ambiente e cambiamenti climatici, formazione del personale sanitario, emergenze complesse. Nell'ambito dei progetti finanziati dalla Central European Initiative, sulla base dei MoU già stipulati con la Serbia e con il Montenegro (e nel 2018 con l'Albania e la Macedonia), a gennaio è stata avviata la fase III di allargamento regionale del Progetto KEP che prevede la creazione congiunta di una rete di formazione per gli operatori sanitari in Area Balcanica. Sono state avviate proposte di collaborazioni con il Kosovo nel settore Ambiente e Salute.

Nel bacino del Mediterraneo si sono riavviati i rapporti con il MRI e con l'Università di Alessandria in Egitto in previsione del ripristino dell'Accordo di cooperazione scientifica e tecnologica tra il Governo della Repubblica Italiana e il Governo della Repubblica Araba d'Egitto dopo anni di interruzione. Nel Vicino e Medio Oriente sono proseguite le copiose e importanti collaborazioni con lo Stato di Israele (v. a. Relazione 2017) e sono state poste le basi per collaborazioni con gli EAU nel settore della Food Safety e Food Security.

In Nord America sono proseguite le collaborazioni con l'Università McGill di Montreal (PBeL), l'Università di Harvard a Boston (traumi mentali post disastro) e la St. John's University di New York (Salute Globale e Disuguaglianze).

La globalizzazione delle sfide sanitarie e la necessità di incrementare reti sovranazionali e alleanze intersettoriali a livello mondiale ha avviato nuove linee strategiche di collaborazioni con Paesi geograficamente lontani e ancora poco esplorati al fine di promuovere opportunità culturali, scientifiche e finanziarie, nel rispetto delle indicazioni derivanti dal Governo Italiano e dalla UE, e delle strategie sanitarie comunitarie e globali definite in sede OCSE, G7, G8, G20 e OMS.

Sono state svolte diverse missioni strategiche nelle Regione Caucasicca e in Asia Centrale allo scopo di consolidare la rete di collaborazione dell'ISS nel campo della ricerca clinica e dell'innovazione.

Sono proseguiti i rapporti di collaborazione con l'Università di Astana in Kazakhstan e a luglio è stato firmato il Mou con il National Center of Disease Control and Public Health della Georgia, durante la visita di Stato del Presidente della Repubblica Italiana, Sergio Mattarella. La firma ha favorito l'avvio di due importanti azioni di gemellaggio a finanziamento EU nel settore dell'Ambiente e Salute, anche in collaborazione con UNICEF.

In Estremo Oriente, in particolare, con il supporto del MAECI e dell'Ambasciata Italiana a Seoul, sono stati svolti i tavoli negoziali ed è stato sottoscritto in Corea del Sud il MoU con il KNIH (Korean National Institute of Health) finalizzato tra gli altri alla collaborazione nei settori delle malattie infettive, delle biobanche e della Gestione dei Servizi Sanitari.

È stato quindi approvato il MoU con il Shanghai Hospital Development Center nella Repubblica Popolare Cinese (un consorzio di 38 ospedali - 28 pubblici e 10 privati con un bacino di utenza di 90 milioni di persone) con firma prevista nel 2019.

Si sono infine succedute l'organizzazione e la partecipazione a tavoli tematici del Ministero della Salute (MinSal) e del Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale (MAECI) per l'India, il Brasile e l'Ecuador, l'accoglienza di delegazioni estere presso la sede ISS (Palestina, Bielorussia e Russia) e negoziati con delegazioni italiane all'estero (Azerbaijan e Armenia).

Il Servizio, inoltre, ha continuato a svolgere come negli anni precedenti attività di supporto alla preparazione di eventi scientifici (ad es. Notte dei Ricercatori, Meeting Mondiale dello IANPHI) e la partecipazione a progetti speciali nazionali (ad es. progetto Alternanza Scuola – Lavoro).

