



Istituto Superiore di Sanità

**RELAZIONE
AL BILANCIO DI PREVISIONE 2019**

INDICE

ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI	1
Dipartimento ambiente e salute	2
Dipartimento malattie cardiovascolari, dismetaboliche e dell'invecchiamento	4
Dipartimento malattie infettive	9
Dipartimento neuroscienze	10
Dipartimento oncologia e medicina molecolare	11
Dipartimento sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria	13
Centro nazionale controllo e valutazione farmaci	14
Centro nazionale dipendenze e doping	17
Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure	18
Centro nazionale health technology assessment	19
Centro nazionale malattie rare	20
Centro nazionale prevenzione delle malattie e promozione della salute	22
Centro nazionale protezione dalle radiazioni e fisica computazionale	23
Centro nazionale ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci	24
Centro nazionale ricerca su hiv/aids	26
Centro nazionale salute globale	28
Centro nazionale sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione consumatore	29
Centro nazionale sperimentazione e benessere animale	32
Centro nazionale tecnologie innovative in sanità pubblica	33
Centro nazionale telemedicina e nuove tecnologie assistenziali	35
Centro Nazionale Sangue	36
Centro Nazionale Trapianti	41
Centro di riferimento medicina di genere	43
Centro di riferimento scienze comportamentali e salute mentale	45
Organismo notificato	47
Servizio tecnico scientifico biologico	48
Servizio tecnico scientifico di coordinamento e supporto alla ricerca	49
Servizio tecnico scientifico grandi strumentazioni e core facilities	50
Servizio tecnico scientifico grant office e trasferimento tecnologico	51
Servizio tecnico scientifico di statistica	52
PROGETTI SPECIALI	53
Accordo di Collaborazione AIFA-ISS	55

Alternanza scuola lavoro	59
Archivi sostanze e preparati pericolosi	61
Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso	
all'infrastruttura europea per la ricerca clinica	
(European Clinical Research Infrastructures Network – ECRIN)	64
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I	65
Banca di campioni biologici	68
BBMRI.it e la partecipazione nazionale alla infrastruttura BBMRI-ERIC	70
Bioinformatica: messa a punto e sviluppo di software e sistemi,	
ottimizzazione delle risorse hardware utilizzate nella ricerca e di tool	
per l'analisi in particolar modo nell'ambito del sequenziamento del DNA,	
analisi delle immagini, data mining	72
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi	
trasmissibili umane ed animali in Italia	73
Controllo Esterno di Qualità del Test del Sudore per Fibrosi Cistica	74
EU JOINT ACTION: health examination survey	75
Il nodo nazionale di European Advanced Translational Research Infrastructure	
in Medicine (EATRIS) e la rete italiana IATRIS	77
Il sistema di sorveglianza PASSI	79
Il volo di Pegaso	81
Incidenti in ambienti di civile abitazione - Sistema SINIACA	82
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali	83
Malattie rare	90
Museo ISS	91
Notte dei Ricercatori	93
OKKIO alla salute	94
Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia	95
Portale della conoscenza: ISSalute	97
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta	99
Progetto EURO CARE	100
Programma di monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV	
circolanti in selezionate popolazioni in Italia	102
Programma strategico EDCTP “cART intensification in adults, children	
and adolescents with the HIV-1 Tat therapeutic vaccine in South Africa:	
efficacy clinical trials and registration by the Medicines Control Council,	
and capacity building for clinical experimentation in the public sector”	104
Registro nazionale AIDS (RAIDS)	106
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita	107
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori	109
Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)	111
Registro nazionale della legionellosi	113
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate	114
Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche	
di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati	
e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime	116
Registro nazionale gemelli	118
Registro nazionale malattie rare	120

Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)	121
Sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS in Italia e in Sudafrica	122
Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)	124
Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)	126
Trials clinici per la terapia dei tumori con gli inibitori della proteasi di HIV	127
Un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione del problema delle demenze	129
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti	130
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita	131
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini	132

ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI

Dipartimento ambiente e salute

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

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

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

Il Dipartimento è attualmente organizzato in 6 reparti:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dipartimento malattie cardiovascolari, dismetaboliche e dell'invecchiamento

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

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

Attività di ricerca e obiettivi

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

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

Attività istituzionale

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

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

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

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

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

- Pareri di competenza su dispositivi elettromedicali.

Terza missione

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

Divulgazione scientifica e portale della conoscenza

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

Formazione

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

Public Engagement

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

Dipartimento malattie infettive

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

Dipartimento neuroscienze

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

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

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

Il Dipartimento svolge attività istituzionale nell'ambito di:

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

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

Dipartimento oncologia e medicina molecolare

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dipartimento sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria

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

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

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

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

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

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

Svolge attività di formazione negli ambiti di propria competenza.

Centro nazionale controllo e valutazione farmaci

Il CNCF: l'OMCL Italiano

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

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

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

Attività anti-contraffazione

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

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

Attività di valutazione

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

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

Sistema di Gestione della Qualità

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

Segretariato della farmacopea ufficiale

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

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

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

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

Qualità dei farmaci per la sicurezza dei pazienti

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

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

Centro nazionale dipendenze e doping

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

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

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

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

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

Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure

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

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

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

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

Centro nazionale health technology assessment

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

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

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

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

Centro nazionale malattie rare

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

La struttura non è articolata in Reparti.

Di seguito le principali linee di attività:

Ricerca scientifica

- Sperimentale
- Socio-sanitaria

Ricerca istituzionale

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

Terza missione

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

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

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

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

Centro nazionale prevenzione delle malattie e promozione della salute

Il Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute (CNaPPS) ha la missione di coordinare e sostenere a livello nazionale e internazionale le azioni per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute, ricercando e sperimentando metodi e interventi efficaci, evidence-based e sostenibili. Il CNaPPS opera con attività traslazionale tra le evidenze scientifiche e le policy di sanità pubblica, tra la conoscenza generata dai progetti di ricerca e il miglioramento dei programmi e servizi di prevenzione. Le attività sono sviluppate secondo un approccio lifecourse che tiene conto di tutte le fasi della vita (da prima del concepimento all'età avanzata) e per setting, al fine di programmare interventi nei luoghi di vita in cui è possibile raggiungere target specifici della popolazione. Il CNaPPS promuove, inoltre, un approccio intersettoriale e multistakeholder, con azioni congiunte di vari settori, sanitari e non, e un'alleanza stretta con il cittadino, ispirandosi ai principi dell'empowerment orientati al potenziamento delle risorse personali e della comunità per favorire scelte salutari. Speciale attenzione è rivolta a fornire risposte ai problemi scientifici del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), del Ministero della Salute, dell'AIFA, degli Assessorati Regionali alla Salute e delle Aziende Sanitarie. Nello svolgimento delle sue attività è elevato il grado di interazione con le strutture centrali e territoriali del SSN e con altri istituti e organismi nazionali.

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

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

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

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

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

La quasi totalità delle risorse economiche gestite nel Centro proviene da accordi di collaborazione con istituzioni esterne.

Centro nazionale protezione dalle radiazioni e fisica computazionale

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

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

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

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

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

Centro nazionale ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci

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

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

Il Centro è organizzato in 3 unità operative:

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

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

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

Centro nazionale ricerca su hiv/aids

Mission

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

Vision

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

Organizzazione

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

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

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

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

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

Centro nazionale salute globale

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

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

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

Centro nazionale sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione consumatore

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Centro nazionale sperimentazione e benessere animale

Mission

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

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

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

Vision

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

Centro nazionale tecnologie innovative in sanità pubblica

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

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

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

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

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

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

Centro nazionale telemedicina e nuove tecnologie assistenziali

La *mission* del Centro Nazionale per la Telemedicina e le Nuove Tecnologie Assistenziali consiste nel “condurre, promuovere e coordinare la ricerca e la governance di sistema per le applicazioni sociali e sanitarie nell’ambito delle nuove tecnologie informatiche e della telemedicina.” (DM 2 marzo 2016). Si tratta in pratica di un’attività tecnico-scientifica in cui la prospettiva di azione è clinico-assistenziale e organizzativa, con il necessario affiancamento di contributi interdisciplinari.

Le nuove tecnologie informatiche e della Telemedicina applicate al soddisfacimento delle esigenze socio-sanitarie dei Cittadini, quando sono adeguatamente combinate con la reingegnerizzazione dei processi organizzativi e delle procedure operative medico-assistenziali, rappresentano il nucleo portante ed essenziale per la realizzazione concreta dei sistemi di sanità digitale. Tale combinazione, originata da corrette metodologie di progettazione, rappresenta anche la più realistica possibilità per il Sistema Sanitario Nazionale pubblico di continuare ad erogare servizi sostenibili economicamente, mantenendo alta la qualità e la specializzazione.

Il Centro Nazionale ha iniziato la propria attività il 15 giugno 2017, individuando, a partire dalla suddetta mission, le priorità strategiche per il primo triennio assoluto di attività, tenendo in considerazione la sua stessa progressiva strutturazione organizzativa e definendo le adeguate modalità operative per garantire le migliori interazioni sia a livello istituzionale sia con tutti gli stakeholder di settore.

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

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

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

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

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

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

Centro Nazionale Sangue

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

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

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

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

Descrizione delle Aree

Area Sanitaria

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

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

L'area si articola nei seguenti settori:

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

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

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

Area giuridico-amministrativa

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

L'area si articola in:

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

Settori in staff alla Direzione

Sono settori in staff alla Direzione:

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

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

Centro Nazionale Trapianti

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Centro di riferimento medicina di genere

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

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

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

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

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

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

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

Centro di riferimento scienze comportamentali e salute mentale

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

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

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

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

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

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

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

Organismo notificato

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

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

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

Servizio tecnico scientifico biologico

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

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

Servizio tecnico scientifico di coordinamento e supporto alla ricerca

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

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

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

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

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

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

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

Servizio tecnico scientifico grandi strumentazioni e core facilities

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

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

Attualmente FAST è composto dalle seguenti aree tecnologiche:

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

Servizio tecnico scientifico grant office e trasferimento tecnologico

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

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

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

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

Altre attività del GOTT comprendono:

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

Servizio tecnico scientifico di statistica

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

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

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

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

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

PROGETTI SPECIALI

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

Accordo di Collaborazione AIFA-ISS

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

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

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

L'ISS predispone annualmente una relazione dettagliata di tutta l'attività svolta che viene trasmessa all'AIFA.

Dal 2002 è in essere anche un processo di Mutuo Riconoscimento per le attività ispettive e per i controlli analitici tra Europa e Canada. In tale processo, a suo tempo e per vari aspetti, venne ovviamente coinvolta anche l'Italia. Uno di questi aspetti, probabilmente il più importante, era costituito dal fatto che, nel sistema ispettivo dell'AIFA, l'Istituto Superiore di Sanità riveste il ruolo di "Analytical Capability", ovvero quello di Laboratorio coinvolto nel controllo analitico dei medicinali. Nell'ambito delle visite, che a suo tempo ebbero luogo in Italia, gli esperti Canadesi valutarono la "Analytical Capability" dell'Istituto anche per quanto riguarda le attività di analisi dei medicinali ad uso umano prelevati dal mercato nell'ambito del Post Marketing Surveillance Plan annuale. A seguito di una serie di visite ispettive da parte di team europei e canadesi il processo di mutuo riconoscimento con l'Italia si è concluso positivamente.

Attività di valutazione di documentazione

Nessun medicinale può essere immesso sul mercato senza avere ricevuto AIC da parte dell'Autorità Regolatoria rappresentata, a livello Nazionale, dall'AIFA e, a livello Europeo, dall'Agenzia Europea del Farmaco (European Medicines Agency - EMA).

Questo obiettivo viene raggiunto mediante la valutazione scientifica dei dati chimico-farmaceutici, biologici, farmaco-tossicologici e clinici che l'industria è tenuta a presentare in un dossier articolato in forma standardizzata a livello europeo (CTD: Common Technical Document).

Da diversi anni, l'AIFA si avvale di alcune professionalità individuate all'interno dell'ISS per la valutazione dei dati tecnico-scientifici contenuti in tali dossier.

Nello specifico, viene richiesta dall'AIFA al CRIVIB la valutazione tecnico-scientifica di medicinali biologici (quali vaccini batterici e virali per uso umano, immunoglobuline, anticorpi monoclonali, proteine e peptidi ricombinanti, eparine, allergeni, prodotti bioterapeutici e lisati batterici), al Dipartimento FARM quella di medicinali di origine chimica e al Dipartimento EOMM quella di medicinali emoderivati, quali l'albumina, i fattori umani della coagulazione (fattore IX, fattore VIII, fattore X, trombina, antitrombina III, fibrinogeno, complesso protrombinico), il plasminogeno, la colla di fibrina e il plasma umano virus-inattivato e di farmaci oncologici.

In particolare, vengono valutati presso tali strutture i requisiti di qualità e di sicurezza o i dati della sperimentazione non clinica, sia nell'ambito dei processi di concessione di nuove AIC o di loro variazioni a livello nazionale o europeo.

Inoltre, nell'ambito della convenzione, ai fini dell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di Fasi II e III, all'ISS viene assegnata la valutazione della qualità, dei dati preclinici e del protocollo clinico. Le attività relative alla sperimentazione clinica di Fase I, invece, per le quali l'ISS rappresentava in precedenza l'Autorità Competente, non rientrano nella convenzione suddetta. Attualmente la documentazione tecnico-scientifica relativa a tali sperimentazioni (sebbene esse siano autorizzate dall'AIFA), continua a pervenire in ISS direttamente dai Promotori (attività tariffata). Tale attività è sostenuta da un segreterato tecnico-scientifico, una segreteria amministrativa ed un pool di esperti afferenti a vari Dipartimenti/Centri dell'ISS (FARM, CRIVIB, EOM, BCN, AMPP, CNMR).

Al Dipartimento di EOMM e al CRIVIB viene richiesta inoltre la valutazione dei requisiti di qualità e sicurezza del plasma o derivati del plasma oggetto di richiesta di autorizzazione all'importazione sul territorio nazionale, secondo la normativa vigente.

Per quanto riguarda l'aspetto delle terapie avanzate, il Reparto di Terapia Genica e Cellulare del Dipartimento BCN è coinvolto in attività istituzionali che riguardano tali prodotti medicinali, come definiti nel Regolamento 1394/2007/EC. Gli esperti del Reparto forniscono all'AIFA pareri sugli aspetti di qualità e di preclinica per le autorizzazioni a studi clinici di fase II e III relativamente a tali prodotti.

Per quanto riguarda i radiofarmaci, il Dipartimento FARM è coinvolto in attività istituzionali che riguardano tali medicinali. Gli Esperti del Dipartimento partecipano ad un gruppo di lavoro AIFA dedicato alla valutazione di Radiofarmaci sugli aspetti di qualità e di clinica. Forniscono pareri per la valutazione nell'ambito di concessione di AIC e ammissibilità alla sperimentazione clinica relativamente a tali prodotti.

Inoltre, molti esperti dell'ISS sono coinvolti dall'AIFA, per la loro professionalità, nelle valutazioni di dossier di *Scientific Advice* richiesti o a livello europeo (EMA) o a livello nazionale.

In ottemperanza al D.L. del Ministero della Salute 28 Dicembre 2000, in recepimento della Direttiva 1999/82/CE, i titolari e i richiedenti di AIC di medicinali sono tenuti a dimostrare che i loro prodotti rispettino i requisiti di sicurezza per quanto concerne i rischi di trasmissione delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST). La documentazione a supporto di tali requisiti è valutata, quando richiesta, dal Gruppo Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili dell'ISS (GESTISS), una struttura interdipartimentale che riunisce expertise scientifiche diverse e che fornisce un parere tecnico-scientifico all'AIFA per tutto ciò che riguarda le problematiche relative alle EST.

Infine, sempre nell'ambito dell'accordo con AIFA, il CNESPS svolge attività di valutazione degli studi clinici relativi alla dimostrazione di efficacia di vaccini batterici e vaccini virali nelle fasi di registrazione a livello nazionale o europeo anche nell'ambito delle Procedure

Centralizzate condotte presso l'EMA. Il CNESPS collabora con AIFA anche per una serie di attività di farmacovigilanza dei vaccini e coordina il monitoraggio delle reazioni avverse di prodotti di origine naturale (integratori, prodotti a base di erbe).

Attività di Controllo

I medicinali immessi in commercio sono sottoposti, secondo una pianificazione annuale di Farmacosorveglianza gestita dall'AIFA, al monitoraggio della loro qualità, sicurezza ed efficacia. Per lo svolgimento di parte di tale attività, l'AIFA si avvale del supporto tecnico dell'ISS in quanto, in base all'art. 30 del D.L.vo 219/2006, l'ISS è il Laboratorio Ufficiale per il Controllo dei Medicinali (Official Medicines Control Laboratory - OMCL) in Italia.

In tale ambito il CRIVIB, il Dipartimento FARM, il Dipartimento EOMM e il Servizio Biologico (SB) sono direttamente coinvolti nell'attività di monitoraggio Post-Marketing per il controllo dei medicinali chimici, immunobiologici (vaccini batterici e virali e immunoglobuline), emoderivati (albumina, fattori della coagulazione, antitrombina III, plasma umano inattivato) e medicinali sterili.

Annualmente, le strutture dell'ISS coinvolte in questa attività, su richiesta dell'AIFA propongono un elenco dei prodotti commercializzati sul territorio nazionale da sottoporre a controllo analitico sulla base di indicatori di qualità e sicurezza prestabiliti.

Molte attività analitiche comportano lo sviluppo e la convalida di specifici metodi dedicati e sono obbligatoriamente svolte dall'ISS nell'ambito di un Sistema di Assicurazione di Qualità, in accordo a norme internazionali (norma ISO/IEC 17025). Tale attività di Farmacosorveglianza è svolta anche a livello europeo, dove l'ISS partecipa alla sorveglianza dei prodotti immessi sul mercato attraverso procedure centralizzate (CAP, Centrally Authorized Products); tale attività viene condotta nell'ambito del network degli OMCLs coordinato dall'EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare).

Sempre nell'ambito dell'attività di Farmacovigilanza, in particolare nell'ambito dell'attività analitica condotta per AIFA, ISS esegue analisi di laboratorio su specifici lotti di farmaci in seguito a segnalazioni di difetti o presenza di corpi estranei. Tale attività viene anche estesa al contrasto alla contraffazione farmaceutica e come attività sollecitata da segnalazioni di inefficacia e/o di reazioni avverse, in relazione sia ai farmaci chimici che biologici.

In questo contesto, opera anche il Servizio Biologico, che esegue in particolare il saggio di sterilità, il saggio per la ricerca delle endotossine batteriche e il saggio per la verifica dell'assenza dei pirogeni, sia su medicinali, sia su dispositivi medici (in quest'ultimo caso anche al di fuori dell'accordo con l'AIFA). Queste attribuzioni sono state stabilite dal D.M. n 528 del 21/11/1987 e mantenute in vigore nel regolamento dell'ISS. Tutti i saggi analitici menzionati in questa relazione vengono svolti dalle strutture ISS ovviamente a seguito di richiesta dell'AIFA, cui la convenzione e dunque il presente rapporto sono associate.

Tuttavia, occorre sottolineare che le stesse attività possono anche essere svolte su richiesta del Ministero della Salute e dell'Autorità Giudiziaria al fine di verificare la qualità dei prodotti prelevati sul territorio nazionale nell'ambito delle attività di farmacovigilanza anche a seguito di ispezioni alle industrie produttrici di farmaci e/o a supporto degli eventi di *Rapid Alert* segnalati dagli organi competenti.

Attività Ispettiva

La qualità e, indirettamente, la sicurezza e l'efficacia di un medicinale viene tenuta sotto controllo anche a livello di produzione presso le officine farmaceutiche attraverso visite ispettive effettuate da personale adeguatamente addestrato per lo specifico settore. Lo scopo delle ispezioni è la verifica dell'applicazione delle norme Good Manufacturing Practice (GMP) nonché il rispetto delle leggi nazionali ed europee da parte delle aziende produttrici.

L'ISS svolge attività ispettiva sotto il coordinamento e la responsabilità dell'AIFA. L'attività è inclusa nell'Accordo di Collaborazione con AIFA e riguarda le ispezioni alle officine di produzione di medicinali (Prodotto Finito) e alle officine produttrici di sostanze farmacologicamente attive (API), situate su territorio nazionale o extraeuropeo.

In ISS tale attività è coordinata dal Direttore del CRIVIB. L'attività si esplica nella effettuazione delle ispezioni da parte degli ispettori ISS, e nel reclutamento di nuovi Ispettori attingendo alle risorse di personale ISS. Il personale, per partecipare alle ispezioni deve partecipare e superare i corsi di formazione interni ed esterni all'ISS e all'AIFA. In appoggio agli ispettori, talvolta, partecipano anche "esperti di prodotto" dell'ISS.

Tutti gli esperti e gli ispettori partecipano alle riunioni indette da AIFA su molteplici tematiche legate alla qualità dei farmaci.

Attività del Registro Nazionale della Sindrome da deficit di attenzione e iper-reattività (ADHD)

L'AIC del metilfenidato in Italia, dispensabile dal SSN, rende necessario il monitoraggio dell'uso di questa sostanza nella popolazione pediatrica affetta dalla Sindrome da Iperattività con Deficit di Attenzione (ADHD). Il monitoraggio ha lo scopo di garantire l'accuratezza della prescrizione, la sicurezza d'uso e verificare il beneficio della terapia, nonché l'adesione alla stessa da parte dei pazienti (*compliance*) nel medio e lungo periodo. In risposta a queste esigenze è stato istituito un apposito "Registro Italiano del Metilfenidato" per i soggetti affetti da ADHD, coordinato dal Dipartimento FARM in collaborazione con l'AIFA, la Conferenza Permanente degli Assessori alla Sanità delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e Bolzano e la Direzione Generale dei Medicinali e dei Dispositivi Medici del Ministero della Salute. Il Registro vincola la prescrizione del metilfenidato alla predisposizione di un piano terapeutico semestrale da parte del Centro clinico accreditato (Centro di Riferimento) per garantire l'accuratezza diagnostica ed evitare l'uso improprio del medicinale. Ha l'obiettivo di costituire una banca dati anonima, allocata presso l'ISS, che ne è responsabile.

Il fine è l'armonizzazione della gestione globale dei pazienti affetti da ADHD, tramite la rete dei Neuro Psichiatri e dei centri di riferimento regionali coordinati dall'ISS.

