

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**RELAZIONE
AL BILANCIO DI PREVISIONE 2018**

INDICE

PREFAZIONE	v
Politica della ricerca in ISS	1
Attività di controllo, prevenzione, consulenza	5
Attività di formazione	9
Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica	10
Attività internazionali	13
PROGETTI SPECIALI	17
Attuazione e coordinamento del nodo italiano connesso all'infrastruttura europea per la ricerca clinica (European Clinical Research Infrastructures Network, ECRIN)..	19
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I.....	20
Banca di campioni biologici.....	22
Banche dati Sostanze e Archivio preparati pericolosi.....	23
BBMRI.it e la partecipazione nazionale alla infrastruttura BBMRI-ERIC.....	26
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia.....	28
Controllo Esterno di Qualità del Test del Sudore per Fibrosi Cistica	28
Coordinamento della rete di Epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei Paesi dell'area del Mediterraneo (Sud Europa, Balcani, Medio Oriente e Nord Africa) e del Mar Nero	28
EU Joint Action: Health Examination Survey.....	30
Il nodo nazionale di European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS) e la rete italiana IATRIS.....	32
Il sistema di sorveglianza PASSI.....	33
Il volo di Pegaso.....	34
Incidenti in ambienti di civile abitazione	35
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali	36
Lotta al doping sportivo	53
Malattie rare	53
OKkio alla salute.....	54
Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia.....	55
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.....	56
Piattaforma italiana per lo studio delle Terapie per l'Epatite Virale (PITER)	57
Progetto EUROCARE.....	58

Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV&AIDS	59
Programma di monitoraggio dei sottotipi e delle forme ricombinanti di HIV circolanti in selezionate popolazioni in Italia.....	61
Programma Italia-USA di Oncoproteomica.....	62
Programma Oncotecnologico	63
Programma strategico EDCTP “cART intensification in adults, children and adolescents with the HIV-1 Tat therapeutic vaccine in South Africa: efficacy clinical trials and registration by the Medicines Control Council, and capacity building for clinical ex	64
Registro nazionale AIDS (RAIDS)	65
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita.....	66
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori	67
Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC)	69
Registro nazionale della legionellosi	70
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate	71
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.....	72
Registro nazionale gemelli	73
Registro nazionale malattie rare	75
Ricerca per la Salute Globale	76
Sistema Epidemiologico Integrato dell’Epatite Virale Acuta (SEIEVA).....	78
Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)	79
Sperimentazione cliniche di vaccini contro l’HIV/AIDS in Italia e in Sudafrica	80
Sperimentazione del flusso informativo per l’istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)	81
Trial clinici per la terapia dei tumori con l’inibitore della proteasi di HIV Indinavir	82
Un approccio integrato di sanità pubblica per la gestione del problema delle demenze.....	84
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia.....	84
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti.....	85
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita.....	86
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini	87

Prefazione

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

Pertanto, poiché l'intera struttura dell'ISS si trova attualmente in una fase di completa riorganizzazione, la presente relazione di accompagnamento al Bilancio Preventivo 2018 non illustra, come di consueto, la programmazione delle attività di ricerca, controllo, consulenza e formazione suddivise per Dipartimenti, Centri e Servizi ma fornisce soltanto una panoramica sulle attività coordinate dall'ISS a livello nazionale e internazionale ("Progetti Speciali").

POLITICA DELLA RICERCA IN ISS

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

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

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

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

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

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

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

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

per i quali i rispettivi Piani fissano gli obiettivi scientifici, unitamente al bilancio preventivo e gli aspetti di spesa riferiti a ciascuno dei cinque anni. I programmi sono costruiti entro linee autonomamente proposte e discusse tra le varie componenti dell'Istituto per essere poi validate dal Comitato scientifico.

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

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

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

Tali aree sono così identificate:

Area 1: Farmaci

Area 2: Tecnologie biomediche

Area 3: Disturbi mentali e neurologici

Area 4: Tumori

Area 5: Malattie infettive e parassitarie

Area 6: Malattie metaboliche, cronico-degenerative e cardiovascolari

Area 7: Genetica umana

Area 8: Sangue

Area 9: Salute della popolazione e servizi sanitari

Area 10: Salute e ambiente

Area 11: Radiazioni

Area 12: Alimenti, nutrizione e sanità pubblica veterinaria

Area 13: Garanzia della qualità

Area 14: Valorizzazione delle risorse tecniche (già Altro: formazione, bioetica, ecc.)

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

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

Sulla scia del processo di razionalizzazione dell'SSN promosso dai decreti legislativi di riforma 502/1992 e 229/1999, l'Istituto ha elaborato piani di ricerca in linea con le finalità del PSN e con gli obiettivi del Programma Nazionale per la Ricerca (PNR). In particolare, in risposta ai fabbisogni operativi della sanità pubblica e quindi allo scopo di dare attuazione

diretta degli obiettivi del PSN, l'ISS partecipa ai programmi della ricerca sanitaria finalizzata e è tra i destinatari istituzionali dei finanziamenti del Ministero della Salute.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

dallo studio dei MiR la generazione di una nuova famiglia di farmaci ad attività antineoplastica e dallo studio della siero- e fosfo-proteomica la possibilità di identificare nuovi marcatori precoci di diagnosi dei tumori.

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

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

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

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

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

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

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

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

EATRIS), della ricerca clinica (*European Clinical Research Infrastructure Network*, ECRIN) e delle biobanche (*Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*; BBMRI), armonizzando lo sviluppo e le attività dei relativi nodi nazionali.

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

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

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

ATTIVITÀ DI CONTROLLO, PREVENZIONE, CONSULENZA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

consulenza alle autorità locali per il controllo dell'epidemia stessa. Tale gruppo ha contribuito ad elaborare sia strategie di intervento e linee guida per combattere la virale Chikungunya e per il controllo del vettore che un protocollo operativo di interventi di disinfestazione al fine di isolare e circoscrivere l'area dove si è verificato uno o più casi di febbre da Chikungunya virus.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Attività di formazione

Accreditamento dell'Istituto come Provider del progetto ECM

Le attività dell'anno 2017 sono state caratterizzate dalle seguenti linee d'azione e relative attività.

Gli eventi ECM (corsi e convegni) dichiarati nel piano formativo 2017 sono stati circa 20. Il totale degli eventi ECM svolti e conclusi, considerando i nuovi eventi aggiuntisi al piano formativo durante l'arco dell'anno, è stato pari a circa 90 eventi, di cui alcuni corsi FAD.

Con il supporto di gestione in qualità del REI - Unità Coordinamento Eventi Formativi, nell'anno 2017 i Dipartimenti, Centri e Servizi dell'Istituto hanno organizzato e svolto quasi 150 eventi formativi e divulgativi, con o senza crediti ECM, per un totale di circa 20.000 partecipanti.

A seguito della visita di audit condotta dalla DNV GL in data 6 ottobre 2016, l'ISS - Ufficio Relazioni Esterne ha ottenuto la conferma della certificazione del Sistema Gestione Qualità a norma ISO 9001:2008 per l'anno 2017. L'entrata in vigore della nuova norma ISO 9001:2015, che prevede l'adeguamento del Sistema di Gestione Qualità entro il triennio, permetterà la semplificazione dello stesso già a partire dal corrente anno.

Formazione a distanza

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

Nel corso del 2017, in tale ottica, sono state attivate collaborazioni con diversi dipartimenti e centri dell'ISS ed enti/organi istituzionali per la progettazione ed erogazione di eventi in modalità FAD, all'interno dell'ISS.

E con:

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

Il numero di utenti iscritti ai circa 15 corsi erogati dalla piattaforma dell'Istituto: <http://www.eduiss.it>, che si sono conclusi nel 2017 (anche comprensivi, quindi, dei corsi aperti nel 2016) hanno determinato per le figure professionali idonee al rilascio dei crediti che abbiano superato la prova di profitto conclusiva, il rilascio complessivo di circa 450.000 ECM.

Il numero di iscritti ai corsi è stato di circa 20.000 utenti. I partecipanti che hanno portato a compimento il percorso formativo superando la prova certificativa con profitto (promossi) sono stati il 65% circa. I corsi sono stati suddivisi in 3 categorie in base a livello di interazione: Bassa, Media e Alta.

Strutture per la formazione in ISS e in REI

Piattaforma per la formazione a distanza

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

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

L'ISS ha raggiunto, nell'ambito delle sue strutture tecnico-scientifiche, livelli di eccellenza in molti settori. La sua tradizione, nel combinare l'eccellenza nella ricerca e il servizio prestato in molteplici forme allo Stato, alle Regioni, alle ASL e agli altri enti locali, ha permesso di rafforzare le competenze scientifiche grazie alle dirette applicazioni sul campo.

È di notevole rilevanza osservare quanto il suddetto patrimonio di conoscenze scientifiche e di competenze operative rappresenti un ingente valore per la collettività, che ne fruisce sia attraverso la valorizzazione dei risultati derivanti dalla ricerca scientifica, che dalla loro diretta applicazione ai diversi campi della medicina clinica o preventiva. Pertanto, l'ISS ha avviato e sostenuto una proficua attività di valorizzazione dei risultati di ricerca, che ha portato alla creazione di un nutrito portafoglio di proprietà brevettuali e a una vivace attività di *partnership* e collaborazioni con istituzioni e società nazionali e internazionali, attive nel settore della salute.

Proprietà intellettuale

Il portafoglio delle proprietà intellettuali dell'Istituto risulta essere composto da circa 70 famiglie di brevetti, per un totale di circa 220 domande di brevetto a livello nazionale e internazionale; di queste, molte sono in contitolarità con altri enti di ricerca o società, a testimonianza dell'intensa attività di collaborazione scientifica dell'ente a livello internazionale. In particolare, con la George Mason University (GMU), Maryland, USA, l'ISS ha in contitolarità ben 21 famiglie di brevetti. Molte domande di brevetto sono state concesse o sono in fase d'internazionalizzazione attiva nei più importanti mercati internazionali. Si descrivono, di seguito, le citate famiglie di brevetto suddivise per aree di applicazione.

Nuovi usi di farmaci/prodotti già in commercio

Uso di inibitori della pompa protonica in oncologia;

Uso degli inibitori della trascrittasi inversa in oncologia;

Uso del fattore di crescita delle cellule staminali quale co-trattamento protettivo contro gli effetti nocivi del trattamento con chemioterapici.

Uso della tossina batterica attivante RHO Gtpasi come medicamento mediante somministrazione oculare o nasale.

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

Uso come antitumorale del Prunus Spinosa-qualità TRIGNO.

Uso del CNF1 come agente terapeutico contro la malaria.

Tecnologie per malattie infettive

Una nuova classe di prodotti biofarmaceutici (proteine, peptidi, e monoclonali) con forte attività antivirale, antimicrobica e antifungina.

Una serie di brevetti e domande di brevetto per vaccini specifici per le infezioni da *Candida Albicans* e altri patogeni fungini d'interesse per la salute della donna e per soggetti immunodepressi. L'Istituto ha portato avanti la collaborazione iniziata nel 2014 con NovaDigm (concessionaria di una licenza ISS e proprietaria di un brevetto attinente la materia *de qua*) per consolidare i risultati positivi di sicurezza e immunogenicità ottenuti contro la proteina SAP 2 di *Candida Albicans* in donne affette da infezioni vaginali, refrattarie al trattamento con i farmaci antifungini sinora utilizzati.

Una nuova classe di piccole molecole sintetiche con forte attività antifungina.

Vettori plasmidici coniugativi selezionabili da frutto-oligosaccaridi.

Tecnologie fisico-chimiche

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

Tecnologie oncologiche

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

Cellule staminali tumorali per uso diagnostico, screening farmaceutico e target terapeutico per vari tumori tra cui carcinoma del colon, del polmone e diversi tumori del sangue.

Terapie basate sull'uso di inibitori di RNA per uso oncologico e ematologico.

Monoclonali per l'imaging diagnostico e l'uso terapeutico per vari tipi di tumori solidi, oggetto di una recente licenza ad una biotech italiana.

Combinazione di differenti e di interferoni di tipo I, che offre nuove strategie terapeutiche per il trattamento di tumori ematologici e solidi da utilizzare negli stadi precoci della malattia, e che pone le basi per ridurre drasticamente gli effetti tossici associati alle alte dosi dei suddetti farmaci.

Ceppi attenuati di salmonella enterica per l'uso nel trattamento del cancro.

Tecnologie vaccinali

È continuata l'attività di gestione e mantenimento di:

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

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

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

Biomarker diagnostici, prognostici e teranostici; terapie personalizzate

È proseguita anche l'attività di collaborazione sulla gestione dei 21 brevetti in contitolarità con la GMU (nati da un progetto sull'oncoproteomica), e che hanno per oggetto nuovi bio-indicatori tumorali per gran parte dei tumori più importanti e nuovi protocolli di terapia personalizzata basata sull'inibizione di *pathway*. Molti dei brevetti sono stati concessi in licenza a due *spin-off* della GMU (*Ceres Nanosciences* e *Theranostics Health*) che li stanno industrializzando e dalle quali l'Istituto riceve annualmente delle *royalty*.

Tecnologie biomedicali

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

Spin-off

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

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

Attività internazionali

Quadro generale delle attività

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

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

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

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

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

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

Accordi Quadro esistenti o in fase di consultazione o negoziazione

Albania – Sono state svolte due missioni di sistema in Albania presso l'IPH Albania (Istituto di Salute pubblica della repubblica dell'Albania) con finanziamento EBRD finalizzate al KNOW HOW TRANSFER e alla sottoscrizione di un nuovo MoU nel 2017 nelle aree di promozione della salute, malattie infettive, malattie non trasmissibili, registri sanitari, salute

ambientale, statistiche epidemiologiche, gestione del sistema sanitario, disordini alimentari, sicurezza dell'acqua e del cibo, malattie rare e formazione del personale sanitario;

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

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

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

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

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

Israele – Sono proseguite le attività previste nel MoU sottoscritto nel 2012 tra ISS e Università Ben Gurion del Negev per la promozione della sicurezza globale e lo studio della resilienza di Comunità attraverso il piano operativo del laboratorio congiunto PENTA (facebook.com/PENTA-Joint-Laboratory-338411332962079/ e twitter.com/JointLabPENTA), finanziato dal MAECI. Sono state svolte ulteriori due missioni in rappresentanza rappresentante arbitrato UE nei tavoli negoziali tra Israele, Palestina e Giordania nell'ambito del progetto RegDis finalizzato, tra gli altri, al dibattito sulle politiche di vicinato, crisi migratoria e minaccia terroristica;

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

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

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

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

Montenegro – Sulla base del MoU sottoscritto nel 2012 tra ISS e IPH Montenegro (Istituto della Salute Pubblica della Repubblica del Montenegro) sono stati svolti incontri per la preparazione di Gemellaggi amministrativi nel contesto della sorveglianza della malattie

infettive, del registro dei trapianti, del doping e della partecipazione alla rete COLOMED per lo studio e la divulgazione scientifica del cancro al colon retto.

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

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

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

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

USA – È proseguita la collaborazione istituzionale sottoscritta nel 2010 per il supporto tecnico-scientifico con la St. John's University di New York, Facoltà di Scienze Sociali e Umanitarie nell'ambito del Master “Global Development and Social Justice” che prevede la formazione biennale post-lauream di studenti provenienti da Paesi in transizione e in via di sviluppo;

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

Progetti speciali

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

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

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

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

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

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

A partire dal 2012, l'assetto normativo relativo alla sperimentazione clinica è radicalmente cambiato. Con la Legge n. 189 dell'8 novembre 2012, si stabilisce che "*le competenze in materia di sperimentazione clinica dei medicinali attribuiscono dal decreto legislativo 24 giugno 2003, n.211, all'Istituto Superiore di Sanità sono trasferite all'AIFA*". Di fatto, tuttavia, il ruolo tecnico-scientifico dell'ISS nella valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione di fase I è rimasto invariato. L'AIFA sancisce, demandando all'ISS la valutazione della documentazione presentata a supporto delle richieste di ammissibilità di una sperimentazione

clinica di fase I, le modalità di gestione delle sperimentazioni cliniche dei medicinali a seguito del trasferimento della funzione di Autorità Competente, in modalità provvisoria con la Determina AIFA n. 1/2013 del 7 gennaio 2013 e definitivamente con il Decreto del Ministero della salute 27 aprile 2015 in cui vengono indicate le *"Modalità di esercizio delle funzioni in materia di sperimentazioni cliniche dei medicinali trasferite dall'Istituto Superiore di Sanità all'Agenzia Italiana del Farmaco"*. Il Decreto Ministeriale specifica altresì, l'applicazione a tutte le sperimentazioni di Fase I, I-II e I-III, indipendentemente da quale sia la fase di sperimentazione che sarà svolta in Italia e lascia in vigore le procedure valutative già in essere presso l'Istituto che continua a fornire il parere tecnico scientifico all'Autorità Competente grazie al lavoro della Commissione supportata dalle valutazioni degli esperti ISS e dalle segreterie tecnico scientifiche ed amministrative dedicate.

Importanza della sperimentazione di fase I

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

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

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

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

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

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

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

Banca di campioni biologici

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

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

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

- Il Progetto CUORE coordinato dal Reparto di Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari, con le cinque coorti MATISS, MONICA-Latina, FINE, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare 1998-2002 e Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 2008-2012, il cui obiettivo è quello di rispondere a quesiti eziologici nel campo delle malattie cronic-degenerative, in particolare cardio-cerebrovascolari, valutare la stima del rischio cardiovascolare della popolazione italiana, il ruolo predittivo di nuovi fattori di rischio e lo stato di salute della popolazione italiana; si tratta di campioni biologici appartenenti a 25.460 individui di età 20+ raccolti dal 1993 al 2012 (urine delle 24h fino al 2014).
Per il Progetto CUORE sono stati estratti 3928 campioni di siero e 4358 campioni di plasma e sono stati inviati ad Amburgo alla University Heart Center, Clinical for General and Interventional Cardiology Genomics and Systems Biology per la determinazione di nuovi biomarcatori (APO_A, APO_B, C_PEPTID, CREATININE, CRP, CYSTATIN_C, GLUCOSE, HDL, INSULIN, LDL, LP_A, NT_PRO_BNP, SHBG, TESTOSTERON, TRIGLYCERIDES, TROPONIN_HS, VIT_D) nell'ambito del progetto BIOMARCARE.
- Il Progetto IPREA, coordinato dal Reparto Salute delle popolazioni, il cui obiettivo comune è quello di valutare i disturbi cognitivi nella popolazione italiana e l'associazione fra fattori di rischio, declino cognitivo e demenza, con campioni biologici appartenenti a 2.228 individui.
- Il Registro Nazionale Gemelli, coordinato dal Reparto di Epidemiologia Genetica, il cui obiettivo è quello di stimare il ruolo che fattori ereditari ed ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, con campioni biologici appartenenti a 2.500 gemelli (DNA da saliva, N gemelli=2000; buffy coat, siero e plasma, N gemelli=500).

- Il Progetto ESEN, coordinato dal Reparto di Malattie Infettive il cui obiettivo è quello di valutare l'immunità verso le malattie prevenibili da vaccino in un campione rappresentativo della popolazione italiana: si tratta di campioni di siero di 3.500 individui.
- Il Progetto PICCOLI+, coordinato dal Reparto di Epidemiologia Genetica in cui obiettivo è costituire una coorte di 3.000 nuovi nati, con relativa raccolta di campioni biologici del neonato e della madre, da seguire prospettivamente fino all'età di 4 anni. Attualmente sono già stati raccolti campioni di siero, plasma, frammenti di cordone ombelicale, spot ematici su carta bibula di 3.385 piccoli e 3.385 madri; disponiamo di informazioni su esposizione in gravidanza, durante il periodo di follow-up; vengono monitorati outcome di salute pediatrica.

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

La numerazione e la mappatura del materiale biologico è archiviata attraverso un software che permette di localizzare il materiale conservato all'interno della banca e di conoscere il tipo e la numerosità dei campioni a disposizione. I campioni biologici sono appaiati alla banca dati epidemiologici conservata al CNESPS (informazioni ed esami raccolti nella popolazione alla linea base e nel corso del follow-up).

La banca dei campioni biologici del CNESPS fa parte dello Hub Italiano delle biobanche di popolazione, progetto del Centro per il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute; è inserita nel catalogo delle biobanche di popolazione P3G e fa parte del BBMRI-Biobanking and Biomolecular Resources Infrastructure e, come tale, dell'ERIC-banche biologiche. La biobanca del CNESPS fa parte del progetto europeo BBMRI-LP, catalogazione degli studi longitudinali comprensivi di banca biologica.

Il comitato scientifico è formato dai responsabili degli studi di popolazione che afferiscono alla banca: Simona Giampaoli, Lorenza Nisticò, Antonia Stazi, Emanuele Scafato, Cristina Rota, Chiara Donfrancesco, Luigi Palmieri. Per la parte etica è consulente Virgilia Toccaceli. La parte tecnico-organizzativa è curata da Cinzia Lo Noce e da Riccardo Scipione.