Elenco tematico delle Attività svolte nell'anno 2018

#### *Missioni Internazionali*

- Albania - Missione per la firma del MoU con IPH Albania, Missioni nell'ambito del progetto KEP 3;
- Belgio - Missioni nell'ambito del progetto DARWIN;
- Georgia – Visita della delegazione di Stato della Repubblica, Firma MoU, Missioni nell'ambito dei twinning ISS/NCDC;
- Germania - Missione nell'ambito del progetto DARWIN;
- Israele - Conferenza nell'ambito degli accordi con il Joint Lab PENTA;
- Nord Macedonia - Missioni della Delegazione del Ministero della Salute, dell'accordo SEEHN e nell'ambito del progetto KEP 3
- Montenegro - Missioni della Commissione Sanità del Ministero della Salute e nell'ambito del progetto KEP 3;
- Serbia – Missioni nell'ambito dell'azione bilaterale per il rafforzamento del sistema di sorveglianza epidemiologica in Serbia, Missioni della Delegazione del Ministero della Salute e nell'ambito del progetto KEP 3, Missioni della Delegazione del Ministero della Salute nell'ambito del progetto celiachia in collaborazione con AIC;
- Svezia - Missione nell'ambito del progetto DARWIN;
- USA, Missione nell'ambito dell'accordo ISS St. John's University

#### *Accordi Quadro/MoU/Convenzioni sottoscritti*

- Istituto di Salute Pubblica dell'Albania (Istituti i Shëndetit Publik Shqipëri);
- Istituto di Salute Pubblica della Repubblica della Corea del Sud (Korean National Institute of Health);
- Georgia- National Center for Disease Control & Public health.

#### *Accoglienza di delegazioni presso ISS*

- Febbraio, 2018 - Courtesy Visit by Russian Delegation for the Promotion of Bilateral Relations between Italy and the Russian Federation;
- Marzo 2018, Courtesy Visit by Chinese Embassy in Rome Science Section
- Marzo 2018, Courtesy Visit by USA Embassy in Rome Science Section
- Aprile 2018, I Technical Visit Deputy Minister of Health of Palestine Concerning the implementation of the Project “Enhancement of specialised services for the clinical management of rare haematological diseases in Palestine (HAEMO\_PAL)”
- Maggio, 2018 – Visita della Delegazione dell'Istituto di salute pubblica della Serbia IPH Serbia “Dr. Milan Jovanovic Batut”;
- Giugno, 2018 – Courtesy Visit by Chinese Delegation for bilateral studies on Air pollution, epigenetic changes, and cardiovascular disease in birth cohorts and in adult longitudinal studies in Italy and China;
- Luglio, 2018 - Korea National Institute of Health study visit;
- Luglio, 2018 - Courtesy Visit by Cuban Delegation for the presentation of the National system of health services and clinical trials in Cuba;
- Settembre, 2018 Courtesy Visit by Belarus Delegation for bilateral studies on Chemical safety, Nutrition and food safety, biomonitoring;
- Ottobre, 2018 II Technical Visit Deputy Minister of Health of Palestine Concerning the implementation of the Project “Enhancement of specialised services for the clinical management of rare haematological diseases in Palestine (HAEMO\_PAL)”
- Dicembre, 2018 – Korean Centre for Disease Prevention and Control Delegation Visit;



#### *Supporto/organizzazione di Eventi Scientifici*

- Aprile 2018, Corea del Sud (AT Vaccine CNAIDS )
- Maggio, 2018, Roma, – Meeting intersettoriale sulla gestione delle Emergenze complesse sanitarie nell’ambito delle infrastrutture aeroportuali e sanitarie;
- Giugno, 2018 Montenegro, – ECPD XIII Summer School on Health Management;
- Settembre, 2018, Roma - Notte ricercatori stand M12: “Shock e stress. Una comunità urbana resiliente”
- Settembre 2018, Serbia – IPH Nis Day “Addressing Widespread And Cross-Cutting Challenges Of Crisis Management And Migration”
- Ottobre 2018, Serbia - 6th Global ECPD Youth Forum YOUTH POWER FOR THE COMMON FUTURE
- Ottobre 2018, Serbia - XIV ECPD International Conference “A NEW CONCEPT OF HUMAN SECURITY”
- Ottobre 2018, Serbia - Batut Day;