Alternanza scuola lavoro

L'alternanza scuola lavoro è una forma di apprendimento innovativa che consente agli studenti di trascorrere alcuni periodi nel mondo del lavoro per ottimizzare il percorso formativo, acquisendo consapevolezza delle diverse realtà lavorative e facilitando il loro orientamento per le scelte future. In Italia questa modalità formativa, introdotta con la legge 53/2003 e attuata con il successivo DL.vo 77/2005 per le scuole professionali, viene potenziata con la Legge 107/2015 (la "Buona Scuola"), che ha reso obbligatorio per tutti gli alunni dell'ultimo triennio delle scuole secondarie di II grado lo svolgimento di periodi di alternanza scuola lavoro. In risposta a tale legge, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è stato tra i primi enti di ricerca a sostenere l'Alternanza Scuola Lavoro, co-progettando insieme a licei e istituti tecnici percorsi originali di attività di ricerca e di comunicazione scientifica su tematiche di salute pubblica. Nel 2015 è stata firmata la prima convenzione con una scuola romana per attivare poi, nel 2016, il primo ciclo pilota di ASL-ISS che vedeva coinvolti, in 26 percorsi formativi, 80 studenti di 4 licei di Roma. Nel 2016 è stato anche firmato il Protocollo di intesa tra il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e l'ISS per "Rafforzare il rapporto tra scuola e mondo del lavoro" ed è stato nominato il gruppo paritetico MIUR-ISS per il coordinamento delle attività (aventi come membri rappresentanti del Servizio Conoscenza e Comunicazione scientifica, del Dipartimento di Neuroscienze e del Servizio Sicurezza). Successivamente è stato anche definito il Gruppo di Coordinamento delle attività di Alternanza scuola lavoro all'interno dell'ISS, con rappresentanti della componente scientifica, di comunicazione e della sicurezza, afferenti alle citate strutture.

L'esperienza di un anno di attività ha portato a sviluppare un modello organizzativo di Alternanza Scuola Lavoro utile anche per altri enti di ricerca (pubblicato in un fascicolo monografico del Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità (2016; 7-8 Suppl. 1).

Nel corso del 2017 c'è stata una forte aggregazione interna attorno alle attività di ASL e un sorprendente aumento delle richieste da parte delle scuole, con una sempre più stretta collaborazione tra figure professionali all'interno dell'ente, istituti scolastici del territorio e altri enti di ricerca che ha portato non solo allo sviluppo di nuovi percorsi formativi in ISS, ma anche all'avvio di nuove iniziative progettuali.

Sin dall'inizio il progetto è stato portato avanti con la convinzione che i ricercatori avrebbero potuto dare un contributo importante per la qualificazione dei giovani, collaborando a creare adulti capaci di operare scelte consapevoli, nel nostro caso, per la propria salute, oltre che per le future carriere lavorative.

Le positive valutazioni degli studenti e degli insegnanti negli anni 2016 e 2017, le aumentate richieste delle scuole che vorrebbero partecipare ai percorsi ISS e le liste d'attesa che si allungano, hanno rafforzato l'impegno a perseguire un'offerta di eccellenza che mira alla qualità dell'ASL-ISS e ai bisogni formativi degli studenti e non solo ai numeri.

Sono state consolidate le fasi organizzative del progetto ASL-ISS e ampliata l'offerta dei percorsi formativi sviluppando con le scuole progetti europei per il potenziamento di alternanza scuola lavoro (come il PON, Programma Operativo Nazionale "Per la scuola, competenze e ambienti per l'apprendimento", finanziato dai Fondi Strutturali Europei 2014-2020) e progetti che coinvolgono gli studenti in eventi divulgativi nell'ambito di tematiche di salute pubblica (AlternanzaPiù).

Gestione informatizzata. A seguito della notevole crescita del progetto ASL-ISS, nel 2017 è stato avviato un processo di informatizzazione che ha richiesto notevole impegno nella

definizione dei flussi lavorativi per ottimizzare la gestione delle diverse fasi delle attività di alternanza.

Il progetto di automazione, in collaborazione con il gruppo informatico del Centro di Salute Globale, ha permesso di migliorare l'organizzazione di tutte le attività e le iniziative che si svolgono nell'ambito di ASL-ISS.

Da questo breve quadro emerge la peculiarità del progetto di Alternanza sviluppato all'ISS, con un filo rosso che lega e caratterizza le attività di alternanza svolta negli enti di ricerca con i quali ci siamo anche in più occasioni confrontati, un'alternanza "diversa" rispetto a quella svolta in altri settori, per la natura stessa della ricerca. Un'alternanza che va valorizzata perché oltre che offrire esperienze e valori ai giovani consente anche di ricevere da loro un input importante per lo sviluppo di alcune delle nostre attività.

L'esperienza di alternanza è stata presentata anche a livello internazionale riscuotendo grande interesse e consentendo una crescita ulteriore attraverso il confronto con esperienze simili, all'insegna della valorizzazione delle attività di terza missione, per una ricerca sempre più responsabile e innovativa.

Siamo consapevoli che l'efficacia della proposta di ASL in ISS potrà essere valutata a pieno a conclusione di questo primo triennio di Alternanza Scuola Lavoro anche alla luce delle scelte che gli studenti effettueranno nella loro formazione futura.

Archivi sostanze e preparati pericolosi

Presso il Centro *nazionale sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione del consumatore* sono stati predisposti e sono regolarmente aggiornati, sulla base delle disposizioni vigenti e delle informazioni tecnico-scientifiche disponibili, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Centro. Alcuni di questi archivi, come l'Archivio Preparati Pericolosi, sono resi accessibili a utenti selezionati come i Centri Antiveneni nazionali ai fini della gestione delle intossicazioni da prodotti pericolosi, le autorità delle Regioni e Province autonome competenti per l'attività di vigilanza. Altri archivi sono resi accessibili a tutti i cittadini, quale contributo a una migliore conoscenza sulle sostanze utilizzate nella produzione di miscele e articoli o sostanze presenti in ambienti professionali e/o domestici, in un'ottica di una sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili non confidenziali.

Le banche dati rappresentano uno strumento di riferimento per gli stakeholder coinvolti nell'applicazione della normativa.

Gli archivi gestiti e aggiornati dal Centro sono:

- Inventario Nazionale Sostanze Chimiche;
- Archivio Preparati Pericolosi;
- Banca Dati Classificazione ed Etichettatura di Sostanze Chimiche;
- Banca Dati Cancerogeni;
- Banca Dati Sensibilizzanti;
- Banca Dati Bonifiche;
- Banca dati dei Modelli di Schede di Dati di Sicurezza.

Inoltre, il Centro gestisce le piattaforme informatiche rese disponibili dall'Agenzia ECHA: REACH-IT Authority, IUCLID6 for chemicals, Portal Dashboard MSCA, R4BPBiocides, IUCLID6 Biocides, ePIC, PD-NEA. L'assistenza informatica alla rete della vigilanza PD-NEA (*Portal Dashborad National Enforcement Authority*) ha l'obiettivo di garantire un flusso documentato e sicuro delle informazioni da ECHA alla Rete di vigilanza (Piattaforme REACH-IT Authority, IUCLID6 for chemicals, Portal Dashboard MSCA, R4BPBiocides, IUCLID6 Biocides, PD-NEA). Gli esperti del CNSC provvederanno a fornire supporto ed indicazioni tecnico-scientifiche-informatiche per garantire il flusso documentato e la sicurezza pubblico/privata delle informazioni tra l'ECHA e gli utenti nazionali delle diverse amministrazioni quali ISS, Ministero della Salute, Ministero dello Sviluppo Economico, Ministero dell'Ambiente (MATTM), ISPRA ed ENEA.

Inventario Nazionale Sostanza Chimiche (INSC)

L'art. 9 della Legge del 23 dicembre 1978, n. 833 ha affidato all'ISS il compito di approntare e aggiornare periodicamente l'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC), corredato dalle caratteristiche chimiche, fisiche e tossicologiche necessarie per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nei prodotti, negli articoli e nell'ambiente. Questa banca dati relazionale rappresenta un sistema di archiviazione di dati su sostanze chimiche che viene mantenuto costantemente aggiornato in relazione alla pubblicazione di rapporti, monografie, classificazioni/valutazioni e opinioni pubblicati da enti comunitari e internazionali i cui riferimenti bibliografici vengono regolarmente inseriti nella banca dati.

Archivio Preparati Pericolosi (APP)

L'Istituto Superiore di Sanità è l'organismo incaricato di ricevere le informazioni relative ai preparati immessi sul mercato e considerati pericolosi per i loro effetti sulla salute o in base ai

loro effetti a livello fisico e chimico, compresa la composizione chimica, disciplinati dal decreto Lgs. 65 del 14/03/2003. L'ISS rappresenta pertanto il "mandated body" preposto alla raccolta dei dati relativi alle composizioni delle miscele pericolose come supporto alle attività dei Centri Antiveneni in caso di intossicazione ed esposizione (Art. 45 del CLP). Il responsabile dell'immissione in commercio deve trasmettere all'Istituto superiore di sanità le informazioni relative ai preparati pericolosi immessi sul mercato, compresa la composizione chimica, da utilizzare esclusivamente a scopi sanitari in vista di misure preventive o curative e da adottare, in particolare, in caso di emergenza. L'Archivio preparati pericolosi, gestito dal Centro dell'ISS, rappresenta un punto di riferimento di primaria importanza nel quadro della prevenzione e della protezione dei consumatori e dei lavoratori esposti accidentalmente o professionalmente a prodotti chimici. L'accesso immediato alla composizione chimica dei preparati pericolosi presenti sul mercato nazionale consente, soprattutto, tempi di intervento molto più rapidi in caso di intossicazione accidentale, ma rende anche più efficaci gli interventi in materia di prevenzione. Inoltre, secondo quanto disposto all'articolo 3 comma 1 del D.P.R. 6 febbraio 2009, n. 21 concernente l'esecuzione delle disposizioni di cui al regolamento (CE) n. 648/2004 del 31 marzo 2004 relativo ai detersivi, all'Archivio preparati pericolosi confluiscono le schede tecniche dei detersivi aventi l'elenco degli ingredienti di cui all'articolo 9 paragrafo 3 del regolamento 648/2004 secondo le specifiche dell'allegato VII parte C, modificato dal regolamento 1907/2006 del 20 giugno 2006 (REACH). La registrazione all'APP è riservata alle imprese che devono comunicare le informazioni in conformità al D.Lgs. 65 del 14/03/2003 ed all'Art. 45 del regolamento CLP. Una volta avvenuta la registrazione, previa autorizzazione, le aziende possono effettuare le loro notifiche utilizzando il sito web ISS, tramite la funzione di editing, o in alternativa viene consentito alle aziende che dispongono di propri archivi informatizzati, di trasferire i dati richiesti in un formato compatibile con il data base di gestione dell'archivio.

Banca Dati Classificazione ed Etichettatura Sostanze

Riporta la classificazione ed etichettatura armonizzate in accordo con il Reg. CLP per circa 8000 sostanze, con i seguenti dettagli: nome, numeri CAS, CE e Indice, limiti di concentrazione specifici. Sono inoltre riportati i nomi in lingua italiana e i codici identificativi (CAS e CE) per le circa 101.000 sostanze cosiddette "esistenti" presenti sul mercato europeo. Sono evidenziate per le singole voci le restrizioni previste dall'Allegato XVII del Regolamento N. 1907/2006 in materia di fabbricazione, immissione sul mercato e uso di talune sostanze, preparati e articoli pericolosi. La Banca Dati Classificazione ed Etichettatura Sostanze è autonoma ma alimenta le banche dati: Archivio preparati pericolosi, Modelli di schede dati di sicurezza di sostanze chimiche, Banca Dati Cancerogeni e Banca Dati Sensibilizzanti.

Banca Dati Cancerogeni (BDC)

Il D.Lgs. n. 81 del 9/4/2008 sulla salute e sicurezza sul lavoro stabilisce, nel Capo II del Titolo IX, le norme per la protezione dei lavoratori da agenti cancerogeni e mutageni. Il D.Lgs. n. 81 fa riferimento non solo alle sostanze classificate cancerogene e mutagene in modo armonizzato secondo il Reg. CLP ma anche a quelle che, pur non avendo una classificazione armonizzata, rispondono ai criteri di classificazione. Tale disposizione responsabilizza enormemente il datore di lavoro, affidandogli il compito di individuare se all'interno della propria azienda si realizzino le condizioni per l'applicazione del Titolo IX. La BDC è predisposta e aggiornata dal Centro Nazionale Sostanze Chimiche, con il supporto del Servizio di informatica dell'ISS. La BDC non classifica i cancerogeni ma presenta, per la medesima sostanza, in forma sintetica e integrata, le classificazioni e valutazioni di cancerogenicità ufficiali formulate da Organismi competenti a livello comunitario e internazionale quali: UE secondo il Reg. CLP, *International Agency for Research on Cancer*, *US Environmental*

Protection Agency e National Toxicology Program. Vengono inoltre riportati, quando disponibili, i valori limite di esposizione professionale comunitari e i corrispondenti recepimenti nazionali e i valori limite professionali stabiliti dall'*US American Conference of Industrial Hygienists – ACGIH* e dalla *Deutsche Forschungsgemeinschaft – DFG* tedesca. La BDC è una banca dati relazionale ed è inoltre una banca fattuale, satellite dell'Inventario Nazionale delle Sostanze Chimiche dal quale deriva e si alimenta. Le informazioni contenute per ogni singola sostanza sono corredate da riferimenti bibliografici e pur essendo esaustive in sé consentono di risalire alla fonte originale e in alcuni casi di collegarsi direttamente ad essa mediante la rete.

Banca Dati Sensibilizzanti (BDS)

Realizzata e gestita in collaborazione con il *Centro nazionale per il controllo e la valutazione dei farmaci* e con il Servizio di informatica e con esperti ISS, ad accesso libero sul sito dell'ISS, contiene informazioni su sostanze sensibilizzanti o potenzialmente tali. La BDS non propone classificazioni ma presenta, in forma sintetica, informazioni non riservate relative a questo *endpoint* e pertanto include sostanze classificate come sensibilizzanti dalla UE nell'ambito del Regolamento CLP, sostanze classificate come tali da enti competenti in materia di valutazione del rischio per l'ambiente di lavoro (es. US ACGIH e DFG) o anche in generale sostanze esaminate da istituzioni internazionali sia governative (US NTP) che di settore (*Ecological and Toxicological Association of Dyes and Organic Pigments Manufacturers – ETAD*; *Human and Environmental Risk Assessment - HERA*).

Banca Dati Bonifiche (BDB)

Predisposta, aggiornata e gestita dal CHIM e dal Dipartimento Ambiente e Salute con il supporto del Servizio di informatica dell'ISS fornisce informazioni non riservate, validate, aggiornate e complete su sostanze di interesse nelle procedure di bonifica di siti contaminati. Le sostanze prese in considerazione sono sia sostanze presenti nella normativa (D.Lgs. 152/2006) sia sostanze per le quali il D.Lgs. 152/2006 non definisce una concentrazione limite ma che sono state rilevate in siti di bonifica e per le quali è stato chiesto all'Istituto Superiore di Sanità di proporre una concentrazione di riferimento.

Banca Dati di Modelli di Schede Dati di Sicurezza di sostanza chimiche (BD_SDS)

Predisposta, gestita, aggiornata e distribuita dal Centro Nazionale Sostanze Chimiche con il supporto del Servizio di informatica e con finanziamento del Ministero della Salute-Direzione generale della Prevenzione. Questa banca dati fattuale contiene modelli di SDS di sostanze predisposte in accordo con l'Allegato II del Regolamento 1907/2006 (aggiornato dal Reg. 2015/830). I modelli di SDS non sono legalmente vincolanti e sono destinati ad aziende che devono predisporre SDS per adempiere agli obblighi del Reg. REACH e agli organi preposti ad attività di controllo. I modelli sono importabili in formato odt (formato modificabile dall'utente che può modificare e integrare la SDS modello personalizzandola in relazione alla propria realtà aziendale).

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

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

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

Il supporto che ECRIN intende fornire è rivolto a sostenere l'intero studio clinico, dalla fase iniziale di progettazione, attraverso informazioni e consulenze (su metodo e disegno dello studio) alla fase di attuazione allo svolgimento di un trial clinico si articola in un set di informazioni e consulenze, forniti in fase di progettazione dello studio, e in servizi dedicati, durante la fase vera e propria di sperimentazione (e che comprendono la sottomissione alle autorità competenti ed ai comitati etici, il monitoraggio dello studio, il reporting degli eventi avversi, data management, etc).

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

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

A novembre 2013, l'infrastruttura ha acquisito lo status di consorzio europeo di ricerca European Research Infrastructures Consortium, ERIC, e ai 5 paesi fondatori del consorzio ECRIN-ERIC (Italia, Germania, Portogallo, Spagna, e Francia) nel 2015 si sono uniti Ungheria (Member), Repubblica Ceca e Turchia (Observer) e nel 2016 la Norvegia.

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

Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

Il ruolo dell'ISS nell'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I

La sperimentazione clinica di fase I rappresenta tipicamente il passaggio dalla sperimentazione preclinica (*in vitro* e/o sull'animale) alla prima somministrazione di un farmaco nell'uomo. Tale passaggio, quindi, costituisce un momento particolarmente critico nello sviluppo di un nuovo farmaco.

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

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

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

A partire dal 2012, l'assetto normativo relativo alla sperimentazione clinica è radicalmente cambiato. Con la Legge n. 189 dell'8 novembre 2012, si stabilisce che "*le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuiscono dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n. 211, all'Istituto Superiore di Sanità sono trasferite all'AIFA*". Di fatto, tuttavia, il ruolo tecnico-scientifico dell'ISS nella valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I è rimasto invariato. L'AIFA sancisce, demandando all'ISS la valutazione della documentazione presentata a supporto delle richieste di ammissibilità di una sperimentazione clinica di fase I, le modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione di Autorità Competente, in modalità provvisoria con la Determina AIFA n. 1/2013 del 7 gennaio 2013 e definitivamente con il Decreto del Ministero

della salute 27 aprile 2015 in cui vengono indicate le "Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche dei medicinali trasferite dall'Istituto Superiore di Sanità all'Agenzia Italiana del Farmaco". Il Decreto Ministeriale specifica altresì, l'applicazione a tutte le sperimentazioni di Fase I, I-II e I-III, indipendentemente da quale sia la fase di sperimentazione che sarà svolta in Italia e lascia in vigore le procedure valutative già in essere presso l'Istituto che continua a fornire il parere tecnico scientifico all'Autorità Competente grazie al lavoro della Commissione supportata dalle valutazioni degli esperti ISS e dalle segreterie tecnico scientifiche ed amministrative dedicate.

Importanza della sperimentazione di fase I

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

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

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

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

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

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

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

Infine, in accordo al DM 16.01.2015: “Disposizioni in materia di medicinali per terapie avanzate preparati su base non ripetitiva Usi Non Ripetitivi (UNR), la Commissione è chiamata ad esprimere un parere su istanze all’impiego di medicinali per terapie avanzate su base non ripetitiva.

Banca di campioni biologici

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

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

Afferiscono alla biobanca di popolazione i campioni biologici dei seguenti studi epidemiologici:

- Il Progetto CUORE con le cinque coorti MATISS, MONICA-Latina, FINE, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare 1998-2002 e Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 2008-2012, il cui obiettivo è quello di rispondere a quesiti eziologici nel settore delle malattie cronico-degenerative, in particolare cardio-cerebrovascolari, valutare la stima del rischio cardiovascolare della popolazione italiana, il ruolo predittivo di nuovi fattori di rischio e lo stato di salute della popolazione italiana; si tratta di campioni biologici appartenenti a 25.460 individui di età uguale o superiore a 20 anni raccolti dal 1993 al 2012 (siero, plasma, buffy coat, emazie, urine delle 24h fino al 2014).

- Il Progetto IPREA il cui obiettivo comune è quello di valutare i disturbi cognitivi nella popolazione italiana e l'associazione fra fattori di rischio, declino cognitivo e demenza, con campioni biologici appartenenti a 2.228 individui.

- Il Registro Nazionale Gemelli il cui obiettivo è quello di stimare il ruolo che fattori ereditari ed ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, con campioni biologici appartenenti a 2.500 gemelli (DNA da saliva, N gemelli=2000; buffy coat, siero e plasma, N gemelli=500).

- Il Progetto PICCOLI+ il cui obiettivo è costituire una coorte di 3.000 nuovi nati, con relativa raccolta di campioni biologici del neonato e della madre, da seguire prospettivamente fino all'età di 4 anni. Attualmente sono già stati raccolti campioni di siero, plasma, frammenti di cordone ombelicale, spot ematici su carta bibula di 3.385 piccoli e 3.385 madri; disponiamo di informazioni su esposizione in gravidanza e durante il periodo di follow-up; vengono monitorati outcome di salute pediatrica.

Attualmente la stazione criogenica è composta da 5 contenitori di azoto liquido, di cui 2 contengono campioni biologici immersi in azoto liquido (temperatura di -196°C) e 3 contengono campioni biologici in vapori di azoto liquido (temperatura di -132°C). I campioni

biologici sono raccolti in paillettes, etichettate per il riconoscimento con un codice a barre e con un manicotto di colore diverso a seconda del tipo di campione biologico conservato (siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate); le paillettes sono raggruppate in 12 visotubi di differenti colori contenuti in bicchieri (globelet) e stipati in canister. Sono disponibili 6 freezer a -80°C che contengono campioni di siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate, DNA estratto e campioni di urine delle 24. In 4 freezer a -30°C sono contenuti DNA estratto, e siero dei primi studi epidemiologici risalenti agli anni '80. I freezer a -80°C sono collegati con il sistema di erogazione dell'azoto liquido in modo che, in caso di interruzione della corrente elettrica, oltre all'attivazione del gruppo elettrogeno, sia disponibile una immissione di vapori di azoto liquido per il mantenimento della temperatura all'interno dei freezer. La numerazione e la mappatura del materiale biologico è archiviata attraverso un software che permette di localizzare il materiale conservato all'interno della banca e di conoscere il tipo e la numerosità dei campioni a disposizione. I campioni biologici sono appaiati alla banca dati epidemiologici (informazioni ed esami raccolti nella popolazione alla linea base e nel corso del follow-up).

La banca di popolazione ISS fa parte dello Hub Italiano delle biobanche di popolazione; è inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e fa parte del BBMRI-Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure e, come tale, dell'ERIC-banche biologiche e del progetto europeo BBMRI-LP, catalogazione degli studi longitudinali comprensivi di banca biologica.

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

Le biorisorse (cellule e loro parti, tessuti, e liquidi biologici, e i dati a questi associati) conservate nelle biobanche di ricerca sono gli elementi di base delle scienze della vita e delle biotecnologie. Gli studi basati su grandi raccolte di campioni biologici umani, che spaziano dalla ricerca di base a quella personalizzata, sono insostituibili per comprendere i meccanismi di eziopatogenesi e di progressione delle malattie, per validare potenziali biomarcatori e per approntare una medicina preventiva e predittiva efficace.

Tuttavia, le potenzialità di conoscenza racchiuse nei milioni di campioni conservati sono ridotte dalla frammentazione delle collezioni, dall'eterogeneità delle procedure operative, dalla mancanza di un catalogo delle biorisorse, da procedure di adozione dei consensi informati e politiche di condivisione dei campioni molto eterogenee e da una qualità non sempre appropriata a raggiungere gli obiettivi della ricerca. La costituzione di infrastrutture pan-europee e di servizi per la ricerca, in aree prioritarie identificate dall'European Strategy Forum for Research Infrastructure (ESFRI), è uno degli strumenti con i quali l'Unione europea vuole rispondere alle esigenze in materia di innovazione, crescita e occupazione. Tra le infrastrutture di ricerca europee afferenti alle Scienze della Vita, BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure) ha lo scopo di creare una rete europea delle reti nazionali delle biobanche di patologia e di popolazione.