Banche dati Sostanze e Archivio preparati pericolosi

Presso il Centro nazionale sostanze chimiche (Centro), dal 2017 *Centro nazionale sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione del consumatore*, nel 2016 è stata svolta un'intensa attività nel campo di sostanze, miscele e articoli. Nell'ambito di tali attività sono stati predisposti e regolarmente aggiornati, sulla base delle disposizioni vigenti e delle informazioni tecnico-scientifiche disponibili, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Centro. Alcuni di questi archivi sono resi accessibili a utenti selezionati, come i Centri

Antiveleni nazionali per quanto riguarda l'Archivio Preparati Pericolosi per la gestione delle intossicazioni da prodotti pericolosi, alle autorità delle Regioni e Province autonome competenti per l'attività di vigilanza e a tutti i cittadini, quale contributo a una migliore conoscenza sulle sostanze utilizzate nella produzione di miscele ed articoli o sostanze presenti in ambiente professionale e/o domestico, in un'ottica di sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili e non confidenziali.

Gli archivi gestiti e aggiornati dal Centro sono:

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

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

consentito alle aziende che dispongono di propri archivi informatizzati, di trasferire i dati richiesti in un formato compatibile con il data base di gestione dell'archivio.

Banca Dati Etichettatura Sostanze (BDSP)

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

Banca Dati Cancerogeni (BDC)

Il D.lgs. n. 81 del 9/4/2008 sulla salute e sicurezza sul lavoro stabilisce, nel Capo II del Titolo IX, le norme per la protezione dei lavoratori da agenti cancerogeni e mutageni. Il D.lgs. n. 81 fa riferimento non solo alle sostanze classificate cancerogene e mutagene in modo armonizzato secondo il Reg. CLP ma anche a quelle che, pur non avendo una classificazione armonizzata, rispondono ai criteri di classificazione. Tale disposizione responsabilizza enormemente il datore di lavoro, affidandogli il compito di individuare se all'interno della propria azienda si realizzino le condizioni per l'applicazione del Titolo IX. La BDC è predisposta e aggiornata dal Centro Nazionale Sostanze Chimiche, con il supporto del Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali e di esperti interni ed esterni all'ISS. La BDC non classifica i cancerogeni ma presenta, per la medesima sostanza, in forma sintetica e integrata, le classificazioni e valutazioni di cancerogenicità ufficiali formulate da Organismi competenti a livello comunitario e internazionale quali: UE secondo il Reg. CLP, *International Agency for Research on Cancer*, *US Environmental Protection Agency* e *National Toxicology Program*. Vengono inoltre riportati, quando disponibili, i valori limite di esposizione professionale comunitari e i corrispondenti recepimenti nazionali e i valori limite professionali stabiliti dall'*US American Conference of Industrial Hygienists* – ACGIH e dalla *Deutsche Forschungsgemeinschaft* – DFG tedesca. La BDC è una banca dati relazionale ed è inoltre una banca fattuale, satellite dell'Inventario Nazionale delle Sostanze Chimiche dalla quale deriva e si alimenta. Le informazioni contenute per ogni singola sostanza sono corredate da riferimenti bibliografici e pur essendo esaustive in sé consentono di risalire alla fonte originale e in alcuni casi di collegarsi direttamente ad essa mediante la rete.

Banca Dati Sensibilizzanti (BDS)

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

Banca Dati Bonifiche (BDB)

Predisposta, aggiornata e gestita dal CHIM e dal Reparto Suolo del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria con il supporto del Settore informatico dell'ISS fornisce

informazioni non riservate, validate, aggiornate e complete su sostanze di interesse nelle procedure di bonifica di siti contaminati. Le sostanze prese in considerazione sono sia sostanze presenti nella normativa (D Lgs 152/2006) sia sostanze per le quali Il D. Lgs 152/2006 non definisce una concentrazione limite ma che sono state rilevate in siti di bonifica e per le quali è stato chiesto all'Istituto Superiore di Sanità di proporre una concentrazione di riferimento.

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

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

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) è un'infrastruttura europea distribuita dedicata alle biobanche di ricerca. Lo scopo è garantire l'accesso regolato a campioni biologici e dati di qualità, strumento oggi indispensabile per la ricerca di base e clinica e l'innovazione tecnologica per lo sviluppo di nuovi farmaci e biomarcatori e della medicina personalizzata. BBMRI-ERIC ha sede in Austria e l'Italia è tra i 16 Stati Membri, a cui si aggiungono come osservatori altri 3 Stati e una organizzazione internazionale (IARC/WHO). Il partner governativo è l'ISS, dove ha sede il Segretariato tecnico-scientifico. L'infrastruttura (BBMRI.it) è distribuita in tutto il territorio nazionale e include 80 Biobanche, Centri di risorse Biologiche e Collezioni collocati in diverse regioni italiane e quattro Common Services (CS Gestione della qualità, CS Information Technology, CS ELSI per le questioni etiche, legali e sociali, CS per il training). Al network nazionale partecipano IRCCS, Aziende ospedaliere, CNR e suoi istituti e associazioni di pazienti tra cui Uniamo, Federazione Italiana Malattie Rare e Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia.

I principali obiettivi di 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-JERIC;
- armonizzare le procedure operative standard (SOPs) delle biobanche;
- implementare il sistema di gestione della qualità;
- migliorare l'intero per abilità dei database di ricerca;
- incoraggiare le collaborazioni pubblico/privato;
- promuovere e facilitare le biobanche in un percorso di sostenibilità economica.

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

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

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

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

Nel progetto si prevede di approfondire la caratterizzazione di TSE animali (BSE e BASE) già trasmesse a capre mediante passaggio successivo in topi knock-in per il gene della proteina prionica umana.

Scopo del progetto è:

- i. valutare la presenza di prioni nell'encefalo e nella milza di capre sperimentalmente infette con BASE e BSE;
- ii. valutare l'eventuale infettività degli stessi tessuti per l'uomo mediante trasmissioni sperimentali in linee di topi transgenici esprimenti la proteina prionica umana;
- iii. descrivere il decorso clinico e neuropatologico di BASE e BSE passata nelle capre nei tre genotipi murini;
- iv. fornire nuovi dati per effettuare valutazioni del rischio di passaggio zoonotico di BASE e BSE nell'uomo attraverso il passaggio accidentale in capre;
- v. ampliare le conoscenze relative alla presenza di EST xenospecifiche nei piccoli ruminanti.

I risultati ottenuti permetteranno di valutare i possibili rischi per l'uomo legati ad un eventuale aumento di tropismo per l'uomo dell'agente della BASE caprina e ad una eventuale distribuzione periferica dei prioni di BASE e BSE nella capra. L'acquisizione di queste conoscenze sarà quindi utilizzata al fine di elaborare nuovi approcci nella profilassi e nella diagnostica utili a migliorare le strategie di gestione di tali malattie.

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.

Coordinamento della rete di Epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei Paesi dell'area del Mediterraneo (Sud Europa, Balcani, Medio Oriente e Nord Africa) e del Mar Nero

I paesi del Mediterraneo, I paesi del Mediterraneo, pur non facendo parte di un'unica organizzazione economica e politica, hanno un ecosistema condiviso e problemi sanitari simili.

È per questo che Progetti regionali realizzati attraverso l'istituzione di Reti di istituzioni e professionisti, hanno un maggiore impatto quando si considerano priorità e necessità regionali. Le reti tra Paesi permettono la condivisione della sorveglianza e del controllo, elementi di partenza per il progressivo contenimento della diffusione di un evento, attraverso una risposta rapida, armonica e trans frontiera. Il consolidamento di reti permette sia l'individuazione di referenti appropriati sia il rafforzamento della fiducia tra i partner coinvolti che consente e facilita lo scambio di informazioni spesso considerate sensibili.

Il Network di epidemiologi costruito a partire dal 2006 con il progetto Episouth si è consolidato ed esteso, sostenuto da vari progetti a finanziamento della Commissione Europea (Episouth, EpisouthPlus, MediLabSecure) e del Ministero della Salute italiano (EpiMed, Episouth Plus, MedPreMier, ProVacMed).

Il Network coinvolge i Paesi del Bacino del Mediterraneo e del Mar Nero. L'approccio regionale, con Paesi dell'UE, Paesi nel processo di accesso all'UE, e infine Paesi non appartenenti all'EU, si è dimostrato in più occasioni estremamente innovativo e appropriato ad affrontare tematiche di preparazione e prevenzione dei rischi sanitari in questa area geografica che presenta, al di là delle divisioni politiche (UE verso non-UE) e delle suddivisioni in differenti uffici regionali dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (EURO, EMRO e AFRO) una condivisione geografica e climatica, ma anche un'antica propensione ai flussi di beni e persone, che creano similitudini epidemiologiche e di potenziali rischi per la sanità pubblica.

Si ricorda con orgoglio il conferimento del "European Health Award" del 2014 al Network e alle iniziative svolte per la Sanità Pubblica nel settore della sicurezza sanitaria.

L'obiettivo è quello di rafforzare la sicurezza sanitaria nel bacino del Mediterraneo e nei Paesi del Mar Nero attraverso il rafforzamento della preparazione e della risposta a potenziali minacce per la salute, nonché la loro precoce identificazione a livello nazionale e regionale nel contesto dell'implementazione delle IHR-2005 dell'OMS.

La rete intende rafforzare le capacità nazionali attraverso l'implementazione di azioni concertate e coordinate sulla base dei piani nazionali di preparazione e risposta e identificando

strategie mirate che facilitino lo scambio di informazioni, allerte e procedure tra i Paesi UE e non-UE coinvolti nella Network.

La Rete si incardina nel quadro del partenariato Euro Mediterraneo “EuroMed-Unione per il Mediterraneo” che il Ministero della Salute italiano ha voluto sostenere e rilanciare già da alcuni anni.

La partecipazione a reti Europee già esistenti su argomenti specifici viene promossa per rafforzare la collaborazione e una risposta efficace ovunque in Europa, nel Bacino del Mediterraneo e nei Balcani.

Dopo più di 10 anni di lavoro, oggi la Rete di Istituti di Sanità Pubblica e Ministeri della Salute coordinata dall’ISS rappresenta un contesto quasi unico per raccogliere e divulgare informazioni, rafforzare e formare le risorse umane, avere un quadro più chiaro del contesto peculiare in questa regione e utilizzare armonicamente le risorse in gioco per far fronte ad altri possibili rischi per la sanità pubblica contribuendo ad assicurare la sicurezza sanitaria nel bacino del Mediterraneo e del Mar Nero.

Iniziative in corso:

- a. Il *Progetto MediLabSecure* (finanziato dalla Commissione Europea) con l’obiettivo di rafforzare la sorveglianza delle malattie emergenti virali (virus respiratori e arbovirus) attraverso attività di “capacity building” e la formazione di esperti di salute pubblica nei quattro settori della virologia umana, animale, entomologia medica e sanità pubblica nelle regioni del Mediterraneo e del Mar Nero (19 paesi non-UE: Albania, Algeria, Armenia, Bosnia-Erzegovina, Egitto, Georgia, Giordania, Kosovo, Libano, Libia, Moldova, Montenegro, Marocco, Palestina, Serbia, “The former Yugoslav Republic of Macedonia-FYROM”, Tunisia, Turchia, Ucraina). Nell’ambito del Progetto MediLabSecure, l’ISS è leader del *Work Package 5 (sanità pubblica)*. Le attività di sanità pubblica sono dedicate al rafforzamento della sorveglianza integrata, nel quadro della strategia “One Health”, tramite studi, indagini e attività formative coinvolgenti tutti i settori dell’iniziativa.
- b. Il *Progetto "I programmi vaccinali nei Paesi dell'area mediterranea: strategie e coperture (Rete ProVacMed)"* (finanziato dal Ministero della Salute Italiano) si pone l’obiettivo di rafforzare le conoscenze sul controllo delle malattie infettive prevenibili da vaccino nel bacino del Mediterraneo e del Mar Nero che possono costituire delle minacce alla salute pubblica promuovendo a) la raccolta di informazioni sulle strategie vaccinali, comprese le informazioni sui programmi a livello sub-nazionale, per migliorare la conoscenza dei programmi vaccinali presenti nei paesi del bacino del Mediterraneo e del Mar nero, b) la rilevazione delle coperture vaccinali a livello nazionale, sub-nazionale e/o in sottogruppi di popolazione (ad es. donne gravide e popolazioni migranti).

EU Joint Action: Health Examination Survey

La *Joint Action* è una azione congiunta, lanciata dalla Commissione Europea, rivolta a raggiungere obiettivi comuni di particolare rilievo in salute pubblica, caratterizzata dalla identificazione e sostegno da parte dei Ministeri della Salute dei paesi membri di gruppi di lavoro e di esperti nel settore di interesse. Per valutare l’andamento delle malattie cronicodegenerative e le azioni comuni rivolte a contrastarle, è necessario disporre di dati confrontabili, rappresentativi, periodicamente raccolti con metodologie standardizzate da personale adeguatamente addestrato. A tutt’oggi, nonostante la grande massa di indicatori routinari disponibili, sono molto scarsi quelli confrontabili e validati, a causa delle diverse procedure e metodologie applicate nella loro raccolta. Per questo motivo è stata lanciata la Joint Action per la Health Examination Survey - www.ehes.info. L’esame diretto di campioni di popolazione

rappresentativi della popolazione dei vari paesi costituisce la modalità più appropriata per sviluppare un sistema di sorveglianza e di prevenzione delle malattie 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 2020.

L'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/ Health Examination Survey 2008-2012 è riconosciuta parte integrante della J.A. EHES attraverso:

1. la raccolta di informazioni e la misurazione di determinanti della salute su un campione casuale di residenti rappresentativo della popolazione generale adulta seguendo metodologie standardizzate raccomandate negli studi europei FEHES-Feasibility European Health Examination Survey- e EHES- European Health Examination Survey;
2. la descrizione delle caratteristiche individuali riconosciute come fattori di rischio e delle abitudini di vita nei diversi livelli socio-economici;
3. la valutazione della prevalenza di condizioni a rischio;
4. l'identificazione di aree di patologia, fattori di rischio ed altre condizioni per le quali è necessario intervenire in termini preventivi, diagnostici, terapeutici e assistenziali;
5. il monitoraggio di campagne nazionali rivolte al miglioramento dei fattori di rischio, ad esempio valutare se il consumo di sale nella alimentazione della popolazione italiana diminuisce nel tempo a seguito dell'accordo con i panificatori nell'ambito del programma Guadagnare Salute.

La numerosità della popolazione esaminata, adeguata per la realizzazione degli obiettivi previsti, è stata di 9111 persone di età compresa fra 25 e 79 anni. Tale numerosità è stata raggiunta attraverso l'arruolamento di 23 campioni, almeno uno per regione (tre regioni, Piemonte, Veneto e Lombardia, hanno fornito, data la numerosità della popolazione da esaminare, due campioni in due comuni diversi)- è stato arruolato un campione di 220 persone ogni milione e mezzo di abitanti (25 persone per decade di età e sesso, 10 per l'ultimo quinquennio) più un piccolo campione di età 25-34 anni.

Il Progetto è stato approvato dal comitato etico dell'ISS nel marzo 2008 e nel novembre 2009 ed è condotto in collaborazione con l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri- Fondazione per il tuo Cuore Heart Care Foundation. Le procedure e le metodologie adottate nella esecuzione degli esami e nella raccolta dei dati, sono state testate nella fase pilota e approvate dal centro di coordinamento europeo presso il THL di Helsinki.

Tra il 2008 e il 2012 è stata condotta l'indagine sul campo che ha compreso l'esecuzione di misure antropometriche (peso, altezza, circonferenza vita, circonferenza fianchi); la rilevazione della pressione arteriosa (3 misurazioni consecutive prima del prelievo di sangue, al braccio destro, in posizione seduta, con sfigmomanometro a mercurio); il prelievo di sangue venoso per la determinazione dell'emocromo, della glicemia a digiuno e dell'assetto lipidico; la raccolta di informazioni su abitudini e stili di vita attraverso questionari: il questionario alimentare EPIC autosomministrato basato su frequenza di consumo e alimenti, il questionario sulla attività fisica e sulle abitudine al fumo inclusa l'esposizione al fumo passivo, un questionario per valutare la performance fisica (ADL-IADL); gli esami strumentali sono stati l'elettrocardiogramma (letto in Codice Minnesota da personale specializzato del CNESPS), la spirometria, la densitometria ossea, la valutazione del monossido di carbonio; nelle persone di età uguale o superiore ai 65 anni è stato somministrato il questionario per la valutazione della capacità cognitiva (MMSE di Folstein); le analisi ematochimiche per la valutazione dell'assetto lipidico sono state eseguite centralmente, presso il Laboratorio di Epidemiologia Genetica e Ambientale dell'Università Cattolica di Campobasso collegato con il THL Finlandese e il CDC di Atlanta per il controllo di qualità delle determinazioni lipidiche. È stata inoltre effettuata la raccolta delle urine delle 24 ore per la valutazione della escrezione urinaria di sodio (indicatore del consumo di sale nell'alimentazione) e potassio (indicatore del consumo di frutta e verdura) presso l'Università

Federico II di Napoli. Per ogni persona sono conservati campioni biologici (siero, plasma, buffy coat, emazie impacchettate, urine 24h) nella biobanca del CNESPS. È stato realizzato un software per la estrazione del campione, un software per la raccolta informatica delle caratteristiche individuali, incluso di programma per il controllo di qualità dei dati raccolti, di elaborazione dei risultati da consegnare alla persona esaminata, di archiviazione dei dati e di archiviazione dei campioni biologici conservati a bassa temperatura. I dati raccolti sono disponibili sul sito web del Progetto Cuore (www.cuore.iss.it).

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.

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

Nell'ultimo decennio una forte attenzione della comunità scientifica, dei governi e dell'opinione pubblica in generale è stata concentrata sulla necessità di promuovere a livello sia nazionale che internazionale la ricerca traslazionale, ovvero iniziative specifiche idonee a permettere un efficiente trasferimento delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche a vantaggio dei pazienti e del cittadino. Tale necessità è particolarmente importante per l'Italia, dove l'eccellenza della ricerca biomedica non trova adeguato riscontro nello sviluppo concreto di nuovi farmaci ed interventi medici preventivi o terapeutici, ma rispecchia anche un'esigenza transnazionale, che vede i paesi europei protagonisti di un processo di rilancio della ricerca sanitaria e della competitività in un contesto globale. In questi ultimi anni l'ISS ha svolto un ruolo sempre più attivo nel promuovere la ricerca traslazionale attraverso la promozione di progetti in collaborazione con altri centri di ricerca e clinici in Italia e mediante le recenti azioni di coordinamento di reti di eccellenza della ricerca in campo oncologico. Già nel 2006 venivano descritte dall'Europa i fabbisogni infrastrutturali nel campo delle scienze biomediche, e veniva finanziata la fase preparatoria per la costruzione di un'infrastruttura dedicata in modo specifico alla medicina traslazionale: EATRIS (European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine). Obiettivo del progetto EATRIS è la creazione di una Infrastruttura di Ricerca (RI) distribuita in Europa come rete di centri in grado di offrire i servizi di qualità ed alta coerenza tecnico-scientifica necessari per il trasferimento dei risultati della ricerca di laboratorio in applicazioni cliniche, con particolare attenzione alle sperimentazione di fase I-IIa.

Nel 2008, l'ISS, in qualità di rappresentante dell'Italia, ha ricevuto dal Ministero dell'Università e Ricerca, di concerto con il Ministero della Salute, il mandato di coordinare la partecipazione italiana ad EATRIS. A tal fine, l'ISS ha avviato la costruzione del nodo nazionale denominato IATRIS, (Italian Advanced Translational Research Infrastructure), coordinando una rete di istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale in grado di dare contributi specifici e complementari nell'area della medicina traslazionale. IATRIS rappresenta oltre che un nodo nazionale, un progetto a lungo termine che si prefigge l'obiettivo di favorire l'avanzamento di progetti di ricerca traslazionale di particolare rilevanza scientifica e sanitaria per il Paese fornendo supporto, competenze specifiche, e accesso ad infrastrutture in qualità. Tale obiettivo sarà raggiunto attraverso la costruzione già avviata e il potenziamento di una rete di centri traslazionali, distribuiti sul territorio nazionale, ognuno dei quali dotato di tecnologie d'avanguardia e strutture operative che garantiscano l'accesso a un sistema efficiente e integrato

di trasformazione delle scoperte scientifiche in applicazioni cliniche, secondo criteri di assicurazione della qualità.

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

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

Il 15 dicembre 2015 presso l'ISS, i seguenti 13 centri hanno sottoscritto l'atto costitutivo della Associazione A_IATRIS, a cui partecipano 18 istituzioni di eccellenza nel panorama nazionale, organizzati in 5 piattaforme di prodotto (PMTA, piccole molecole, traccianti per imaging, biomarcatori e vaccini) in analogia alla struttura di EATRIS, e in grado di fornire contributi specifici e complementari nell'area della medicina traslazionale.

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 della malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la prevenzione delle malattie croniche.

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

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

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

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

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

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

Passi viene quindi disegnato come un sistema di sorveglianza gestito dalle Asl che lo portano avanti in ogni fase, dalla rilevazione all'utilizzo dei risultati, giovandosi del supporto e dell'assistenza di un coordinamento centrale, che assicura la messa a punto e diffusione di procedure standardizzate di rilevazione (il piano di campionamento, il questionario standardizzato, gli strumenti di monitoraggio della qualità dei dati raccolti e delle *performance* nella rilevazione delle singole aziende) di strumenti di analisi dei dati (per la elaborazione dei dati aziendali e regionali) e provvede alla comunicazione dei risultati (diffusione su sito web dei principali risultati a livello nazionale e regionale).