#### *Partecipazione a Progetti Internazionali*

- CEI Cooperation/Know-how Exchange Programme 3 Western Balkan: “Improving Disaster Risk Reduction skills and Resilience-building Practices in the Western Balkans: EMS WeB;
- EU H2020 DARWIN “Expected the unexpected and know-how to respond”;
- EU Twinning Light Serbia: “Improving microbiology diagnostic system quality in the function of surveillance on communicable diseases in the Republic of Serbia”;
- Joint Laboratory PENTA Anno 2018;

#### *Supporto/partecipazione a Progetti Speciali*

- Supporto alla preparazione e implementazione del progetto To REACH “Organizing Health Service and System Research in Europe”;
- Ospitalità di Studenti nella sessione di marzo nell’Ambito del progetto Alternanza Scuola Lavoro;
- Facilitazione 6th International Summer School on Rare Disease & Orphan Drug Registries;

#### *Partecipazione a Tavoli Tematici/Geografici/Intersettoriali*

- Commissione mista per la cooperazione scientifica e tecnologica tra Italia e Israele;
- Commissione mista per la cooperazione scientifica e tecnologica tra Italia e Stati Uniti d’America;
- Riunione MAECI e MIUR degli Addetti Scientifici 2018;
- Sotto-commissione mista per la cooperazione scientifica e tecnologica tra Italia e Quebec;
- Tavolo di aggiornamento degli accordi e delle collaborazioni con controparti istituzionali in Cina;
- Tavolo tecnico per la cooperazione scientifica e tecnologica con il Brasile;
- Tavolo tecnico per la cooperazione scientifica e tecnologica con Ecuador;
- Tavolo tecnico per la cooperazione scientifica e tecnologica con Azerbaijan;
- Tavolo tecnico per la cooperazione scientifica e tecnologica con il Armenia;
- Tavoli tematici APRE: Il programma quadro per la ricerca e l’innovazione: opportunità per il tema salute e guida alla progettazione;
- Tavolo tematico APRE: Marie Slodowska Curie Actions;

#### *Partecipazione del personale a Corsi/Convegni di particolare rilevanza*

- N. a.;