BBMRI-ERIC: stato dell'arte

- 3 Dicembre 2013: BBMRI acquisisce lo status legale ERIC (European Research Infrastructure Consortium)
 - Central Executive Management Office l'Headquarter di BBMRI-ERIC: in Graz (Austria).
 - Direttore scientifico BBMRI-ERIC: Jan-Eric Litton.
 - Membri fondatori (Dic. 2013) di BBMRI-ERIC: Austria, Belgio, Repubblica Ceca, Estonia, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Italia, Lettonia, Malta, Norvegia, Olanda, Svezia.
 - Obiettivo: La missione del consorzio europeo BBMRI-ERIC e delle reti nazionali delle biobanche, quali BBMRI.it, è quella di assicurare l'accesso regolato alle risorse biologiche per garantire una ricerca di eccellenza, che permetta il miglioramento della prevenzione, diagnosi e cura delle malattie e quindi della salute umana. BBMRI-ERIC si propone di fornire tutti i servizi necessari per garantire una gestione appropriata delle biobanche sia da un punto di vista etico che tecnologico, promuovendo la cultura della qualità dei campioni biologici, dell'innovazione e della solidarietà umana per fini scientifici di ricerca, che è alla base della "cessione" del proprio campione biologico ai fini di ricerca scientifica.
 - Nuovi Membri: (maggio 2015): Regno Unito; (gennaio 2016) Norvegia
 - Membri Osservatori: (dicembre. 2015): Norvegia, Polonia, Svizzera, Turchia, IARC/WHO
- Stato dell'arte sulla partecipazione nazionale a BBMRI
- Fasi preparatorie della costituzione dell'ERIC. La partecipazione italiana alla costituenda BBMRI-ERIC è stata garantita dall'ISS, che ha rappresentato il Paese nelle fasi preparatorie del progetto di infrastruttura.
 - Partecipazione Italiana a BBMRI-ERIC. Il Ministero Salute e il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), che hanno dato delega all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) a firmare e garantire la partecipazione nazionale e al pagamento della relativa fee annuale, sono gli stakeholder ministeriali della infrastruttura.

- Portale: www.bbmri.it

Obiettivi: I principali obiettivi di [BBMRI.it](http://www.bbmri.it) sono:

- coordinare le attività delle biobanche e risorse biomolecolari, promuovere l'efficienza ed interoperabilità
- fornire servizi attraverso i Common Services
- favorire un migliore accesso per gli utenti del settore pubblico e privato
- contribuire all'infrastruttura di ricerca europea [BBMRI-ERIC](http://www.bbmri-eric.eu)
- armonizzare le procedure operative standard (SOPs) delle biobanche
- implementare il sistema di gestione della qualità
- migliorare l'interoperabilità dei database di ricerca
- incoraggiare le collaborazioni pubblico/privato
- promuovere e facilitare le biobanche in un percorso di sostenibilità economica

Al fine di svolgere al meglio le attività del nodo [BBMRI.it](http://www.bbmri.it), il Coordinatore del nodo ha inoltre istituito il Comitato di Redazione del portale e la Commissione Valutazione Biobanche.

L'Organigramma di [BBMRI.it](http://www.bbmri.it) e tutti gli aggiornamenti sono disponibili sul portale dell'infrastruttura www.bbmri.it.

Il processo di integrazione delle biobanche italiane in una rete nazionale che dà accesso a campioni, dati e servizi complementari alle attività di biobanking, offre nuove opportunità alla comunità scientifica, poiché le biobanche di ricerca che operano in qualità sono ritenute partner strategici dalle piccole, medie e grandi imprese. La operatività completa delle reti di [BBMRI](http://www.bbmri.it) permetterà un accesso facilitato alle risorse biologiche, ai dati associati e alla fruizione dei servizi di alta qualità dell'infrastruttura.

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

Sequenziamento DNA

La tecnica del sequenziamento del Dna ha profondamente cambiato la natura della ricerca medica e biomedica e rappresenta il metodo d'elezione per l'identificazione di variazioni di sequenza del DNA. In ISS è presente un GS FLX System (GS-FLX-TITANIUM 454). Si tratta di un sistema di sequenziamento in parallelo a elevata capacità elaborativa che permette di avere in tempi molto rapidi un numero molto elevato di sequenze del campione.

L'elevata velocità di elaborazione, la possibilità di analizzare contemporaneamente una grande quantità di campioni rendono la tecnica di pirosequenziamento estremamente versatile per numerose applicazioni.

La grande mole di dati prodotti ha reso necessario lo sviluppo e l'implementazione di infrastrutture hardware e software in grado di gestire la notevole quantità di dati. L'elaborazione dei dati avviene in tre fasi successive:

- Acquisizione;
- Elaborazione;
- Analisi;

Ogni fase è gestita da una o più specifiche applicazioni, Per rendere operativo lo strumento e consentire la fase di elaborazione del segnale e la fase di analisi dei dati è stato installato un cluster virtuale, basato su hardware HP Blade.

La necessaria potenza di calcolo è resa disponibile dall'impiego di 32 vcpu, 64 Gb di memoria RAM e uno storage SAN di circa 2 Terabyte.

Su tale infrastruttura è stata installata la versione off-instrument del software.

Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane ed animali in Italia

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

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

Nel progetto si prevede di approfondire la caratterizzazione di EST umane e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi in topi.

Verranno, inoltre, caratterizzati i ceppi associati a particolari sindromi cliniche umane e animali che potrebbero essere correlati tra di loro e nascondere un elevato potenziale di trasmissibilità.

Controllo Esterno di Qualità del Test del Sudore per Fibrosi Cistica

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

Il principale obiettivo di questo programma di CEQ è assicurare e standardizzare la qualità nell'esecuzione e nell'interpretazione del risultato del test del sudore, principale metodo di diagnosi per la fibrosi cistica. La partecipazione, a pagamento, è aperta sia a laboratori pubblici che privati.

EU JOINT ACTION: health examination survey

La Joint Action è un'azione congiunta, lanciata dalla Commissione Europea, rivolta a raggiungere obiettivi comuni di particolare rilievo in salute pubblica, caratterizzata dalla identificazione e sostegno da parte dei Ministeri della Salute dei paesi membri di gruppi di lavoro e di esperti nel settore di interesse. A tutt'oggi, nonostante il numero di dati routinari disponibili, sono scarsi quelli confrontabili e validati, rappresentativi, periodicamente raccolti con metodologie standardizzate da personale adeguatamente addestrato. Per questo motivo si è costituita la Joint Action per la Health Examination Survey (www.ehes.info). L'esame diretto di campioni di popolazione rappresentativi della popolazione generale nei vari paesi costituisce la modalità più appropriata per sviluppare un sistema di sorveglianza e di prevenzione delle malattie cronico-degenerative. Tale obiettivo permette di valutare i target raccomandati dal WHO nel Global Action Plan for the Prevention and Control of Non-Communicable Diseases da raggiungere entro il 2025. La Health Examination Survey 2008-2012 è riconosciuta parte integrante della J.A. EHES si realizza attraverso: 1) la raccolta di informazioni e la misurazione di determinanti della salute, di fattori di rischio e delle abitudini di vita nei diversi livelli socio-economici su campioni rappresentativi della popolazione generale adulta seguendo metodologie standardizzate raccomandate dalla EHES-European Health Examination Survey; 2) la valutazione della prevalenza di condizioni a rischio; 3) l'identificazione di aree di patologia, fattori di rischio ed altre condizioni per le quali è necessario intervenire in termini preventivi, diagnostici, terapeutici e assistenziali; 4) il monitoraggio di campagne nazionali rivolte al miglioramento dei fattori di rischio, ad esempio il consumo di sale nella alimentazione della popolazione italiana diminuisce nel tempo a seguito dell'accordo con i panificatori nell'ambito del programma Guadagnare Salute. La numerosità della popolazione da esaminare esaminata è adeguata alla realizzazione degli obiettivi previsti, e riguarda l'età compresa fra 25 e 79 anni, attraverso l'arruolamento di campioni, almeno uno per regione. Il Progetto è stato approvato dal comitato etico dell'ISS nel marzo 2008 e nel novembre 2009. Le procedure e le metodologie da adottare nella esecuzione degli esami e nella raccolta dei dati vengono testate nella fase pilota e approvate dal centro di coordinamento europeo presso il THL di Helsinki.

Ad oggi sono state condotte due indagini: la prima nel 1998-2002, la seconda nel 2008-2012, la terza è partita nel 2018. Le indagini prevedono un "core" costituito dall'esecuzione di misure antropometriche, la rilevazione della pressione arteriosa, la raccolta delle urine delle 24 ore per la valutazione della escrezione urinaria di sodio, potassio e iodio attraverso raccolta delle urine delle 24 ore, la raccolta di informazioni su abitudini e stili di vita, quali l'attività fisica, l'abitudine al fumo, inclusa l'esposizione al fumo passivo, il consumo di bevande alcoliche, la performance fisica (ADL-IADL). Altri esami sono opzionali (ECG, spirometria, densitometria ossea, esami di laboratorio quali assetto lipidico e glicemia). Alle persone di età uguale o superiore ai 65 anni viene somministrato il questionario per la valutazione della capacità cognitiva (MMSE di Folstein) e laddove possibile un esame per la valutazione della performance fisica e della qualità di vita. Per ogni persona sono conservati campioni biologici. I dati raccolti sono disponibili sul sito web del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it) e sono interrogabili alla pagina CuoreData per classi di età, sesso, regione e periodo di esame (<http://www.cuore.iss.it/fattori/CuoreDataInfo.asp>). Il progetto è studio progettuale previsto nel Piano Statistico Nazionale. I dati di questa indagine vengono utilizzati per il capitolo sulle malattie cardiovascolari nella Relazione sullo stato sanitario del paese del Ministero della Salute. I dati raccolti e misurati vengono inviati al EHES data centre del THL di Helsinki, vengono armonizzati secondo le indicazioni del Gruppo di ricerca NCDRisC (Non

Communicable Risk factor Collaboration) dell'Imperial College di Londra e del GBD (Global Burden of Diseases) dell'Università di Washington a Seattle per lo studio dell'andamento globale per contribuire all'indagine sullo stato di salute della popolazione italiana (country profile).

Il nodo nazionale di European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS) e la rete italiana IATRIS

Nell'ultimo decennio una forte attenzione della comunità scientifica, dei governi e dell'opinione pubblica in generale è stata concentrata sulla necessità di promuovere a livello sia nazionale che internazionale la ricerca traslazionale, ovvero iniziative specifiche idonee a permettere un efficiente trasferimento delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche a vantaggio dei pazienti e del cittadino. Tale necessità è particolarmente importante per l'Italia, dove l'eccellenza della ricerca biomedica non trova adeguato riscontro nello sviluppo concreto di nuovi farmaci ed interventi medici preventivi o terapeutici, ma rispecchia anche un'esigenza transnazionale, che vede i paesi europei protagonisti di un processo di rilancio della ricerca sanitaria e della competitività in un contesto globale. In questi ultimi anni l'ISS ha svolto un ruolo sempre più attivo nel promuovere la ricerca traslazionale attraverso la promozione di progetti in collaborazione con altri centri di ricerca e clinici in Italia e mediante le recenti azioni di coordinamento di reti di eccellenza della ricerca in campo oncologico. Già nel 2006 venivano descritte dall'Europa i fabbisogni infrastrutturali nel campo delle scienze biomediche, e veniva finanziata la fase preparatoria per la costruzione di un'infrastruttura dedicata in modo specifico alla medicina traslazionale: EATRIS (European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine). Obiettivo del progetto EATRIS è la creazione di una Infrastruttura di Ricerca (RI) distribuita in Europa come rete di centri in grado di offrire i servizi di qualità ed alta coerenza tecnico-scientifica necessari per il trasferimento dei risultati della ricerca di laboratorio in applicazioni cliniche, con particolare attenzione alla sperimentazione di fase I-IIa. Nel 2008, l'ISS, in qualità di rappresentante dell'Italia, ha ricevuto dal Ministero dell'Università e Ricerca, di concerto con il Ministero della Salute, il mandato di coordinare la partecipazione italiana ad EATRIS. A tal fine, l'ISS ha avviato la costruzione del nodo nazionale denominato IATRIS, (Italian Advanced Translational Research Infrastructure), coordinando una rete di istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale in grado di dare contributi specifici e complementari nell'area della medicina traslazionale. IATRIS rappresenta oltre che un nodo nazionale, un progetto a lungo termine che si prefigge l'obiettivo di favorire l'avanzamento di progetti di ricerca traslazionale di particolare rilevanza scientifica e sanitaria per il Paese fornendo supporto, competenze specifiche, e accesso ad infrastrutture in qualità. Tale obiettivo sarà raggiunto attraverso la costruzione già avviata ed il potenziamento di una rete di centri traslazionali, distribuiti sul territorio nazionale, ognuno dei quali dotato di tecnologie d'avanguardia e strutture operative che garantiscano l'accesso a un sistema efficiente e integrato di trasformazione delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche, secondo criteri di assicurazione della qualità.

IATRIS nasce come una rete di 21 centri/reti, definita da un accordo inter istituzionale e coordinata dall'ISS.

A seguito delle decisioni prese in seno all'Assemblea dei Partecipanti, è stata approvata l'adozione per la Rete IATRIS della forma associativa di Associazione Riconosciuta.

Il 15 dicembre 2015 presso l'ISS, i seguenti 13 centri hanno sottoscritto l'atto costitutivo della Associazione A_IATRIS:

- Istituto Superiore di Sanità, Roma
- Centro di Medicina Rigenerativa "Stefano Ferrari", Modena
- IRCCS - Ospedale San Raffaele S.r.l., Milano

- IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano
- Centro Regionale Biomarcatori Diagnostici Prognostici e Predittivi, Azienda ULSS 12, Venezia
- IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri Milano
- Consorzio Collezione Nazionale dei Composti Chimici e Centro Screening (CNCCS), Roma
- Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione S.r.l., Palermo
- IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
- Fondazione IRCCS “Istituto Nazionale dei Tumori”, Milano
- Istituto Nazionale Tumori IRCCS “Fondazione G. Pascale”, Napoli
- S.D.N. S.p.a., Napoli
- Istituto Ortopedico Rizzoli IRCCS, Bologna.

L'Associazione, in analogia con EATRIS, è strutturata in 5 piattaforme di prodotto (PP) (PMTA, piccole molecole, traccianti per imaging, biomarcatori e vaccini) Gli obiettivi di IATRIS sono: a) fornire servizi per lo sviluppo di progetti di medicina traslazionale ad elevato impatto socio-economico e sanitario; b) attivare progettualità congiunte intorno a temi di forte interesse per l'Italia, nel contesto dell'ottavo Programma Quadro “Horizon 2020”; c) avviare programmi nazionali di formazione per la medicina traslazionale.

Il sistema di sorveglianza PASSI

La Sorveglianza Passi (*Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia*) si caratterizza come una sorveglianza in Sanità Pubblica che raccoglie in continuo informazioni sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali, della popolazione italiana adulta di 18-69 anni, connessi all'insorgenza delle malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la prevenzione delle malattie croniche.

I temi indagati, sono il fumo, l'inattività fisica, l'eccesso ponderale, il consumo di alcol, la dieta povera di frutta e verdura, il rischio cardiovascolare, l'adesione a interventi di prevenzione (oncologica, vaccinazione), l'adozione di misure di sicurezza per prevenzione degli incidenti stradali o in ambienti di vita e di lavoro, e ancora la salute percepita, lo stato di benessere fisico e psicologico e alcuni aspetti inerenti la qualità della vita connessa alla salute.

Nel 2006 il Ministero della Salute affida al Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, dell'Istituto Superiore di Sanità, il compito di progettare e sperimentare un sistema di sorveglianza per il monitoraggio dei progressi verso gli obiettivi dei Piani Sanitari Nazionali e la valutazione del Piano Nazionale della Prevenzione e dei Piani Regionali della Prevenzione, dove le informazioni raccolte devono servire alla programmazione aziendale e regionale e consentire una valutazione e un ri-orientamento delle politiche di sanità pubblica a livello locale.

Per rispondere a questi obiettivi nel 2007, in collaborazione con tutte le Regioni e Province Autonome italiane, viene avviata in forma sperimentale la sorveglianza PASSI che, entrando a regime nel 2008 si caratterizza quindi come strumento interno al Sistema Sanitario in grado di produrre, in maniera continua e tempestiva, informazioni a livello di ASL e Regione.

La raccolta delle informazioni avviene tramite interviste telefoniche, effettuate nel corso di tutto l'anno da operatori delle ASL, a campioni mensili rappresentativi per genere ed età della popolazione di 18-69enni del proprio bacino di utenza (estratti dalla anagrafe sanitaria degli assistiti della ASL). Ogni ASL partecipante effettua circa 25 interviste al mese (per 11 mensilità) per circa complessive 300 interviste l'anno. Il questionario utilizzato è costituito da un nucleo fisso di domande e da eventuali moduli opzionali, per rispondere a specifiche esigenze o a problemi emergenti. Dal 2008 ad oggi, sono state raccolte, ogni anno, circa 35.000 interviste.

I dati raccolti vengono poi riversati via web in un database nazionale, cui hanno accesso i coordinatori aziendali e regionali, secondo un approccio gerarchico ognuno per i dati di propria competenza, <https://www.passidati.it/> Questo portale ospita gli strumenti standardizzati per l'analisi dati, con i quali ciascuna regione o ASL è messa in grado di elaborare i propri dati e i principali risultati già elaborati, oltre ad altri materiali utili alla stesura dei report. Lo stesso portale fornisce anche in automatico alcuni indicatori di monitoraggio, nel continuo, di qualità dei dati e di performance della ASL (tassi di risposta, sostituzione, rifiuto, eleggibilità, le interviste effettuate, etc.). A partire da marzo-aprile di ogni anno ASL e Regioni possono scaricare i propri dati, i propri strumenti di analisi e i risultati già elaborati, relativi all'anno di rilevazione precedente.

Un website dedicato a PASSI sul portale di Epicentro <http://www.epicentro.iss.it/passi/>, aperto a tutti i cittadini, ospita i principali risultati a livello nazionale e regionale, commentati con grafici e tabelle, aggiornati ogni anno con i dati relativi all'anno di rilevazione precedente.

Passi viene quindi disegnato come un sistema di sorveglianza gestito dalle Asl che lo portano avanti in ogni fase, dalla rilevazione all'utilizzo dei risultati, giovandosi del supporto e

dell'assistenza di un coordinamento centrale, che assicura la messa a punto e diffusione di procedure standardizzate di rilevazione (il piano di campionamento, il questionario standardizzato, gli strumenti di monitoraggio della qualità dei dati raccolti e delle *performance* nella rilevazione delle singole aziende) di strumenti di analisi dei dati (per la elaborazione dei dati aziendali e regionali) e provvede alla comunicazione dei risultati (diffusione su sito web dei principali risultati a livello nazionale e regionale).

Adattandosi bene al servizio sanitario regionalizzato Passi è costruito dunque come sistema su tre livelli: un livello aziendale con le attività di rilevazione, memorizzazione dei dati, analisi e comunicazione alle comunità locali, un livello di coordinamento regionale che provvede, tra l'altro, alla comunicazione ai pianificatori regionali e alla definizione delle esigenze/obiettivi territoriali di rilevazione, un livello centrale con compiti di disegno della rilevazione, piani di analisi, formazione e sviluppo.

Il continuo confronto e il feedback con le Regioni operato attraverso le piattaforme web di dati e occasioni di confronto diretto nel corso dell'anno (workshop, site visit), garantiscono recettività delle esigenze locali. Nell'arco di 12 mesi vengono discussi, condivisi e messi a punto con i referenti regionali le modifiche o i moduli aggiuntivi ai questionari rispondenti alle esigenze locali, affinché siano operativi nell'anno successivo di rilevazione.

Tarato sui bisogni locali, utile ai fini della programmazione regionale e aziendale, il sistema si è mostrato flessibile e adattabile a rispondere a esigenze generali o locali, anche in situazioni di emergenza (stagione 2009-2010 per la pandemia di influenza A/H1N1 2009-2010, Terremoto Aquila 2009).

Dal 2012 inoltre il Ministero della Salute, nell'ambito dei lavori di revisione della griglia LEA, ha inserito alcuni Indicatori traccianti descrittivi degli stili di vita come fattori di rischio delle MCNT, a fonte PASSI e ISTAT, per la verifica degli adempimenti in ambito di prevenzione, che il coordinamento centrale di PASSI è stato chiamato a sviluppare e fornire.

Il volo di Pegaso

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

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

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

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

Incidenti in ambienti di civile abitazione - Sistema SINIACA

L'attività primaria del sistema consiste: a) raccolta dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione; b) la valutazione e l'elaborazione dei predetti dati; c) la valutazione dell'efficacia delle misure di prevenzione e di educazione sanitaria; d) la redazione di piani mirati ai rischi più gravi e diffusi per prevenire i fenomeni e rimuovere le cause di nocività; e) la stesura di una relazione annuale sul numero degli infortuni e sulle loro cause.

Sono attribuite al reparto Ambiente e Traumi le competenze relative all'attuazione dell'art. 4 Legge n. 493, 3 dicembre 1999 (Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambiente di Civile Abitazione - SINIACA) e allo svolgimento del compito di National Database Administrator per l'Italia dell'Injury Database europeo (IDB), previsto dalla Risoluzione del Parlamento Europeo del 8 marzo 2011 sulla revisione della Direttiva generale sulla sicurezza dei prodotti e la sorveglianza di mercato [2010/2085 (INI). Par. sorveglianza di mercato, punto 9] e detenuto dalla Commissione Europea ai sensi della Decisione della Commissione Europea n. C (2016) 1158 del 1 marzo 2016.

Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

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

Il Dipartimento di Sicurezza Alimentare, Nutrizione e sanità pubblica Veterinaria (DSANV) svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nel settore della sanità pubblica veterinaria e della sicurezza alimentare. Grazie all'eccellenza scientifica raggiunta, presso il DSANV operano numerosi laboratori e centri di referenza nazionali e internazionali. In particolare, presso il DSANV sono collocati due dei tre Laboratori Europei di Riferimento presenti in Italia:

- European Union Reference Laboratory (EURL) for *Escherichia coli*, including Verotoxigenic *E.coli* (VTEC);
- European Union Reference Laboratory (EURL) for Chemical Elements in Food of Animal Origin (CEFAO).

Questi operano su incarico della DG SANCO della Commissione Europea, in base al Reg. CE 882/2004.

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

- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per le infezioni da *Escherichia coli*
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per il controllo della contaminazione virale dei molluschi bivalvi
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per il latte e i prodotti a base di latte
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA)
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per gli additivi nei mangimi
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per i residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per i metalli pesanti negli alimenti
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per le micotossine
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB)
- Laboratorio Nazionale di Riferimento OGM ai sensi del Regolamento UE 1981/2006

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

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

Il Laboratorio Europeo di Riferimento per gli elementi chimici in alimenti di origine animale (EURL-CEFAO) è responsabile per i residui del gruppo B3c elencati nella Direttiva 96/23/CE.