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

Il continuo confronto e il feedback con le Regioni operato attraverso le piattaforme web di dati e 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

L'incidente in ambienti di civile abitazione è definito come un evento accidentale avvenuto in casa o nelle sue pertinenze (cortili, garage, giardini, scale, ecc.) che porta la vittima al Pronto Soccorso. Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 ogni 100.000 residenti l'anno).

La Legge 3 dicembre 1999, n. 493, relativa alle "Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici" istituisce (e finanzia) un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA). L'art. 4 della stessa Legge attiva "presso l'ISS un sistema informativo per la raccolta... (omissis) dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali... (omissis)".

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

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

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

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

L'attività primaria del sistema consiste:

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

Sono attribuite al reparto Ambiente e Traumi le competenze relative all'attuazione dell'art. 4 Legge n. 493, 3 dicembre 1999 (Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti in Ambiente di Civile Abitazione - SINIACA).

Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

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

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

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

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

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

- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per le infezioni da Escherichia coli;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per il controllo della contaminazione virale dei molluschi bivalvi;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per il latte e i prodotti a base di latte;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA);
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per gli additivi nei mangimi;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per i residui di farmaci veterinari in prodotti di origine animale;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per i metalli pesanti negli alimenti;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per le micotossine;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali;
- Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB);
- Laboratorio Nazionale di Riferimento OGM ai sensi del Regolamento UE 1981/2006. I laboratori di riferimento operano in conformità alla norma UNI EN ISO/IEC 17025 nell'ambito del Sistema di Gestione della Qualità del Dipartimento (n. accreditamento ACCREDIA 0779).

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

Il Laboratorio Europeo di Riferimento per gli elementi chimici in alimenti di origine animale (EURL-CEFAO), è responsabile per i residui del gruppo B3c elencati nella Direttiva 96/23/CE. Dal 2004 l'EURL-CEFAO è accreditato secondo la norma ISO/IEC 17025 e, per fronteggiare più tempestivamente le necessità derivanti dall'aggiornamento della legislazione di riferimento

(CR 1881/2006) o da problematiche emergenti, dal 2010 ha ampliato il suo accreditamento acquisendo lo "scopo flessibile".

I suoi compiti, definiti nell'articolo 32 del Regolamento (CE) 882/2004, consistono principalmente nel fornire ai laboratori nazionali di riferimento dell'Unione Europea (EU LNR) dettagli sui metodi analitici, nell'organizzare prove valutative interlaboratorio (Proficiency Test, PT) e nel condurre training per personale degli LNR e/o esperti dei Paesi Terzi. Per quanto riguarda lo sviluppo di metodi analitici nel laboratorio sono presenti tutte le principali tecniche analitiche del settore. Su richiesta o a seguito di problematiche emergenti, l'EURL distribuisce i propri metodi agli EU LNR in forma di linee guida. Inoltre, l'EURL-CEFAO ha potenziato negli anni la sua attività di organizzatore di prove valutative interlaboratorio con l'intento di fornire al proprio network esercizi più attinenti alle analisi svolte dai LNR rispetto a quelli commercialmente disponibili. Per svolgere al meglio tale attività ha sviluppato una notevole specializzazione nella preparazione di materiali nelle diverse forme fisiche (liquidi, liofilizzati o congelati) e con livelli di concentrazione degli analiti scelti in base a specifiche esigenze, a problematiche emergenti e/o ad esiti dei precedenti esercizi.

Dal 2010, il laboratorio è inoltre accreditato come PT provider in accordo con la ISO Guide 43-1 poi ISO/IEC 17043. Tale accreditamento ovviamente costituisce una ulteriore qualifica, ed un valore aggiunto alle prove valutative in quanto organizzate secondo uno schema accreditato. Negli ultimi anni la collaborazione con alcuni LNR nell'organizzazione di PTs si è accresciuta, infatti i campioni prodotti dall'EURL sono stati utilizzati dagli LNR italiano, francese e tedesco per organizzare prove valutative a beneficio dei propri laboratori ufficiali nazionali.

Un'altra grande parte del lavoro dell'EURL è dedicata al compito di fornire assistenza scientifica e tecnica alla Commissione Europea per pareri istituzionali su revisioni di limiti di legge per le combinazioni elementi/matrici di competenza, revisioni delle legislazioni e la valutazione del Piano Nazionale di Monitoraggio dei Residui annualmente presentato da ogni stato membro.

Laboratorio Europeo e LNR per Escherichia coli

Le infezioni da E.coli-VTEC costituiscono un grave problema di sanità pubblica e sono incluse dalla UE nella lista ad elevata priorità delle zoonosi da sorvegliare e controllare (Direttiva 2003/99 EC sulla sorveglianza e il controllo delle zoonosi). Fin dagli anni '90, il Dip. SPVSA ha svolto un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo sulle infezioni da VTEC, sia in campo veterinario che medico. Nel 2006, il Dipartimento è stato designato dal Ministero della Salute quale Laboratorio Nazionale di Riferimento per questi patogeni e dalla Commissione Europea quale EURL per E. coli. Le attività includono la tipizzazione fenotipica degli stipiti a fini diagnostici ed epidemiologici, la messa a punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la ricerca negli alimenti, l'organizzazione di prove inter-laboratorio e la somministrazione di formazione specializzata a livello comunitario e nazionale. Le attività di sorveglianza includono la gestione del sistema nazionale di sorveglianza delle infezioni enteriche ENTER-NET, e la partecipazione a quello europeo, gestito dall'ECDC, come laboratorio di riferimento italiano per le infezioni da VTEC. I risultati della sorveglianza sono disponibili per la consultazione attraverso il portale WEB dell'ISS. In ambito veterinario vengono condotti studi sulla prevalenza dei VTEC nelle popolazioni animali e nei prodotti di origine animale, insieme alla tipizzazione molecolare dei ceppi isolati. Tali studi forniscono le informazioni di base per tracciare le principali vie di trasmissione dell'infezione lungo la filiera di produzione degli alimenti. Il laboratorio partecipa alla attività del Registro Nazionale della Sindrome emolitico uremica, grave complicanza pediatrica delle infezioni da coli-VTEC, collocato presso il Dipartimento SPVSA che, in questo ambito, funge da "cerniera" tra medicina umana e medicina veterinaria. Il laboratorio Europeo e Nazionale di riferimento per E. coli inoltre svolge attività di coordinamento della rete dei

Laboratori Nazionali di Riferimento per E. coli negli stati membri UE e degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali a livello nazionale relativamente alle attività di ricerca, caratterizzazione e controllo dei ceppi patogeni di E. coli.

LNR per il controllo delle contaminazioni virali dei molluschi bivalvi

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

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

Attività svolta nel 2016:

- Partecipazione all'incontro annuale dei LNR per il controllo delle contaminazioni batteriche e virali nei molluschi (Berlino, 25-27.05.2016);
- Organizzazione, in collaborazione con il LNR per il controllo delle contaminazioni batteriche nei molluschi (I.Z.S. dell'Umbria e della Marche), dell'incontro annuale dei Laboratori operanti nel controllo ufficiale dei molluschi bivalvi (Ancona, 15.06.2016);
- Partecipazione ai Proficiency Test organizzati dal EURL-Cefas per la determinazione dei virus nei molluschi (2 distribuzioni per un totale di 8 campioni analizzati con metodo quantitativo per 3 differenti analiti);
- Organizzazione di un Proficiency Test per i laboratori italiani che effettuano controllo ufficiale dei molluschi (1 distribuzione per un totale di 6 campioni da analizzare per 3 differenti analiti; 13 laboratori partecipanti) e successivo follow-up;
- Distribuzione di materiali di riferimento per la determinazione di Epatite A e Norovirus in alimenti in accordo con la ISO/TS 15216 (21 forniture di RNA di controllo, controlli di processo o standard per qPCR a 15 sezioni territoriali di II.ZZ.SS. e/o ARPA);
- Partecipazione agli incontri preparatori per la stesura del protocollo tecnico per la Survey armonizzata europea sulla presenza di Norovirus nelle ostriche "Technical specifications for the baseline survey of norovirus in oysters" mandato EFSA-Q-2015-00455 (Weymouth, UK, 13-14.01.2016) e per la discussione degli aspetti organizzativi della survey stessa (EFSA, Parma, 17-18.05.2016);
- Partecipazione agli incontri per l'organizzazione a livello nazionale della Survey armonizzata europea sulla presenza di Norovirus nelle ostriche (Ministero della Salute, 02.03.2016 e 26.10.2016);
- Partecipazione in qualità di laboratorio unico per l'esecuzione delle analisi a livello nazionale e in qualità di data provider alla Survey armonizzata europea sulla presenza di Norovirus nelle ostriche (EU Commission DG SANTE Grant Decision - SI2; Accordo di

collaborazione Ministero della Salute – ISS n° prot. Ministero della Salute 0036817-27/09/2016-DGISAN);

- Partecipazione del responsabile del LNR, dott.ssa Suffredini, agli incontri e alle discussioni elettroniche del CEN/TC275 WG 6 TAG4 per la revisione della norma ISO/TS 15216-1:2013 e della norma ISO/TS 15216-2:2013 per la determinazione quantitativa e qualitativa di HAV e Norovirus nei molluschi;
- Valutazione dei piani di monitoraggio per le aree di produzione dei molluschi eduli bivalvi delle Regioni Toscana e Abruzzo (Gruppo tecnico per la valutazione dei piani di monitoraggio per i molluschi – Ministero della Salute, DGISAN 937-P-11/01/2013);
- Partecipazione alla riunione presso la sede del Ministero della Salute (12.01.2016) per la discussione delle problematiche inerenti il ‘country profile’ dell’Italia (Audit FVO 2012-6542) nel settore dei prodotti della pesca e dei molluschi.

LNR per il latte e i prodotti a base di latte

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

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

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

Attività svolta nel 2016:

- Conclusione dell’attività per l’aggiornamento delle equazioni di conversione per la determinazione della carica batterica in latte ovino e caprino tramite apparecchiature automatiche operanti in ciotometria di flusso e trasmissione del report in data 01/03/2016 (in collaborazione con CRELDOC dell’IZS-LT) (12 laboratori partecipanti);
- Organizzazione del workshop 2016 - LNR latte e prodotti a base di latte (ISS – 1 aprile 2016);
- Organizzazione di un circuito nazionale per la titolazione di un materiale di riferimento liofilizzato per la determinazione M1 nel latte (in collaborazione con LNR micotossine e con il CRN Qualità latte bovino) (22 laboratori partecipanti: ISS + 11 sezioni IIZZSS+ 10 laboratori privati);
- Organizzazione della PVI per la ricerca di residui di antibiotici nel latte con metodo di screening (circuito PVI-RRIL 2016: 31 sezioni IIZZSS partecipanti);
- Partecipazione al workshop 2016 organizzato da EURL-MMP per i LNR per il latte (Maisons-Alfort, 5-7 ottobre 2016) e al Working Group on harmonization of conversion factors for total flora of raw milk (Maisons-Alfort, 5 ottobre 2016);
- Partecipazione alle diverse attività dell’EURL-MMP (revisione norme del settore, trasmissione dati per elaborazioni a livello centralizzato, partecipazione gruppi di lavoro, commento al rapporto tecnico “European harmonization of conversion equations between instrumental methods (flow cytometers) and reference method for the determination of total flora in raw cow’s milk” version 1” (circular e-mail 2016/02);
- Partecipazione diretta al PT “interlaboratory proficiency testing trial on enumeration of microorganisms at 30 °C in raw cow’s milk by EN ISO 4833-1 ILPT code: EILA7ANSES LSAI7SBCL/2016/05 (dic 2016).

LNR sugli Idrocarburi Policiclici Aromatici

L’attività del Laboratorio Nazionale di Riferimento è incentrata sui seguenti compiti:

- assistere i laboratori nazionali per il controllo ufficiale degli alimenti con lo sviluppo e la validazione di metodi analitici per la determinazione degli IPA in matrici alimentari;
- organizzare circuiti inter-laboratorio;

- contribuire ad armonizzare il controllo ufficiale anche mediante la creazione di un database usufruibile dai laboratori ufficiali per il controllo degli alimenti;
- contribuire a coordinare e promuovere campagne di monitoraggio per la determinazione degli IPA negli alimenti.

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

Nello specifico l'attività relativa al 2016 si può così riassumere: Collaborazione EURL e LNR:

- incontri/riunioni tecnico-operative, workshop, training-course, organizzati con l' EURL di competenza all'estero e in Italia: Presentazione della relazione: "View about contaminant EURLs from NRL Polycyclic Aromatic Hydrocarbons" al 10th Anniversary of contaminant EURLs, 6 ottobre 2016, Geel.
- elaborazione di commenti e/o pareri a dossier in trattazione svolti per il proprio EURL: Parere espresso, su richiesta dell'EURL, sul "Guidance Document on the estimation of LOD and LOQ for measurements in the field of contaminants in feed and food".
- partecipazione diretta a Proficiency Test (PT) dell'EURL: Partecipazione diretta a 1 PT organizzato dall'EURL: analisi campione pepe affumicato. Ricerca 4 IPA marker, aprile 2016. Personale del LNR coinvolto: dr. Ettore Coni; sig.re Mauro Di Pasquale. Esito positivo.
- estensione ai laboratori ufficiali italiani dell'invito alla partecipazione al PT dell'EURL: La partecipazione è stata estesa ai laboratori ufficiali italiani su invito diretto da parte dell'EURL. Adesione di 2 laboratori.

Atti di coordinamento:

- Metodiche trasferite: Il LNR distribuisce i metodi messi a disposizione dall'EURL ai laboratori incaricati del controllo ufficiale che ne facciano richiesta. Nel 2016 vi è stata una richiesta.
- Incontri tecnico-operativi organizzati con i laboratori, corsi di formazione, workshop: Workshop annuale del LNR-IPA con destinatari IIZZSS e altri laboratori ufficiali nazionali si terrà nel prossimo anno; Partecipazione di Ettore Coni in qualità di relatore al corso ECM organizzato dall'IZSMe "Dai campi Flegrei all terra dei fuochi" con relazione sugli IPA negli alimenti (18 dicembre 2016).
- pareri/consulenze ai laboratori ufficiali del controllo: Sono stati dati pareri e/o consulenze alla Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti del Ministero della Salute e ai laboratori ufficiali nazionali in più occasioni mediante e-mail, telefonate, invio documenti ed incontri informali tenuti presso l'ISS (circa 10).
- Altro: Aggiornamento del database nazionale presente sul sito web del LNR-IPA e concernente i metodi in uso nei laboratori ufficiali nazionali. Il database è accessibile tramite password alla Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti del MinSal e ai laboratori nazionali ufficiali. Personale del LNR coinvolto: sig.re Mauro Di Pasquale; Adesione in qualità di LNR a un progetto di ricerca corrente presentato e approvato dall'IZSMe "Impiego di Gasteropodi terrestri come bio-indicatori di inquinamento da metalli e idrocarburi policiclici aromatici in aree a elevato rischio di contaminazione". Proficiency Test organizzati direttamente dal LNR sul territorio nazionale destinati ai Laboratori Ufficiali: Non è stato possibile organizzare Proficiency Test per l'assenza di fondi. Informativa ricevuta dall'EURL di competenza ed inviate sia al Ministero della Salute che ai Laboratori: Trasmissione tramite e-mail ai laboratori

incaricati per il controllo ufficiale della versione finale del “Guidance Document on the estimation of LOD and LOQ for measurements in the field of contaminants in feed and food” (giugno 2016).

Pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestati all’Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL): Partecipazione del Dr. Ettore Coni, in qualità di responsabile del LNR-IPA, a 1 riunione di lavoro del gruppo Tecnico di Coordinamento – Piano Nazionale Monitoraggio contaminanti ambientali in alimenti di origine animale prodotti nei SIN; Revisione da parte del Dr. Ettore Coni, in qualità di responsabile del LNR-IPA, della relazione finale sul Piano SIN (marzo 2016).

LNR per gli additivi nei mangimi

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

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

In tale ambito il LNR svolge attività di coordinamento tecnico-scientifico, formazione e aggiornamento del personale dei laboratori ufficiali di controllo nazionali (IIZZSS), di supporto (consulenza/pareri/gruppi di lavoro) al Ministero della Salute relativamente alle questioni inerenti gli additivi nei mangimi.

Mantiene contatti diretti con l’EURL-FA (IRMM - Geel, Belgio) partecipando ad incontri organizzati dall’EURL-FA (Official Control).

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

Attività svolta nel 2016:

Collaborazioni con il Laboratorio Europeo di Riferimento (EURL) nel proprio ambito di competenza: 1. Valutazione di N. 3 “Relazioni iniziali” del EURL-FA in merito ai metodi analitici proposti dalle ditte richiedenti l’autorizzazione per la messa in commercio di additivi ad uso zootecnico (personale coinvolto: dr.ssa Cinzia Civitareale, Maurizio Fiori). 2. Risposta all’indagine del EURL-FA Control (Geel, Belgio) per consentire la stesura del loro work programme 2016-2017 riguardo l’organizzazione dei proficiency tests (invio tramite web-site 08.04.2016) (personale coinvolto: dr. Paolo Stacchini, dr.ssa Cinzia Civitareale). 3. Richiesta da parte del EURL-FA Control (Geel, Belgio) (via e-mail 18/03/2016) di revisione del metodo comunitario per la determinazione del diclazuril nelle premiscele e nei mangimi (invio risposta del 08/04/2016) (personale coinvolto: dr.ssa Cinzia Civitareale, Maurizio Fiori).

Atti di coordinamento, nella propria sfera di competenza, delle attività dei laboratori ufficiali responsabili dell’analisi dei campioni a norma dell’articolo 11 Attività di coordinamento attraverso:

1. Corso di Formazione presso la sede di Portici dell’Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Mezzogiorno 13 e 14 aprile 2016 (personale coinvolto: dr.ssa Cinzia Civitareale).

2. Invio di standards analitici (coccidiostatici) al laboratorio IZS di Umbria e Marche sede di Perugia a seguito di espressa richiesta (personale coinvolto: dr.ssa Cinzia Civitareale, dr. Maurizio Fiori).

3. VI Workshop dei Laboratori Nazionali di Riferimento per metalli pesanti negli alimenti e nei mangimi e additivi nei mangimi, Torino 1-2 dicembre 2016. Titolo della presentazione: Aggiornamenti dall’EURL-FA. Personale del LNR coinvolto: dott. Paolo Stacchini, dott.ssa Cinzia Civitareale e dott. Maurizio Fiori.

Ai laboratori degli IZZSS è stata garantita l'informazione, attraverso avviso nello spazio riservato ai "Proficiency Tests" presente sul sito del LNR additivi nei mangimi o via e-mail relativamente alla possibilità di partecipare a: Proficiency Test per la determinazione di coccidiostatici nei mangimi, organizzato da DUCARES/KDLL (Kwaliteitsdienst Landbouwkundige Laboratoria) (Olanda). Novembre 2016 - richiesta all'EURL-FA di standard analitici (coccidiostatici) e loro invio al laboratorio IZS di Umbria e Toscana, sede di Perugia a seguito di espressa richiesta.

Personale del LNR coinvolto dott.ssa Cinzia Civitareale.

Consulenze per il Ministero della Salute:

1. PNAA – Richiesta da parte del Ministero (dr.ssa Laura Contu, e-mail del 19/05/2016 e del 24/6/2016 dal Ministero della Salute) di eseguire una ricognizione presso gli IZZSS della loro disponibilità di metodiche accreditate per il controllo dei mangimi (farmaci e additivi) per poter valutare la possibilità di modificare la programmazione dei controlli ufficiali sui mangimi (Capitolo 2 del PNAA) per l'anno 2017. L'attività è stata condotta in collaborazione con il C.Re.A.A. e ha portato all'invio, via e-mail, a tutti gli IZZSS, della richiesta di compilazione di una tabella elaborata allo scopo (12/07/2016) (personale coinvolto: dr.ssa Cinzia Civitareale, gruppo di lavoro del PNAA).

2. Richiesta da parte del Ministero (dott.ssa Alesandra Perrella, e-mail del 01/07/2016) di chiarimenti in merito alla traduzione italiana del termine inglese "ethyl acetate" a seguito di richiesta inoltrata presso i loro uffici da parte della Commissione di fornire indicazioni in merito alla traduzione di alcuni regolamenti autorizzativi di additivi per mangimi recentemente votati allo SCOPAFF alimentazione animale. Risposta via e-mail del 04/07/2016 (personale coinvolto: dr.ssa Cinzia Civitareale).

3. Riunione sull'applicazione del Regolamento EU 1905/2015 - revisione della nota esplicativa DGSAF 24036 del 16/12/2013 concernente l'applicazione del Regolamento UE n. 225/2012 di modifica dell'allegato II del Regolamento CE n. 183/2005 per il riconoscimento di stabilimenti che immettono sul mercato, a scopo mangimistico, derivati degli oli vegetali e grassi miscelati e relativo a specifici requisiti per la produzione, lo stoccaggio, il trasporto e i tests obbligatori per le diossine di oli, grassi e derivati.