#### *Pubblicazioni*

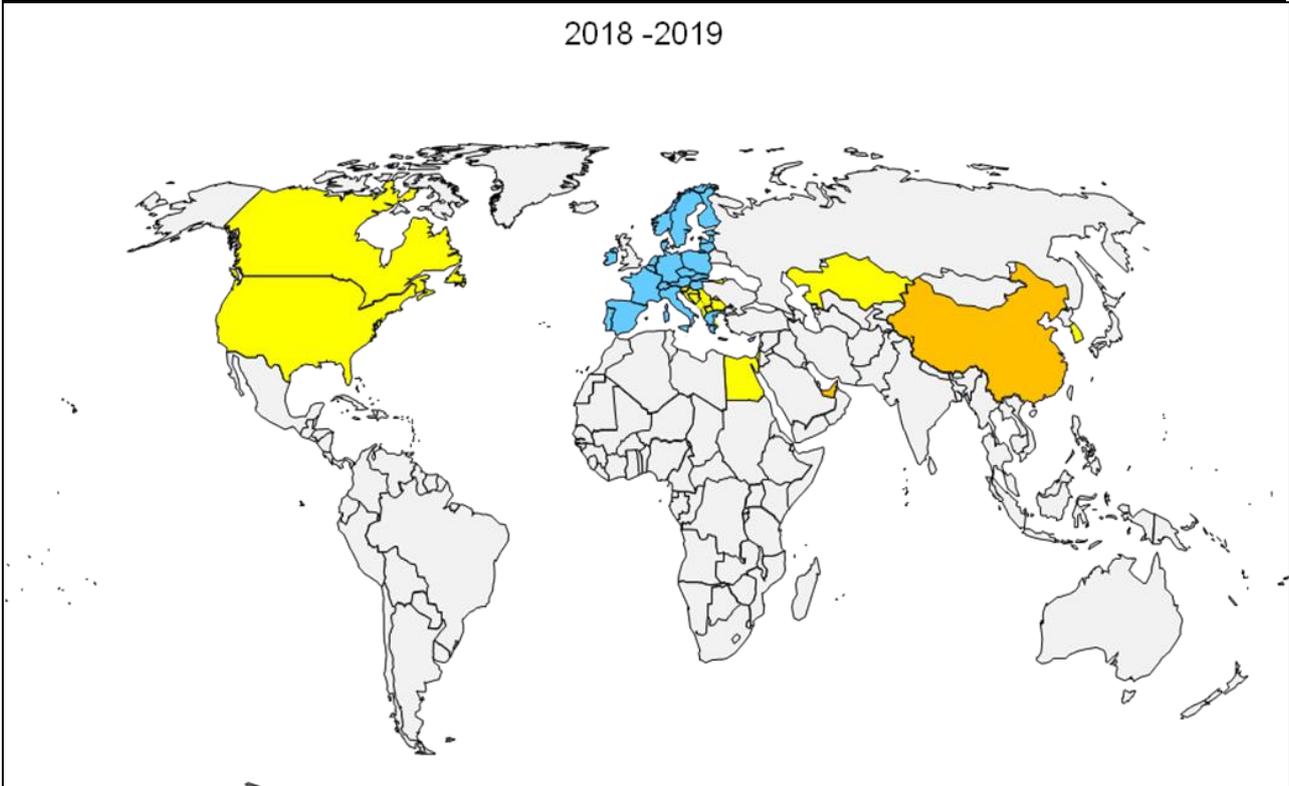
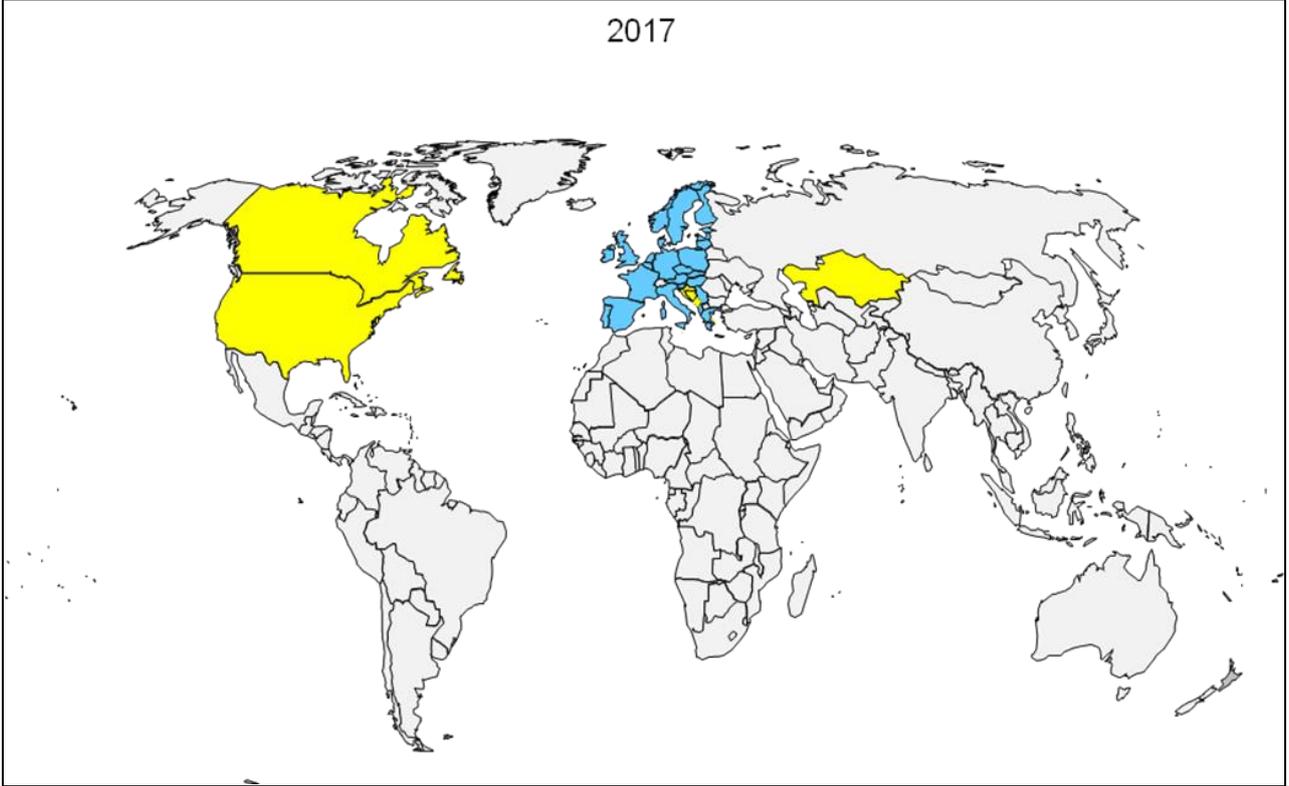
- Attività di divulgazione Scientifica ordinaria sui supporti mediatici Facebook e Twitter del PENTA Joint Laboratory;
- Rapporto DARWIN “Expected the unexpected and know-how to respond”;
- Rapporto KEP 2 “Development of a training program on management of disaster, prevention, preparedness and rapid response in Serbia”;
- Relazione TWL SRB “Improving microbiology diagnostic system quality in the function of surveillance on communicable diseases in the Republic of Serbia”;