Dal 2004 l'EURL-CEFAO è accreditato quale laboratorio di prova secondo la norma ISO/IEC 17025; per fronteggiare più tempestivamente le necessità derivanti dall'aggiornamento della legislazione di riferimento (CR 1881/2006) o da problematiche emergenti, dal 2010 ha ampliato il suo accreditamento acquisendo lo "scopo flessibile".

Dal 2010, il laboratorio è inoltre accreditato come PT provider inizialmente in accordo con la ISO Guide 43-1 e successivamente secondo la ISO/IEC 17043. Tale accreditamento costituisce una ulteriore qualifica quale organizzatore di esercizi inter laboratorio, ed un valore aggiunto alle prove valutative fornite al network in quanto organizzate secondo uno schema accreditato. Nell'articolo 32 del Regolamento (CE) 882/2004 sono definiti i principali compiti degli EURL, che consistono principalmente nel:

- fornire ai laboratori nazionali di riferimento dell'Unione Europea (EU LNR) linee guida e supporto tecnico sui metodi analitici;
- organizzare prove valutative inter laboratorio (Proficiency Test, PT);
- fornire supporto tecnico scientifico alla CE;
- condurre training per personale degli LNR e/o esperti dei Paesi Terzi.

Per quanto attiene lo sviluppo di metodi analitici di supporto all'attività degli EU LNR, per adempiere al meglio a tale compito nel laboratorio sono presenti tutte le principali tecniche analitiche del settore che permettono di affrontare le problematiche proposte. In conformità a quanto richiesto dal suo ruolo i metodi sviluppati vengono poi pubblicati, in forma di linee guida, nell'area libera del sito dell'EURL-CEFAO per renderli fruibili agli utenti.

L'EURL-CEFAO, nell'organizzare prove valutative inter laboratorio, persegue l'intento di fornire al proprio network esercizi più attinenti alle analisi svolte dai LNR rispetto a quelli commercialmente disponibili. Per svolgere al meglio tale attività l'EURL-CEFAO ha acquisito una notevole specializzazione nella preparazione di materiali in diverse forme fisiche (liquidi, liofilizzati o congelati) avendo cura di proporre livelli di concentrazione degli analiti scelti in base a specifiche esigenze, a problematiche emergenti e/o agli esiti dei precedenti esercizi.

Nell'ambito dell'attività di supporto agli LNR, L'EURL-CEFAO prevede la possibilità che gli EU LNR organizzino PTs per i laboratori ufficiali di loro pertinenza. A tal proposito i campioni prodotti dall'EURL sono stati utilizzati dagli EU LNR italiano, francese e tedesco per organizzare prove valutative a beneficio dei propri laboratori ufficiali nazionali.

L'EURL-CEFAO annualmente organizza training presso la propria struttura per permettere ai rappresentanti degli LNR e/o ad esperti dei Paesi Terzi di affrontare problematiche analitiche di loro interesse.

L'EURL-CEFAO fornisce inoltre assistenza scientifica e tecnica alla Commissione Europea per pareri istituzionali su revisioni di limiti di legge per le combinazioni elementi/matrici di sua competenza e nel caso di revisioni delle legislazioni del settore. Compito dell'EURL-CEFAO è inoltre la valutazione del Piano Nazionale di Monitoraggio dei Residui (Gruppo B3c) annualmente presentato da ogni stato membro.

Laboratorio Europeo e LNR per Escherichia coli

Le infezioni da *E.coli*-VTEC costituiscono un grave problema di sanità pubblica e sono incluse dalla UE nella lista ad elevata priorità delle zoonosi da sorvegliare e controllare (Direttiva 2003/99 EC). Nel 2006, il Dipartimento è stato designato dal Ministero della Salute Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per questi patogeni e dalla Commissione Europea Laboratorio Europeo di Riferimento (EURL) per *E.coli*. Le attività includono la tipizzazione feno-genotipica degli stipiti a fini diagnostici ed epidemiologici, la messa a punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la ricerca negli alimenti, l'organizzazione di prove inter-laboratorio e la somministrazione di formazione specializzata a

livello comunitario e nazionale. Le attività di sorveglianza includono la partecipazione al sistema nazionale di sorveglianza della sindrome emolitico-uremica (SEU), e la partecipazione a quello europeo, gestito dall'ECDC, come laboratorio di riferimento italiano per le infezioni da VTEC. I risultati della sorveglianza sono disponibili per la consultazione attraverso il portale WEB dell'ISS. In ambito veterinario vengono condotti studi sulla prevalenza dei VTEC nelle popolazioni animali e nei prodotti di origine animale, insieme alla tipizzazione molecolare dei ceppi isolati. Tali studi forniscono le informazioni di base per tracciare le principali vie di trasmissione dell'infezione lungo la filiera di produzione degli alimenti.

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

Il laboratorio Europeo e Nazionale di riferimento per *E.coli* inoltre svolge attività di coordinamento della rete dei Laboratori Nazionali di Riferimento per *E.coli* negli stati membri UE e degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali a livello nazionale relativamente alle attività di ricerca, caratterizzazione e controllo dei ceppi patogeni di *E.coli*.

LNR per il controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi

Designato nel 2002 in applicazione del Reg. CE 882/2004, il Laboratorio Nazionale di Riferimento per il controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi svolge le seguenti attività:

- Coordinamento dei laboratori che effettuano i controlli virologici dei molluschi bivalvi;
- Assistenza alle Autorità Competenti dello Stato Membro nell'organizzazione della sorveglianza e del controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi;
- Assistenza tecnico-scientifica alle Autorità Competenti dello Stato Membro sulle problematiche inerenti alla presenza di contaminanti virali nei molluschi;
- Organizzazione di saggi comparativi per i laboratori di controllo ufficiale relativamente ai parametri virologici nei molluschi;
- Fornitura di materiali di riferimento per i saggi analitici per la determinazione dei virus nelle diverse matrici alimentari;
- Sviluppo, ottimizzazione ed armonizzazione di metodiche analitiche per la determinazione di patogeni virali nelle matrici alimentari;
- Formazione del personale del SSN relativamente alle metodiche per la determinazione e caratterizzazione dei virus a trasmissione alimentare;
- Assistenza ai laboratori di controllo sugli aspetti tecnici e metodologici delle analisi virologiche nei molluschi;
- Disseminazione delle informazioni provenienti dal corrispondente EURL (CEFAS - Centre for Environment, Fisheries and Aquaculture Science – UK).

LNR per il latte e i prodotti a base di latte

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per il latte e i prodotti a base di latte, istituito dal 1997 con il DPR n. 54, e riconfermato con il Reg. CE 882/2004, opera secondo i compiti identificati nell'art 33 dello stesso regolamento.

Collabora con il Laboratorio Comunitario di Riferimento per il latte e i prodotti a base di latte (EURL-MMP) e fornisce supporto tecnico scientifico alle strutture periferiche del SSN.

Collabora con il LNR per i residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale relativamente allo screening delle molecole del gruppo B1 (Dir. 96/23/CE).

LNR sugli Idrocarburi Policiclici Aromatici

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento opera per il coordinamento dei laboratori ufficiali relativamente al controllo del contenuto di Idrocarburi Policiclici Aromatici negli alimenti, in

base al dettato del Regolamento della Commissione Europea n. 1881/06/CE che fissa livelli massimi di benzo(a)pirene (BaP) in alcuni alimenti, del Regolamento della Commissione Europea n. 333/07/CE che stabilisce i criteri per il campionamento e le analisi di BaP negli alimenti e della Raccomandazione della Commissione Europea n. 108/05/CE che richiede ulteriori dati sui livelli di IPA in alcuni alimenti.

A questo scopo il LNR:

- collabora con il proprio EURL di riferimento, in particolare partecipando alle prove valutative organizzate dell'EURL, agli incontri promossi dall'EURL e trasmettendo le informazioni ricevute all'autorità competente e ai laboratori per il controllo ufficiale degli alimenti;
- assiste i laboratori per il controllo ufficiale degli alimenti con lo sviluppo e la validazione di metodi analitici per la determinazione degli IPA in matrici alimentari;
- organizza, se necessario, prove valutative tra i laboratori per il controllo ufficiale degli alimenti;
- contribuisce ad armonizzare il controllo ufficiale anche mediante la creazione di un database dei metodi analitici usufruibile dai laboratori ufficiali per il controllo degli alimenti;
- contribuisce a coordinare e promuovere campagne di monitoraggio per la determinazione degli IPA negli alimenti.

LNR per gli additivi nei mangimi

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento svolge una duplice attività in ottemperanza a due differenti regolamenti comunitari.

Il LNR per gli additivi nei mangimi è stato istituito dal Ministero della Salute nel 2009 con i compiti identificati nell'art.33 del Regolamento CE 882/2004.

In tale ambito il LNR svolge attività di coordinamento tecnico-scientifico, formazione e aggiornamento del personale dei laboratori ufficiali di controllo nazionali (IIZZSS), di supporto (consulenza/pareri/gruppi di lavoro) al Ministero della Salute relativamente alle questioni inerenti gli additivi nei mangimi. Mantiene contatti diretti con l'EURL-FA (IRMM - Geel, Belgio) partecipando ad incontri organizzati dall'EURL-FA (Official Control).

In accordo al Regolamento CE 1831/2003 e al Regolamento CE 378/2005 (che lo designa), il LNR è parte del "Consortium" dei LNRs con funzione di supporto all'EURL-FA (Authorisation) (IRMM - Geel, Belgio) nella valutazione dei metodi analitici proposti dalle Ditte nei relativi "Feed Additive Dossier" per la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione di un additivo per mangimi. In quest'ambito l'LNR partecipa ad incontri organizzati dall'EURL-FA a cui partecipano tutti gli LNR.

LNR per i residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento svolge le attività previste dalla normativa comunitaria sui residui di tutte le sostanze farmacologicamente attive utilizzate legalmente e illegalmente negli allevamenti di animali da reddito. In particolare si occupa delle sostanze ad effetto anabolizzante e sostanze non autorizzate (Cat. A), le sostanze antibatteriche (Cat. B1), altri prodotti medicinali veterinari (Cat. B2) e altre sostanze; per quanto riguarda agenti contaminanti per l'ambiente quali elementi chimici e micotossine (Cat. B3b e B3d) come elencate nell'allegato 1 del D.Lvo 4.8.99 n. 336 (G.U. n. 230 del 30.9.99, recepimento della direttiva 96/23/EC del 29.4.96) le attività sono garantite dai rispettivi LNR. Le attività includono: sviluppo e validazione di metodi di screening, post-screening e conferma per l'analisi di farmaci ad attività antibatterica, di altri farmaci in alimenti di origine animale; assistenza al Ministero della Salute nella stesura annuale dei Piani Nazionali Residui di cui all'art. 13 del

citato D.Lvo n. 336; coordinamento delle attività tecnico-scientifiche dei laboratori del SSN; formazione del personale di laboratori ufficiali.

Collabora con i diversi Laboratori Europei di Riferimento anche attraverso la partecipazione a riunioni periodiche e gruppi di lavoro.

- Partecipazione ai Proficiency Test (PT) organizzati dai rispettivi EURL.
- Organizzazione di una prova valutativa per la ricerca di sostanze inibenti nel latte.
- Organizzazione di incontri tecnico-operativi con i laboratori ufficiali.
- Pareri/consulenze ai laboratori ufficiali del controllo e alle autorità di controllo.
- Trasmissione delle informative ricevute dall'EURL di competenza sia al Ministero della Salute che ai Laboratori Ufficiali.
- Partecipazione al Meeting Expert Committee "Residues of veterinary medicinal products in food of animal origin", Commissione Europea, Bruxelles.
- Partecipazione ai lavori del Gruppo di lavoro "Residui" tra Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Regioni e un rappresentante degli IZZSS.

LNR per i metalli pesanti negli alimenti

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per i metalli pesanti negli alimenti è stato istituito nel 2010 con i compiti identificati nell'art. 33 del Regolamento CE 882/2004 che prevede, per ogni Stato Membro, la nomina di LNR a supporto delle attività dei laboratori comunitari di riferimento indicati nel Regolamento CE 776/2006. I metalli pesanti sono disciplinati a livello comunitario dal Regolamento CE 1881/2006 e ss.mm. In tali normative sono definiti i limiti massimi consentiti nei prodotti alimentari di diversi contaminanti tra cui i metalli pesanti arsenico inorganico (limitatamente alla matrice riso), cadmio, mercurio, piombo e stagno inorganico. La normativa comunitaria prevede inoltre, nel Regolamento CE 333/2007 e ss.mm., le modalità con cui effettuare il campionamento dei prodotti alimentari da sottoporre al controllo e i requisiti dei metodi analitici utilizzati in tale attività. In aggiunta, la Commissione Europea ha richiesto agli Stati Membri di attuare programmi di monitoraggio del contenuto di arsenico inorganico (Raccomandazione (UE) 1381/2015) e di nichel (Raccomandazione (UE) 1111/2016) negli alimenti per aumentare la base dati sulla quale valutare l'esposizione della popolazione.

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

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

LNR per le micotossine

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Micotossine, come da regolamento CE/882/2004, svolge la propria attività, dal 2007, con la finalità di i) formare ed informare i laboratori ufficiali (LU) che operano sul territorio nazionale relativamente alle attività di controllo ufficiale effettuate sugli alimenti e sui mangimi per il controllo delle micotossine, ii) organizzare studi interlaboratorio, iii) supportare il Ministero della Salute nello sviluppo di attività legate alla valutazione del rischio da micotossine derivante dal consumo di alimenti e mangimi.

LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali

La scrapie, EST propria dei piccoli ruminanti e ampiamente diffusa in Italia, si è aggiunta alla BSE tra le malattie ritenute di interesse prioritario per l'UE (Reg. CE/999/2001). Accanto ai

test rapidi, la sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Reg. CE/36/2005) prevede la conduzione di approfondimenti analitici mirati alla caratterizzazione dei ceppi di prione e allo studio del gene della proteina prionica di tutti i casi di EST confermati. La sorveglianza della BSE nella popolazione ovi-caprina europea ha portato all'identificazione in Francia e Regno Unito di due casi di BSE in due capre. Inoltre a fronte della scoperta di diversi ceppi di BSE bovina dal 2014 la sorveglianza prevede anche la tipizzazione dei ceppi da tutti i casi di EST bovina. La normativa ha introdotto ulteriori elementi di forte novità individuando nella selezione dei caratteri di resistenza genetica alle malattie da prioni l'asse portante delle strategie di profilassi e controllo di tali patologie negli ovini. La realizzazione dei piani di selezione genetica nei Paesi europei (Reg. CE/999/2001) rappresenta una strategia innovativa e di enormi proporzioni nella gestione di una malattia trasmissibile. Tuttavia proprio in quanto ambiziosa e innovativa, tale strategia pone la necessità di accompagnare la sorveglianza ad un attento governo sanitario e ad una qualificata attività di ricerca. In quest'ambito il Decreto 25/12/2015 pubblicato in G.U. n. 21 del 27/01/2016, definisce le "Misure di prevenzione su base genetica per l'eradicazione della scrapie ovina classica, finalizzate all'incremento dell'allele di resistenza della proteina prionica (ARR) nell'intero patrimonio ovino nazionale" e attribuisce al Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) specifiche competenze di governo sanitario.

Nel corso del 2106 il LNR ha svolto attività di sorveglianza e supporto alla profilassi conducendo 746 analisi del gene della proteina prionica nei piccoli ruminanti e indagini di caratterizzazione molecolare su 146 casi di malattia. L'NRL ha inoltre espresso pareri per il Ministero della Salute, partecipato alle attività dello Strain typing expert group sorto in seno al Laboratorio di riferimento europeo (EU-RL STEG) per le malattie da prioni degli animali su mandato della Commissione Europea per l'approfondimento di casi atipici, svolto attività di ricerca.

CNR per il Botulismo

Il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) svolge principalmente attività di:

- consulenza e supporto al SSN 24 ore al giorno -- tutti i giorni dell'anno -- per la gestione dei casi e dei focolai di botulismo umano ed animale che si verificano sul territorio nazionale;
- diagnosi di laboratorio dei sospetti clinici;
- raccolta ed elaborazioni di informazioni e dati demografici, clinici, microbiologici, e biomolecolari sui casi umani ed animali nonché sui ceppi microbici isolati durante le attività di sorveglianza ad essi associati;
- sviluppo, validazione e diffusione di metodiche analitiche rapide ed alternative all'uso degli animali da laboratorio;
- formazione per il personale del SSN coinvolto nella gestione dei casi e dei focolai di botulismo e del personale afferente agli IZZSS coinvolto nelle indagini di laboratorio;
- ricerca tesa all'identificazione dei nuovi fattori di rischio per la malattia umana ed animale e alle strategie per mitigare il rischio botulismo.

Attività di sorveglianza dei casi e dei focolai di botulismo umano

Partner nazionali ed internazionali

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

- Università degli Studi di Teramo - Facoltà di Bioscienze e tecnologie agro-alimentari e ambientali.
- Università degli Studi di Padova - Dipartimento di scienze biomediche.
- Policlinico Militare di Roma - Dipartimento Scientifico.
- Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS: Centro antiveneni di Pavia e centro nazionale di informazione tossicologica.

- Integrated Toxicology Division of Medical Institute of Infectious Diseases - United States Army (USAMRIID). USA.
- Centers for Disease Control and Prevention ñ Enteric Diseases Laboratory Branch - National Botulism Laboratory. USA.
- Health Canada – Botulism reference Service for Canada. Canada
- Food and Drug Administration. USA - Center for Food Safety and Applied Nutrition. USA
- University of Helsinki. Faculty of Veterinary medicine. Helsinki. Finlandia.
- Robert Koch- Institut. Unit of bacterial toxins. Germania.
- Institut Pasteur. Laboratory for anaerobic microorganisms and for botulism. Francia.
- French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety ANSES. Francia.
- National Veterinary Institute. SVA. Svezia.
- Friedrich Loeffler Institut. Germania.
- Central Veterinary Institute of Wageningen. Olanda.
- Institute of Public Health M. Batut. Serbia.
- Sciensano. Belgio.
- Centro Calidad Avicola de la Comunidad Valenciana – Cecav. Spagna.

Progetti di ricerca

- Sviluppo e validazione di approcci analitici in vitro per la determinazione delle tossine botuliniche a scopi diagnostici. Ente finanziatore: Ministero della Salute.
- Animal botulism: innovative tools for diagnosis, prevention, control and epidemiological investigation. Anihwa-ERA-Net.
- EuroBioTox – European program for the establishment of validated procedures for the detection and identification of biological toxin. Network partner.

LNR OGM ai sensi del Regolamento UE 1981/2006

Il reparto OGM e Xenobiotici di origine Fungina, già nominato Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) dal regolamento UE/1981/2006, è stato confermato LNR anche nel nuovo regolamento 120/2014. I laboratori nazionali di riferimento OGM ai sensi della specifica normativa, costituiscono lo European Network GMO Laboratories (ENGL) che ha lo scopo di assistere il l'EURL OGM nella verifica e nella validazione dei metodi di rilevazione OGM, e svolgono funzione di supporto tecnico scientifico per l'ottimizzazione e per l'armonizzazione a livello comunitario delle analisi OGM. Le attività di supporto tecnico vengono realizzate principalmente mediante l'elaborazione di linee guida realizzate da gruppi di lavoro ad hoc e la partecipazione a studi di validazione inter laboratorio.

L'ENGL organizza training, gruppi di lavoro e riunioni plenarie annuali in cui aggiorna il network sulle attività svolte e sulle problematiche tecnico scientifiche emergenti e sulle richieste della Commissione.

Malattie rare

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

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

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

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

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

Le attività previste includono:

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

Museo ISS

Il progetto speciale del Museo ISS nasce nel 2017. Un Museo già esisteva nei primi anni di attività dell'Istituto, ma poi per diverse ragioni era stato dismesso, pur rimanendo costante in alcuni gruppi interni la sensibilità di conservare e valorizzare il patrimonio storico scientifico dell'ISS.

Su impulso del Presidente Prof. Walter Ricciardi, in pochissimo tempo, si è attivata una task force interna avente come obiettivo l'apertura del Museo ISS il 21 aprile 2017, data in cui sarebbe venuto in ISS il Presidente della Repubblica Sergio Mattarella, e coincidente con l'inaugurazione dell'Istituto nel 1934.

La progettazione del Museo non è stata semplice, sia da un punto di vista tecnico che amministrativo e gestionale ed ha coinvolto competenze e strutture diverse (Servizio Conoscenza e Comunicazione Scientifica, Uffici tecnici e Amministrativi, Ufficio Stampa, Presidenza, Dipartimenti, Centri e Servizi per le specifiche competenze).

Si è lavorato in sinergia e su binari paralleli per il restauro e messa in sicurezza dei locali del giardino d'inverno (all'ultimo piano della Palazzina centrale dell'ISS) che presentavano notevoli problematiche da risolvere in tempi brevi, sia per la messa in sicurezza e progettazione degli spazi espositivi e che per la selezione del materiale da esporre secondo un filo logico che ben potesse rappresentare la storia dell'ISS dalla sua fondazione ad oggi e allo stesso tempo interessare il visitatore.

Senza entrare nei dettagli organizzativi e gestionali di una attività che è stata svolta in tempi brevissimi con grande concentrazione di sforzi ed energie da parte di tutto il personale coinvolto, descriviamo brevemente i risultati raggiunti:

- La sede del Museo è stata resa idonea all'allestimento del Museo.
- Gli spazi sono stati organizzati per grandi aree tematiche che identificano le principali attività dell'ISS negli anni in modo tale da rendere facile il racconto al visitatore (a partire dal un benvenuto da parte dei Premi Nobel (avatar) che hanno lavorato all'ISS, alla storia della costruzione dell'edificio e suo sviluppo negli anni, alla storia della malaria attraverso immagini, video e reperti dell'epoca, alla storia della fabbrica della penicillina, alla storia dei laboratori di fisica e di microanalisi elementare organica con esposizione di strumenti originali e video, al microscopio elettronico ricostruito in ISS, simbolo della tenacia dei suoi ricercatori. Uno spazio espositivo è dedicato ai libri rari della biblioteca attraverso una proiezione virtuale delle pagine e l'esposizione di testi originali e in particolare l'esposizione delle tavole di Canova. Grande spazio è stato dato all'interattività attraverso giochi di vario tipo e video quiz.
- Sono stati valorizzati al massimo gli strumenti scientifici custoditi nei magazzini ISS e le fotografie storiche dell'archivio fotografico ISS.
- È stata garantita una forte interattività e grande originalità nell'esposizione degli strumenti per garantire al visitatore una esperienza unica e multisensoriale.
- È stato realizzato un video promozionale e altro materiale divulgativo
- Il Museo è stato inaugurato, come previsto il 21 aprile 2017, in occasione dei festeggiamenti degli 83 anni dell'ISS, alla presenza, del Presidente della Repubblica e dei Ministri della Salute e dei Beni culturali, in una cerimonia avente con forte impatto mediatico.
- Presso il Museo, in occasione della sua inaugurazione, sono anche stati esposti poster prodotti dai ricercatori ISS per ricordare gli 83 anni di attività dell'ente.