4. Parere congiunto Centro di Riferenza per l'alimentazione animale (CReAA, IZSPLV, Torino) e Istituto Superiore di Sanità (Roma), in merito alla "Proposta di modifica del Regolamento 1831/2003 ed in particolare sull'appropriatezza dell'impiego in acqua degli additivi tecnologici." - N. Prot. SPVSA.AL.22 - 30772 del 02/11/2016. Il parere è stato redatto a seguito di richiesta da parte del Ministero della Salute il 25/10/2016. Personale del LNR coinvolto: dott. Paolo Stacchini e dott.ssa Cinzia Civitareale.

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

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

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

Attività svolta nel 2016:

Incontri/riunioni tecnico-operative, workshop, training-course, organizzati con l'EURL di competenza all'estero e in Italia:

1. Partecipazione (dott.ssa Antonella Semeraro) al Workshop 2016 organizzato dall'EURL for residues of veterinary medicines and contaminants in food of animal origin. BVL, Berlino, 14-16 giugno 2016.

2. Partecipazione (dott. Maurizio Fiori) al Workshop 2016 e training course: "Steroid analysis in hair and serum", organizzato dall'EURL RIKILT, Wageningen, 14-18 novembre 2016.

Elaborazione di commenti e/o pareri a dossier in trattazione svolti per il proprio EURL: Non ci sono state richieste da parte dell'EURL.

Partecipazione diretta a Proficiency Test (PT) dell'EURL:

PT per cortisonici in urine bovine, organizzato da RIKILT, 2016.

PT per nitroimidazoli nelle uova, organizzato da BVL, 2016.

PT esteri degli steroidi nel pelo, organizzato da RIKILT, 2016.

PT beta agonisti fegato organizzato da BVL, 2016-in corso.

Estensione ai laboratori ufficiali italiani dell'invito alla partecipazione al PT dell'EURL: Ove prevista, la partecipazione avviene su invito diretto da parte dell'EURL.

Altro:

- Trasmissione all'EURL BVL Berlino, su loro richiesta, dell'aggiornamento della lista dei metodi di screening e conferma utilizzati dal LNR, in data 31/03/16.

- Trasmissione agli IIZZSS della documentazione inviata dall'EURL RIKILT per la discussione della revisione della Decisione 657/2002/EC prevista durante il Workshop annuale 2016, in data 02/11/2016.

Atti di coordinamento:

Metodiche trasferite: Il LNR distribuisce i metodi messi a disposizione dall'EURL ai laboratori incaricati del controllo ufficiale che ne facciano richiesta. Non ci sono state richieste. Incontri tecnico-operativi organizzati con i laboratori, corsi di formazione, workshop: Riunione del Gruppo di lavoro su validazione metodi di analisi. Destinatari: IIZZSS. Istituto superiore di sanità, Roma, 23/02/16. Personale del LNR coinvolto: dott. Paolo Stacchini, dott. Maurizio Fiori, dott.ssa Silvia Ciardullo, dott.ssa Emanuela Gregori, dott.ssa Marina Patriarca, dott.ssa Antonella Semeraro.

Pareri/consulenze ai laboratori ufficiali del controllo:

Trasmissione ai laboratori incaricati del controllo ufficiale, con email del 10/05/2016, di un documento riepilogativo, elaborato dal LNR, relativo a principi attivi ricercati nel controllo ufficiale, limiti e concentrazioni raccomandate. Personale del LNR coinvolto: dott.ssa Silvia Ciardullo.

Altro:

- Predisposizione e collocazione sul sito web del LNR (www.iss.it/lnre) di spazi condivisi per il gruppo di lavoro validazione metodi analitici e comunicazione delle chiavi di accesso a tutti i membri del gruppo di lavoro, completata il 10/06/2016.

- Richiesta di informazioni riguardanti le metodiche di screening utilizzate dai laboratori preposti al controllo ufficiale per la determinazione di antibiotici nelle matrici previste dal PNR, 8/11/2016.

Informative ricevute dall'EURL di competenza ed inviate sia al Ministero della Salute che ai Laboratori Ufficiali:

- Trasmissione del documento riepilogativo elaborato dagli EURL di riferimento sulle posizioni espresse dagli Stati Membri sulla revisione della Decisione 657/2002/EC, con email in data 08/03/16, ai laboratori incaricati del controllo ufficiale.
- Comunicazione dell'aggiornamento della normativa - Regolamento 37/2010, inviata con email in data 18/05/2016, ai laboratori incaricati del controllo ufficiale.
- Comunicazione del resoconto del Workshop annuale organizzato dall'EURL BVL Berlino, con email in data 24/06/2016, al Ministero della Salute, Direzione generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione, e ai laboratori incaricati del controllo ufficiale.
- Comunicazione dell'invito al Workshop annuale organizzato dall'EURL RIKILT Wageningen, con email in data 07/10/2016 ai laboratori incaricati del controllo ufficiale. Pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL)
- Risposta al Ministero della Salute in data 17/02/16, in merito alle richieste formulate dalla Commissione Europea-Expert Committee.
- Consulenza all'Autorità Competente per il PNI 2015-2018.
- Riunione del Gruppo di lavoro "Residui" tra Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Regioni e un rappresentante degli IIZZSS, in data 14 aprile 2016.
- Meeting Expert Committee "Residues of veterinary medicinal products in food of animal origin", 19 settembre 2016, Commissione Europea, Bruxelles.
- Riunione del Gruppo di lavoro "Residui" tra Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Regioni e un rappresentante degli IIZZSS, in data 12 ottobre 2016.
- Riunione tra Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità e IIZZSS, per la definizione del PNR, 4 novembre 2016 presso l'ISS.
- Riunione tra Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità e Regioni, per la definizione del PNR, 8 novembre 2016 presso Ministero della Salute.

LNR per i metalli pesanti negli alimenti

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per i metalli pesanti negli alimenti è stato istituito nel 2010 con i compiti identificati nell'art. 33 del Regolamento CE 882/2004 che prevede, per ogni Stato Membro, la nomina di LNR a supporto delle attività dei laboratori comunitari di riferimento indicati nel Regolamento CE 776/2006. I metalli pesanti sono disciplinati a livello comunitario dal Regolamento CE 1881/2006 e s.m. In tali normative sono definiti i limiti massimi consentiti nei prodotti alimentari di diversi contaminanti tra cui i metalli pesanti arsenico, cadmio, mercurio, piombo e stagno. La normativa comunitaria prevede inoltre, nel Regolamento CE 333/2007, le modalità con cui effettuare il campionamento dei prodotti alimentari da sottoporre al controllo e i requisiti dei metodi analitici utilizzati in tale attività. Il LNR opera per formare e informare coloro che operano nei laboratori ufficiali di controllo nazionali, relativamente al proprio settore di competenza. A tale scopo mantiene strette relazioni con EURL-CEFAO, Roma; EURL-HM, IRMM, Geel, Belgio.

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

Attività svolta nel 2016:

Partecipazione a Workshop organizzati dagli EURL di competenza:

- Istituto Superiore di Sanità, Roma, 28 settembre 2016. Annual Workshop dell'EURL for Chemical Elements in Food of Animal Origin (EURL-CEFAO). È stata presentata una relazione su invito dal titolo " How to choose the "right" PT? A new Eurachem leaflet"

- Centro Comune di Ricerca, Institute for Reference Materials and Measurements Geel (BE). Annual Workshop dell'EURL for Heavy Metals in Food and Feed (EURL-HM), 5 ottobre 2016.

Contributi a documenti elaborati da EURL:

- Commenti al documento “Guidance Document on the Estimation of LOD and LOQ for Measurements in the Field of Contaminants in Feed and Food” elaborato dagli EURL per gli IPA, per i metalli pesanti e per le micotossine, su richiesta della EC DG SANTE, inviati per email in data 30/03/2016.
- Richiesta di chiarimenti sull'applicazione della correzione per il recupero nel caso della determinazione dell'arsenico inorganico nel riso in presenza di “estrazione acida” in accordo a quanto previsto nel Reg. (CE) 333/2007 e s.m., inviata all'EURL HM con e-mail del 31 marzo 2016.

Partecipazione a diversi Proficiency Test organizzati dagli EURL di competenza.

Atti di coordinamento:

- indagini sulla disponibilità di metodiche analitiche mirate nei laboratori incaricati del controllo ufficiale: Inseguito all'entrata in vigore del Reg. (UE) 1006/2015 che stabilisce tenori massimi per il contenuto di arsenico nel riso, è stata condotta un'indagine sulla disponibilità nei laboratori incaricati del controllo ufficiale di metodi per la determinazione dell'arsenico inorganico e totale nel riso e in altri alimenti.
- incontri tecnico-operativi, corsi di formazione, workshop.
- Corso di formazione “Incertezza di misura, incertezza di campionamento e limiti di legge”, Sala Biblioteca dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Puglia e della Basilicata, Foggia, 24 maggio 2016.
- Corso di formazione “Aggiornamento per prove valutative e materiali di riferimento (ISO/IEC 17043)”, Sala Biblioteca dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Puglia e della Basilicata, Foggia, 13 settembre 2016.
- Organizzazione, in collaborazione con il Centro di Referenza Nazionale per la Sorveglianza e il Controllo degli Alimenti per gli Animali (C.Re.A.A.) del “VI Workshop dei LNR per i metalli pesanti negli alimenti e nei mangimi e per gli additivi nei mangimi”, Torino, Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta, 1 – 2 dicembre 2016. Destinatari: personale degli enti pubblici che opera nell'ambito del controllo ufficiale degli alimenti e dei mangimi. Il programma dell'evento è disponibile sul sito del LNR (www.iss.it/meta).
- informazioni trasferite ai laboratori incaricati del controllo ufficiale:
- Comunicazione via e-mail in data 30.04.2016: “Modifica al Regolamento (CE) n. 333/2007 per quanto riguarda i metodi di campionamento e di analisi per il controllo ufficiale dei tenori di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari”.
- Pubblicazione sul sito web www.iss.it/meta della nota “Modifica al Regolamento (CE) n. 333/2007 per quanto riguarda i metodi di campionamento e di analisi per il controllo ufficiale dei tenori di alcuni contaminanti nei prodotti alimentari” e relativo documento. Data di pubblicazione: 30.04.2016.
- Pubblicazione sul sito web www.iss.it/meta della nota “Eurachem Workshop on Method Validation in Analytical Science. Current Practices and Future Challenges. Gent, 9-10 May 2016” e relativo link. Data di pubblicazione: 20.01.2016.
- Pubblicazione sul sito web www.iss.it/meta della nota “Raccomandazione della Commissione (EU) 2016/1111 del 6 luglio 2016 sul monitoraggio del nickel negli alimenti.” e relativo documento. Data di pubblicazione: 14.07.2016.

Proficiency Test organizzati dal LNR per i laboratori ufficiali:

Sono state organizzate due prove valutative con l'ausilio dell'applicativo informatico appositamente sviluppato, che consente la registrazione on-line dei partecipanti, la trasmissione elettronica dei risultati e la disponibilità on-line dei rapporti conclusivi sulle prove. La prova valutativa 2016 numero 1 ha riguardato la determinazione delle concentrazioni totali di cadmio (Cd), mercurio (Hg), piombo (Pb) e rame (Cu) in carne di suino congelata. Hanno partecipato 13 laboratori. Tutti i laboratori che effettuano il controllo ufficiale con metodi accreditati hanno ottenuto esito positivo per gli elementi oggetto del controllo ufficiale (cadmio e piombo nella carne suina). Follow-up: In seguito all'entrata in vigore del Reg. (UE) 582/2016, è stata eseguita una verifica della conformità delle prestazioni dei laboratori ai requisiti previsti per i limiti di rivelazione e quantificazione. Le difformità rilevate sono state segnalate ai laboratori con richiesta di documentare le eventuali azioni correttive intraprese. La prova valutativa 2016 numero 2 ha riguardato la determinazione delle concentrazioni totali di cadmio (Cd), mercurio (Hg) e piombo (Pb) nel miele. Hanno partecipato 15 laboratori. Tutti i laboratori che effettuano il controllo ufficiale con metodi accreditati, tranne uno, hanno ottenuto esito positivo per l'elemento oggetto del controllo ufficiale (piombo nel miele). Follow-up: L'esito negativo della prova è stato comunicato al laboratorio, che ha risposto dando informazioni sulle cause del problema e la programmazione delle azioni correttive intraprese. Quattro partecipanti hanno riportato limiti di rivelazione e/o quantificazione non conformi ai requisiti del Reg. (UE) 582/2016. Le difformità rilevate sono state segnalate ai laboratori che hanno risposto dando informazioni sulle cause del problema e intrapreso azioni correttive. I risultati delle due prove sono stati discussi nel workshop annuale.

Pareri, consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestatati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL):

- Richiesta di consulenza 0016953 del 15/06/2016 da parte di IZS Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta-Torino su Giudizio di conformità per spezie per contenuto di cadmio e piombo.
- Richiesta di parere 0007997 del 21/03/2016 del Ministero Salute DGISAN Uff. 6. Revisione dei tenori massimi di mercurio nei pesci e nei prodotti della pesca.
- Richiesta 0012501 del 02/05/2016 della ASL 10 S.I.A.N. San Dona' di Piave. Alluminio nel latte UHT latteria Soligo-Veneto.
- Parere 15902/AMPP.IA copia SVSA-AL del 06/06/2016 su richiesta dell'Unità Sanitaria Locale Umbria 2 - U.O.C. Igiene e Sanità Pubblica. Inquinamento mercurio fiume Paglia. Area orvietano provincia di Terni.
- Parere 19110 /SVSA-AL.22 del 05/07/2016 su richiesta del MINISTERO DELLA SALUTE - D.G.S.I.A.N. - UFFICIO 2. Parere sul sale alimentare.
- Parere 21009//SVSA-AL.22 del 21/07/2016 in risposta a MIPAF, procura della repubblica c/o il tribunale di Firenze Pp5524/15-21 - richiesta valutazione su esito analisi di laboratorio.
- Parere 580/interno del 18/11/2016 su richiesta del Dip. Farmaco/ISS. Medicinale potassio aspartat monico 1 meq/I fiale- Ricerca elementi inorganici e sostanze coloranti.
- Parere 581/interno del 18/11/2016 su richiesta del Dip. Farmaco/ISS. Medicinale potassio aspartat monico 1 meq/I fiale- Ricerca elementi inorganici e sostanze coloranti.

PARTECIPAZIONE A GRUPPI DI LAVORO: CODEX - Comitato per i metodi di analisi e campionamento (CCMAS)

Coordinamento nazionale. Riunione presso Ministero delle Politiche Agricole Alimentari e Forestali, 1° febbraio 2016.

LNR per le micotossine

Il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Micotossine, come da regolamento CE/882/2004, svolge la propria attività, dal 2007, con la finalità di i) formare ed informare i

laboratori ufficiali (LU) che operano sul territorio nazionale relativamente alle attività di controllo ufficiale effettuate sugli alimenti e sui mangimi per il controllo delle micotossine, ii) organizzare studi interlaboratorio, iii) supportare il Ministero della Salute nello sviluppo di attività legate alla valutazione del rischio da micotossine derivante dal consumo di alimenti e mangimi.

Nel 2016, il LNR ha svolto le seguenti attività:

- Organizzazione di due riunioni annuali con i LU, come deciso nella riunione svoltasi nel 2015.
- Finalizzazione dello studio di validazione interlaboratorio del metodo di analisi per la determinazione della ocratossina A in prodotti a base di carne suina.
- Organizzazione di un PT in collaborazione con il LNR-Latte dell'ISS e l'IZS dell'Abruzzo e Molise, per la determinazione dell'AFM1 in campioni di latte.
- Progetto per la valutazione del contenuto di micotossine in taluni integratori alimentari (caffè verde, tè verde, ginseng, uva rossa).
- Progetto finanziato dal MINSAL sulla esposizione del consumatore italiano alle micotossine.
- Progetto per la caratterizzazione di materiali di riferimento certificati (ENEA).
- Progetto relativo al "Monitoraggio della presenza di tossine T2 ed HT2 in cereali e mangimi con tecniche di screening ELISA e di conferma HPLC-FLD e valutazione della esposizione (IZS Foggia).
- Partecipazione alle riunioni a Geel (Belgio) dell'EURL.
- Corso di formazione per la rete LU per una corretta interpretazione e svolgimento delle attività che fanno capo al nuovo Piano Nazionale di Controllo delle Micotossine nei Prodotti Alimentari (PNCMA).

Partecipazione diretta a Proficiency Tests (PT) dell'EURL:

- Alcaloidi del tropano (atropina e scopolamina) in prodotti a base di cereali (PT-JRC 03/2016, marzo-maggio 2016) in attesa di esito.
- Alcaloidi del tropano (atropina e scopolamina) nel tè e infusi (PT-JRC 04/2016, aprile-giugno 2016) in attesa di esito.
- Micotossine regolamentate, enniatine e beauvericina. 'Proficiency test for the determination of regulated mycotoxins and enniatins and beauvericin in cereal products' (fine anno). In corso
- Aflatossina B1 e aflatossine totali, 'Proficiency test for the determination of aflatoxins in defatted peanut powder.

In corso Proficiency Test organizzati direttamente dal LNR sul territorio nazionale destinati ai Laboratori Ufficiali:

- Proficiency Test per la determinazione dell'aflatossina M1 nel latte. Organizzato in collaborazione con LNR –Latte e Centro di referenza nazionale per la qualità del latte bovino IZSLER. Attualmente è in corso la valutazione statistica dei risultati.
- Proficiency Test per la determinazione dell'aflatossina M1 nel formaggio. Organizzazione e reperimento materiali.
- Proficiency Test per la determinazione della ocratossina A nel vino. Organizzazione e reperimento materiali.

Estensione ai laboratori ufficiali italiani dell'invito alla partecipazione al PT dell'EURL:

- Tropane alkaloids (atropine and scopolamine) in cereal-based products. PT-JRC 03/2016.
- Tropane alkaloids (atropine and scopolamine) in tea and herbal infusion PT-JRC 04/2016.

- Micotossine regolamentate, enniatine e beauvericina. 'Proficiency test for the determination of regulated mycotoxins and enniatins and beauvericin in cereal products' (fine anno). In corso.

Invito a studi di validazione:

- Invito esteso a tutti i laboratori ufficiali italiani alla partecipazione ai seguenti studi di validazione di metodo (SVM) secondo il mandato CEN mandate M/520:
- Ocratossina A nelle spezie, cacao e prodotti a base di cacao - SVM organizzato dall'EU-RL micotossine - (03/2016);
- Citrinina in prodotti alimentari MVS - SVM organizzato dal CODA-CERVA (LNR-Belgio) (03/2016);
- Alcaloidi del tropano (atropina e scopolamina) inteaandherbalinfusionPT-JRC(04/2016);
- Alcaloidi dell'ergot e alcaloidi del tropano in feedingstuffs - SVM (pre-trial) organizzato da RIKILT (04/2016) (LNR- Paesi Bassi);
- Alcaloidi dell'ergot LC-MS/MS nei cereali e prodotti a base di cereali - SVM (pre-trial) organizzato da FERA (07/2016) (LNR- Regno Unito);
- Invito esteso a tutti i laboratori ufficiali italiani alla partecipazione allo studio di validazione per le tossine dell'Alternaria - SVM organizzato dall'EURL –Micotossine.

Atti di coordinamento:

Metodiche trasferite: Il LNR distribuisce i metodi messi a disposizione dall'EURL ai laboratori incaricati del controllo ufficiale che ne facciano richiesta. Richiesta di informazioni:

- metodo ZEA nell'olio, ASL Firenze
- metodo multi micotossina nei cereali e mangimi IZS Mezzogiorno, sez. di Portici
- metodo OTA nella paprica, ARPA Friuli Venezia Giulia
- metodo multi micotossina nei cereali e mangimi IZS Sicilia, sez. Palermo

Pareri/consulenze ai laboratori ufficiali del controllo: Richiesta parere in relazione alla interpretazione dei risultati analitici in autocontrollo e controllo ufficiale per aflatossina M1 nel latte.

Altro:

Censimento delle attività analitiche per le micotossine dei laboratori ufficiali italiani. Trasmissione ai LU del documento "Guidance Document on the Estimation of LOD and LOQ for Measurements in the Field of Contaminants in Feed and Food"

Pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL):

Gruppi di lavoro

- Predisposizione Piano Nazionale Controllo Micotossine.
- Gruppo di lavoro NSIS per attività di flusso dati del controllo ufficiale per le micotossine.

Pareri

- Pubblicazione del Regolamento (UE) 2016/239 relativo alla definizione dei tenori massimi di alcaloidi tropanici in alimenti a base di cereali destinati ai lattanti e bambini della prima infanzia
- Sviluppo e/o validazione di metodi analitici per monitoraggi conoscitivi di tossine vegetali negli alimenti. Invito a partecipare allo sviluppo e validazione metodi per:
 - Tetraidrocannabinolo (materie prime e alimenti a base di canapa)
 - Alcaloidi pirrolizidinici (miele, tè, infusioni vegetali e integratori alimentari vegetali)
 - Alcaloidi dell'oppio (semi di papavero e derivati)
 - Acido erucico (alimenti contenenti oli/grassi vegetali)
 - Acido cianidrico (mandorle amare, albicocche e derivati)
 - Aflatossine nel mais e nel latte. Intensificazione dei controlli
 - Metodi di analisi per le tossine dell'Alternaria negli alimenti

- Dati di monitoraggio di tossine vegetali e micotossine negli alimenti
- Metodi di analisi per alcune “Fusarium tossine modificate” negli alimenti. Disponibilità metodi validati e/o pianificazione della validazione per le seguenti micotossine e forme modificate: ZEA, DON, T-2 e HT-2, NIV e FBs.
- Monitoraggi conoscitivi di tossine negli alimenti e disponibilità di metodi di analisi. Disponibilità metodi validati per: tetraidrocannabinolo, alcaloidi pirrolizidinici, alcaloidi dell’oppio, acido erucico e acido cianidrico.