- V. Cedrini, M. Mancini, L. Rosi, G. Mandarino, S. Giorgi, I. Herrera, M. Branlat, J. Pettersson, C-O. Jonson, L. Save & D. Ruscio *Improving resilience management for critical infrastructures – Strategies and practices across air traffic management and healthcare*. IN: S.Haugen, A. Barros, C. van Gulijk, T. Kongsvik, J.E. Vinnem “SAFETY and Reliability – Safe Societies in a changing World”, Taylor & Francis Group, London, ISBN 978-0-8153-86822-7, 2018.
- M. Branlat, V. Cedrini, G. Mandarino Operationalizing Resilience for Crisis Management in Critical Infrastructures Experiences in Air Traffic and Healthcare –poster, and proceedings, c/o ESREL 2018, 17 -21 giugno, Trondheim, Norway
- Branlat M, Herrera I, Save I, Ruscio D, Woltjer R, Trnka J, Hermelin J, Feuerle T, Forster p, Cohen O, Grotan TO, Cedrini V, Mandarino G, Morin E *The Darwin Resilience Management Guidelines: innovative guidelines developed through a user-centred and iterative process*.

*Altre attività*

- Tutoraggio Studenti nell’ambito degli accordi con l’Università Sapienza, LUMSA, LUISS e UER;

Mappa degli accordi quadro



*Aggiornamento delle attività in programmazione pluriennale (v.a. PTA 2017-2019 e Relazione SRECRI 2017)*