- Il Museo ha da subito destato fortissimo interesse all'interno e soprattutto all'esterno dell'ISS proponendosi come un importante strumento di divulgazione e promozione dell'ente nei suoi attuali ruoli, e non solo come conoscenza del suo passato.
- Lo spazio seminariale presente nel Museo è stato da subito sfruttato anche per l'organizzazione di incontri o eventi di particolare rilevanza mediatica (as esempio, nel Dicembre 2017 è al Museo che si è dato avvio al ciclo di seminari "Scienza senza frontiere" destinati ai Migranti dei centri di accoglienza, e presso il Museo viene anche successivamente inaugurato il Portale ISSalute e la mostra vaccini, alla presenza di importanti personalità del mondo scientifico e dello spettacolo (Piero Angela).
- È stato nominato un gruppo museale al quale afferiscono persone di vari dipartimenti centri servizi, che con competenze diverse consentono il funzionamento del Museo anche fuori orario.
- Sono state redatte le linee guida per il funzionamento del museo, in collaborazione con gli uffici amministrativi.
- Le richieste di visita del Museo da parte di singoli visitatori, scuole e università sono in continuo aumento. Ospiti importanti visitano il Museo con grande interesse anche in occasione di grandi eventi (es. Conferenza internazionale IANPHI).
- Si è organizzato un gruppo di Guide, a partire da un nucleo di colleghi afferenti al settore attività editoriali e alla Biblioteca, si sono poi spontaneamente aggregati altri colleghi appartenenti ad altre strutture che con il necessario supporto tecnico e formazione hanno consentito l'avvio regolare di visite guidate, anche in lingua inglese, ed anche al di fuori dei normali orari di apertura. Nel Mese di dicembre 2017 vi è stata la prima apertura del Museo di sabato in occasione di un ciclo di seminari organizzati dal Comune di Roma.
- È stato aperto un sito dedicato al Museo e successivamente anche un canale Facebook.
- Il Museo si è dotato di una propria segreteria avente sede presso il Settore Attività editoriali del Centro Conoscenza e comunicazione scientifica che ha rappresentato sin dall'inizio l'elemento aggregante di tutte le attività museali e al quale sarà successivamente attribuita la responsabilità del Museo nell'ambito del Nuovo regolamento di Organizzazione e funzionamento (2018), come competenza del nuovo Servizio di Comunicazione Scientifica.

Notte dei Ricercatori

Il Progetto speciale Notte dei Ricercatori è una attività di comunicazione scientifica legata a un'iniziativa promossa dalla Commissione Europea fin dal 2005 che coinvolge ogni anno migliaia di ricercatori e istituzioni di ricerca in tutti i Paesi europei.

L'obiettivo dell'iniziativa è di creare occasioni di incontro tra ricercatori e cittadini per diffondere la cultura scientifica e la conoscenza delle professioni della ricerca in un contesto informale e stimolante. Gli eventi comprendono visite guidate nei laboratori, mostre con attività interattive, conferenze e seminari divulgativi, spettacoli e concerti.

L'ISS ha aderito all'iniziativa europea nel 2016 e nel 2017. Nel 2017 ha posto le basi per una diversa partnership che si è sviluppata nel 2018 ISS con partecipazione al Progetto europeo n. MSCA-NIGHT-2018/2019-European Researchers' Night. Il progetto "BE a citizEn Scientist" (BEES) (coordinato dall'Associazione FrascatiScienza) ha preso spunto dalla cooperazione e dall'interazione costruttiva delle api, dove il contributo fornito da ogni componente è importante per il benessere della collettività, per sottolineare le incredibili possibilità che la scienza può concretizzare attraverso la collaborazione tra ricercatori e cittadini, fautori di scoperte scientifiche di cui tutti possono godere e sentirsi reali protagonisti, in un processo di condivisione di un bene comune qual è la ricerca.

Obiettivo del Progetto Speciale Notte dei Ricercatori – ISS è quello di favorire la partecipazione all'attuale e ai futuri progetti europei legati all'iniziativa Notte dei Ricercatori. In particolare il progetto promuove la conoscenza di tematiche legate alla ricerca sanitaria con l'obiettivo di creare anche una rete diretta di interazione, non solo con gli altri Enti Pubblici di Ricerca italiani, ma soprattutto con le strutture del Servizio Sanitario Nazionale che già aderiscono all'iniziativa Notte dei Ricercatori. Inoltre i contatti già attivi con l'Associazione FrascatiScienza in relazione all'iniziativa LazioPulse (<http://www.laziopulse.it/manifesto/>) che incentiva la cooperazione con enti di ricerca, piccole e medie imprese e realtà territoriali del Lazio con lo scopo di promuovere e condividere dati scientifici, conoscenza e iniziative potrebbero favorire in modo complementare una maggiore sinergia tra ISS e realtà territoriali del Lazio.

Il Progetto si avvale del lavoro del gruppo di coordinamento pluridisciplinare che ha competenze in ambito di ricerca, di comunicazione e di sicurezza e che comprende al suo interno anche i necessari contatti con altri trasversali Progetti speciali dell'ISS (Museo, Portale ISSalute e Alternanza Scuola Lavoro). Il progetto dunque ha anche valore di aggregazione e valorizzazione delle competenze interne all'ISS, in un impegno sinergico verso la disseminazione delle attività all'esterno.

OKKIO alla salute

OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza nazionale sullo stato ponderale e sugli stili di vita dei bambini tra 6 e 10 anni, promosso nel 2007 dal Ministero della Salute/CCM in collaborazione con il MIUR e coordinato dall'ISS in collaborazione con tutte le Regioni. Rappresenta, nel nostro Paese, il primo monitoraggio condotto sulla popolazione in età evolutiva, con metodologia e strumenti standardizzati su tutto il territorio nazionale e in accordo con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). È stato inserito tra i sistemi di sorveglianza di rilevanza nazionale del DPCM "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie" del 3 marzo 2017 (GU 109 del 12/5/2017).

La raccolta delle informazioni avviene nelle scuole campionate grazie al coinvolgimento di operatori del SSN appositamente formati e la collaborazione degli insegnanti; le misurazioni antropometriche avvengono in tutte le Regioni con gli stessi modelli di bilance e stadiometri al fine di rendere uniformi le stime e permettere confronti tra regioni e, in alcuni casi, tra ASL.

Ad oggi sono state condotte cinque raccolte dati (2008/9, 2010, 2012, 2014, 2016) che hanno visto la partecipazione di tutte le Regioni e Province Autonome; ciascuna rilevazione ha raggiunto un campione di circa 45.000 bambini appartenenti a circa 2.600 classi III delle scuole primarie e 45.000 genitori, con tassi di rifiuto molto bassi (circa il 3%).

Nel 2016, ultimi dati disponibili, il campione comprendeva 48.946 bambini e 48.464 genitori (solo il 3,8 % dei genitori ha rifiutato l'adesione dei figli) provenienti da tutte le Regioni italiane. Questi dati confermano livelli preoccupanti di eccesso ponderale, con percentuali più alte nel sud e nel centro. Nel corso degli anni il fenomeno è lievemente diminuito (da 35,2% nel 2008/9 al 30,6% nel 2016), in particolare per quanto riguarda l'obesità; si è passati infatti, dal 12,0% di bambini obesi nel 2008/9 al 9,3% del 2016. Molto frequenti sono risultate anche le abitudini alimentari scorrette e gli stili di vita sedentari, con leggeri miglioramenti nel tempo. L'8% dei bambini non consuma la prima colazione, il 33% non fa una colazione qualitativamente bilanciata e il 53% consuma una merenda di metà mattina abbondante. Inoltre, il 20% dei genitori dichiara che i propri figli non consumano quotidianamente frutta e verdura e che il 36% dei bambini assume quotidianamente bevande zuccherate e/o gassate.

Relativamente all'attività fisica e alla sedentarietà: il 18% dei bambini non ha svolto attività fisica il giorno precedente l'indagine, il 44% ha la TV nella propria camera, il 41% guarda la TV e/o gioca con i videogiochi/tablet/cellulare più di 2 ore al giorno e solo 1 bambino su 4 si reca a scuola a piedi o in bicicletta. Inoltre, come nel passato, emerge che, tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, il 37% ritiene che il proprio figlio sia sotto-normopeso e solo il 30% pensa che la quantità di cibo da lui assunta sia eccessiva. Inoltre, solo il 38% delle madri di bambini fisicamente poco attivi ritiene che il proprio figlio svolga poca attività motoria.

Grazie alla partecipazione del comparto scuola, sono stati raccolti dati anche in 2.374 plessi di scuole primarie italiane: il 72% delle scuole possiede una mensa; il 51% prevede la distribuzione per la merenda di metà mattina di alimenti salutari (frutta, yogurt, ecc.); il 62% delle scuole prevede lo svolgimento di attività motoria extracurricolare, quasi 1 scuola su 2 ha coinvolto i genitori in iniziative favorevoli a una sana alimentazione e 1 scuola su 3 in iniziative sull'attività motoria.

Nel 2016 sono stati prodotti altri importanti indicatori di salute che hanno riguardato le informazioni sui primi mesi di vita del bambino e sul parto e sui comportamenti salutari più frequenti nelle famiglie.

Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia

Le conseguenze della carenza nutrizionale di iodio costituiscono ancora oggi un grave problema sanitario e sociale che interessa non solo i Paesi in via di sviluppo ma anche i Paesi occidentali. La strategia raccomandata dal WHO a livello mondiale per l'eradicazione dei disturbi da carenza iodica è quella di utilizzare come veicolo il sale alimentare arricchendolo delle opportune quantità di iodio. Tale scelta è giustificata dal fatto che il sale è un alimento consumato da quasi tutta la popolazione e il suo consumo è stabile. Inoltre, risulta un prodotto alimentare sul quale è possibile attuare efficacemente programmi di sorveglianza nei diversi punti critici del sistema di produzione e distribuzione.

L'emanazione nel marzo del 2005 della legge n. 55 "*Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica*" mette a disposizione a livello nazionale un importante strumento legislativo volto ridurre la frequenza dei disordini derivanti dalla carenza di iodio. La normativa prevede infatti, una serie di misure volte a promuovere il consumo di sale arricchito di iodio su tutto il territorio nazionale, quali la presenza obbligatoria di sale iodato nei punti vendita, la fornitura del sale comune soltanto su specifica richiesta dei consumatori, l'uso di sale arricchito di iodio nella ristorazione collettiva e la possibilità di utilizzarlo nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari.

A supporto dello strumento legislativo è stato attivato un idoneo piano di monitoraggio su scala nazionale. Infatti, in virtù dell'Intesa Stato-Regioni del 26 febbraio 2009 (G.U. n. 75 del 31-3-2009), è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia-OSNAMI che ha il compito di coordinare attività finalizzate alla verifica periodica dell'efficienza e dell'efficacia della iodoprofilassi al monitoraggio di eventuali effetti avversi conseguenti all'uso generalizzato di sale arricchito di iodio nella popolazione. In accordo con le linee guida del WHO, l'efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di raggiungere la popolazione e quindi di migliorarne l'apporto iodico, viene valutata attraverso l'analisi dei dati di consumo annuale di sale iodato, del contenuto di iodio nelle confezioni immesse sul mercato ed, infine, attraverso la determinazione della ioduria in campioni rappresentativi di bambini in età scolare e di donne in gravidanza. Diversamente, l'efficacia della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di produrre un effetto positivo sulla popolazione in termini di riduzione delle patologie connesse alla carenza nutrizionale di iodio, viene valutata attraverso l'analisi dei dati del TSH neonatale, che rappresenta un indicatore biologico molto sensibile alla carenza nutrizionale di iodio e che, grazie allo screening neonatale di massa per l'ipotiroidismo congenito, viene determinato in tutti i neonati italiani. L'efficacia della iodoprofilassi è anche valutata verificando l'attesa riduzione della prevalenza del gozzo in età scolare, e dell'incidenza di ipotiroidismo congenito grazie al contributo che viene fornito dal Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti, anch'esso coordinato dall'ISS. Infine viene valutata anche l'occorrenza di eventuali effetti indesiderati della iodoprofilassi. È prevista inoltre, un'attività di sostegno alla campagna di informazione sull'uso di sale arricchito di iodio presso la popolazione, ed un'attività di formazione degli operatori del SSN nell'ambito della prevenzione dei disordini da carenza iodica.

L'OSNAMI oltre a svolgere una attenta attività di monitoraggio su scala nazionale rappresenta anche uno strumento di ricerca epidemiologica che può contribuire ad aumentare le conoscenze su: 1) aspetti ancora poco conosciuti relativi all'intake di iodio a livello di popolazione nel nostro Paese, considerando che il fabbisogno giornaliero di iodio stimato dal WHO risulta variabile in funzione dell'età (adulto: 150 microg/die; bambino: 90-120 microg/die) e della condizione fisiologica (gravidanza: 250 microg/die); 2) aspetti controversi

riguardanti l'utilizzo di alcuni marcatori biologici nel monitoraggio della iodoprofilassi, quale ad esempio l'utilizzo della ioduria spot in gravidanza; 3) evidenze contrastanti relative alla possibile associazione tra iodoprofilassi ed incremento dell'autoimmunità tiroide-specifica, associazione che oggi viene riportata in alcuni Paesi (peres. Cina e Brasile), ma non in altri (per es. Svizzera, Marocco, USA).

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

Relativamente alla diffusione della informazione in tema di iodoprofilassi presso la popolazione, l'ISS, attraverso l'OSNAMI ha siglato per il triennio 2016-2019 un protocollo di intesa con il MIUR, AIT, AME, SIE, SIEDP e CAPE (Comitato Associazioni Pazienti Endocrini) per la realizzazione del progetto “Iodoprofilassi nelle scuole” destinato alla scuola Primaria e Secondaria di primo e Secondo grado.

L'OSNAMI contribuisce anche alla Statistica Ufficiale del Paese, quale lavoro statistico che è parte del Programma Statistico Nazionale in corso e del nuovo Programma Statistico Nazionale 2017-2019.

Portale della conoscenza: ISSalute

Obiettivo: creazione di un Portale della salute per il cittadino (ISSalute).

ISSalute è un progetto dell'Istituto Superiore di Sanità finalizzato alla comunicazione al cittadino, con lo scopo di fornire informazioni aggiornate, indipendenti e, soprattutto, certificate da un'Istituzione pubblica, nell'ambito della salute. Nella convinzione del ruolo insostituibile che la conoscenza scientifica svolge, l'ISS, quale organo tecnico-scientifico del Ministero della Salute e con la finalità di contribuire alla efficienza del Servizio Sanitario Nazionale, ha ideato uno specifico Portale (ISSalute; www.issalute.it) che mira ad offrire a tutti i cittadini, con un linguaggio semplice e comprensibile, la possibilità di informarsi sulle malattie, sui disturbi che provocano, sulle cause che le determinano e sulle cure disponibili. Il Portale conterrà quindi, a regime, un abecedario di tutte le patologie umane, descritte, ove possibile, anche mediante strumenti multimediali. Il Portale fornirà i link a tutti i più importanti siti di interesse sanitario. Sarà inoltre un importante mezzo di comunicazione al cittadino per tutte le realtà e competenze dell'ISS.

Accanto alle tematiche di salute, altra importante sezione del portale è quella 'Falsi miti e bufale' dedicata alla confutazione, sulla base delle evidenze scientifiche, di false notizie in tema di salute e di stili di vita che girano in gran numero e sono diffuse ampiamente, soprattutto via internet. Finora sono state pubblicate 150 informazioni ingannevoli corredandole con le spiegazioni scientifiche che ne evidenziano l'infondatezza. Infine, si sta costruendo una sezione 'Servizi al cittadino' che mira ad offrire agli utenti i link relativi a centri e strutture che erogano specifici servizi di ampia utilità su tutto il territorio nazionale facilitando quindi la ricerca e permettendo di orientarsi in modo più consapevole.

Tutti i contenuti pubblicati su ISSalute sono stati realizzati dal Comitato Redazionale, composto da ricercatori e tecnici dell'ISS, in collaborazione con un Team di Esperti, e sono stati valutati ed approvati dal Comitato Scientifico, costituito da ricercatori ai vertici delle strutture di ricerca dell'ISS e dei Centri nazionali e di riferimento. Questo processo di definizione dei contenuti pubblicati garantisce a tutti i lettori l'assoluta affidabilità delle informazioni riportate, sulla base delle ultime evidenze disponibili e il loro aggiornamento con cadenze prestabilite e dichiarate.

La responsabilità e la gestione del Portale è stata affidata al Centro di riferimento per la Medicina di Genere (MEGE); alla preparazione dei materiali scientifici e dei diversi strumenti per la comunicazione partecipano i seguenti Dipartimenti: Dipartimento neuroscienze NEURO, Dipartimento Malattie Infettive MI, Dipartimento malattie cardiovascolari, dismetaboliche e dell'invecchiamento MACA, Dipartimento oncologia e medicina molecolare OMM, Dipartimento ambiente e salute DAMSA, Dipartimento Sicurezza Alimentare, nutrizione e veterinaria SANV; i seguenti Centri: Centro di riferimento scienze comportamentali e salute mentale SCIC, Centro nazionale dipendenze e doping DIDOP, Centro nazionale ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci FARVA, Centro nazionale malattie rare RARE, Centro nazionale protezione dalle radiazioni e fisica computazionale PRORA, Centro nazionale salute globale GLOB, Centro nazionale prevenzione delle malattie e promozione della salute CNAPS, Centro nazionale sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione consumatore CHIM, Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure CNEC, Centro Nazionale Sangue CNS, Centro nazionale health technology assessment HTA, Centro Nazionale Trapianti CNT, Centro nazionale controllo e valutazione farmaci COFAR, Centro nazionale eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure CURE, Centro nazionale ricerca su HIV/AIDS AIDS, e i seguenti Servizi: Servizio tecnico scientifico di coordinamento e supporto

alla ricerca CORI, Unità di bioetica PRE-BIO, Servizio conoscenza e comunicazione scientifica PRE-CCS , Servizio relazioni esterne e centro rapporti internazionali PRE-REI, Servizio tecnico scientifico di statistica STAT.

Ricadute: Il Portale dovrebbe fornire una informazione sanitaria “certificata” che potrebbe essere di aiuto al semplice cittadino per la sua salute, contribuire ad abbattere la quantità di false informazioni presenti sul web (fake news e falsi miti) e fornire utili informazioni a tutti gli utenti del SSN indicando numeri verdi e link di interesse sanitario contribuendo alla trasparenza delle informazioni sanitarie ed alla efficienza del SSN.

Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta

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

In sintesi essi sono:

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

Progetto EUROCARE

EUROCARE è il più vasto studio collaborativo sulla sopravvivenza per tumore in Europa su base di popolazione. Lo studio è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT) e vede la partecipazione di oltre 110 registri tumori di popolazione distribuiti in 30 Paesi europei, la quasi totalità dei paesi UE-28 e EFTA. EUROCARE monitora da oltre 25 anni diseguaglianze e progressi nella sopravvivenza per tumore in Europa. Nell'ultima edizione (EUROCARE-5) lo studio ha raggiunto una copertura pari al 50% della popolazione residente nei 30 Paesi coinvolti, con una solida rappresentatività di tutte le regioni europee (Nord, Centro, Est, Sud, UK e Irlanda) e una banca dati relativa a oltre 21 milioni di pazienti diagnosticati per tumore.

Lo studio EUROCARE ha prodotto oltre 170 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali peer-reviewed con oltre 5000 citazioni complessive (H-index 40). Le prime due monografie EUROCARE sono state pubblicate come Monografie IARC (EUROCARE-1 e -2), le successive su numeri monografici delle riviste *Annals of Oncology* (EUROCARE-3) e *European Journal of Cancer* (EUROCARE-4 nel 2009, EUROCAR-5 nel 2015). L'elenco completo è disponibile al link: <http://www.eurocare.it/Publications/tabid/61/Default.aspx>.

Obiettivo principale di EUROCARE è monitorare nel tempo la sopravvivenza e la prevalenza per tumore in Europa su base di popolazione, cioè a partire dai dati dei registri tumore nazionali o regionali. L'obiettivo ultimo è quello di fornire robuste evidenze scientifiche di supporto alle politiche di controllo del cancro e di contribuire a ridurre le diseguaglianze esistenti tra paesi o all'interno dei paesi. EUROCARE ha evidenziato importanti e continui incrementi di sopravvivenza per le patologie oncologiche, ma ha anche documentato che permangono sostanziali differenze nella sopravvivenza dei pazienti, sia adulti che pediatrici, in particolare tra paesi dell'Est e paesi Occidentali. Nell'ambito dell'Europa Occidentale la comparazione ha evidenziato una sopravvivenza inferiore alla media europea nel Regno Unito e in Danimarca per molti tumori solidi. In questi e in altri paesi i risultati di EUROCARE hanno influenzato l'organizzazione dei servizi sanitari oncologici, contribuendo al disegno dei Piani Oncologici Nazionali e alla valutazione della loro efficacia.

Il valore aggiunto dello studio EUROCARE è quello di fornire indicatori standardizzati, controllati per qualità e realmente comparabili tra paesi. Tutto ciò viene realizzato grazie alla centralizzazione della raccolta dati, dei controlli di qualità e dei metodi di analisi. I dati sono raccolti centralmente in ISS attraverso un unico protocollo di trasmissione, sono controllati e analizzati con procedure standardizzate e validate dai registri stessi. In questo modo si garantisce il massimo livello di comparabilità e qualità dell'informazione prodotta. La banca dati EUROCARE è centralizzata in un server dedicato dove i dati vengono controllati con applicativi software sviluppati ad hoc. Per questa attività il reparto Epidemiologia dei Tumori e Genetica del DOMM, che è responsabile del mantenimento e aggiornamento della banca dati, si avvale della collaborazione del servizio informatico ISS.

La messa in comune di un database così esteso e rappresentativo della popolazione europea ha reso possibile anche la stima di indicatori epidemiologici per entità tumorali di specifico interesse clinico o per i tumori rari, per i quali le informazioni desumibili a livello nazionale o locale sono inesistenti o poco attendibili. Dallo studio EUROCARE sono così scaturiti progetti satellite, finanziati dall'Unione Europea, sullo studio delle tumori ematologici nell'adulto (HAEMACARE) o sui tumori rari in Europa (studi RARECARE e RARECARE-net). Lo studio EUROCARE è finalizzato anche a stimare la quota di casi prevalenti per tumore (prevalenza),

un indicatore di primaria importanza nella valutazione dell'impatto delle patologie oncologiche e nella programmazione sanitaria.