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

La scrapie, EST propria dei piccoli ruminanti e ampiamente diffusa in Italia, si è aggiunta alla BSE tra le malattie ritenute di interesse prioritario per l’UE (Reg. CE/999/2001). Accanto ai test rapidi, la sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Reg. CE/36/2005) prevede la conduzione di approfondimenti analitici mirati alla caratterizzazione dei ceppi di prione e allo studio del gene della proteina prionica di tutti i casi di EST confermati. La sorveglianza della BSE nella popolazione ovi-caprina europea ha portato all’identificazione in Francia e Regno Unito di due casi di BSE in due capre. Inoltre a fronte della scoperta di diversi ceppi di BSE bovina dal 2014 la sorveglianza prevede anche la tipizzazione dei ceppi da tutti i casi di EST bovina. La normativa ha introdotto ulteriori elementi di forte novità individuando nella selezione dei caratteri di resistenza genetica alle malattie da prioni l’asse portante delle strategie di profilassi e controllo di tali patologie negli ovini. La realizzazione dei piani di selezione genetica nei Paesi europei (Reg. CE/999/2001) rappresenta una strategia innovativa e di enormi proporzioni nella gestione di una malattia trasmissibile. Tuttavia proprio in quanto ambiziosa e innovativa, tale strategia pone la necessità di accompagnare la sorveglianza ad un attento governo sanitario e ad una qualificata attività di ricerca. In quest’ambito il Decreto 25/12/2015 pubblicato in G.U. n. 21 del 27/01/2016, definisce le “Misure di prevenzione su base genetica per l’eradicazione della scrapie ovina classica, finalizzate all’incremento dell’allele di resistenza della proteina prionica (ARR) nell’intero patrimonio ovino nazionale” e attribuisce al Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) specifiche competenze di governo sanitario. Nel corso del 2106 il LNR ha svolto attività di sorveglianza e supporto alla profilassi conducendo 746 analisi del gene della proteina prionica nei piccoli ruminanti e indagini di caratterizzazione molecolare su 146 casi di malattia. L’NRL ha inoltre espresso pareri per il Ministero della Salute, partecipato alle attività dello Strain typing expert group sorto in seno al Laboratorio di riferimento europeo (EU-RL STEG) per le malattie da prioni degli animali su mandato della Commissione Europea per l’approfondimento di casi atipici, svolto attività di ricerca.

CNR per il Botulismo

Il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) svolge principalmente attività di: i) consulenza e supporto al SSN 24 -- ore al giorno tutti i giorni dell’anno -- per la gestione dei casi e de focolai di botulismo umano ed animale che si verificano sul territorio nazionale; ii) diagnosi di laboratorio dei sospetti clinici; iii) raccolta ed elaborazioni di informazioni e dati demografici, clinici, microbiologici, e bio-molecolari sui casi umani ed animali nonché sui ceppi microbici isolati durante le attività di sorveglianza ad essi associati; iv) sviluppo, validazione e diffusione di metodiche analitiche rapide ed alternative all’uso degli animali da laboratorio; v) formazione per il personale del SSN coinvolto nella gestione dei casi e dei focolai di botulismo e del personale afferente agli IZZSS coinvolto nelle indagini di laboratorio; vi) ricerca tesa all’identificazione dei nuovi fattori di rischio per la malattia umana ed animale e alle strategia per mitigare il rischio botulismo.

Attività di sorveglianza dei casi e dei focolai di botulismo umano:

Nel 2016 il CNRB ha ricevuto la notifica di 45 sospetti incidenti di botulismo alimentare costituiti da 35 casi sporadici e 10 focolai (28 casi), per un totale di 63 persone coinvolte.

Di questi sono stati confermati in laboratorio 11 casi sporadici e 9 focolai per un totale di 32 persone coinvolte. A questi casi vanno aggiunti ulteriori 5 casi probabili.

In 5 focolai è stato riscontrato che l'alimento responsabile della tossinfezione era di produzione industriale ed è stata necessaria l'attivazione del Sistema di Allerta.

In particolare, i due focolai verificatisi nel mese di novembre, hanno avuto una certa risonanza mediatica e sono stati oggetto di trattazione in articoli di quotidiani e trasmissioni televisive. A questo proposito il personale del CNRB è intervenuto in qualità di esperto in due trasmissioni televisive ("Tempo e Denaro" - Rai 1-; "Mi Manda Raitre" - Rai 3 -) ed ha rilasciato un'intervista al quotidiano online "Il Fatto Alimentare".

Sono inoltre stati studiati 18 sospetti casi di botulismo infantile (4 confermati in laboratorio); un caso di botulismo da ferita (con esito fatale) e un sospetto caso di botulismo da colonizzazione intestinale dell'adulto. Durante la sorveglianza dei casi di botulismo infantile è stato descritto il primo episodio di trasmissione nosocomiale della malattia riportato al mondo e confermato mediante l'analisi genomica dei ceppi isolati dai campioni clinici dei due pazienti.

Pareri e position paper:

- Parere su richiesta del Dipartimento Prevenzione ASL-Centro Toscana – U.F. Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare – Empoli, in merito alla valutazione degli esiti analitici della sub-tipizzazione molecolare dei batteri botulinici effettuata sugli alimenti e sui campioni prelevati dai pazienti coinvolti nel focolaio.

- Parere su richiesta del Dipartimento di Sanità Pubblica AUSL Di Bologna – U.O. Sanità animale, in merito alla potenziale pericolosità e ai rischi per la salute pubblica legati al ritrovamento di germani reali deceduti a seguito di botulismo.

- Parere su richiesta del Dipartimento di Prevenzione ASL Roma 5 – Servizio di igiene degli alimenti e della nutrizione, in merito al processo produttivo delle olive nere coinvolte in un focolaio di botulismo

- Parere con campione su richiesta della Procura della Repubblica presso il Tribunale di Pistoia, in merito al farmaco Dysport oggetto di un procedimento penale per sospetta contraffazione.

- Proposta di modifica delle definizioni di caso di botulismo di cui alla Decisione 2012/506/EU.

Partecipazione a riunioni e gruppi di lavoro:

- 13.10.2016: Gruppo di esperti coordinato dal Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale, Conferenza di riesame della convenzione sulle armi biologiche e tossiniche. Riunione di coordinamento presso il MAECI. 171

- 21.11.2016: Riunione di coordinamento per la gestione dei focolai di botulismo alimentare verificatisi a Roma e Verona presso il Ministero della Salute..

Attività di formazione al personale del SSN:

- 09.06.2016: Corso di formazione organizzato dall'URE-ISS nell'ambito del progetto "Alternanza scuola & lavoro, dal titolo: MTA: focus on e strategie di controllo e prevenzione.

- 21.06.16: Corso di formazione organizzato dall'IZS del Mezzogiorno – sezione diagnostica di Catanzaro, dal titolo: Aggiornamento in materia di controlli delle conserve alimentari..

- 24.06.16: Corso di formazione organizzato dall'ASL di Lecce, dal titolo: Il Botulismo alimentare: dal sospetto clinico alle strategie di prevenzione e controllo.

- 29.11.16: Corso di formazione organizzato dall'IZS delle Regioni Lazio e Toscana, dal titolo: Botulismo umano ed animale: diagnosi di laboratorio.

- 05.12.16: Corso di formazione organizzato dall'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, dal titolo: Intossicazioni acute in età pediatrica.

- 12.12.16: Corso di formazione organizzato dall'ASL BAT, dal titolo: Il Botulismo alimentare: dal sospetto clinico alle strategie di prevenzione e controllo..

Attività di docenza presso l'Università e partecipazione a convegni internazionali in qualità di relatore.

Partner nazionali ed internazionali:

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

- Università degli Studi di Teramo – Facoltà di Bioscienze e tecnologie agro-alimentari e ambientali.

- Università degli Studi di Padova – Dipartimento di scienze biomediche.

- Policlinico Militare di Roma – Dipartimento Scientifico. Fondazione Salvatore Maugeri IRCCS: Centro antiveneni di Pavia e centro nazionale di informazione tossicologica

- University of Helsinki. Faculty of Veterinary medicine. Helsinki. Finland.

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

- Centers for Disease Control and Prevention – Enteric Diseases Laboratory Branch – National Botulism Laboratory. USA.

- Food and Drug Administration – Center for Food Safety and Applied Nutrition.

- Robert Koch- Institut. Unit of bacterial toxins. Germany.

- Institut Pasteur. Laboratory for anaerobic microorganisms and for botulism. France.

- French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety – ANSES. France.

- National Veterinary Institute. SVA. Sweden.

- Friedrich Loeffler Institut. Germany.

- Central Veterinary Institute of Wageningen. The Netherlands.

- Institute of Public Health M. Batut – Serbia;

- Kimron Veterinary Institute, Department of Bacteriology and Mycology – Israele;

- Veterinary and Food Institute, Department of molecular Biology – Slovakia;

- Institute for Hygiene and Veterinary Public Health, Department of Microbiology – Romania

Progetti di ricerca:

- Sviluppo e validazione di approcci analitici in vitro per la determinazione delle tossine botuliniche a scopi diagnostici. Ente finanziatore: Ministero della Salute.

- Nuovi inibitori del botulismo 2 (fase 1 di 2). Ente finanziatore: Ministero della Difesa.

- Animal botulism: innovative tools for diagnosis, prevention, control and epidemiological investigation. Anihwa-ERA-Net.

LNR OGM ai sensi del Regolamento UE 1981/2006 172

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

Nel 2015 il LNR-OGM ha partecipato ai due meeting annuali dell'EURL-OGM e a diversi gruppi di lavoro della rete ENGL finalizzati alla stesura e revisione dei seguenti documenti tecnici: Sample preparation procedure (SPP) e Method performance requirements (MPR), che sono stati pubblicati nell'anno 2015.

Nel 2016 è stata programmata, nell'ambito ENGL, la pubblicazione di altri 2 documenti tecnici relativi all'attività dei gruppi di lavoro, Digital PCR e Update nei metodi, quest'ultimo

coordinato dal Reparto. Si parteciperà, inoltre, a tutte le attività della rete dei laboratori del controllo ufficiale italiano e europeo.

Nell'anno 2016 sono state svolte le seguenti attività:

Partecipazione a riunioni organizzate dall'EURL GMFF e da ENGL (European Network GMO analysis), ai Working Group tecnici specifici e alla validazione dei metodi analitici proposti dal notificante nell'ambito della normativa specifica.

- L'ENGL organizza 2 riunioni plenarie annuali in cui aggiorna il network sulle attività svolte e sulle problematiche tecnico scientifiche emergenti e sulle richieste della Commissione. Eventi: 25th plenary meeting 13- 14/04/2016, Ispra Italia (partecipante 1 ricercatore, Marzia De Giacomo); 26th plenary meeting 21-22/09/2016 (partecipante 1 ricercatore, Marzia De Giacomo).

- Working Group on digital PCR: WG istituito con lo scopo di redigere linee guida per lo sviluppo e la validazione di metodi di analisi per OGM basati su tecniche di digital PCR. Eventi: una riunione per la stesura del documento, 09-10/03/2016 (partecipante 1 ricercatore, Marzia De Giacomo);

- Working group on update of methods: WG istituito con lo scopo di elaborare linee guida per la valutazione, in fase di rinnovo dell'autorizzazione, dell'applicabilità e della validità dei metodi evento specifici validati in base alla normativa vigente. Eventi: due riunioni 02/02/2016 e 09-10/11/2016, ed una web conference 08/04/2016 per la stesura del documento, partecipazione e coordinamento del WG Roberta Onori.

Elaborazione di commenti e/o pareri a dossier in trattazione svolti per il proprio EURL:

- Partecipazione al Ring trial dell' EURL GMFF: validation study VL-02/15 concerning an event-specific method for the detection, identification and quantification of GM-Maize MON87403 (giugno 2016)

- Partecipazione diretta a Proficiency Test (PT) dell'EURL (denominazione PT, indicazione di analita/parametro/matrice, anno, periodo ed esito)

- Comparative testings (ILC-EURL-GMFF-CT-01/16). Test Item 1: "Mexican tortillas" identificazione degli eventi di mais GM presenti nel materiale e quantifica della concentrazione dei mais GM identificati. Test Item 2: "mangime a base di mais" identificazione degli eventi di mais GM 1507, 40278, MIR 162 e quantifica della concentrazione dei mais GM identificati.

Effettuati a marzo 2016

Contatti interscorsi con l'EURL di competenza ed inviate sia al Ministero della Salute che ai Laboratori Ufficiali

- Il LNR OGM partecipa alle riunioni annuali con la rete dei laboratori del controllo ufficiale sulle tematiche di analisi e campionamento degli OGM; in tale ambito effettua un aggiornamento sulle attività svolte a livello europeo. Nell'ambito dell'8° Workshop dei laboratori nazionali del controllo ufficiale OGM svoltosi il 23 e 24 Maggio 2016, presso l' Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle regioni Lazio e Toscana (Roma), sono state presentate le attività della Rete Europea dei Laboratori OGM (ENGL) (partecipanti 2 ricercatori: Marzia De Giacomo e Roberta Onori).

Numero di pareri/consulenze, partecipazione a gruppi di lavoro prestati all'Autorità competente per il controllo (Ministero, Regioni e ASL)

- Partecipazione alla giornata di studio: "Il controllo ufficiale degli OGM nell'alimentazione umana ed animale: dal livello nazionale alle specifiche realtà territoriali" 3 marzo 2016 Ministero della Salute - Sala Niglio, Viale Giorgio Ribotta, 5 Roma. Nell'ambito di tale evento è stata presentata la comunicazione orale su: "Valutazione del rischio OGM in alimenti e mangimi" e partecipazione alla discussione plenaria sul controllo ufficiale di alimenti e mangimi geneticamente modificati. Proposte per promuovere un miglioramento del sistema attuale (Dott.ssa Roberta Onori).

- Gruppo di lavoro EFSA Scientific Network on Risk Assessment of GMOs su nomina del Ministero della Salute (dott. Carlo Brera, dott.ssa Roberta Onori): Partecipazione al 7th meeting 31 maggio - 1 giugno 2016, Parma.

Lotta al doping sportivo

La Legge sulla "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping" prevede che la tutela sanitaria delle attività sportive spetti al Ministero della Salute e che il doping diventi reato penale. La Legge attribuisce al Ministero della Salute i seguenti compiti: - stabilire ed aggiornare per decreto le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite; - istituire la commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive (ora Sezione per la Vigilanza ed il controllo sul Doping e per la tutela della salute nelle attività sportive del Comitato Tecnico Sanitario del Ministero della Salute), presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento.

Con Decreto del 13 aprile 2001 (GU 08 maggio 2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l'esercizio della vigilanza da parte dell'ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell'attività sportiva. L'Istituto procede alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia nei controlli antidoping stabiliti dalla CVD.

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.

OKkio alla salute

OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza nazionale sugli stili di vita e lo stato ponderale dei bambini tra 6 e 10 anni, promosso dal Ministero della Salute/CCM in collaborazione con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e coordinato dall'ISS in collaborazione con le Regioni. Ad oggi rappresenta nel nostro Paese il primo monitoraggio condotto sulla popolazione in età evolutiva, con metodologia e strumenti standardizzati su tutto il territorio nazionale e in accordo con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). La raccolta delle informazioni avviene nelle scuole campionate grazie al coinvolgimento di operatori del SSN appositamente formati e la collaborazione degli insegnanti; le misurazioni antropometriche avvengono in tutte le Regioni con gli stessi modelli di bilance e stadiometri al fine di rendere uniformi le stime.

Ad oggi sono state condotte, con cadenza biennale, cinque raccolte dati (2008/9, 2010, 2012, 2014, 2016) che hanno visto la partecipazione di tutte le Regioni e 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%).

Gli ultimi dati disponibili si riferiscono al 2014 in quanto quelli del 2016 sono in fase di elaborazione e saranno resi noti il prossimo 4 maggio 2017 attraverso un convegno nazionale.

Nel 2014, il campione era costituito da 48.426 bambini e 50.638 genitori (solo il 3,4 % dei genitori ha rifiutato l'adesione dei figli) provenienti da tutte le Regioni italiane. I dati di questa raccolta confermano livelli preoccupanti di eccesso ponderale, con percentuali più alte nelle regioni del sud e del centro. Tuttavia si evidenzia nel tempo una progressiva diminuzione della prevalenza sia di sovrappeso che di obesità: si è passati dal 23,2% di bambini di 8-9 anni in sovrappeso della prima raccolta a 22,9% nel 2010 a 22,1% nel 2012 e 20,9% nel 2014; per l'obesità la prevalenza è diminuita da 12,0% nel 2008 a 11,1% nel 2010, 10,2% nel 2012 e 9,8% nel 2014. L'eccesso ponderale (sovrappeso+obesità) risulta leggermente più alto tra i maschi e diminuisce col crescere dell'istruzione della madre. Molto frequenti sono risultate anche abitudini alimentari scorrette e stili di vita sedentari, con leggeri miglioramenti nel tempo. L'8% dei bambini non consuma la prima colazione e il 31% non fa una colazione qualitativamente bilanciata. Solo il 48% di bambini consuma un'adeguata merenda a metà mattina, il 25% dei genitori dichiara che i propri figli non consumano quotidianamente frutta e verdura e che il 41% dei bambini assume quotidianamente bevande zuccherate e/o gassate (cola, aranciata, tè, succhi di frutta). Anche i valori dell'inattività fisica e dei comportamenti sedentari, pur mostrando un miglioramento, permangono elevati: il 16% dei bambini non ha svolto attività fisica il giorno precedente l'indagine, il 18% pratica sport per non più di un'ora a settimana, il 42% ha la TV nella propria camera, il 35% guarda la TV e/o gioca con i videogiochi più di 2 ore al giorno e solo 1 bambino su 4 si reca a scuola a piedi o in bicicletta. Inoltre, come nel passato, emerge che, tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, il 38% ritiene che il proprio figlio sia sottopeso e solo il 29% pensa che la quantità di cibo da lui assunta sia eccessiva. Inoltre, solo

il 41% delle madri di bambini fisicamente poco attivi ritiene che il proprio figlio svolga poca attività motoria.

Grazie alla partecipazione attiva dei dirigenti scolastici e degli insegnanti, sono stati raccolti dati in 2.408 plessi di scuole primarie italiane, relativamente alla struttura degli impianti, ai programmi didattici, alle iniziative di promozione della sana nutrizione e dell'attività fisica degli alunni. È emerso che il 74% delle scuole possiede una mensa; il 55% prevede la distribuzione per la merenda di metà mattina di alimenti salutari (frutta, yogurt, ecc.); il 54% delle scuole prevede lo svolgimento di attività motoria extracurricolare e 1 scuola su 3 ha coinvolto i genitori in iniziative favorevoli a una sana alimentazione e in quelle riguardanti l'attività motoria.

Nel 2014 sono state raccolte anche informazioni su altri importanti indicatori di salute dei bambini: il 18% dei bambini ha dichiarato di non essersi lavato i denti prima di andare a letto la sera precedente l'indagine; il 12% dei bambini, secondo quanto dichiarato dai genitori, dorme meno di 9 ore in un normale giorno feriale; il 19% dei bambini indossa gli occhiali da vista; il 21% dei dirigenti scolastici o loro delegati ha affermato di aver avuto "a volte" difficoltà nel far rispettare il divieto del fumo negli spazi aperti della propria scuola.

Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia

Le conseguenze della carenza nutrizionale di iodio costituiscono ancora oggi un grave problema sanitario e sociale che interessa un numero elevato di persone, se si pensa che circa 400 milioni di Europei e 5- 6 milioni di Italiani sono ancora esposti agli effetti della carenza nutrizionale di iodio. La strategia raccomandata dal WHO a livello mondiale per l'eradicazione dei disturbi da carenza iodica è quella di utilizzare come veicolo il sale alimentare arricchendolo delle opportune quantità di iodio. Tale scelta è giustificata dal fatto che il sale è un alimento consumato da quasi tutta la popolazione e il suo consumo è stabile. Inoltre, risulta un prodotto alimentare sul quale è possibile attuare efficacemente programmi di sorveglianza nei diversi punti critici del sistema di produzione e distribuzione.