- Sanatoria interna Convenzioni/MoU con Istituzioni Estere e relativa organizzazione di banca dati (*ongoing*);
- Cerimoniale per delegazioni estere (*ongoing*)
- Supporto all'implementazione del progetto strategico TO REACH di interesse della Presidenza e che mira a creare la prima Agenda Strategica per la Ricerca in campo di Sistemi e Servizi Sanitari, con un interesse trasversale per diversi Dipartimenti e Centri all'interno dell'Istituto (*ongoing*).
- Supporto al coordinamento delle attività di "policy" di salute pubblica in linea con il mandato dell'Istituto, attraverso lo scambio di informazioni tra le varie "Joint Actions/Initiatives" gestite dall'ISS e ad un aggiornamento sulle attività svolte dai ricercatori nei tavoli di lavoro Europei o in collaborazione con il Ministero della Salute (*ongoing*).
- Organizzazione di un sistema di reportage annuale sullo stato di salute globale: sfide, opportunità, nuove alleanze (Centro Studi) utile a comprendere la salute nella sua complessità evidenziando e promuovendo conoscenze di base sui determinanti sociali di salute nei vari Paesi, e risorse finanziarie disponibili alla promozione di progetti sanitari (*TBD*);
- Partecipazione ad incontri di rappresentanza istituzionale o di supporto allo sviluppo di alleanze di ricerca scientifica Europee ed Internazionali (*ongoing*).
- Convenzioni con Ambasciate chiave per tirocini (*TBD*);
- Progetto Rete Scientifica – Creazione *sentinel hub* regionali (Attualmente sono in fase di studio e implementazione un *sentinel hub* Regionale balcanico con Headquarter (HQ) Belgrado, altri 3 *sentinel hub*: centro-asiatico con HQ Astana o Tbilisi, Vicino Oriente con HQ Beer Sheva e Medio Oriente con HQ Dubai.) (e. g. modello WHO) e spin-off internazionali (*TBD*).

## **Unità di bioetica**

In base al Regolamento di organizzazione e funzionamento dell'ISS, l'Unità di Bioetica "cura le problematiche bioetiche nelle attività di ricerca e istituzionali interne all'Istituto e nei rapporti con le istituzioni esterne".

In particolare, fornisce consulenza, su temi eticamente rilevanti, al Presidente, ai Dipartimenti, ai Centri e ai Servizi dell'ISS.

Mediante incarichi e attività svolte individualmente da uno dei componenti oppure collettivamente da tutti i componenti, l'Unità di Bioetica ha svolto attività istituzionale, consulenza, ricerca, attività didattica e di revisione di lavori scientifici. Inoltre, ha partecipato a comitati editoriali, organizzato eventi scientifici e presentato, su invito, relazioni a convegni e congressi.

Ha pubblicato numerosi articoli scientifici, di cui la maggior parte in riviste scientifiche internazionali, indicizzate e con impact factor.

### *Attività per il Comitato Etico dell'ISS*

- Presidenza.
- Ruolo di referente presso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).
- Attività di segreteria scientifica.
- Attività di segreteria tecnico-amministrativa.

### *Attività di consulenza e pareri interni*

#### *Consulenza*

- Consulenza per il Presidente dell'ISS.
- Consulenza per Dipartimenti, Centri e Servizi dell'ISS.

#### *Pareri*

- Redazione del parere in merito ad "Agevolazioni/benefit concessi alle Associazioni e Federazioni di donatori di sangue" richiesto dal Centro Nazionale Sangue.

### *Incarichi istituzionali del Responsabile dell'Unità di Bioetica*

- Partecipazione alle assemblee plenarie, ai gruppi di lavoro e alle riunioni del Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), nonché alla redazione di tutti i documenti prodotti dal CNB durante l'anno.
- Vicepresidente del "Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici". (Decreto Ministro della Salute 19 aprile 2018).
- Rappresentante dell'ISS presso il Ministero della Salute nel gruppo di lavoro incaricato di predisporre i decreti attuativi della legge 11 gennaio 2018 n. 3 "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute".
- Componente del Gruppo di Lavoro "Medical Humanities nell'epoca della medicina tecnologica e informatica" del Consiglio Superiore di Sanità.
- Presidente del Comitato di Esperti per gli "Indirizzi per la corretta gestione del paziente end stage". Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata.
- Relatore invitato agli International Seminars on Planetary Emergencies della Ettore Majorana Foundation and Centre for Scientific Culture.

- Componente della Commissione Etica dell'Italian Diplomatic Academy.
- Membro del Comitato Etico Nazionale per la Tutela della Salute in Ambito Penitenziario e nelle Misure Alternative.
- Membro della Commissione Etica del Consorzio Universitario per gli Studi Superiori e le Ricerche Applicate Studiorum.
- Componente del Gruppo Tecnico Multidisciplinare per l'autorizzazione alla conservazione del sangue ad uso autologo-dedicato nel caso di particolari patologie, operante presso il Centro Nazionale Trapianti (Decreto Ministeriale 18 novembre 2009).
- Componente dell'Organismo Preposto al Benessere degli Animali (OPBA) dell'ISS.
- Componente Comitato Scientifico del Portale "ISSalute".