EUROCARE contribuisce alla realizzazione di un Sistema Informativo sul Cancro a livello Europeo (ECIS). La proposta di costituzione dell'ECIS è scaturita dal Work Package su Health Information, coordinato da EUROCARE, nell'ambito della partnership europea EPAAC (European Partnership for Action Against Cancer, 2010-2013). La Commissione Europea nel 2012 ha identificato nell'Institute for Health and Consumer Protection (JRC-IHCP), uno dei sette Joint Research Centers con sede a Ispra (Va), l'organo tecnico scientifico di DG-SANCO a supporto della creazione dell'ECIS. Il JRC-IHCP ha assunto la segreteria della European Network of Cancer Registries (ENCR) ed ha avviato iniziative volte a favorire la standardizzazione dei dati e la collaborazione di tutti i portatori di interesse, tra cui il network EUROCARE. EUROCARE contribuisce al disegno, all'implementazione e alla validazione delle procedure di controllo di qualità dei dati, ed è referente per gli studi di sopravvivenza e prevalenza. La partecipazione dell'ISS all'EPAAC è stata sostenuta da un progetto Ricerca Finalizzata 2009 finanziato dal Ministero della Salute.

Il protocollo della sesta edizione, EUROCARE-6 - attualmente in corso di lavorazione, è stato condiviso per la prima volta con ENCR definendo un unico protocollo di raccolta dati comune a più studi (ENCR-JRC studio di incidenza; EUROCARE-6 studio di sopravvivenza e prevalenza). I dati vengono raccolti a partire dal 2015 in un unico portale di acquisizione via web presso il JRC di Ispra, e reindirizzati agli studi cui i registri europei hanno aderito.

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

Il virus HIV è caratterizzato da un'estesa variabilità genetica, responsabile dell'estrema diversificazione del virus in sottotipi e forme ricombinanti (CRF), che hanno una distribuzione variabile a seconda delle aree geografiche. Sono noti due sierotipi di HIV, denominati HIV-1 e HIV-2 che si differenziano per organizzazione genomica e per virulenza. HIV-2 ha, rispetto ad HIV-1, una più bassa virulenza che gli conferisce un più esteso periodo di latenza clinica e una più bassa infettività. L'HIV-1 è diffuso in tutto il mondo ed è considerato la causa primaria della pandemia di AIDS, mentre l'HIV-2 rimane confinato all'area dell'Africa Occidentale e in paesi con immigrazione di soggetti provenienti da queste aree. L'analisi filogenetica basata sulle sequenze del genoma di questi virus ha permesso di suddividere l'HIV-1 in tre distinti gruppi: M (Major), O (Outlier) e N (Non-M, Non-O o New). Il gruppo M, che da solo sostiene la maggioranza delle infezioni, può essere a sua volta suddiviso in nove sottotipi o clades (A-D, F-H, J e K) e cinque sotto-sottotipi per il ceppo A e due per il ceppo F (A1, A2, A3, A4, A5 e F1, F2). I gruppi O e N sono ancora poco conosciuti e non vengono suddivisi in sottotipi. Allo stesso modo HIV-2 comprende sei sottotipi (A-F). Il sottotipo B di HIV-1 è predominante negli USA, in Europa, inclusa l'Italia, ed in Australia. Il sottotipo C è prevalente nell'area della penisola indiana, dell'Africa Australe e del Corno D'Africa, ma è responsabile di circa il 50% del totale delle infezioni da HIV al mondo. Il sottotipo A è diffuso in Est Europa e in Asia Centrale, mentre il sottotipo D è presente in Africa orientale a sud del Sahara. Questi sottotipi possono ricombinarsi tra loro dando origine a forme ricombinanti (CRF), anche complesse (cpx). Si stima inoltre che il numero delle CRF e delle cpx sia incostante aumento. La distribuzione geografica dei sottotipi e delle CRF/cpx di HIV-1 è in continua evoluzione ed è favorita da scambi commerciali, viaggi, missioni militari e migrazioni. In particolare nei paesi occidentali, compresa l'Italia, le infezioni da sottotipi non-B sono in continuo aumento. La presenza di numerosi sottotipi e CRF in una data regione geografica può avere importanti ripercussioni per la Sanità Pubblica di quella regione. I differenti sottotipi possono presentare diverse capacità di resistere alla risposta immune dell'ospite e, soprattutto, alla terapia antiretrovirale, a causa di mutazioni che possono conferire resistenza ai farmaci antiretrovirali e minore sensibilità alla risposta immune specifica. Inoltre, diversi sottotipi e CRF possono determinare differenti velocità di progressione della malattia ed essere trasmessi con differente efficienza. Infine, la variabilità genetica del virus può avere impatto sulla diagnosi di laboratorio di infezione da HIV e sulla misurazione della carica virale, con importanti ripercussioni, in termini di sensibilità dei test diagnostici e del monitoraggio della presenza del virus nel sangue. I dati del Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS indicano che in Italia la proporzione di stranieri con infezione da HIV residenti nel nostro paese è andata incrementando dall'11% del 1992 al 35,8% del 2016. Dati in letteratura dimostrano che nella popolazione generale italiana si riscontra un aumento della frequenza delle infezioni dovute a sottotipi non-B di HIV-1, che è passata dal 2,6% del periodo 1985-1992 al 18,9% del periodo 1993-2008. Le ragioni di questo incremento sono probabilmente dovute alla presenza di infezioni acquisite da individui provenienti da aree geografiche in cui sono presenti differenti sottotipi, ma il fenomeno dell'aumento dell'eterogeneità delle forme di HIV è più globale e non comprende solo il nostro paese. Questa tendenza ad una maggiore eterogeneità delle forme di HIV circolanti nelle popolazioni deve essere tenuta sotto stretto monitoraggio, sia a livello globale, sia a livello

locale. Per questo motivo, l'OMS ha da tempo creato un network di laboratori e Istituti di tutto il mondo per la sorveglianza dei ceppi circolanti a livello globale e delle loro dinamiche, di cui il Centro Nazionale è parte integrante.

In linea con questi obiettivi, il Centro, tramite il Gruppo di lavoro “Sorveglianza e patogenesi delle varianti di HIV e delle co-infezioni associate”, è promotore di un programma di monitoraggio delle dinamiche dei sottotipi e delle CRF circolanti in selezionate popolazioni nel nostro paese (livello locale), che vede la partecipazione di un numero di Centri clinici italiani in continuo aumento, sparsi sull'intero territorio nazionale e che si propone come il primo programma che indaga sistematicamente questa variabilità su tutto il territorio nazionale, contribuendo a creare, in embrione, un network per una futura sorveglianza coordinata e continuativa della variabilità di HIV in Italia, così come anche suggerito dall'Unione Europea e dall'OMS.

In linea con gli approcci programmatici sopradescritti, il Centro porta avanti programmi mirati a investigare la prevalenza delle diverse forme genetiche di HIV (sottotipi e CRF) e delle varianti del virus portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali in selezionate popolazioni sensibili (tossicodipendenti, omosessuali, detenuti e lavoratrici del sesso) ed a caratterizzare le forme genetiche di virus co-infettanti in individui HIV-infetti, quali HBV e HCV.

Programma strategico EDCTP “cART intensification in adults, children and adolescents with the HIV-1 Tat therapeutic vaccine in South Africa: efficacy clinical trials and registration by the Medicines Control Council, and capacity building for clinical experimentation in the public sector”

In Sudafrica le campagne governative per combattere l'infezione da HIV hanno portato ad un aumento del numero di soggetti in trattamento con cART. Tuttavia, ancora adesso oltre il 40% delle persone con infezione da HIV inizia la terapia quando il loro numero di cellule CD4⁺ è molto basso (≤ 200 cellule/ μ l). Questi pazienti sono ad elevato rischio di avere una risposta insufficiente alla terapia. Inoltre, la scarsa aderenza alla terapia, una situazione piuttosto frequente in Sudafrica, compromette la risposta alla cART ed è associata con un'incrementata possibilità di trasmissione del virus e alla generazione di varianti portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali. Infine, anche nei pazienti nei quali la cART è efficace (con completa soppressione virale nel sangue), la terapia non è in grado di ridurre l'immunoattivazione e di ricondurre la risposta immune verso l'omeostasi, né di intervenire sulla replicazione del virus in altri distretti dell'organismo né di attaccare i reservoir virali per l'eradicazione completa dell'infezione. Pertanto, nonostante la migliore accessibilità alla cART, le persone con infezione da HIV possono andare incontro ad un aumentato rischio di trasmissione del virus, allo sviluppo di co-morbilità e ad ospedalizzazioni frequenti, con conseguente aumento dei costi per i sistemi sanitari nazionali.

In questo scenario, i vaccini terapeutici contro l'HIV possono giocare un ruolo fondamentale nel migliorare l'efficacia della cART e la risposta clinica.

Gli studi condotti dal CNAIDS indicano che la proteina Tat di HIV rappresenta un bersaglio ottimale per strategie vaccinali sia preventive che terapeutiche volte a controllare la replicazione di HIV, la sua propagazione nei tessuti e la formazione e mantenimento di serbatoi virali (A Cafaro, Expert Opin Biol Ther, 2015). Nell'ambito dello sviluppo di queste strategie vaccinali, il CNAIDS ha condotto negli anni 5 studi clinici interventistici in Italia e Sudafrica per un totale di 426 volontari con finanziamenti dal Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri e Commissione Europea. Questi studi hanno dimostrato la sicurezza, l'immunogenicità e la capacità del vaccino di intensificare gli effetti della cART, riportando il sistema immune verso l'omeostasi e riducendo l'immunoattivazione e il reservoir virale (B Ensoli, AIDS 2008, Vaccine 2009, PLoS ONE 2010, Retrovirology 2016; O Longo, Vaccine 2009; S Bellino, RRCT 2009; F Ensoli, Retrovirology 2015). Inoltre i risultati di 3 studi osservazionali condotti in Italia e Sudafrica indicano che la presenza di anticorpi anti-Tat naturali è associata ad una più lenta progressione verso l'AIDS e a una più efficace risposta alla terapia (G Rezza, J Inf Dis 2005; S Bellino, Retrovirology 2014; A Cafaro, Expert Opinion Biol Ther, 2015 e manoscritto in preparazione). Da questi risultati emerge l'indicazione a proseguire lo sviluppo clinico del vaccino Tat con studi di efficacia (fase III), finalizzati alla sua approvazione all'uso in pazienti che rispondono male o sono poco aderenti alla terapia, e a valutare il suo impiego nella popolazione pediatrica ed in pazienti alla prima diagnosi di infezione (Test&Treat). I risultati fin qui ottenuti sono stati valutati molto positivamente dal Ministero della Salute del Sudafrica e da

UNIDO (United Nations Industrial Development Organization). Entrambe le organizzazioni hanno incoraggiato il proseguimento degli studi fino a registrazione del vaccino.

È quindi urgente e necessario promuovere e sostenere collaborazioni e progetti internazionali volti a completare il più rapidamente possibile la fase finale di sviluppo del vaccino Tat e perseguirne il pieno inserimento nei network e nelle azioni internazionali volte al raggiungimento dell'Obiettivo UNAIDS "AIDS90-90-90 2020".

Registro nazionale AIDS (RAIDS)

La raccolta sistematica dei dati sui casi di Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS) è iniziata nel 1982 e, nel giugno 1984, è stata formalizzata in un Sistema di Sorveglianza Nazionale attraverso il quale vengono segnalati i casi di malattia diagnosticati dalle strutture cliniche (ad esempio, ospedali, ambulatori medici, cliniche universitarie del Paese. Con il decreto del 28 novembre 1986 (DM n. 288), l'AIDS è divenuta in Italia una malattia infettiva a notifica obbligatoria. Dal 1987, il Sistema di Sorveglianza è gestito dal COA in collaborazione con le Regioni. Il COA provvede alla raccolta, all'analisi periodica dei dati e alla pubblicazione e diffusione di un rapporto annuale sul Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.

I criteri di diagnosi di AIDS adottati sono stati, fino al gennaio 1993, quelli della definizione di caso dell'World Health Organization (WHO) / Centers for disease control and prevention (CDC) del 1987. A partire dal 1° gennaio 1993, la definizione di caso adottata in Italia si attiene alle indicazioni del Centro Europeo del WHO. Quest'ultima aggiunge altre tre patologie indicative di AIDS: la tubercolosi polmonare, la polmonite ricorrente e il carcinoma invasivo della cervice uterina.

La scheda raccolta dati, include informazioni sulle caratteristiche socio-demografiche, sulle modalità di trasmissione del virus HIV, sui parametri immunologici e virologici e sulle patologie indicative di AIDS. Dal 1996 è registrata anche la data del primo test HIV positivo e il tipo di terapia antiretrovirale pre-AIDS effettuata. La sottostima del Registro AIDS è stata stimata intorno al 5%.

I dati del Registro vengono inviati all'European Centre for Disease Prevention and Control insieme a quelli degli altri paesi europei.

L'infezione da HIV è una patologia cronica che si manifesta con un progressivo deterioramento del sistema immunitario e con la conseguente insorgenza di neoplasie e infezioni opportunistiche che conducono generalmente alla morte. L'introduzione delle terapie HAART (*Highly Active Anti Retroviral Therapy*) ha ridotto la progressione della malattia, l'incidenza delle infezioni opportunistiche, i ricoveri e i tempi di degenza e il numero di morti modificando di conseguenza la dinamica di diffusione di questa epidemia e anche il consumo di risorse sanitarie.

In seguito ai cambiamenti avvenuti nell'epidemiologia dell'infezione da HIV, è stato istituito, nel mese di marzo 2008, il Sistema di Sorveglianza Nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV (DM del 31 marzo 2008, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 175 del 28 luglio 2008).

Il Centro Operativo AIDS ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni ed assicurare il ritorno delle informazioni al Ministero della Salute.

Dal 2012 la copertura del sistema di sorveglianza è del 100%.

Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dalla fine degli anni '80 in base al DL 30 ottobre 1987, n. 443, al parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità nelle sedute del 26 gennaio 1989, del 25 settembre e 23 ottobre 1991 e al successivo DM del 29 novembre 1993 (Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 290 dell'11 dicembre 1993), che ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, detto anche ormone della crescita, Growth Hormone (GH) o anche recombinant GH (rGH). Il Registro Nazionale è stato, in seguito, confermato nella sua attività dalle disposizioni della Commissione Unica del Farmaco, prima, e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) dal 2004 ad oggi, attraverso le "Note per la rimborsabilità dei farmaci". Queste disposizioni sono aggiornate periodicamente e attualmente è in vigore la Nota 39 pubblicata nella GU del 5-07-2014 n. 154, come Determina dell'AIFA del 19/06/2014, con cui sono state aggiornate le limitazioni, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione di questa terapia in termini di rimborsabilità, che è subordinata alla registrazione delle prescrizioni. Viene confermato l'incarico all'Istituto Superiore di Sanità della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato, in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni.

Secondo le linee guida del Center of Disease Control (CDC) americano, la sorveglianza epidemiologica è la "sistematica raccolta, archiviazione, analisi e interpretazione di dati, relativa ad un evento rilevante per la salute pubblica (health-related event), seguita da una diffusione delle informazioni a tutte le persone che le hanno fornite e a coloro che devono decidere di intraprendere eventuali interventi". Questa definizione implica che i dati e la loro raccolta sia effettuata mediante strumenti affidabili, validi e condivisibili e che la standardizzazione delle procedure garantisca l'uniformità, la confrontabilità l'archiviazione delle informazioni raccolte, da cui la necessità d'informatizzare.

Il RNAOC si basa su un database prodotto da un applicativo web dedicato e sull'importazione di dati provenienti da altri database regionali.

L'applicativo web è stato progettato e realizzato dal Gruppo di Lavoro del RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA ed è costituito da un modulo on-line il cui accesso è regolato da credenziali personali e articolato in schede che riproducono una cartella clinica specialistica. I dati richiesti come obbligatori sono derivati dalla normativa vigente e risiedono essenzialmente in dati anagrafici, necessari per gli aspetti amministrativi e di controllo su eventuali abusi, e dati clinici, conseguenti alle disposizioni AIFA riguardo le diagnosi per cui è rimborsata la terapia con rGH. L'accesso degli autorizzati all'applicativo avviene con diversi "profili", rappresentati dal "supervisore" e dall'"utente", accessi che consentono di inserire dati, e dall'"esaminatore", che consente solo di visualizzare dati inseriti. L'informatizzazione consente l'inserimento dei dati in maniera facilitata e guidata, l'elaborazione dei dati immessi e la produzione di rapporti, sia da parte delle Regioni che da parte del Registro Nazionale, fornendo gli strumenti per esercitare l'attività di controllo su adeguatezza e sicurezza.

Alcune regioni (Piemonte, Veneto, Lazio e Campania) hanno database regionali per la raccolta delle prescrizioni di terapia con rGH, per cui in tali casi è stata prevista la confluenza nel database nazionale, previa comparazione dei campi obbligatori per il RNAOC.

Il RNAOC, quindi, si presenta come uno strumento di sorveglianza farmacologica e di monitoraggio clinico-epidemiologico del trattamento con ormone della crescita, che provvede alla mancanza di basi dati sufficientemente complete, sia a livello internazionale che nazionale.

È anche importante sottolineare il ruolo del RNAOC come coordinamento e supporto alle attività di farmacovigilanza deputate alle Regioni, con le funzioni aggiuntive della possibilità di elaborare dati a livello nazionale, condizione necessaria considerando che il deficit di GH rappresenta una patologia “rara” e l’importanza di esercitare controllo su eventuali fenomeni di abuso che potrebbero non emergere a livello locale. La funzione del RNAOC come strumento di formazione e informazione è parte integrale delle sue attività e si estrinseca attraverso l’organizzazione di giornate di formazione e informazione, in cui vengono coinvolte tutte le realtà interessate a questo tema, tra cui il convegno annuale, e corsi di formazione finalizzati alla raccolta dei dati e all’utilizzo della scheda web.

Il Registro Nazionale dell’Ormone della Crescita rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di controllare la correttezza diagnostica e l’appropriatezza d’uso dell’ormone, attraverso un costante rapporto con i Centri, le Regioni e le Province autonome, gli operatori sanitari e gli esperti coinvolti nella tematica della terapia con ormone della crescita.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, fatali e non fatali, in aree geografiche rappresentative del paese. In particolare permette di calcolare indicatori di frequenza di malattia (tasso di attacco di primi eventi e recidive, prevalenza, incidenza dei nuovi eventi, letalità) e di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta, in modo da studiare l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche e l'associazione fra fattori di rischio e gravità della malattia.

Nasce come studio pilota alla fine degli anni '90 grazie all'esperienza del Progetto WHO-MONICA Monitoring Cardiovascular Diseases nelle aree Friuli, Brianza e Latina attraverso la realizzazione di procedure semplificate per la sorveglianza delle malattie cardiovascolari, atte a divenire strumenti agili di impiego corrente in sanità pubblica. Dette procedure semplificate sono state applicate come studio pilota in alcune aree (Caltanissetta, Modena, Napoli, Roma) producendo risultati apprezzabili; questa esperienza ha indicato l'esigenza di sistemi di standardizzazione e validazione che migliorino la comparabilità dei dati. Il sistema semplificato è nato dalla constatazione che i registri MONICA, seppur molto accurati, necessitavano di un sofisticato sistema di validazione degli eventi, eccessivamente dispendioso per una implementazione a livello nazionale. La metodologia oggi applicata, standardizzata e validata, consente la valutazione dell'andamento temporale e del gradiente geografico degli eventi coronarici e cerebrovascolari. L'identificazione degli eventi si basa sull'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera; la validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco dell'anno permette di identificare i valori predittivi positivi (VPP) dei singoli codici delle malattie cerebro e cardiovascolari, al fine di stimare gli eventi coronarici e cerebrovascolari correnti fatali e non fatali, "pesati" secondo coefficienti probabilistici derivati dalla concordanza delle cause di morte e di dimissione ospedaliera con le categorie diagnostiche MONICA e valutarne la letalità a 28 giorni. La procedura è descritta in dettaglio nel rapporto Palmieri L, et al. Registro per gli eventi coronarici e cerebrovascolari. Manuale delle operazioni. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 2003. Rapporti ISTISAN 03/35.

Tale metodologia ha permesso anche di confrontare nuovi e vecchi criteri per la definizione dell'infarto del miocardio basata sui "nuovi" criteri per la definizione epidemiologica della sindrome coronarica acuta che utilizza nuovi marcatori biochimici (CKMB, troponina), e dell'ictus ischemico ed emorragico, grazie all'utilizzo di nuove tecnologie diagnostiche (risonanza magnetica e TAC). In letteratura esiste un dibattito aperto sulla modalità più appropriata gestione dei dati relativi alla ospedalizzazione degli eventi cerebrovascolari, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia.

Il registro di popolazione non include gli eventi meno gravi che non richiedono ospedalizzazione (angina pectoris). Di qui la necessità di integrare il Registro con i dati raccolti attraverso l'Health Examination Survey (HES). Le HES si basano su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, particolarmente utili per fornire indicazioni sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione vengono raccolte informazioni per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la necessità e l'accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale; il contributo dato al Registro consta nella valutazione degli eventi attraverso questionari standardizzati ed ECG letto con il codice Minnesota introdotto nei criteri diagnostici MONICA. Infine, attraverso il follow-up delle coorti

longitudinali incluse nel progetto CUORE–Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie cardio-cerebrovascolari, l'identificazione degli eventi sospetti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e la loro validazione, è possibile stimare l'incidenza di primo evento nella popolazione italiana adulta.

Il Registro segue la metodologia raccomandata dal progetto EUROCISS-Cardiovascular Indicators Surveillance Set supportato dalla DG SANCO nell'ambito dell'Health Monitoring Programme di cui l'Istituto Superiore di Sanità è stato coordinatore. Nell'ambito del Progetto EUROMED-A population-based AMI Register: assessing the feasibility for a pilot study to implement a surveillance system of acute myocardial infarction in mediterranean countries according to EUROCISS recommendations, coordinato dall'ISS, è stato sviluppato un software, che permette inserendo i dati relativi alla popolazione in osservazione, le SDO, la mortalità di identificare il campione di eventi sospetti da validare, aggiornare il sistema con i valori predittivi positivi dei singoli codici di dimissione ospedaliera e di morte, calcolare gli eventi correnti e la letalità a 28 giorni. Tale software è scaricabile dal sito www.cuore.iss.it. Associato al software è disponibile un pacchetto formativo per gli operatori che si occupano del registro. Il software e il pacchetto formativo sono stati utilizzati per la realizzazione del registro di popolazione degli eventi cardiovascolari nell'area di Zagabria in Croazia.

Recentemente il sistema è stato adottato come riferimento per la sorveglianza delle Malattie cerebro e cardiovascolari nel Progetto Europeo BRIDGE Health-BRIDging Information and Data Generation for Evidence-based health policy and research. Il Progetto aveva l'obiettivo di costruire le basi per un Sistema comprensivo, integrato e sostenibile di Health Information. Il Dipartimento ha coordinato il Working Package 8-Platform for population based registries e l'Horizontal Activity 5 "Data quality".

Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC) è attivo dal 1987 e ad esso partecipano tutti i Centri di Screening Neonatale ed i centri deputati alla cura e al follow-up dell'ipotiroidismo congenito (IC) che operano nel nostro Paese. Il Registro è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 e, come previsto dal DPCM del 9 luglio 1999 (G.U. n. 170 del 22/7/1999), il suo coordinamento è affidato all'Istituto Superiore di Sanità che ha il compito di raccogliere, conservare ed elaborare dati relativi ai bambini affetti da IC identificati sul territorio nazionale. Il Registro è quindi, parte integrante di un sistema complesso in cui la diagnosi precoce realizzata dal programma nazionale di screening neonatale, il trattamento tempestivo e l'appropriata gestione clinica del bambino con IC eseguiti dai Centri clinici di riferimento, nonché la sorveglianza nazionale costituiscono un approccio integrato alla patologia.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidei viene effettuata tramite schede informatizzate contenenti i risultati dei test di screening, l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita, l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio ed il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow-up ad un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 3 anni di vita. I Centri di Screening attivi sul territorio sono responsabili della accurata compilazione delle schede e del loro invio al Registro che provvede alla elaborazione dei dati ed al ritorno dell'informazione a tutti i partecipanti. Il Registro ad oggi contiene informazioni su circa 6500 nati affetti da forme permanenti e transitorie di IC. Gli obiettivi che il Registro si propone sono: 1) la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di screening neonatale per l'IC; 2) la sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza della patologia; 3) l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia e la promozione di studi multicentrici di tipo eziologico.

L'IC è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all'introduzione, nei Paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello screening tiroideo neonatale (*prevenzione secondaria*) che consente la diagnosi precoce e l'istituzione della terapia sostitutiva nei primi giorni di vita. Tuttavia le cause di questa malattia, che ancora oggi è la più frequente endocrinopatia dell'infanzia, non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola, rilevate fino ad oggi in pazienti con IC, può spiegare soltanto un minimo numero di casi (inferiore al 10%). Pur ipotizzando una sottostima del reale contributo genetico alla eziologia della patologia, gli studi sui gemelli finora condotti, anche dal nostro gruppo, hanno confermato una bassa frequenza di concordanza alla nascita per la patologia. Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari e nonostante il numero sempre crescente di ipotiroidei congeniti diagnosticati mediante screening che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'IC continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Da qui l'esigenza di concentrare gli sforzi della ricerca non solo all'individuazione di nuovi geni coinvolti nell'eziologia dell'IC ma, soprattutto, alla identificazione dei fattori di rischio ambientali (modificabili) sui quali si possa agire per ridurre l'incidenza. Ulteriore punto su cui è focalizzata la comunità scientifica internazionale è l'individuazione di categorie di neonati a maggior rischio sia di forme permanenti che transitorie di IC. A tale proposito va ricordato che, data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un

efficace strumento di sorveglianza, ma anche un potente strumento di ricerca epidemiologica. I dati del Registro infatti, sono stati e continuano ad essere alla base di studi collaborativi e multicentrici che hanno contribuito ad approfondire la conoscenza della storia naturale della malattia, ad individuare i principali fattori di rischio, e ad orientare gli studi molecolari mirati all'individuazione di nuovi geni coinvolti nell'eziopatogenesi di questa patologia. In particolare, dal Registro si sono originati studi che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di IC, hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia, e hanno chiarito quali siano i fattori (riduzione del cutoff del test di screening, aumento dei nati pretermine e della loro sopravvivenza) che negli anni hanno contribuito all'incremento dell'incidenza della patologia in Italia come nel resto del mondo (1:2000 nati vivi).

Il Registro ha collaborato in questi anni con la European Society for Paediatric Endocrinology per la stesura di linee guida internazionali attualmente in vigore per lo screening ed il management clinico del bambino con IC (*J Clin EndocrinolMetab* 2014, 99:363-384). Il Registro collabora anche con la Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche e lo Screening Neonatale-SIMMESN e la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica-SIEDP per l'ottimizzazione del programma di screening neonatale per l'IC nel nostro Paese.

Il Registro contribuisce alla Statistica Ufficiale del Paese, quale lavoro statistico che è parte del Programma Statistico Nazionale in corso e del nuovo Programma Statistico Nazionale 2017-2019 ed è stato di recente inserito nell'elenco A2 "Registri di patologia di rilevanza nazionale e regionale" del DPCM del 3 marzo 2017 (G.U. n. 109 del 12/5/2017).

Registro nazionale della legionellosi

Il Dipartimento Malattie Infettive (DMI), insieme al Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), coordina le attività del Registro Nazionale della Legionellosi, ove vengono raccolte tutte le schede di sorveglianza dei casi attribuiti ad infezioni da *Legionella*.

Funzione primaria del registro è di rilevare cluster epidemici, consentendo un tempestivo intervento sul campo al fine di individuare la sorgente di infezione ed impedire il verificarsi di ulteriori casi attraverso l'adozione di idonei sistemi di controllo e prevenzione.

I dati ottenuti dall'analisi di tali schede consentono inoltre di avere informazioni sull'andamento dei casi, sui fattori di rischio associati alla malattia e sulla distribuzione del microrganismo nell'ambiente.

Nell'ambito dell'attività del Registro Nazionale della Legionellosi, un aspetto curato dal Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Legionelle, presente nel dipartimento DMI è quello relativo alla raccolta di ceppi provenienti da campioni clinici ed ambientali eventualmente associati con i casi, per risalire, quando possibile, all'origine dell'infezione. Le informazioni relative a questa attività consentono inoltre di individuare le specie ed i sero gruppi che sono maggiormente causa di malattia nel nostro paese e la loro distribuzione sul territorio. Inoltre effettuando studi volti alla caratterizzazione di tali ceppi da un punto di vista fenotipico e genomico, è possibile identificare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati.

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'Istituto Superiore di Sanità per attuare la sorveglianza delle Encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) dell'uomo su tutto il territorio nazionale. Le TSE sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d'incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perché la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico ed immunoistochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica (sporadici, genetici, iatrogeni e variante MCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica (*MCJ certa*, diagnosi confermata all'esame neuropatologico; *MCJ probabile*, diagnosi basata su segni clinici, tipico elettroencefalogramma e presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano; *MCJ possibile*, diagnosi basata su segni clinici, durata della malattia inferiore a 24 mesi, senza elettroencefalogramma tipico o presenza della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano). Il network di sorveglianza per queste patologie per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche delle TSE in relazione alla Encefalopatia Spongiforme del Bovino (BSE) è attivo in tutti i paesi dell'Unione Europea, Svizzera, Australia e Canada. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la variante MCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la variante MCJ è stata individuata in altri paesi europei, compresa l'Italia (primo caso notificato al Registro nel 2001).

Il Registro della MCJ raccoglie tutti i pazienti sospetti di TSE dell'uomo: MCJ sporadica (sMCJ), MCJ iatrogena (iMCJ), variante MCJ (vMCJ) e TSE genetiche (MCJ genetica, gMCJ; sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, GSS; insonnia fatale familiare, IFF).

Le modalità con cui si effettua la sorveglianza in Italia sono passate dalla segnalazione su base volontaria dei casi sospetti del 1993 alle vigenti disposizioni per le quali le TSE umane sono sottoposte a denuncia obbligatoria e devono essere segnalate sia al sospetto che nei casi accertati (Decreto Ministeriale del 21 dicembre 2001, pubblicato sulla G.U. n. 8 del 10 gennaio 2002).

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

- identificare tempestivamente i casi di variante MCJ;
- stimare l'incidenza della MCJ e delle sindromi correlate;
- contribuire ad identificare cambiamenti nei modelli di propagazione per sviluppare l'impiego di azioni preventive appropriate e la messa in atto di idonee misure di controllo;
- raccogliere informazioni su eventuali fattori di rischio, inclusi quelli occupazionali;
- valutare i criteri diagnostici per la MCJ;
- valutare i test diagnostici per la MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test).

Il Registro della MCJ attua quindi il monitoraggio clinico-epidemiologico di queste patologie sul territorio nazionale, fornisce un qualificato supporto diagnostico (esami diagnostici effettuati nei nostri laboratori su materiale biologico inviato dai centri neurologici) e studia le forme familiari di queste patologie (indagine genetica effettuata su campioni ematici dei casi segnalati). La raccolta del materiale biologico dei casi segnalati permette inoltre di

costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici.

Il Registro Nazionale della MCJ è continuamente impegnato nella revisione dei criteri classificativi nell'ambito dei progetti di sorveglianza dell'Unione Europea che si rende necessaria man mano che si acquisiscono nuove conoscenze eziopatogenetiche e nuove possibilità di diagnosi per queste patologie.

Il Registro Nazionale della MCJ è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ legge 18 giugno 2002, n. 118 G.U. n. 75 del 31-3-2003.

Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime

Il Registro Nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di Procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati, e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime in ottemperanza al mandato della legge 40/2004 (art. 11 e art. 15), denominato anche Centro Operativo Adempimenti Legge 40/2004 svolge diverse attività:

- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale raccogliendone dati identificativi, descrittivi, tecnici, strutturali ed organizzativi e provvede dopo la verifica con la Regione di appartenenza alla loro iscrizione al Registro;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni dei centri e alle loro eventuali sospensioni o revoche da parte delle Regioni;
- raccoglie in maniera centralizzata i dati sulle coppie che accedono alle tecniche di PMA e sui trattamenti effettuati, gli embrioni formati, le gravidanze ottenute e i bambini nati per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti dell'applicazione delle tecniche medesime;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti nei centri di PMA;
- aggiorna e monitorizza il sito web del Registro www.iss.it/rpma situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata e dove sulla home page vi è una sezione dedicata ai cittadini con contenuti specifici sulle tematiche riproduttive, sulle tecniche di PMA, sulle normative specifiche e sui principali eventi scientifici nazionali ed internazionali che riguardano la salute riproduttiva;
- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute ed il benessere;
- collabora costantemente con gli osservatori epidemiologici regionali per raccogliere e diffondere le informazioni per garantire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita e dei risultati conseguiti;
- fornisce pareri tecnici e risposte ad interrogazioni parlamentari inerenti la PMA; fornisce notizie alle Autorità preposte ai Controlli sulla documentazione di attività dei centri PMA per svolgere adeguatamente le azioni ispettive predisposte;
- si interfaccia con le società scientifiche e con le associazioni di pazienti, raccogliendone le istanze, le informazioni, i suggerimenti, le proposte per poter implementare, migliorare ed aggiornare le informazioni raccolte con il sistema di sorveglianza in atto;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva in collaborazione con le società scientifiche, le Regioni e gli Istituti universitari, IRCCS e le aziende ospedaliere;
- stila report ed invia i dati italiani al Registro Europeo all'European IVF Monitoring consortium, EIM, che raccoglie i dati dei Registri di altri 36 paesi europei; e al Registro Mondiale International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies, ICMART per partecipare a studi e confronti internazionali;
- organizza incontri con esperti nazionali ed internazionali per validare e eventualmente implementare i dati annualmente raccolti ed elaborati riguardanti le tecniche di PMA;

- i dati raccolti dal Registro vengono sottoposti al processo di Audit da parte di esperti internazionali (ex-chairman EIM e segretario ICMART);
- redige ed invia entro il 28 febbraio di ogni anno, la relazione annuale per il Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati; che permette al Ministro della Salute di relazionare al Parlamento entro il 30 giugno di ciascun anno;
- nell'ambito delle azioni di promozione della fertilità e prevenzione della infertilità organizza e realizza corsi di formazione ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche in collaborazione con le Regioni e Istituti universitari/IRCCS/aziende ospedaliere che offrono percorsi dedicati/integrati per la Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici; con l'obiettivo della formazione di sistemi di rete per l'assistenza globale al malato oncologico;
- nell'ambito delle attività di implementazione del sistema di raccolta dati, per avere maggiori elementi per valutare approfonditamente la dimensione del fenomeno PMA in tutte le sue applicazioni (omologhe ed eterologhe), la sua rilevanza, le eventuali problematiche correlate all'efficacia dei trattamenti e la loro sicurezza è stato concluso uno studio per implementare il sistema di sorveglianza attuale con una raccolta dati, basata sui singoli cicli di PMA, iniziando dalle tecniche maggiori: fecondazione in vitro con successivo trasferimento di embrione (FIVET) e iniezione intracitoplasmatica di un singolo spermatozoo (ICSI).

Registro nazionale gemelli

Il Registro Nazionale Gemelli (RNG), attivo presso il Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale, è uno strumento di ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità, finanziato dal Ministero della Salute nel 2000. Attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, esso consente di stimare il ruolo che fattori ereditari ed ambientali svolgono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali, oppure, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

Il metodo gemellare si basa sull'acquisizione di informazioni gradualmente più approfondite e sull'utilizzo di metodi progressivamente più complessi.

Il confronto statistico tra le correlazioni o le concordanze rispetto a un determinato carattere tra coppie di gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) permette di verificare se l'aggregazione familiare è il risultato di esposizioni ambientali condivise o di un comune background genetico, consentendo quindi di stimarne "l'ereditabilità".

È possibile, inoltre, investigare l'origine della co-morbidità tra più patologie, e stabilire se e in quale misura tale co-morbidità abbia origine da fattori genetici oppure ambientali condivisi dalle patologie in studio. Per questo scopo, il confronto tra gemelli MZ e DZ si avvale della correlazione (cosiddetta cross-twin/cross-trait) tra una patologia osservata in uno dei due gemelli della coppia ed un'altra patologia nell'altro gemello della coppia; se tale correlazione è maggiore nei MZ rispetto ai DZ, ciò indica l'esistenza di una base genetica comune alle due patologie (correlazione genetica), che ne può spiegare almeno in parte la co-occorrenza nell'individuo.

Il confronto poi delle modificazioni epigenetiche tra gemelli MZ discordanti per carattere (o patologia) costituisce la nuova frontiera della ricerca genetica, permettendo di individuare differenti profili di espressione genica all'interno della coppia, possibilmente responsabili delle differenze fenotipiche, e suggerendo il ruolo specifico della struttura, e non della sequenza, dei segmenti di DNA a confronto.

Altre applicazioni del metodo dei gemelli, più interessanti e promettenti in termini di sanità pubblica, sono quelle basate sulle interazioni di tipo geni-ambiente, in cui è possibile identificare esposizioni ambientali (es. stili di vita) in grado di modificare l'ereditabilità di una determinata caratteristica.

Il RNG arruola coppie di gemelli volontari ed è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

Il RNG viene costantemente aggiornato utilizzando varie fonti anagrafiche. Le coppie di gemelli vengono selezionate per la partecipazione a specifici progetti in base al loro anno di nascita o alla loro residenza e contattati direttamente dal RNG. Possono iscriversi al registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia MZ che DZ, dello stesso sesso o di sesso opposto. Una volta firmato il consenso, si autorizza il RNG a inserire in un archivio elettronico le informazioni richieste nel questionario e ad elaborarle per la ricerca scientifica. In questo modo gli iscritti possono essere ricontattati per partecipare a nuovi studi. In caso di partecipazione a studi specifici, può essere richiesto di sottoporsi a visite mediche gratuite o a prelievi (di sangue o di saliva) per l'esame del DNA.

Potendo disporre del consenso individuale al trattamento dei dati i) auto riferiti, ii) rilevati direttamente in examination surveys e iii) provenienti da fonti sanitarie correnti, la popolazione gemellare afferente al RNG potrebbe costituire una "popolazione sentinella", osservatorio per la valutazione dei bisogni sociosanitari della popolazione generale.

La costituzione del RNG ha consentito la partecipazione al network dei registri europei dei gemelli (GenomEUtwin), e a quello globale CODATwins.

Il RNG ha stabilito una fitta rete di collaborazioni con clinici italiani che operano in vari settori della salute. Al percorso scientifico avviato con i colleghi neurologi dell'Università "Sapienza" di Roma, si sono affiancati negli anni numerosi altri specialisti (immunologi, endocrinologi, cardiologi, psichiatri) che hanno riconosciuto nel registro uno strumento importante di ricerca.

Non secondarie sono le collaborazioni che il RNG mantiene con altri gruppi di ricerca dell'ISS, afferenti sia all'area dell'epidemiologia che della ricerca di base. Il RNG dispone di una banca di materiale biologico che prevede la raccolta organizzata di campioni di sangue e/o di saliva e di informazioni sullo stato di salute e sugli stili di vita di gemelli donatori volontari. La costituzione della banca biologica è avvenuta nel rispetto delle raccomandazioni etiche contemplate a livello nazionale ed internazionale, nonché delle disposizioni legali previste dalla normativa italiana: in primis, il decreto legislativo 196/2003 e la recente "Autorizzazione al Trattamento dei Dati Genetici" emessa dall'Autorità Garante del Trattamento Dati Personali nel giugno 2011.

L'attività del RNG è contemplata nella scheda n. 4 del Regolamento ISS denominata "Attività di ricerca scientifica" e descritta in sintesi sia per le finalità, sia per i flussi informativi di acquisizione dati personali dalle Anagrafi italiane. Nel rispetto del principio di pertinenza e non eccedenza, il RNG adotta le misure tecniche per la definizione del/i campione/i di studio, per la messa in sicurezza degli archivi (artt. 31 e seguenti del D.Lgs. 196/03 e art. 15 Codice Deontologico), e pubblicizza lo svolgimento degli studi sul proprio sito istituzionale: www.iss.it/gemelli. L'acquisizione di dati sensibili (art. 4 c. d, D.Lgs. 196/2003) avviene direttamente presso quei soggetti che effettivamente scelgono di entrare nello studio, dietro regolare procedura informativa (art. 13 D.Lgs. 196/03) e sottoscrizione di un consenso informato redatto a norma di legge (artt. 20, 26, 107, 110 D.Lgs. 196/03).

Registro nazionale malattie rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR), istituito con l'art. 3 del DM 279/2001, è lo strumento principale di sorveglianza delle Malattie Rare (MR) su scala nazionale in grado di fornire informazioni utili alla programmazione sanitaria e al miglioramento della governance della Rete nazionale, sia a livello nazionale sia a livello regionale.

L'RNMR è stato istituito all'ISS nel 2001 (in attuazione dell'art. 3 del DM 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'art. 5, comma 1, lettera b), del DL.vo 29 aprile 1998, n. 124").

L'RNMR è uno strumento scientifico-istituzionale con importanti potenzialità, in grado di fornire informazioni utili al miglioramento della governance della Rete del Registro sia a livello nazionale che regionale. La sua gestione ottimale, pertanto, può avere forti ricadute anche sulle capacità assistenziali dell'intero sistema.

Il Registro ha come obiettivo generale di effettuare la sorveglianza delle malattie rare e di supportare la programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti affetti da malattie rare (art. 3). Il Registro mira infatti a ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e la relativa distribuzione sul territorio nazionale), utili a definire le dimensioni del problema; si tratta, inoltre, di uno strumento utile per stimare il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei pazienti, per supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

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

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

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

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

Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato, all'interno dell'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007, un elenco di variabili obbligatorie (data set minimo) da inviare all'RNMR.

Il data set minimo prevede campi obbligatori sia per la parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia per la parte relativa alla patologia.

L'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31 marzo 2008 e di garantire il collegamento con l'RNMR.

Infine, il registro ha permesso la realizzazione e lo sviluppo di una rete di collaborazione per iniziative multidisciplinari che vede coinvolte le differenti realtà che operano nel campo delle malattie rare e che comprendono oltre alla comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari. In particolare sono state sviluppate collaborazioni con i registri dei difetti congeniti regionali e con le Associazioni di Pazienti e loro familiari.

Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)

Il Sistema informativo dei servizi trasfusionali (SISTRA) è stato istituito con Decreto del Ministro della Salute del 21/12/2007 quale strumento strategico di supporto per il conseguimento degli obiettivi stabiliti dalla Legge 21 ottobre 2005, n. 219 ("*Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati*"): autosufficienza del sangue e dei suoi prodotti, sicurezza trasfusionale, uniformi livelli essenziali di assistenza (LEA) e sviluppo della medicina trasfusionale.

Il progetto si articola in tre macro aree: 1) attività e programmazione, 2) compensazione emocomponenti e plasmaderivati, 3) emovigilanza.

La macro area Attività e programmazione include l'anagrafica delle Strutture Regionali di Coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), dei Servizi Trasfusionali (ST) e delle Unità di Raccolta (UdR), e dal 2014, delle articolazioni organizzative pubbliche e associative. Accoglie informazioni sulla raccolta e utilizzo del sangue e dei suoi componenti (raccolta, produzione, lavorazione, trattamento, assegnazione, distribuzione e utilizzo degli emocomponenti omologhi e autologhi), sulla qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi, e sulla programmazione del fabbisogno di sangue e dei suoi componenti. La macro area Compensazione emocomponenti e plasmaderivati comprende il censimento e la gestione delle convenzioni tra regioni, una bacheca elettronica nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari, la gestione e il monitoraggio degli scambi interregionali di emocomponenti. La macro area Emovigilanza si articola nella sorveglianza epidemiologica dei donatori e reazioni indesiderate gravi alla donazione, negli effetti indesiderati gravi alla trasfusione, errori trasfusionali e incidenti gravi.

Il progetto di implementazione del sistema informativo SISTRA è stato affidato al Centro Nazionale Sangue (CNS), coordinatore della rete trasfusionale e dei flussi informativi (art. 12, comma 4, lettera i), Legge 219/2005) con la collaborazione del Gruppo di lavoro per lo sviluppo di SISTRA, definito dalla Consulta Tecnica permanente per il sistema trasfusionale, ora Comitato Tecnico Scientifico – Sezione attività trasfusionali.

SISTRA è sviluppato nel rispetto delle regole tecniche e delle politiche di sicurezza dei sistemi informativi del sistema pubblico di connettività, utilizza il linguaggio di *markup* aperto XML (*eXtensible Markup Language*) ed è predisposto per collegare soggetti pubblici e privati che conferiscono e condividono i dati relativi alle macro aree di attività individuate. Le informazioni sono codificate secondo lo standard UNI 10529, relativo allo scambio di informazioni tra le strutture del sistema trasfusionale, che permette l'identificazione univoca e la tracciabilità delle unità di sangue e emocomponenti. SISTRA accoglie le informazioni secondo un formato elettronico predefinito generabile dai sistemi informativi regionali o direttamente mediante accesso *on-line* e inserimento delle informazioni nel sistema.