L'emanazione nel marzo del 2005 della legge n. 55 "*Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica*" mette a disposizione a livello nazionale un importante strumento legislativo volto a ridurre la frequenza dei disordini derivanti della carenza di iodio. La normativa prevede infatti, una serie di misure volte a promuovere il consumo di sale arricchito di iodio su tutto il territorio nazionale, quali la presenza obbligatoria di sale iodato nei punti vendita, la fornitura del sale comune soltanto su specifica richiesta dei consumatori, l'uso di sale arricchito di iodio nella ristorazione collettiva e la possibilità di utilizzarlo nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari. A supporto dello strumento legislativo è stato attivato un idoneo piano di monitoraggio su scala nazionale in grado di garantire la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione previsto dalla legge n. 55/2005. Infatti, in virtù dell'Intesa Stato-Regioni del 26 febbraio 2009 (*G.U.n.75 del 31-3-2009*), è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI) che ha il compito di coordinare attività finalizzate alla verifica periodica dell'efficienza e dell'efficacia della iodoprofilassi e al monitoraggio di eventuali effetti avversi conseguenti all'uso generalizzato di sale arricchito di iodio nella popolazione. In accordo con le linee guida del WHO, l'efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di raggiungere la popolazione e quindi di migliorarne l'apporto iodico, viene valutata attraverso l'analisi dei dati

di consumo annuale di sale iodato, del contenuto di iodio nelle confezioni immesse sul mercato ed, infine, attraverso la determinazione della ioduria in campioni di bambini in età scolare rappresentativi della popolazione generale. Diversamente, l'efficacia della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di produrre un effetto positivo sulla popolazione in termini di riduzione di alcune patologie, viene valutata attraverso l'analisi dei dati del TSH neonatale, che rappresenta un indicatore biologico molto sensibile alla carenza nutrizionale di iodio e che, grazie allo screening neonatale di massa per l'ipotiroidismo congenito, viene determinato in tutti i neonati italiani. L'efficacia della iodoprofilassi è anche valutata verificando l'attesa riduzione di alcune patologie da carenza iodica quali il gozzo, attraverso la realizzazione di specifiche indagini epidemiologiche sul territorio, ed alcune forme di ipotiroidismo congenito grazie al contributo che viene fornito dal Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, sempre coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. Infine viene valutata anche l'occorrenza di eventuali effetti indesiderati della iodoprofilassi, quale il possibile e transitorio incremento della frequenza di ipertiroidismo. È prevista inoltre, un'attività di sostegno alla campagna di informazione sull'uso di sale arricchito di iodio presso la popolazione, ed un'attività di formazione degli operatori del SSN nell'ambito della prevenzione dei disordini da carenza iodica.

L'OSNAMI oltre a svolgere una attenta attività di monitoraggio su scala nazionale rappresenta anche uno strumento di ricerca epidemiologica che può contribuire ad aumentare le conoscenze su: 1) aspetti ancora poco conosciuti relativi all'intake di iodio a livello di popolazione nel nostro Paese, considerando che il fabbisogno giornaliero di iodio stimato dal WHO risulta variabile in funzione dell'età (adulto: 150 microg/die; bambino: 90-120 microg/die) e della condizione fisiologica (gravidenza: 250 microg/die); 2) aspetti controversi riguardanti l'utilizzo di alcuni marcatori biologici nel monitoraggio della iodoprofilassi; 3) evidenze contrastanti relative alla possibile associazione tra iodoprofilassi ed incremento dell'autoimmunità tiroide-specifica, associazione che oggi viene riportata in alcuni Paesi (per es. Cina e Brasile), ma non in altri (per es. Svizzera, Marocco, USA).

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

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

Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga

L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga (OssFAD) mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal Piano Sanitario Nazionale e raccomandate dall'OMS e dall'UE. L'Osservatorio attua programmi per il controllo e la promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro ed individua i modelli operativi più efficaci per la promozione degli stili di vita sani. L'Osservatorio promuove sia progetti di ricerca che d'intervento, tale attività è resa possibile grazie anche all'équipe multidisciplinare (biologi, chimici farmaceutici, psicologi, tecnici di laboratorio e amministrativi) che costituisce l'Osservatorio.

L'Osservatorio in questi anni ha:

- organizzato Convegni sul Fumo e sul Doping;

- fornito Servizi di Telefono Verde, anonimi e gratuiti, su Fumo, Alcol, Droga, Doping;
- realizzato e aggiornato periodicamente il sito web www.oss.it/ofad mettendo a disposizione una copiosa documentazione scientifica e divulgativa realizzata dall'OssFAD e da altre Istituzioni;
- censito e aggiornato ogni anno la rete dei Servizi per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Centri Antifumo);
- realizzato e distribuito materiali didattici sulla prevenzione delle dipendenze;
- organizzato corsi di formazione rivolti ad operatori socio-sanitari;
- realizzato materiali formativi sulle dipendenze dedicati agli operatori socio-sanitari (linee guida, manuali formativi, ecc).

Le attività dell'Osservatorio hanno ottenuto un favorevole impatto negli operatori sanitari, nella popolazione e in generale nei mezzi di comunicazione.

Le finalità dell'Osservatorio sono ancora attuali e si ritiene importante attuare progetti di prevenzione e promozione della salute in particolare rivolti ai giovani in collaborazione con varie Istituzioni (la Presidenza del Consiglio dei Ministri, Ministero della Salute) nei settori fumo, alcol, droga e doping.

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

Le nuove terapie contro l'infezione da virus dell'epatite C (HCV), i cosiddetti farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) hanno segnato una vera rivoluzione nella terapia anti-HCV e la disponibilità di DAA di seconda generazione ha straordinariamente cambiato la prognosi dell'epatite cronica C. Malgrado le ottime aspettative di efficacia riportate dagli studi clinici, il principale ostacolo all'utilizzo su ampia scala dei nuovi DAA è rappresentato dall'insostenibilità per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), a causa dei costi elevati e dall'alto numero di pazienti che ne avrebbe bisogno. Pertanto, è necessaria una programmazione nell'utilizzo di queste nuove terapie che definisca le priorità di intervento. L'attuale approccio è rappresentato dalla selezione di pazienti da trattare in base alla gravità della patologia. La modulazione di accesso, che assicuri progressivamente a tutti i pazienti la terapia anti-HCV, richiede una stima più precisa del numero dei pazienti a diverso grado di progressione della malattia, una valutazione degli effetti a lungo termine delle terapie antivirali, sia nei pazienti con epatite di grado lieve o moderato senza cirrosi che in pazienti con cirrosi iniziale o avanzata.

Sulla base di queste considerazioni è stata creata la Piattaforma Italiana per lo Studio delle Epatiti Virali (PITER), un progetto di ricerca ideato nel 2012 che ha visto la collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), l'Associazione Italiana dello Studio di Fegato (AISF) e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT). La piattaforma PITER ha promosso, come sua attività prioritaria, lo studio osservazionale di coorte PITER-HCV al fine di sviluppare sia attività formative che di ricerca (traslazionale e clinica) nell'ambito delle epatiti virali. Lo studio ha un disegno prospettico e multicentrico. Sono inclusi nello studio tutti i pazienti con infezione da HCV che giungono consecutivamente all'osservazione presso i Centri Clinici partecipanti allo studio PITER in un determinato arco temporale, che non siano in trattamento al momento dell'arruolamento. Lo studio ha i seguenti principali obiettivi:

1. Caratterizzazione del profilo epidemiologico-clinico della malattia cronica correlata all'infezione da HCV nei pazienti in cura in Italia.

2. Valutare prospettivamente l'impatto clinico (morbilità e mortalità) ed economico (costi legati alla malattia) dei nuovi farmaci anti-HCV.

Attraverso questi obiettivi sarà possibile ottenere sia dati epidemiologici e della storia naturale dell'infezione cronica da HCV che relativi all'utilizzo dei nuovi farmaci DAA in pratica clinica. Sarà possibile costruire una piattaforma di dati sui cui formulare ipotesi sull'impatto economico e sociale della terapia dell'epatite C cronica con i nuovi farmaci DAA di seconda generazione. Lo studio sarà uno strumento che potrà guidare con delle evidenze scientifiche le politiche farmaceutiche, in modo da assicurare l'equità della cura dei pazienti affetti da infezione cronica da HCV.

Progetto EURO CARE

EURO CARE è il più vasto studio collaborativo sulla sopravvivenza per tumore in Europa. Lo studio è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (INT) e, in 25 anni di attività ha visto la partecipazione di un numero crescente di registri tumore Europei. Ad oggi il network EURO CARE conta 117 registri tumori di popolazione distribuiti in 30 Paesi Europei, la quasi totalità della UE-28 e EFTA. L'ultima edizione dello studio (EURO CARE-5) è arrivato a coprire il 50% della popolazione residente nei 30 Paesi coinvolti, con una solida rappresentatività di tutte le regioni Europee.

Lo studio EURO CARE ha prodotto oltre 150 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali peer-reviewed (l'elenco completo è disponibile al link: <http://www.eurocure.it/Publications/tabid/61/Default.aspx>) con oltre 5000 citazioni complessive (H-index 40). Le prime due monografie EURO CARE sono state pubblicate come Monografie IARC (EURO CARE-1 e -2), le successive su numeri monografici delle riviste *Annals of Oncology* (EURO CARE-3) e *European Journal of Cancer* (EURO CARE-4 nel 2009, EURO CARE-5 nel 2015).

Obiettivo principale di EURO CARE è monitorare nel tempo la *sopravvivenza* e la *prevalenza* per tumore in Europa su base di popolazione, cioè a partire dai dati dei registri tumore nazionali o regionali. L'obiettivo ultimo è quello di *fornire robuste evidenze scientifiche* di supporto alle politiche di controllo del cancro e di contribuire così a ridurre le *diseguaglianze esistenti* tra paesi o all'interno dei paesi. EURO CARE 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 EURO CARE hanno quindi influenzato l'organizzazione dei servizi sanitari oncologici, contribuendo al disegno dei Piani Oncologici Nazionali e alla valutazione della loro efficacia.

Il valore aggiunto EURO CARE è quello di fornire *indicatori standardizzati, controllati per qualità e realmente comparabili* tra paesi. Tutto ciò viene realizzato grazie alla centralizzazione della raccolta dati, dei controlli di qualità e dei metodi di analisi. I dati sono raccolti centralmente in ISS attraverso un unico protocollo, sono controllati e analizzati con procedure standardizzate e validate dai registri stessi che garantiscono il massimo livello di comparabilità e qualità dell'informazione prodotta. La banca dati EURO CARE è centralizzata in un server dedicato dove i dati vengono controllati, standardizzati e analizzati con procedure. Il reparto Epidemiologia dei Tumori del CNESPS-ISS, che è responsabile del mantenimento e aggiornamento della banca dati, per questa attività si avvale della collaborazione del servizio informatico ISS (SIDBAE) che ha sviluppato procedure di controllo di qualità dei dati

specifiche per il progetto. La banca dati EURO CARE include ad oggi i dati in forma anonima di oltre 21 milioni di pazienti diagnosticati in Europa con tumore nel periodo 1978- 2007 e seguiti fino al 2008.

La messa in comune di un database così esteso e rappresentativo della popolazione Europea ha reso possibile anche la stima di indicatori epidemiologici del cancro (incidenza, prevalenza e sopravvivenza) per entità tumorali di particolare interesse clinico o per i *tumori rari*, per i quali le informazioni desumibili a livello nazionale o locale sono inesistenti o poco attendibili. Dallo studio EURO CARE sono così scaturiti dei progetti satellite, finanziati dall'Unione Europea, sullo studio delle *neoplasie maligne linfoidi o mieloidi* (HAEMACARE) o sui tumori rari in Europa (studi RARECARE e RARECARE-net). I dati di sopravvivenza rendono anche possibile stimare la quota di casi prevalenti per tumore (prevalenza), un indicatore di primaria importanza nella valutazione dell'impatto sanitario complessivo delle patologie oncologiche (studio EUROPREVAL).

EURO CARE 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 EURO CARE, nell'ambito della partnership Europea EPAAC (European Partnership for Action Against Cancer, 2010-2013). La Commissione Europea nel 2012 ha identificato nell'Institute for Health and Consumer Protection (JRC-IHCP), uno dei sette Joint Research Centers con sede a Ispra (Va), l'organo tecnico scientifico di DG-SANCO a supporto della creazione dell'ECIS. Il JRC-IHCP ha assunto la segreteria della *European Network of Cancer Registries* (ENCR) ed ha avviato iniziative volte a favorire la standardizzazione e integrazione di tutti i progetti/stakeholders coinvolti nel settore, tra cui EURO CARE. L'attuale call for data Europea rivolta ai registri tumore è stata fatta in stretto coordinamento tra tutti i partners coinvolti (ENCR, EURO CARE, IARC, CONCORD). È stato concordato un unico protocollo di raccolta dati comune a più studi (ENCR-JRC studio di incidenza; EURO CARE-6 studio di sopravvivenza e prevalenza). È stato implementato un unico portale per l'acquisizione via web dei dati dei registri presso il JRC di Ispra che si fa carico dell'inoltro dei dati ai vari studi. EURO CARE contribuisce al disegno, implementazione e validazione delle procedure di *controllo di qualità dei dati*, ed è responsabile degli studi di sopravvivenza e prevalenza per tumore. La partecipazione dell'ISS all'EPAAC è stata sostenuta da un progetto Ricerca Finalizzata 2009 finanziato dal Ministero della Salute che è tuttora in corso.

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

Il Programma, finanziato dal Ministero degli Esteri per 20 milioni di Euro, prevede il supporto ai piani strategici del National Department of Health del Sudafrica nella lotta contro HIV/AIDS. È implementato dall'Istituto Superiore di Sanità, tramite il Centro Nazionale AIDS, in cooperazione con il National Department of Health (NDOH), i Department of Health Provinciali (PDOH), ed il South African Medical Research Council (SAMRC) Il Programma è organizzato in tre componenti, di seguito elencate.

Componente 1 - Rafforzamento sei servizi sanitari nel settore HIV/AIDS; questa componente è volta alla creazione di una rete di siti clinici e di laboratori capaci di fornire servizi sanitari di elevata qualità e di condurre ricerca clinica nel settore pubblico.

Componente 2 - Produzione; questa componente prevede il trasferimento tecnologico al Sudafrica per la creazione di una struttura per la produzione di vaccini secondo standard GMP (Good Manufacturing Practice).

Componente 3 - Sperimentazione vaccinale; questa componente prevede la conduzione di un trial vaccinale di fase II con il vaccino terapeutico Tat contro l'HIV/AIDS, sviluppato dal Centro Nazionale AIDS. Il Programma, iniziato nel 2008, ha raggiunto e completato gli obiettivi previsti.

Componente 1 - Rafforzamento sei servizi sanitari nel settore HIV/AIDS. L'intervento si è sviluppato nelle seguenti Province: i) Gauteng, con il distretto sanitario "Tswane 1"; ii) Eastern Cape, con il distretto sanitario "OR Thambo"; iii) Mpumalanga, con i distretti Sanitari "Ehlanzeni", "Gert Sibande" e "Nkangala"; iv) Kwazulu Natal (KZN), con il distretto sanitario "Umzinyathi". Il supporto è stato attuato seguendo molteplici direttrici di intervento concordate con le controparti sudafricane.

A. Potenziamento della capacità operativa delle cliniche pubbliche. L'intervento è stato orientato al rafforzamento dell'operatività delle cliniche pubbliche mediante la provvisione di piccole attrezzature e presidi medico-chirurgici, ed al raggiungimento degli Standard Nazionali (National Core Standard) nelle sale di attesa e nelle farmacie mediante la messa in opera di attrezzature infrastrutturali.

B. Potenziamento della gestione dell'informazione sanitaria. L'intervento è stato teso al miglioramento della gestione degli strumenti di informazione sanitaria, sia in forma cartacea (compilazione ed archiviazione delle cartelle cliniche) ed elettronici (implementazione dei "registri ART e pre-ART" e del Sistema Informativo Sanitario Distrettuale, tramite la fornitura di catalogatori blindati anti-incendio a moduli semoventi, computer, unità di back-up esterne, sessioni di supporto tecnico on-site, arruolamento di "data capturers", corsi di formazione per il management e per l'uso dell'informazione).

C. Implementazione dei servizi sanitari essenziali nei contesti "svantaggiati". Il Programma ha reclutato personale specializzato (medici e assistenti sociali) che è stato organizzato, dopo corsi di orientamento, in team mobili che ruotavano tra le cliniche pubbliche localizzate nelle aree rurali remote o sub-metropolitane.

D. Formazione professionale. L'intervento si è articolato con corsi volti a qualificare e certificare il personale infermieristico alla somministrazione della terapia antiretrovirale (corsi NIMART); ad aggiornare e formare personale medico ed infermieristico nel management dell'infezione da HIV e della terapia antiretrovirale, della tubercolosi e delle malattie sessualmente trasmesse; a qualificare e certificare il personale medico e infermieristico nella dispensazione dei farmaci.

E. Capacity building per la ricerca clinica nel settore pubblico. È stata creata una piattaforma clinica e laboratoristica per la ricerca clinica nel settore pubblico. La piattaforma di avvale di due Unità di Ricerca Clinica (MeCRU, nel Gauteng; WSUHVRU, nell'Eastern Cape) create presso università locali, fornite di laboratori attrezzati e di farmacia, con personale qualificato secondo i requisiti di Good Clinical Practice (GCP) e Good Clinical Laboratory Practice (GCLP), integrate con le cliniche pubbliche presenti nelle aree di reclutamento, con i laboratori di diagnostica pubblici locali, ed i laboratori di ricerca avanzata in Italia. La piattaforma è stata validata con la conduzione di uno studio osservazionale (ISS OBS T-004) conclusosi con l'arrolamento di 534 volontari a MeCRU e WSUHVRU.

F. Community Involvement. Il Programma ha implementato vasti programmi di coinvolgimento ed educazione delle comunità locali nel campo dell'HIV/AIDS. Le comunità erano attivamente coinvolte nelle attività relative alla ricerca clinica grazie ai Community Advisory Boards e Groups (CAB/CAG) stabiliti presso le due Unità di Ricerca Clinica.

Componente 2 – Produzione. L'intervento era volto a generare in Sudafrica una facility per la produzione di vaccini ricombinanti per uso umano. Ciò è stato realizzato tramite la creazione di una struttura GMP presso "BIOVAC", una Biotech a partecipazione pubblico-privata, a Città del Capo. L'intervento si è concluso con il trasferimento della tecnologia per la produzione della proteina Tat secondo standard GMP.

Componente 3 – sperimentazione clinica. L'intervento prevedeva la preparazione e la conduzione di un trial vaccinale terapeutico di fase II (ISS T-003) presso l'Unità di Ricerca MeCRU, ed uno studio di follow up (ISS T-003 EF-UP) che si sono conclusi, con il raggiungimento degli obiettivi di sicurezza ed immunogenicità, nel 2016. Il trial, randomizzato, in doppio cieco, ha confermato ed esteso i risultati ottenuti con il trial di fase II ISS T-002 condotto in Italia.

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

Il virus HIV è caratterizzato da un'estesa variabilità genetica, responsabile dell'estrema diversificazione del virus in sottotipi e forme ricombinanti (CRF), che hanno una distribuzione variabile a seconda delle aree geografiche. Il sottotipo B è predominante negli USA, in Europa, inclusa l'Italia, ed in Australia. Il sottotipo C è prevalente nell'area della penisola indiana, dell'Africa Australe e del Corno D'Africa, ma è responsabile di circa il 50% del totale delle infezioni da HIV al mondo. Il sottotipo A è diffuso in Est Europa e in Asia Centrale, mentre il sottotipo D è presente in Africa orientale a sud del Sahara. Si stima inoltre che il numero delle CRF sia in costante aumento. La distribuzione geografica dei ceppi di HIV è in continua evoluzione ed è favorita da scambi commerciali, viaggi, missioni militari e migrazioni. In particolare nei paesi occidentali, compresa l'Italia, le infezioni da sottotipi non-B sono in continuo aumento. La presenza di numerosi sottotipi e CRF in una data regione geografica può avere importanti ripercussioni per la Sanità Pubblica di quella regione. I differenti sottotipi possono presentare diverse capacità di resistere alla risposta immune dell'ospite e, soprattutto, alla terapia antiretrovirale, a causa di mutazioni che possono conferire resistenza ai farmaci antiretrovirali e minore sensibilità alla risposta immune specifica. Inoltre, diversi sottotipi e CRF possono determinare differenti velocità di progressione della malattia ed essere trasmessi con differente efficienza. Infine, la variabilità genetica del virus può avere impatto sulla diagnosi di laboratorio di infezione da HIV e sulla misurazione della carica virale, con importanti ripercussioni, in termini di sensibilità dei test diagnostici e del monitoraggio della presenza del virus nel sangue. I dati del Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS indicano che in Italia la proporzione di stranieri con infezione da HIV residenti nel nostro paese è andata incrementando dall'11% del 1992 al 32,9% del 2006. Nel 2015 è stata del 28,3% (Notiziario ISS, Volume 29 - Numero 9, Supplemento 1 – 2016), in aumento rispetto ai dati del 2014. Dati in letteratura dimostrano che nella popolazione generale italiana si riscontra un aumento della frequenza delle infezioni dovute a sottotipi non-B di HIV-1, che è passata dal 2,6% del periodo 1985-1992 al 18,9% del periodo 1993-2008. Le ragioni di questo incremento sono probabilmente dovute alla presenza di infezioni acquisite da individui provenienti da aree geografiche in cui sono presenti differenti sottotipi, ma il fenomeno dell'aumento dell'eterogeneità delle forme di HIV è più globale e non comprende solo il nostro paese. Questa tendenza ad una maggiore eterogeneità delle forme di HIV circolanti nelle popolazioni deve essere tenuta sotto stretto monitoraggio, sia a livello globale, sia a livello locale. Per questo

motivo, l'OMS ha da tempo creato un network di laboratori e Istituti di tutto il mondo per la sorveglianza dei ceppi circolanti a livello globale e delle loro dinamiche, di cui il Centro Nazionale è parte integrante. In linea con questi obiettivi, il Centro, tramite il Reparto di Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di Sviluppo, è promotore un programma di monitoraggio delle dinamiche dei sottotipi e delle CRF circolanti in selezionate popolazioni nel nostro paese (livello locale), che vede la partecipazione di un numero di Centri clinici italiani in continuo aumento, sparsi sull'intero territorio nazionale e che si propone come il primo programma che indaga sistematicamente questa variabilità su tutto il territorio nazionale, contribuendo a creare, in embrione, un network per una futura sorveglianza coordinata e continuativa della variabilità di HIV in Italia, così come anche suggerito dall'Unione Europea e dall'OMS. In linea con gli approcci programmatici sopra descritti, il Centro porta avanti programmi mirati a investigare la prevalenza delle diverse forme genetiche di HIV (sottotipi e CRF) e delle varianti del virus portatrici di mutazioni di resistenza ai farmaci antiretrovirali in selezionate popolazioni sensibili (tossicodipendenti, omosessuali, detenuti e lavoratrici del sesso) ed a caratterizzare le forme genetiche di virus co-infettanti in individui HIV-infetti, quali HBV e HCV.