#### *Collaborazioni con progetti, programmi, gruppi di lavoro*

##### *Progetti, programmi, gruppi di lavoro internazionali*

- Progetto europeo "RD-Connect: an integrated platform connecting databases, registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research", Work package 6 ("Ethical Legal and Social Issues"), già coordinato dall'Università di Newcastle Upon Tyne e attualmente coordinato dal Centro de Analysis Génomico di Barcellona, Spagna.
- Progetto europeo "*I-Consent: Personalized and Innovative Informed Consent*", coordinato dalla Libera Università Maria Santissima Ausiliatrice (LUMSA).
- Controllo Esterno Europeo di Qualità in Citogenetica (CEQAS).
- Partecipazione al gruppo di lavoro Ethics Think Tank "Synthetic Biology", National Centre of Competence in Research (NCCR) Molecular Systems Engineering, University of Basel e Pontificia Accademia per la Vita.

##### *Progetti, programmi, gruppi di lavoro nazionali*

- Programma *Undiagnosed Diseases* (UDN) del Centro Nazionale Malattie Rare (ISS).
- Controllo Esterno di Qualità del test del sudore (ISS).
- Gruppi di lavoro di "*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*" (BBMRI) Italia: "Buona pratica di valutazione etica del biobanking" e "Consenso informato con i malati rari".
- Partecipazione al Progetto "CA.TO.DI." (Carcere – Tossicodipendenza – Diagnosi).
- Partecipazione alla Task Force per la riduzione delle disuguaglianze di salute (ISS).
- Partecipazione alla Struttura di Missione Temporanea Interdipartimentale "Malattie rare senza diagnosi".
- Partecipazione alla Struttura di Missione Temporanea Interdipartimentale: "Demenza: Prevenzione e percorsi assistenziali, ricerca, diagnosi e terapia".

##### *Collaborazione con registri*

- Partecipazione al Comitato Scientifico del Registro Italiano Fibrosi Cistica (ISS).

##### *Altri incarichi*

- Partecipazione ai Comitati Etici di varie istituzioni.
- Partecipazione ai lavori istituzionali dei membri della Pontificia Accademia per la Vita.

##### *Interventi a convegni e docenze*

- Interventi su temi di etica della biomedicina a convegni e congressi.
- Lezioni in corsi di formazione.

*Aggiornamento professionale e formazione passiva*

- Conseguimento di un Dottorato di Ricerca in Scienze Biomediche Integrate e Bioetica.
- Partecipazione al corso di formazione: “Sperimentazioni cliniche: aspetti normativi e organizzativi”.

## Ufficio stampa

In ottemperanza alla legge 150/2000, l'Ufficio Stampa, nel 2018, ha curato i rapporti con gli organi di stampa promuovendo l'attività dell'ISS. In quest'ambito sono stati elaborati 40 Comunicati Stampa e 31 Primi Piani e relativi "press release" riguardanti l'intera attività dell'Istituto; progetti di ricerca, attività di monitoraggio epidemiologico, pubblicazioni su "*peer review*". Nella gestione dei rapporti con gli organi di stampa ha altresì promosso interventi firmati dagli esperti dell'Istituto relativamente alle aree di competenza di Centri e Dipartimenti.

Le maggiori agenzie di stampa nazionali (Ansa, Adnkronos e Agi) hanno trasmesso più di 1800 notizie d'agenzia riguardanti l'Istituto soprattutto in relazione ad eventi e convegni nazionali ed internazionali da esso promossi.

La Rassegna Stampa ha visualizzato 3285 citazioni su tutti i quotidiani nazionali. I media nazionali (carta stampata, radio e tv) hanno dedicato particolare attenzione sia ai progetti strategici che ai risultati delle ricerche, con particolare interesse all'attività istituzionale per le competenze tecnico scientifiche.