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

Sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS in Italia e in Sudafrica

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta oltre 36 milioni di infettati nel mondo (UNAIDS Report on the global AIDS epidemics, 2016) ed il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 30 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1, hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (envelope, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di impedire l'entrata del virus nella cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità degli antigeni di superficie del virus non solo nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo a individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base del sostanziale insuccesso di questi approcci. Di qui la crescente considerazione di strategie volte non ad impedire l'infezione ma a controllare la replicazione del virus bloccando così la progressione dell'infezione e lo sviluppo della malattia conclamata (AIDS). Il Centro Nazionale AIDS (CNAIDS) ha basato i propri studi su quest'ultimo rationale, indirizzando la ricerca su un componente virale che rispondesse ai seguenti criteri: essere prodotto subito dopo l'entrata del virus nella cellula, avere un ruolo vitale nella replicazione del virus, essere immunogenico ed essere conservato nei suoi domini funzionali tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie, è stato dimostrato che la proteina Tat del sottotipo B, somministrata come vaccino nella sua forma biologicamente attiva, era innocua, immunogenica, in grado cioè di indurre una risposta immune specifica, ed efficace, perché la risposta immune indotta era in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia. Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato le sperimentazioni cliniche di Fase I del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat per un approccio di tipo sia preventivo (nell'individuo sano) che terapeutico (nell'individuo sieropositivo). I trial clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in 4 centri clinici italiani allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), ed in 27 volontari HIV-1 positivi (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7.5, 15 o 30 µg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutanea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, alle settimane 0, 4, 8, 12, e 16 dello studio. I risultati ottenuti hanno indicato che il vaccino è innocuo ed immunogenico, in quanto capace di indurre sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. Sulla base dei risultati positivi ottenuti è stata completata con successo una sperimentazione clinica terapeutica di fase II, randomizzata e in aperto, (ISS T-002) su 168 soggetti HIV+ in trattamento cART, arruolati in 11 centri clinici in Italia. I risultati di questo studio non solo hanno confermato l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino basato sulla proteina Tat, ma hanno fornito anche importanti indicazioni sulla capacità di Tat di promuovere l'aumento del numero delle cellule T CD4⁺, il bersaglio del virus, e l'immunoricostruzione chela terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire (Ensoli B. et al., PLoS ONE 2010), nonché di ridurre il DNA pro virale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti serbatoi virali (Ensoli F. et al. Retrovirology 2015). Un analogo studio clinico di fase II, questa volta randomizzato, in doppio cieco e controllato da placebo, è stato condotto in 200

pazienti HIV+ in trattamento cART efficace in Sudafrica (ISS T-003). I risultati dello studio hanno confermato la sicurezza, l'immunogenicità e la capacità del vaccino di intensificare gli effetti della cART in una popolazione, quella sudafricana, molto diversa da quella italiana per background genetico, fattori ambientali e sottotipo di virus circolante. Questo studio ha inoltre dimostrato che il vaccino Tat induce anticorpi capaci di riconoscere e neutralizzare Tat di sottotipi virali differenti (Ensoli B. et al *Retrovirology* 2016).

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

L'esigenza dell'istituzione di registri degli impianti protesici, testimoniata anche a livello internazionale (Art. 108 del Regolamento del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo ai dispositivi medici e recante modifica della direttiva 2001/83/CE, del regolamento (CE) n. 178/2002 e del regolamento (CE) n. 1223/2009), emerge a fronte di richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza post-marketing e alla valutazione costo-efficacia. In Italia si effettuano ogni anno più di 175.000 interventi di sostituzione protesica articolare.

Dal 2002 l'ISS è stato coinvolto in progetti inerenti a questa tematica. In assenza di un Registro Nazionale delle artroprotesi e di iniziative di Enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato sollecitato dai rappresentanti regionali ad assumere la responsabilità del coordinamento di un'iniziativa nazionale, ritenendolo più idoneo di enti privati a ricoprire tale ruolo. Dal 2006 il Ministero della Salute (DG dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico) ha supportato il progetto Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP) attraverso una serie di accordi di collaborazione con l'ISS su protesi di anca, ginocchio e spalla, studi che hanno permesso di definire gli strumenti per implementare la raccolta dati e di testarli in differenti contesti regionali.

Il RIAP si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di registri regionali. Le attività sono condivise dal Comitato Scientifico che, sotto la direzione dell'ISS, comprende rappresentanti di ISS, Ministero della Salute, CUD, regioni coinvolte, registri regionali esistenti, Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, fabbricanti (Assobiomedica), pazienti (Apmar). Si riunisce mediamente 2 volte all'anno e viene aggiornato periodicamente.

Obiettivo del registro è effettuare valutazioni della performance dei dispositivi impiantati attraverso analisi di sopravvivenza e tracciare tempestivamente i pazienti a cui sia stato impiantato un dispositivo per il quale sia stato necessario avviare una procedura di richiamo. Tali obiettivi sono pienamente raggiungibili solo se la copertura sfiora il 100%. Per tale motivo il RIAP ha implementato procedure che comportano un minimo onere aggiuntivo per gli operatori sanitari preposti alla registrazione e permettono di identificare i dispositivi impiantati in modo preciso e puntuale. Altro elemento dirimente per un completo funzionamento del registro è, infatti, la corretta identificazione del dispositivo impiantato. Grazie al supporto di Assobiomedica, è stato possibile avvalersi della collaborazione dei fabbricanti per costruire il Dizionario RIAP-DM dei codici e delle descrizioni dei dispositivi medici impiantati, strumento indispensabile per la loro corretta identificazione, sviluppato anche come applicazione web (ORT-Medic) e disponibile come webservice. La realizzazione del Dizionario si inserisce come un'attività complementare a quella svolta dalla Banca nazionale dei Dispositivi medici del Ministero della Salute dove, in taluni casi, i dispositivi sono stati registrati come famiglia e non come singoli elementi. Attraverso un minuzioso controllo di qualità dei dati ricevuti e l'invio di un feedback ai fabbricanti, il Dizionario supporta il miglioramento della qualità delle informazioni presenti nella Banca dati ministeriale. La raccolta dati utilizza informazioni già raccolte dai flussi informativi correnti (SDO) integrate da un minimum data set di informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo. Il progetto ha coinvolto fino ad oggi 18 regioni italiane (Lombardia, PA di Bolzano, Emilia Romagna, Puglia - che già dispongono di un registro -, Valle d'Aosta, Piemonte, PA di Trento, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Marche, Lazio, Abruzzo, Molise, Campania, Basilicata, Calabria, Sicilia). Tuttavia, la partecipazione al progetto è ancora su base volontaria e, nel corso del tempo, alcune regioni si sono ritirate, anche

in conseguenza di modifiche politiche e tecniche dell'organizzazione manageriale a livello locale e, quindi, delle strategie sanitarie. Attualmente partecipano 14 regioni (Lombardia, PA di Bolzano, Puglia, PA di Trento, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Marche, Lazio, Abruzzo, Molise, Campania, Basilicata, Calabria, Sicilia) e la Fondazione Lorenzo Spotorno di Pietra Ligure (SV), centro di eccellenza per la chirurgia protesica articolare. Dal 1/7/2013 è disponibile, per le regioni che non possiedono un proprio registro, un'applicazione web che permette l'inserimento dei dati aggiuntivi alla SDO e identifica il dispositivo attraverso interrogazione del dizionario RIAP-DM (applicazione RaDaR, Raccolta Dati Ricoveri). Le regioni e province autonome sono responsabili del linkage tra le SDO e i dati aggiuntivi. I record linkati vengono inviati periodicamente all'ISS attraverso una trasmissione sicura (applicazione SOnAR, Sincronizzazione Online Automatica Ricoveri). Sono stati studiati in maniera approfondita gli aspetti relativi alla Privacy elaborando uno specifico consenso informato; il 21/6/2013 il progetto RIAP è stato approvato dal Comitato Etico dell'ISS. È importante sottolineare che, a seguito della partecipazione al progetto RIAP, la PA di Bolzano ha istituito il registro provinciale, la Regione Puglia e la regione Campania lo hanno reso obbligatorio rispettivamente con L.R. n. 4 del 25 febbraio 2010 (Art. 40) e con Delibera Commissariale n. 168 del 30/11/2016 che subordinano il pagamento del DRG alla registrazione dei dati. È evidente che la stabilità della raccolta dati verrà raggiunta solo nel momento in cui la partecipazione verrà resa obbligatoria. Risulterà pertanto cruciale per la funzionalità del Registro l'approvazione del DPCM attuativo della L221/2012 che all'art. 12 comma 10 fa riferimento all'istituzione dei registri degli impianti protesici e la definizione dei relativi regolamenti attuativi.

Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)

Il progetto è finalizzato alla predisposizione di un sistema informativo in grado di consentire l'integrazione dei dati gestiti dai diversi centri di risorse biologiche operanti in Italia al fine di garantire alla comunità scientifica uno strumento efficiente ed efficace per conoscere e accedere al patrimonio conservato.

Tali centri sono nati per rispondere a necessità non strettamente legate alla biobanca in quanto tale ma alle varie esigenze, ad esempio normative, che si venivano a creare nel tempo. L'assenza di pianificazione ha portato alla creazione di strutture che difficilmente sono interoperabili. D'altro canto nell'ambito della ricerca è divenuto sempre più importante reperire campioni per poter portare avanti gli studi che ne implicano l'utilizzo. La frammentarietà appena descritta implica notevoli difficoltà nell'individuare le biobanche esistenti e ancor di più conoscerne facilmente il contenuto. L'utilizzo delle tecnologie dell'informazione assumono rilevanza strategica nel cercare di realizzare un sistema che integri i dati contenuti nelle biobanche partecipanti e li renda consultabili da un unico sito web dopo averli resi omogenei.

Tale sistema consente quindi di mettere a fattore comune dati eterogenei, gestiti con modalità informatiche differenti, rendendo quindi interoperabili i vari sistemi informativi utilizzati localmente. Tale operazione avviene attraverso l'uso di interfacce costruite ad hoc. In particolare viene posta particolare attenzione all'armonizzazione dei sistemi di classificazione del materiale raccolto e ai dati riguardanti i dati clinici e il consenso informato nonché sulle informazioni riguardanti il materiale biologico raccolto. Il sistema porrà particolare attenzione nel favorire la standardizzazione della: documentazione, raccolta, manipolazione, conservazione e identificazione di materiali biologici umani attraverso l'utilizzo di procedure standardizzate favorendone la condivisione al fine di innalzare la qualità anche attraverso il recepimento delle procedure previste dalle norme ISO relative.

Trials clinici per la terapia dei tumori con gli inibitori della proteasi di HIV

Il progetto implementa una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia di farmaci anti-retrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi (KS) e della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN). La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (cART) contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione, e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il KS ed il CIN. In tale contesto è importante anche notare che con l'avvento delle cART è stata registrata nelle donne sieropositive una significativa riduzione della recidiva post-chirurgica di CIN (Heard et al, J AIDS 2005). Questi effetti delle cART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa dal trattamento anti-retrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che cART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV (Sgadari et al., Lancet Oncol 2003 and Expert Opin Pharmacother 2011; Monini et al., Nat Rev Cancer 2004). Gli studi effettuati presso il CNAIDS indicano che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali grazie alla loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini (Sgadari et al. Nature Medicine 2002 and Lancet Oncol 2003; Toschi et al. Int J Cancer 2011; Barillari et al., AIDS 2012 and Angiogenesis 2014). Sulla base di questi dati abbiamo condotto, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico di fase II per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS classico (CKS) (Monini et al., AIDS 2009). L'analisi dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti ed induce un'elevata frequenza di risposta clinica, che sono necessari livelli plasmatici di farmaco superiori ad un certo valore soglia per l'effetto terapeutico (soglia terapeutica), e che la risposta clinica è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale), e alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In virtù delle azioni anti-angiogeniche ed anti-invasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. Sulla base di questa osservazione è stata condotta una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del CKS avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia debulking, in collaborazione con l'Unità di Dermatologia dell'Ospedale Maggiore di Milano. Gli obiettivi dello studio erano la determinazione del numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità ed il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia ed i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio, che ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui

farmaci, ha confermato la sicurezza e l'attività anti-KS di questi farmaci (PMonini, AIDS 2009 e manoscritto in preparazione).

Nonostante l'introduzione dei test di prevenzione di massa, la progressione delle lesioni displastiche della cervice uterina (CIN) in carcinoma cervicale invasivo (CC) rappresenta ancora un'importante causa di malattia e morte fra le donne. Il rischio di progressione di queste lesioni displastiche in CC è, inoltre, fortemente aumentato dall'infezione persistente della mucosa genitale da parte di papillomavirus umani (HPV) ad alto rischio oncogeno. Sulla base di questi risultati sono in corso studi in vitro, preclinici e clinici volti a valutare l'efficacia degli HIV-PI nella progressione e recidiva del CIN, propedeutici per l'organizzazione di una nuova sperimentazione proof-of-concept di fase II in Italia in donne HIV-negative ad alto rischio di progressione o recidiva di CIN, in collaborazione con l'ospedale S. Orsola di Bologna e gli Spedali Civili di Brescia. I risultati di questi studi preclinici ed epidemiologici, finanziati dal Ministero della Salute nell'ambito del Programma Straordinario di Ricerca Oncologica, indicano che il CIN rappresenta un ottimo modello per valutare l'attività antitumorale degli HIV-PI in uno studio di tipo proof-of-concept. Poiché gli HIV-PI appartengono ad una classe di farmaci che ha come bersaglio processi che contribuiscono alla progressione tumorale, potrebbero rappresentare una nuova opzione terapeutica di tipo "patogenetico" per i tumori che insorgono sia in pazienti con infezione da HIV che sieronegativi.

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

Dal 2000 presso il Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute si è costituito un gruppo di lavoro sul progetto CRONOS attivato dal Ministero della Sanità in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità nel momento in cui tre farmaci (donepezil, rivastigmina, galantamina), venivano concessi a carico del SSN per il trattamento della malattia di Alzheimer nella forma lieve e moderata. Il processo registrativo e di rimborso dei farmaci è stato, quindi, integrato con uno studio osservazionale multicentrico per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico. Obiettivo del progetto CRONOS è stato quello di: migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione effettivamente trattata, valutare la appropriatezza del trattamento, migliorare la definizione dei profili di tollerabilità, riprodurre/valutare i risultati ottenuti negli RCT relativamente ai gruppi di trattati. Il progetto è stato poi inserito in una serie di altre attività, relative alla malattia di Alzheimer. Particolarmente rilevante è l'attività di informazione/comunicazione rivolta ai medici, ai pazienti e ai loro familiari, ai media e ai cittadini che accompagna tutto lo svolgimento del progetto CRONOS. Nell'ambito di questa attività il gruppo di lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità ha fornito, e continua a fornire, tutta la consulenza tecnica necessaria per la realizzazione degli strumenti di comunicazione previsti: sondaggi conoscitivi, newsletter, sito internet.

Inoltre nei successivi 17 anni sono state condotte una serie di attività, finanziate dal CCM, sulla rilevazione dei servizi dedicata alle demenze in Italia, che si sono concretizzate nell'ultimo anno con la costruzione di un sito specifico denominato "Osservatorio demenze" sul portale dell'ISS dedicato a queste tematiche.

È stata condotta una survey dei Servizi per le Demenze: identificati oltre 2000 servizi per le demenze in tutta Italia (CDCD – ex UVA, Centri Diurni, Strutture residenziali), censiti con schede standard con indicatori di struttura, processo ed esito (80 referenti regionali coinvolti). Mappa online dei servizi per le demenze: per la prima volta realizzata una mappa dinamica, disponibile online sul sito Osservatorio Demenze, per consultare, con una ricerca per Regione e Province, indirizzi e informazioni per l'accesso a circa 2521 servizi per le demenze censiti. Sito «Osservatorio Demenze» www.iss.it/demenze: sito tematico dell'ISS interamente dedicato alla tematica, rivolto ai cittadini e agli operatori di sanità pubblica.

Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

La valutazione della qualità in ambito sanitario è un'attività centrale nelle politiche di gestione, controllo e di investimento della Sanità Pubblica. La stessa, infatti, oltre a garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria ne promuovere la trasparenza e il buon andamento. La valutazione della qualità nel settore dei trapianti ha quale finalità specifica quella di promuovere lo sviluppo di una cultura di qualità nel trapianto di organi, coinvolgendo direttamente i centri operativi ed i professionisti del settore, attraverso una raccolta e una diffusione degli esiti ottenuti, in modo tale da costituire uno strumento di trasparenza per i cittadini e di stimolo per le strutture affinché si impegnino a migliorare. La valutazione degli esiti avviata nel 2002 è una attività costante del Centro nazionale trapianti e consta sia di una Valutazione e comparazione dei risultati *clinici* e sia della diffusione e pubblicazione dei dati. Con riferimento alla valutazione e comparazione dei risultati clinici, il Centro nazionale trapianti tramite Sistema informativo trapianti raccoglie ed elabora i dati provenienti dai centri secondo metodologie statistiche e di comparazione consolidate. Il sistema informativo che consente dette analisi è stato ideato e costruito in modo tale da rendere accessibile agli operatori della rete, nella sezione dedicata alla reportistica, i dati riguardanti centro trapianti sia come singoli sia in comparazione ai centri della propria regione di appartenenza nonché delle altre regioni. L'accessibilità, anche tramite web, alla valutazione dei dati consente non solo ai singoli centri di misurarsi con gli altri centri ma anche alle istituzioni di monitorare, in tempo reale, la qualità del servizio erogato. Le pagine web dedicate alla qualità sono rese inoltre accessibili anche per i cittadini e per i pazienti tramite il link del ministero della salute <https://trapianti.sanita.it/statistiche/>.

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

Il Piano nazionale di eliminazione del morbillo, della rosolia e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015, è stato approvato come Intesa Stato-Regioni il 23 marzo 2011, in accordo con gli obiettivi della Regione Europea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) di raggiungere l'eliminazione del morbillo e della rosolia e la riduzione dell'incidenza dei casi di rosolia congenita a < 1 caso per 100.000 nati vivi. Gli obiettivi specifici del PNEMoRc sono quelli di:

- 1) Raggiungere e mantenere una copertura vaccinale $\geq 95\%$ per la 1° dose di MPR, entro i 24 mesi di vita, a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e $>90\%$ in tutti i distretti;
- 2) Raggiungere una copertura vaccinale $\geq 95\%$ per la seconda dose di MPR entro il compimento del 12° anno a livello nazionale e regionale e in tutte le ASL e $>90\%$ in tutti i distretti;
- 3) Mettere in atto iniziative vaccinali supplementari rivolte alle popolazioni suscettibili sopra i 2 anni;
- 4) Ridurre la percentuale di donne in età fertile, suscettibili alla rosolia, a meno del 5%;
- 5) Migliorare la sorveglianza epidemiologica del morbillo, della rosolia, della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita e degli eventi avversi al vaccino;
- 6) Migliorare l'indagine epidemiologica dei casi di morbillo, incluso la gestione dei focolai epidemici;
- 7) Garantire la diffusione del nuovo Piano e migliorare la disponibilità di informazioni scientifiche relative al morbillo e rosolia da diffondere agli operatori sanitari e alla popolazione.

La verifica del raggiungimento dell'eliminazione del morbillo e della rosolia viene effettuata sulla base dei seguenti indicatori e obiettivi, fissati dall'OMS, misurati annualmente e comunicati all'OMS attraverso lo Status Report annuale:

- Coperture vaccinali per vaccino MPR: $\geq 95\%$ per entrambe le dosi di vaccino
- Incidenza: < 1 caso/milione di abitanti (esclusi i casi importati)
- Tempestività delle notifiche (% di report ricevuti nei tempi previsti): $\geq 80\%$
- Completezza delle notifiche (% di report mensili ricevuti a livello nazionale): $\geq 80\%$
- Tasso di indagini di laboratorio (% di casi sospetti per i quali è stato svolto l'accertamento di laboratorio, in un laboratorio di riferimento qualificato): $\geq 80\%$
- Tasso di casi scartati: almeno 2 casi scartati/100.000 abitanti
- Rappresentatività dei casi scartati notificati: $\geq 80\%$
- Identificazione virale (% di catene di trasmissione con informazioni sul genotipo): $\geq 80\%$
- Identificazione dell'origine dell'infezione (% di casi per cui è stata identificata l'origine dell'infezione): $\geq 80\%$
- Tempestività dell'indagine epidemiologica (% di casi per cui l'indagine epidemiologica è iniziata entro 48 ore dalla notifica): $\geq 80\%$.

Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

Motivazione Istituzionale

Gli interferenti endocrini (IE: si veda l'area dedicata del sito dell'ISS <http://www.iss.it/inte>) sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, alcuni metalli pesanti) o di sintesi (ad esempio antiparassitari, contaminanti di origine antropica), accomunate dalla capacità di interferire con il sistema endocrino dei vertebrati, compreso l'essere umano.

La potenziale esposizione umana è notevole, considerando la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, e la diffusa presenza nelle filiere agroalimentari (da diversi gruppi di pesticidi ad alcuni plasticizzanti usati nei materiali a contatto con alimenti). Come indicato dalla WHO nel 2012, i possibili effetti sulla salute, suffragati da studi sperimentali e da un numero crescente di dati epidemiologici, sono molteplici: dalla fertilità allo sviluppo neuro comportamentale e puberale, all'aumentato rischio di patologie croniche (tiroide, diabete) e di alcuni tipi di tumori (mammella, testicolo, ecc.). Gli IE sono un settore di punta per l'avanzamento della valutazione del rischio tossicologico: infatti, il progetto speciale risponde alle richieste da parte delle autorità europee (EFSA, ECHA, DG SANTE) ed internazionali (OECD). In particolare, a livello EFSA è determinante affrontare questioni aperte per la valutazione del rischio, anche con un approccio "One Health" che integri gli aspetti ambiente-popolazioni animali salute; a livello Europeo in generale occorre elaborare criteri condivisi per l'identificazione di IE nonché sviluppare possibili alternative agli IE tuttora utilizzati, ad es., in prodotti di consumo; a livello OECD occorre individuare nuovi test e nuovi obiettivi per le strategie di saggio. Il progetto trova una ulteriore motivazione istituzionale nelle raccomandazioni del documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBB-SV) "Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini" disponibile dal 2010 su <http://www.iss.it/inte>. Il documento propone una piattaforma progettuale integrata sulla valutazione e gestione dei rischi per gli ecosistemi, le filiere agroalimentari e la salute umana da IE, applicabile come modello anche ad altri contaminanti emergenti. La valutazione dei rischi per la salute associati all'esposizione a IE è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, che vedono da sempre in prima linea l'ISS (<http://www.iss.it/inte/>), con l'obiettivo di un'azione coordinata nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca ed analisi del rischio.

Obiettivi

Sulla base delle indicazioni del Gruppo di Lavoro del CNBBSV, che ha visto il contributo determinante dei ricercatori dell'ISS, il principale obiettivo del Progetto Speciale è quello di promuovere la formazione di una rete nazionale che possa produrre competenze e validi dati scientifici per la valutazione del rischio tossicologico, nonché – soprattutto – di favorire il trasferimento di metodologie, approcci e risultati dalla ricerca all'analisi (valutazione/gestione/comunicazione) del rischio. In questo ambito il progetto speciale ha sviluppato una serie di collaborazioni nazionali (IRCCS, mondo universitario) e internazionali intorno ad un gruppo di obiettivi specifici:

- Nuovi approcci e nuove tecnologie per la valutazione di IE.
- Il monitoraggio biologico e la valutazione della esposizione reale nelle popolazioni umane ed animali.
- La possibile associazione fra IE e patologie umane.
- Last but not least, il contributo ad un consenso internazionale sulla identificazione e valutazione degli IE.