Programma Italia-USA di Oncoproteomica

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

Lo studio del proteoma in campioni biologici da pazienti affetti da cancro ha acquistato in questi anni un ruolo sempre più importante nella ricerca oncologica. L'analisi proteomica è oggi possibile grazie a nuove metodiche di spettrometria di massa e all'utilizzo di piattaforme tecnologiche ad alta processività ossia in high-throughput. Il Programma di cooperazione internazionale Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche allo studio delle neoplasie più diffuse, grazie alla stretta collaborazione tra il gruppo statunitense diretto dai Proff. Liotta e Petricoin presso la George Mason University (Virginia, USA) e una rete di IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità (Coordinamento: Dr. R. De Maria, Dr. C. Belluco, Dr. F. Facchiano). In sintesi, il Programma mira ad applicare la proteomica all'oncologia per rispondere alle più urgenti esigenze cliniche: l'identificazione di biomarcatori nel siero per la diagnosi precoce del cancro (sieroproteomica) e lo sviluppo di terapie innovative basate sull'individuazione di farmaci a bersaglio molecolare (fosfoproteomica) per una terapia personalizzata. L'analisi proteomica comparativa dei campioni biologici dei pazienti oncologici rispetto a quelli di soggetti sani ha così aperto la strada all'identificazione di nuovi marcatori precoci di malignità e alla scoperta di nuovi bersagli terapeutici. Le attività previste dal Programma, operativo dal 2005, hanno incluso la realizzazione di progetti di ricerca congiunti Italia-USA, lo scambio di informazioni e di materiali, la possibilità di formazione offerta a giovani ricercatori italiani, la realizzazione di piattaforme tecnologiche in Italia e l'organizzazione congiunta di workshop ed eventi formativi.

A partire dalla sua implementazione, il Programma Italia-USA di Oncoproteomica ha previsto la messa a punto di strumenti operativi che rappresentano la struttura di sostegno necessaria alla realizzazione degli obiettivi del Programma stesso: 1) creazione di una Rete Nazionale di Centri Oncologici localizzati sul territorio nazionale per il reclutamento di pazienti e controlli e la raccolta di campioni biologici (la rete è costituita da 18 Centri); realizzazione e mantenimento di una Biobanca Nazionale di sieri (presso l'Ospedale Maggiore di Milano): la BioBanca ha così raccolto più di 17.000 sieri da pazienti oncologici affetti da 9 diversi tipi di tumori e controlli; 2) creazione e aggiornamento continuo di un database informatizzato per la raccolta dei dati clinici dei pazienti (presso l'ISS); 3) implementazione e mantenimento di Piattaforme tecnologiche di supporto ai Centri oncologici italiani, per il trasferimento di know-

how dai laboratori USA al nostro Paese e per effettuare alcune delle suddette analisi proteomiche sui campioni biologici raccolti.

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

Fino ad ora, in aggiunta ad una significativa produzione scientifica caratterizzata da decine di pubblicazioni su prestigiose riviste scientifiche e presentazioni a congressi internazionali, l'attuazione del Programma ha portato allo sviluppo di più di 37 brevetti internazionali a titolarità congiunta Italia e USA (per 6 dei quali la proprietà intellettuale è stata ceduta ad aziende biotecnologiche), alla creazione di 2 imprese spin-off (Ceres Nanoscience e Theranostics Health) sulla base delle scoperte ottenute nell'ambito della collaborazione e ha portato all'avvio di diversi studi clinici, attualmente in corso.

Programma Oncotecnologico

Il Programma Oncotecnologico ha lo scopo di favorire lo sviluppo di terapie anti-tumorali più efficaci rispetto a quelle attualmente disponibili, sulla base delle più recenti acquisizioni della tecnologia biomedica. Il Programma è coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e prevede la collaborazione sinergica di diversi gruppi di ricerca, afferenti sia all'ISS sia a centri di ricerca universitari ed extra-universitari. Il Programma è articolato in diversi sottoprogetti focalizzati su diverse aree scientifiche in ambito preclinico e clinico.

Nel corso del 2016 hanno assunto un maggior rilievo gli studi rivolti alla ricerca, mediante la generazione di anticorpi monoclonali, di marcatori cellulari propri delle cellule tumorali che possano essere messi in relazione con specifici comportamenti biologici di tumori all'interno di una stessa tipologia. Questi marcatori potrebbero contribuire a definire la stratificazione del rischio, la probabilità di risposta a terapie e quindi fornire un fondamentale ausilio alla scelta terapeutica più adeguata al singolo paziente. L'individuazione inoltre di anticorpi rivolti verso marcatori specifici delle cellule tumorali che siano presenti anche nel compartimento staminale, può costituire un potenziale strumento terapeutico la cui tossicità è prevedibilmente inferiore alle terapie convenzionali e che con queste non condivide meccanismi di resistenza.

Il problema della resistenza alle terapie è comune a molti tipi di tumore, in particolare il glioblastoma multiforme, il tumore cerebrale primitivo maligno più frequente nell'adulto, quasi invariabilmente progredisce con esito letale nonostante la combinazione di approcci terapeutici chirurgici, fisici e chemioterapici. Nel programma è previsto lo studio dei meccanismi di resistenza di questa neoplasia maligna valutandoli in linee di cellule staminali tumorali derivate da glioblastomi umani. Sono oggetto di studio in particolare i meccanismi di riparazione del danno al DNA e la risposta all'ipossia, condizione frequente all'interno della massa tumorale e favorente la resistenza alla radioterapia.

Un ulteriore progetto volto allo sviluppo di nuovi strumenti di diagnostica e di valutazione della prognosi prevede la valutazione dei microRNA circolanti nel plasma di pazienti oncologici nella frazione contenuta in microvescicole (esosomi) rilasciate da molte cellule tra cui le cellule tumorali. È stato individuato un ruolo dei microRNA nel processo che porta alla formazione di tumori ed un profilo di espressione di microRNA caratterizza alcune neoplasie. La valutazione di questi acidi nucleici nel plasma associati a particelle che sono rilasciate dalle cellule tumorali potrebbe essere un marcatore di neoplasie ancora non manifeste o individuare sottopopolazioni di pazienti diversificati per la prognosi.

Nell'ambito di questo programma è stato valutato il possibile impiego antitumorale di farmaci già utilizzati nell'uomo per patologie diverse da quelle oncologiche come gli inibitori di pompe protoniche e gli inibitori di retrotrascrittasi. Dati preclinici mostrano che la sopravvivenza delle cellule tumorali in un microambiente acido dipende dal funzionamento delle pompe protoniche che impediscono l'accumulo di ioni H⁺ all'interno della cellula. Per quanto riguarda il ruolo della retrotrascrittasi, è stato generato un anticorpo monoclonale utilizzabile per western blot, immunofluorescenza ed immunistoichimica. Utilizzando questo anticorpo si è vista un'aumentata espressione di retrotrascrittasi in lesioni pre-neoplastiche di prostata e colon.

Il programma ha inoltre previsto di ampliare la possibilità di studiare l'attivazione delle principali vie di segnale implicate nella trasformazione e progressione tumorale mediante la citometria di massa, una tecnologia che ne consente lo studio a livello di singola cellula. Tale approccio arricchirà le informazioni ottenute mediante lo studio proteomico in fase inversa (RPPM) condotto dall'ISS nell'ambito di altri programmi di ricerca collaborativa. Attualmente è in corso la valutazione di cellule ottenute da carcinomi sierosi ad alto grado dell'ovaio.

Una ulteriore linea di ricerca è infine focalizzata sullo sviluppo di un vaccino cellulare anti-tumorale personalizzato. È in corso una sperimentazione clinica con l'utilizzo di una nuova sottopopolazione di cellule dendritiche (IFN-DC, oggetto di un brevetto dell'ISS), caricate con tumore autologo ed utilizzate come farmaco cellulare per attivare il sistema immunitario dei pazienti nei confronti degli antigeni tumore-associati (TAA) per il trattamento di linfomi indolenti di tipo follicolare (FL), una neoplasia recidivante ancora considerata incurabile, nonostante i recenti progressi di alcuni protocolli terapeutici.

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

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

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

In tale ambito il vaccino Tat, precedentemente testato come approccio terapeutico in fase I in Italia e in due distinte fasi II in Italia ed in Sudafrica, che hanno dimostrato che, quando somministrato agli individui HIV-positivi, esso è sicuro, induce un aumento del numero delle cellule T-CD4+, rigenera l'omeostasi e riduce sia l'immunoattivazione, sia il reservoir virale.

Il CNAIDS ha sviluppato un vaccino terapeutico basato sulla proteina ricombinante Tat di HIV già valutato in studi clinici di fase I e II sia in Italia che in Sudafrica hanno dimostrato la sicurezza, l'immunogenicità e la capacità del vaccino di intensificare gli effetti della cART. In particolare tali studi hanno fornito importanti indicazioni sulla capacità di Tat di promuovere l'aumento delle cellule CD4+, il bersaglio del virus e l'immunoricostituzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire, nonché di ridurre il DNA provirale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti serbatoi virali (Ensoli B. et al., PLoS ONE 2010, Ensoli F. et al. Retrovirology 2015, Ensoli B. et al Retrovirology 2016).

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%.

Lo stato vitale delle persone notificate al registro non è routinariamente aggiornato poiché non è obbligatorio.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati all'European Centre for Disease Prevention and Control dove vengono commentati insieme con quelli degli altri paesi europei.

Un rappresentante del COA partecipa, infine, alle riunioni della Commissione Nazionale AIDS presso il Ministero della Salute.

L'infezione da HIV è una patologia cronica che si manifesta con un progressivo deterioramento del sistema immunitario e con la conseguente insorgenza di neoplasie e infezioni opportunistiche che conducono generalmente alla morte. L'introduzione delle terapie HAART (Highly Active AntiRetroviral 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 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 modalità della loro raccolta, che deve essere effettuata mediante strumenti affidabili, validi e condivisibili, ed in cui la standardizzazione delle procedure garantisca l'uniformità, la confrontabilità e l'archiviazione delle informazioni raccolte. Un registro informatizzato consente di attuare tali procedure e, nel caso del RNAOC, il database è stato strutturato su un applicativo web dedicato e sull'importazione di dati provenienti da altri database regionali.

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

consente l'inserimento dei dati in maniera facilitata e guidata, l'elaborazione dei dati immessi e la produzione di rapporti, sia da parte delle Regioni che da parte del Registro Nazionale, fornendo gli strumenti per esercitare l'attività di controllo su adeguatezza e sicurezza.

Alcune regioni (Piemonte, Veneto, Lazio e Campania) hanno database regionali per la raccolta delle prescrizioni di terapia con rGH, per cui in tali casi è stata prevista la confluenza nel database nazionale, previa comparazione dei campi obbligatori per il RNAOC. Il RNAOC, quindi, si presenta come uno strumento di sorveglianza farmacologica e di monitoraggio clinico-epidemiologico del trattamento con ormone della crescita, che provvede alla mancanza di basi dati sufficientemente complete, sia a livello internazionale che nazionale. È anche importante sottolineare il ruolo del RNAOC come coordinamento e supporto alle attività di farmacovigilanza deputate alle Regioni, con le funzioni aggiuntive della possibilità di elaborare dati a livello nazionale, condizione necessaria considerando che il deficit di GH rappresenta una patologia "rara" e l'importanza di esercitare controllo su eventuali fenomeni di abuso che potrebbero non emergere a livello locale.

La funzione del RNAOC come strumento di formazione e informazione è parte integrale delle sue attività e si estrinseca attraverso l'organizzazione di giornate di formazione e informazione, in cui vengono coinvolte tutte le realtà interessate a questo tema, tra cui il convegno annuale, e corsi di formazione finalizzati alla raccolta dei dati e all'utilizzo della scheda web.

Il Registro Nazionale dell'Ormone della Crescita rappresenta, quindi, un importante strumento di sanità pubblica, che si propone di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone e opera attraverso le segnalazioni provenienti dai Centri, accreditati dalle Regioni e dalle Province autonome per la diagnosi del deficit di GH e per la prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

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

Nasce intorno alla fine degli anni '90 grazie all'esperienza del Progetto MONICA-Monitoring Cardiovascular Diseases WHO- nelle aree Friuli, Brianza e Latina attraverso la realizzazione di procedure semplificate per la sorveglianza delle malattie cardiovascolari, atte a divenire strumenti agili di impiego corrente in sanità pubblica. Dette procedure semplificate sono state applicate come studio pilota in alcune aree (Caltanissetta, Modena, Napoli, Roma) producendo risultati apprezzabili; questa esperienza ha indicato l'esigenza di sistemi di standardizzazione e validazione che migliorino la comparabilità dei dati. Il sistema semplificato è nato dalla constatazione che i registri MONICA, seppur molto accurati, necessitavano di un sofisticato sistema di validazione degli eventi, eccessivamente dispendioso per una implementazione a livello nazionale. La metodologia oggi applicata è standardizzata e validata, in modo da permettere la valutazione dell'andamento temporale e del gradiente geografico degli eventi coronarici e cerebrovascolari. L'identificazione degli eventi si basa sull'appaiamento dei

dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera; la validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno permette di identificare i valori predittivi positivi (VPP) dei singoli codici delle malattie cardio-cerebrovascolari, al fine di stimare gli eventi coronarici correnti fatali e non fatali, "pesati" secondo coefficienti probabilistici derivati dalla concordanza delle cause di morte e di dimissione ospedaliera con le categorie diagnostiche MONICA e valutarne la letalità a 28 giorni. La procedura è descritta in dettaglio nel rapporto Palmieri L, et al Registro per gli eventi coronarici e cerebrovascolari. Manuale delle operazioni. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 2003. Rapporti ISTISAN 03/35.

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

Il registro di popolazione non include gli eventi non fatali che si verificano fuori dell'area di sorveglianza. Di qui la necessità di integrare il Registro con i dati raccolti attraverso l'Health Examination Survey (HES). Le HES si basano su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, particolarmente utili per fornire indicazione sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione vengono raccolti informazioni utili per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la necessità e l'accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale; il contributo dato al Registro consta nella valutazione degli eventi attraverso questionari standardizzati ed ECG letto con il codice Minnesota. Infine, attraverso il follow-up delle coorti longitudinali incluse nel progetto CUORE-Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie cardio-cerebrovascolari, l'identificazione dello stato in vita, l'identificazione degli eventi sospetti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e la loro validazione attraverso l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati, è possibile stimare l'incidenza (primo evento) nella popolazione italiana adulta.

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

Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti è attivo dal 1987 e ad esso partecipano tutti i Centri di Screening Neonatale ed i centri deputati alla cura e al follow-up dell'ipotiroidismo

congenito (IC) che operano nel nostro Paese. Il Registro è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 e, come previsto dal DPCM del 9 luglio 1999 (G.U. n. 170 del 22 luglio 1999), il suo coordinamento è affidato all'Istituto Superiore di Sanità, che ha il compito di raccogliere, conservare ed elaborare i dati relativi ai bambini affetti da IC identificati sul territorio nazionale.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidei viene effettuata tramite schede informatizzate contenenti i risultati dei test di screening, l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita, l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio ed il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow-up ad un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 3 anni di vita. I 25 Centri di Screening attivi sul territorio sono responsabili della accurata compilazione delle schede e del loro invio all'Istituto Superiore di Sanità che provvede alla elaborazione dei dati ed al ritorno dell'informazione a tutti i partecipanti al registro.

Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di screening neonatale per l'IC;
- la sorveglianza delle fluttuazioni spazio-temporali dell'incidenza della patologia;
- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia e la promozione di studi multicentrici di tipo eziologico.

Il Registro ad oggi contiene informazioni su circa 5900 nati affetti da forme permanenti e transitorie di IC. Data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un efficace strumento di sorveglianza, ma anche un potente strumento di ricerca epidemiologica. Dai dati del Registro infatti, si sono originati studi che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di IC, hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia, e hanno chiarito quali siano i fattori che negli ultimi 10-15 anni hanno contribuito all'incremento dell'incidenza della patologia in Italia come nel resto del mondo.

L'IC infatti è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all'introduzione, nei Paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello screening tiroideo neonatale che consente la diagnosi precoce e l'istituzione della terapia sostitutiva nei primi giorni di vita. La patologia è causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia, o con la presenza di un abbozzo tiroideo in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficiente ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente la patologia è provocata da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa 1 su 100.000) sono le forme secondarie di IC dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

Sebbene l'IC sia ormai una patologia per la quale anche nel nostro Paese si effettua una efficace prevenzione secondaria attraverso lo screening neonatale tiroideo, le sue cause non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5, JAG1) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, DUOX2, DUOXA2), rilevate fino ad oggi in pazienti con IC, può spiegare soltanto un minimo numero di casi (inferiore al 10%). Pur ipotizzando una sottostima del reale contributo genetico alla eziologia della patologia, gli studi sui gemelli finora condotti, anche dal nostro gruppo, hanno confermato una bassa frequenza di concordanza alla nascita per la patologia. Inoltre, nonostante la presenza

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

Il Registro ha anche collaborato in questi anni con la European Society for Paediatric Endocrinology per la stesura di linee guida internazionali attualmente in vigore per lo screening ed il management clinico del bambino con IC. Il Registro collabora anche con la Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche e lo Screening Neonatale-SIMMESN e la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica-SIEDP per l'ottimizzazione del programma di screening neonatale per l'IC nel nostro Paese. Infine, il Registro contribuisce alla Statistica Ufficiale del Paese, quale lavoro statistico che è parte del Programma Statistico Nazionale in corso e del nuovo Programma Statistico Nazionale 2017-2019.

Registro nazionale della legionellosi

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

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

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

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

L'attività del Registro è stata pubblicata sul Notiziario dell'ISS.

Altre pubblicazioni hanno riguardato l'attività del laboratorio nazionale di riferimento.

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:

- raccoglie in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA e ai trattamenti effettuati per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime;
- censisce i centri di PMA presenti sul territorio nazionale raccogliendone dati identificativi, descrittivi, tecnici, strutturali ed organizzativi;
- censisce gli embrioni prodotti e crioconservati presenti nei centri di PMA;
- raccoglie i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri; e alle loro eventuali sospensioni o revoche da parte delle Regioni;
- aggiorna e monitorizza il sito web del Registro situato all' interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata e dove vi è una pagina dedicata ai cittadini con contenuti specifici sulle tematiche riproduttive, sulle tecniche di PMA, sulle normative specifiche e sui principali eventi scientifici nazionali ed internazionali che riguardano le tematiche in oggetto;
- esegue studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute ed il benessere;
- collabora costantemente con gli osservatori epidemiologici regionali per raccogliere e diffondere le informazioni per garantire la trasparenza e la pubblicità delle tecniche di procreazione medicalmente assistita e dei risultati conseguiti;
- fornisce pareri tecnici e risposte ad interrogazioni parlamentari inerenti la PMA; fornisce notizie alle Autorità preposte ai Controlli sulla documentazione di attività dei centri PMA per svolgere adeguatamente le azioni ispettive predisposte;
- si interfaccia con le società scientifiche raccogliendone le istanze, le informazioni, i suggerimenti, le proposte per poter implementare, migliorare ed aggiornare le informazioni raccolte con il sistema di sorveglianza in atto;
- promuove campagne di informazione per la prevenzione dell'infertilità e per la preservazione della fertilità e della salute riproduttiva in collaborazione con le società scientifiche, le Regioni e gli Istituti universitari, IRCCS e le aziende ospedaliere;
- stila report ed invia i dati italiani all'European IVF Monitoring consortium, EIM, che raccoglie i dati dei Registri di altri 36 paesi europei; e tramite quest'ultimo all'International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies, ICMART ai fini dello scambio di dati anonimi anche aggregati, anche mediante l'utilizzo di strumenti elettronici;
- organizza incontri con esperti nazionali ed internazionali per validare e eventualmente implementare i dati annualmente raccolti ed elaborati riguardanti le tecniche di PMA;
- redige ed invia entro il 28/02/2016 la relazione annuale per il Ministro della Salute sull'attività delle strutture autorizzate, con particolare riferimento alla valutazione

epidemiologica delle tecniche e degli interventi effettuati; che permette al Ministro della Salute di relazionare al Parlamento entro il 30 giugno di ciascun anno;

- nell'ambito delle azioni di promozione della fertilità e prevenzione della infertilità organizza e realizza corsi di formazione ECM per medici chirurghi, psicologi, biologi, ostetriche in collaborazione con le Regioni e Istituti universitari/IRCCS/aziende ospedaliere che offrono percorsi dedicati/integrati per la Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici; con l'obiettivo della formazione di sistemi di rete per l'assistenza globale al malato oncologico;
- nell'ambito delle attività di implementazione del sistema di raccolta dati, per avere maggiori elementi per valutare approfonditamente la dimensione del fenomeno PMA in tutte le sue applicazioni (omologhe ed eterologhe), la sua rilevanza, le eventuali problematiche correlate all'efficacia dei trattamenti e la loro sicurezza è stato avviato uno studio per implementare il sistema di sorveglianza attuale con una raccolta dati, basata sui singoli cicli di PMA, iniziando dalle tecniche maggiori: fecondazione in vitro con successivo trasferimento di embrione (FIVET) e iniezione intracitoplasmatica di un singolo spermatozoo (ICSI).