Nel corso dell'anno 2018 sono stati realizzati 9 numeri alla pubblicazione della Newsletter ALLISS, rivolta ai giornalisti il cui compito fondamentale è la divulgazione delle attività di rilievo dell'Ente.

L'Ufficio ha ideato il progetto "Scienza senza frontiere", iniziato a dicembre 2017 e concluso a giugno 2018 con un ciclo di 9 seminari e un convegno finale, sostenuto da esperti dell'Istituto e dedicato a 50 ragazzi migranti, dai 20 ai 35 anni, provenienti da diversi paesi dell'Africa.

Sono stati trattati temi sanitari specifici, i giovani migranti sono diventati a loro volta "docenti" di altri 2000 ospiti dei Centri di Accoglienza Straordinaria (CAS) romani.

Al termine del percorso formativo/informativo è stato previsto un convegno finale allo scopo di condividere con tutti i partecipanti i risultati conseguiti con l'illustrazione di poster tematici prodotti dai migranti sulla base degli argomenti di salute affrontati in ciascun incontro.

Nel corso dell'anno sono state realizzate 4 rassegne tematiche specifiche su gli eventi particolari dell'ISS come la nuova piattaforma web ISSalute, il gioco d'azzardo, Scienza senza Frontiere e i cambiamenti climatici.

L'Ufficio Stampa ha organizzato e realizzato importanti attività tra cui l'organizzazione di 3 Conferenze Stampa dedicate ai seguenti tematiche:

- nuova piattaforma web dell'Istituto al servizio del cittadino per contrastare le fake news in medicina e promuovere un'informazione corretta sulla salute;
- gioco d'azzardo
- nell'ambito dell'equilibrio degli ecosistemi siglata la Carta di Roma articolata in 24 raccomandazioni relative ai temi ambientali al fine di garantire qualità della vita salute e benessere nel prossimo futuro.



Attività dell'Ufficio Stampa in cifre. Anno 2018

REDAZIONE

|                       |    |
|-----------------------|----|
| Comunicati Stampa     | 40 |
| Newsletter ALLISS     | 9  |
| Sito web, Primi Piani | 31 |

ORGANIZZAZIONE EVENTI

|  |   |
|--|---|
| Conferenza Stampa su piattaforma web ISS                 | 1 |
| Conferenza Stampa su Gioco d'Azzardo                     | 1 |
| Conferenza Stampa su Carta di Roma Equilibrio Ecosistemi | 1 |

RASSEGNA

|                          |             |                                 |
|--------------------------|-------------|---------------------------------|
| Rassegna Stampa          | 36967       | articoli lavorati               |
| Primi Piani ISS          | 3319        | articoli sulle testate          |
| Primi Piani ISS          | di cui 1412 | articoli sulle maggiori testate |
| Interviste audio e video | 210         |                                 |
| Agenzie di Stampa        | 1849        | Ansa, ADNK, Agi                 |

|  |     |
|--|-----|
| Rassegna Stampa 2018                         |     |
| Primi Piani sulle maggiori Testate Nazionali |     |
| Repubblica                                   | 102 |
| Corriere della Sera                          | 98  |
| Avvenire                                     | 97  |
| Il Mattino                                   | 93  |
| Il Messaggero                                | 68  |
| La Stampa                                    | 65  |
| Il Giorno-Carlino-Nazione                    | 73  |
| Libero Quotidiano                            | 66  |
| Il Giornale                                  | 60  |
| Il Tempo                                     | 47  |
| Sole 24 Ore                                  | 35  |
| Il Fatto Quotidiano                          | 29  |
| La Sicilia                                   | 75  |
| Quotidiano del Sud Basilicata                | 65  |
| Nuova Sardegna                               | 55  |
| Gazzetta del Mezzogiorno                     | 54  |
| La Gazzetta dello Sport                      | 13  |
| Free Press                                   | 86  |
| Periodici                                    | 231 |