Registro nazionale gemelli

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

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

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

È possibile inoltre investigare l'origine della co-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 (circa 27.000 a fine 2015) possono essere ricontattati per partecipare a nuovi studi. In caso di partecipazione a studi specifici, può essere richiesto di sottoporsi a visite mediche gratuite o a prelievi (di sangue o di saliva) per l'esame del Dna.

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

La costituzione del RNG ha consentito la partecipazione al network dei registri europei dei gemelli (GenomEUtwin), nucleo iniziale di un network globale in fieri (International Network of Twin Registries) finanziato dal NIH.

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

Non secondarie sono le collaborazioni che il RNG mantiene con altri gruppi di ricerca dell'ISS, afferenti sia all'area dell'epidemiologia che della ricerca di base.

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

L'attività del RNG è contemplata nella scheda n. 4 del Regolamento ISS denominata "Attività di ricerca scientifica" e descritta in sintesi sia per le finalità, sia per i flussi informativi di acquisizione dati personali dalle Anagrafi italiane. Nel rispetto del principio di pertinenza e non eccedenza, il RNG adotta le misure tecniche per la definizione del/i campione/i di studio, per la messa in sicurezza degli archivi (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.

Ricerca per la Salute Globale

Il concetto di Salute Globale

Nel corso degli ultimi cinquant'anni la ricerca biomedica e il miglioramento delle condizioni di vita hanno prodotto uno straordinario miglioramento dell'aspettativa e della qualità della vita,

in quasi tutti i Paesi del Mondo. Purtroppo, questi benefici dello sviluppo e della medicina non sono stati equamente distribuiti, poiché persistono enormi disparità a livello globale e all'interno di singoli Paesi. Oggi, nei paesi meno sviluppati economicamente, almeno 20 milioni di persone muoiono prematuramente (metà delle quali prima del compimento del quinto anno d'età), a causa della mancanza di accesso adeguato all'assistenza sanitaria di base. Si tratta di decessi provocati da malattie prevenibili o curabili. Le disparità di salute derivano dall'impossibilità, per molti Paesi di fornire assistenza sanitaria accessibile, e dipendono in forte misura da una serie di cause, tra cui si ricordano la scarsa disponibilità e l'uso ridotto delle risorse nazionali per finanziare i sistemi sanitari, la precarietà delle strutture sanitarie, la mancanza di operatori sanitari e l'accesso limitato ai farmaci. La relazione finale della Commissione WHO sui determinanti sociali della salute evidenzia come molteplici altre cause siano alla base delle ampie disparità rilevabili in termini di salute, tra Paesi diversi come pure all'interno dei singoli Paesi: la scarsa nutrizione, l'acqua insalubre e la mancanza di servizi igienici sanitari di base, le condizioni di insalubrità di alloggi e ambienti di lavoro, la povertà, l'esclusione sociale (fattore questo di particolare rilievo per quanto riguarda le disparità subite dal genere femminile) e la scarsa istruzione, e, in conclusione, che le disparità in termini di salute sono direttamente correlate alle disuguaglianze in termini di sviluppo e al divario di povertà. Ma si tratta di una realtà che erroneamente si ritiene limitata ai Paesi con risorse limitate, ma che include disuguaglianze di accesso alle cure anche nei Paesi più ricchi e tra diverse regioni dei singoli Paesi: un fenomeno che non riguarda soltanto le cosiddette "malattie della povertà", ma tutte le malattie dell'uomo, poiché comuni sono gli aspetti strutturali, sociali e politici, i diritti negati, la discriminazione di genere, e le ragioni economiche alla base di queste disuguaglianze.

Anche i Sistemi Sanitari dei Paesi più economicamente sviluppati, attraversano un'importante crisi di sostenibilità finanziaria. Le cause sono diverse e includono: il cambiamento demografico con il positivo aumento dell'aspettativa di vita, tuttavia collegato con un aumento esponenziale della prevalenza delle malattie croniche e della polimorbilità. Il progresso scientifico della biomedicina e lo sviluppo tecnologico, che sta portando benefici impensabili fino a qualche tempo fa, ma anche ad un'esponenziale aumento dei costi; l'aumento della consapevolezza e delle giuste richieste di salute dei cittadini. Per evitare che questa crisi influisca negativamente sull'efficienza dei servizi, e colpisca in modo rilevante la parte più fragile della popolazione, in pratica le persone più povere e marginalizzate, la via è quella di lavorare sull'appropriatezza e su nuovi modelli di cura e intervento basati sull'evidenza, che mirino a coniugare innovazione ed eguaglianza distributiva, in grado di fornire cure adeguate, assistere le disabilità, e tutelare il benessere psicofisico di tutta la popolazione. Malgrado la convergenza sul concetto di salute come diritto, nel mondo sussistono e crescono intollerabili disuguaglianze di accesso alla salute e ai servizi sanitari, che si riflettono su morbilità e mortalità per malattie, in gran parte prevenibili e curabili. Nell'anno 2000, 189 Paesi hanno firmato la dichiarazione che identificava otto Obiettivi di Sviluppo del Millennio (MDG) da raggiungere entro il 2015. Tre di questi, erano direttamente correlati alla salute: riduzione della mortalità infantile, miglioramento della salute materna, lotta contro HIV/AIDS, malaria ed altre malattie. I MDG hanno sottolineato la portata e la complessità del lavoro necessario nel campo della salute globale ed hanno riconosciuto una nuova urgenza ad iniziative di carattere sanitario, a livello globale. Parallelamente al crescere del fenomeno della globalizzazione, che accanto ad alcuni aspetti positivi ha anche fatto aumentare in modo esponenziale le disuguaglianze, è progressivamente emerso il concetto di "Salute Globale", un'area intersettoriale di ricerca e azione, orientata al miglioramento della salute di tutta l'umanità, trascendendo e superando le prospettive, gli interessi e le possibilità delle singole nazioni.

Fin dalla sua istituzione nel 1934, quando fu fondato soprattutto per combattere la malaria, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha sviluppato una grande vocazione internazionale, non

soltanto per quanto riguarda in generale la ricerca biomedica, ma anche per quanto riguarda le attività di cooperazione allo sviluppo in tema sanitario. Alcune aree specifiche sono state nel tempo maggiormente sviluppate. Tra queste emerge la lotta all'AIDS dove si è particolarmente distinta la capacità dell'ISS di lavorare sia sulla ricerca avanzata, (con il grande contributo importante che l'ISS ha avuto nella messa a punto di terapie che hanno cambiato la storia naturale di questa malattia nei Paesi occidentali) ma anche con l'impegno operativo per trasferire questi progressi anche nei Paesi più poveri del mondo. Ricordiamo soltanto l'opera dell'ISS nell'organizzare per la prima volta la conferenza mondiale sull'AIDS in Africa, a Durban nell'anno 2000, da dove è partita la grande battaglia per l'accesso universale alle cure per l'HIV.

È nota la capacità del modello di intervento applicato all'AIDS nel rimodellare le convenzionali conoscenze in materia di salute pubblica, pratiche di ricerca, atteggiamenti culturali e comportamenti sociali, dando origine ad un nuovo e rivoluzionario approccio alla salute e alla malattia e a nuove forme di advocacy e di attivismo da parte delle persone affette dalla malattia che per la prima volta hanno un ruolo cruciale nella scoperta e difesa di nuove modalità di trattamento e di prevenzione. In effetti, l'approccio multisettoriale alla salute che coinvolge – accanto ad esperti in sanità pubblica, personale sanitario e medici - politici, società civile, imprese private, uomini di legge - è nato proprio in risposta alla pandemia da AIDS. È grazie all'esperienza dell'AIDS che oggi funzionari, politici, personale medico, attivisti, associazioni di pazienti, discutono assieme di formazione del personale sanitario e coinvolgimento delle comunità nell'erogazione di servizi sanitari di base; di disponibilità dei farmaci e accesso universale; di rafforzamento dei sistemi sanitari e di discriminanti sociali e stigma. La risposta globale all'AIDS costituisce quindi un modello per altre minacce sanitarie globali. L'ISS, con la sua specifica esperienza, può diventare in Italia il raccordo naturale fra le realtà attualmente impegnate nel Paese in tema di Salute Globale, mettendo al servizio di un obiettivo alto come la lotta alle disuguaglianze che sussistono nel nostro Paese e nel mondo, le proprie capacità e competenze di ricerca. Va ricordato che l'impegno dell'ISS nel settore della salute internazionale ha riguardato, nel tempo, una notevole mole di programmi di intervento e di ricerca operativa in diversi Paesi africani, tra cui il Sud Africa, il Mozambico e il Malawi (due paesi nei quali l'ISS collabora strettamente con il Progetto Dream) l'Uganda, il Mali, l'Etiopia, che l'ISS partecipa attivamente alle attività italiane nel Fondo Globale (del quale il nostro Paese è stato uno dei fondatori e uno dei più importanti "contributori" finanziari) ed è direttamente coinvolto nella stesura delle nuove linee guida mondiali sull'HIV/AIDS. Ma anche altre aree critiche delle malattie infettive - che costituiscono tuttora un grande "killer" a livello soprattutto del Sud del Mondo - sono correntemente affrontate dall'ISS, ad esempio la lotta alla tubercolosi e alla malaria, alle malattie infettive emergenti e alle malattie neglette. La visione di sviluppo dei prossimi anni intende anche rafforzare ed espandere le collaborazioni con i Paesi dell'area del Mediterraneo, dei Balcani e dell'Europa dell'Est riconoscendo e valorizzando il ruolo di snodo culturale, scientifico ed economico che l'Italia riveste. Gli scopi e le tematiche di queste collaborazioni riguardano problematiche di interesse condiviso come per esempio il controllo di patologie infettive emergenti, le attività di prevenzione e promozione di stili di vita salutari anche nel campo dell'alimentazione, le tematiche relative alla relazione salute e ambiente, la formazione di alta specializzazione destinata ai quadri apicali dei servizi di sanità pubblica. Aggiungere che dal 2017 è stato istituito il CN di Salute Globale???

Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)

Le epatiti virali sono le malattie del fegato più diffuse e continuano ad essere un serio problema di sanità pubblica in tutto il mondo, anche se negli ultimi anni la loro incidenza, grazie soprattutto alle migliorate condizioni igienico-sanitarie e ambientali, ha subito sostanziali modifiche e il trend è in notevole diminuzione.

Al fine di descrivere l'epidemiologia dell'epatite acuta in Italia, promuoverne l'indagine ed il controllo, affiancare e integrare il "Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse" SIMID, nel 1985 l'attuale Reparto Epidemiologia clinica e linee guida del CNESPS ha istituito il Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA e da allora lo coordina e promuove a livello nazionale, locale e sovranazionale. Infatti, dal 2011 il SEIEVA partecipa alla "enhanced surveillance for hepatitis B and C" gestita dall'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

Attraverso una rete di ASL, distribuite su tutto il territorio nazionale e partecipanti su base volontaria, vengono raccolte le segnalazioni dei casi di epatite acuta differenziata per tipo. L'integrazione delle informazioni provenienti dai questionari epidemiologici SEIEVA con i risultati di laboratorio, consente quindi, una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale, attraverso il monitoraggio dell'andamento e della diffusione di ciascuna infezione del fegato, la caratterizzazione dei patogeni che le causano, nonché la comprensione e la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio associati. Ciò permette inoltre la precoce individuazione di focolai epidemici, la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione.

La segnalazione al SEIEVA di ogni nuovo caso di epatite acuta è pertinenza della ASL di diagnosi che, dopo aver ricevuto le segnalazioni attraverso il medico, che sia esso ospedaliero o di base, che ha diagnosticato la malattia infettiva, avvia le procedure di verifica e indagine, attraverso un questionario standardizzato, già prima che sia noto il tipo di epatite. Vengono in particolare raccolti dati demografici e informazioni sul rischio di trasmissione parenterale e oro-fecale. Una volta ottenuta la conferma diagnostica del caso di epatite virale acuta e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, delle IgM anti-HEV, dell'anti-HCV, dell'HCV-RNA e delle IgM anti-Delta, i *markers* sierologici disponibili, risultati dei test di laboratorio, vengono registrati sul questionario. Tutti i dati raccolti confluiscono in un database attraverso una piattaforma web che consente un flusso continuo di inserimento on-line da parte degli utenti.

Nell'ambito del SEIEVA, utilizzando i dati raccolti o reclutando la popolazione oggetto di studio avvalendosi della rete delle ASL partecipanti, vengono inoltre promossi e condotti progetti di ricerca e studi specifici sulle epatiti virali. Scopo di queste attività possono essere la valutazione degli esiti conseguenti alle infezioni acute da virus epatitici, la valutazione d'impatto delle strategie di prevenzione o lo studio di specifici fattori di rischio.

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.

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

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta oltre 36 milioni di infettati nel mondo (UNAIDS Report on the global AIDS epidemics, 2014) ed il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei Paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 30 anni al fine

di bloccare l'infezione da HIV-1, hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (envelope, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di impedire l'entrata del virus nella cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità degli antigeni di superficie del virus non solo nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base del sostanziale insuccesso di questi approcci. Di qui la crescente considerazione di strategie volte non ad impedire l'infezione ma a controllare la replicazione del virus bloccando così la progressione dell'infezione e lo sviluppo della malattia conclamata (AIDS). Il Centro Nazionale AIDS (CNAIDS) ha basato i propri studi su quest'ultimo rationale, indirizzando la ricerca su un componente virale che rispondesse ai seguenti criteri: essere prodotto subito dopo l'entrata del virus nella cellula, avere un ruolo vitale nella replicazione del virus, essere immunogenico ed essere conservato nei suoi domini funzionali tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie, è stato dimostrato che la proteina Tat del sottotipo B, somministrata come vaccino nella sua forma biologicamente attiva, era innocua, immunogenica, in grado cioè di indurre una risposta immune specifica, ed efficace, perché la risposta immune indotta era in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia. Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato le sperimentazioni cliniche di Fase I del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat per un approccio di tipo sia preventivo (nell'individuo sano) che terapeutico (nell'individuo sieropositivo). I trial clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in 4 centri clinici italiani allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), ed in 27 volontari HIV-1 positivi (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7.5, 15 o 30 µg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutanea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, alle settimane 0, 4, 8, 12, e 16 dello studio. I risultati ottenuti hanno indicato che il vaccino è innocuo ed immunogenico, in quanto capace di indurre sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. Sulla base dei risultati positivi ottenuti è stata completata con successo una sperimentazione clinica terapeutica di fase II, randomizzata e in aperto, (ISS T-002) su 168 soggetti HIV+ in trattamento HAART, arruolati in 11 centri clinici in Italia. I risultati di questo studio non solo hanno confermato l'immunogenicità e la sicurezza del vaccino basato sulla proteina Tat, ma hanno fornito anche importanti indicazioni sulla capacità di Tat di promuovere l'aumento del numero delle cellule TCD4+, il bersaglio del virus, e l'immunoricostruzione che la terapia antiretrovirale da sola non è in grado di ristabilire (Ensoli B. et al., PLoS ONE 2010), nonché di ridurre il DNA provirale di HIV, agendo quindi sui cosiddetti serbatoi virali (Ensoli F. et al. Retrovirology 2015). Un analogo studio clinico di fase II, questa volta randomizzato, in doppio cieco e controllato da placebo, è stato condotto in 200 pazienti HIV+ in trattamento HAART efficace in Sudafrica (ISS T-003). I risultati dello studio hanno confermato la sicurezza, l'immunogenicità e la capacità del vaccino di intensificare gli effetti dell'HAART in una popolazione, quella sudafricana, molto diversa da quella italiana per background genetico, fattori ambientali e sottotipo di virus circolante. Questo studio ha inoltre dimostrato che il vaccino Tat induce anticorpi capaci di riconoscere e neutralizzare Tat di sottotipi virali differenti (Ensoli B. et al Retrovirology 2016).

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

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

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

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

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

locale e, quindi, delle strategie sanitarie. Attualmente partecipano 14 regioni (Lombardia, PA di Bolzano, Puglia, PA di Trento, Friuli Venezia Giulia, Toscana, Marche, Lazio, Abruzzo, Molise, Campania, Basilicata, Calabria, Sicilia) e la Fondazione Lorenzo Spotorno di Pietra Ligure (SV), centro di eccellenza per la chirurgia protesica articolare. Dal 1/7/2013 è disponibile, per le regioni che non 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.

***Trial* clinici per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir**

Il progetto implementa una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia di farmaci anti-retrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi (KS) e della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina (CIN). La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (cART) contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione, e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il KS ed il CIN. In tale contesto è importante anche notare che con l'avvento delle cART è stata registrata nelle donne sieropositive una significativa riduzione della recidiva post-chirurgica di CIN (Heard et al, J AIDS 2005). Questi effetti delle cART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa dal trattamento anti-retrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che cART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV (Sgadari et al., Lancet Oncol 2003 and Expert Opin Pharmacother 2011; Monini et al., Nat Rev Cancer 2004). Gli studi effettuati presso il CNAIDS indicano che gli HIV-PI esercitano azioni anti-angiogeniche e anti-tumorali grazie alla loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e

linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini (Sgadari et al. Nature Medicine 2002 and Lancet Oncol 2003; Toschi et al. Int J Cancer 2011; Barillari et al., AIDS 2012 and Angiogenesis 2014). Sulla base di questi dati abbiamo condotto, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS classico (CKS) (Monini et al., AIDS 2009). L'analisi dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti ed induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede che i livelli plasmatici del farmaco siano superiori ad un certo valore soglia perché si abbia l'effetto terapeutico (soglia terapeutica) ed è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale), ed alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle azioni anti-angiogeniche ed anti-invasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò stata condotta una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del CKS avanzato con Indinavir in associazione a chemioterapia debulking, in collaborazione con l'Unità di Dermatologia dell'Ospedale Maggiore di Milano. Lo studio si propone di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità ed il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia ed i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci.

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

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

Dal 2000 presso il CNESPS si è costituito un gruppo di lavoro sul progetto CRONOS attivato dal Ministero della Sanità in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità nel momento in cui tre farmaci (donepezil, rivastigmina, galantamina), venivano concessi a carico del SSN per il trattamento della malattia di Alzheimer nella forma lieve e moderata. Il processo registrativo e di rimborso dei farmaci è stato, quindi, integrato con uno studio osservazionale multicentrico per il monitoraggio dei piani di trattamento farmacologico. Obiettivo del progetto

CRONOS è stato quello di: migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione effettivamente trattata, valutare la appropriatezza del trattamento, migliorare la definizione dei profili di tollerabilità, riprodurre/valutare i risultati ottenuti negli RCT relativamente ai gruppi di trattati. Il progetto è stato poi inserito in una serie di altre attività, relative alla malattia di Alzheimer. Particolarmente rilevante è l'attività di informazione/comunicazione rivolta ai medici, ai pazienti e ai loro familiari, ai media e ai cittadini che accompagna tutto lo svolgimento del progetto CRONOS. Nell'ambito di questa attività il gruppo di lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità ha fornito, e continua a fornire, tutta la consulenza tecnica necessaria per la realizzazione degli strumenti di comunicazione previsti: sondaggi conoscitivi, newsletter, sito internet.

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

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

Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia

Il Progetto BPAC (Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiocirurgie Italiane) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiocirurgie Italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale, ed un sistema di raccolta dati costruito ad hoc ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono 1) descrivere la mortalità osservata ed attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; 2) confrontare diversi modelli di risk-adjustment.

Il "Progetto BPAC" dall'anno 2005 ha proseguito ufficialmente la sua attività nel programma "Mattoni del SSN", voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS, con una prima stesura del protocollo come studio sperimentale di valutazione di esito e la ridefinizione delle variabili della scheda di raccolta dati.

Nel progetto "Mattone-Outcome", coordinato dall'ISS, la valutazione degli esiti ha assunto caratteristiche *sistematiche*, basandosi principalmente su informazioni disponibili nei *sistemi informativi sanitari correnti*. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, è stata quindi la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome ed è servita a lanciare una nuova attività per la valutazione di esiti in cardiocirurgia (Progetto Mattone – Outcome BYPASS)

Nel corso del 2008, è stato aggiornato il sito web <http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/> costruito sia per la raccolta dati del progetto BYPASS che per la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione degli esiti attualmente in corso. La raccolta dati del progetto "Mattoni-Outcome-BYPASS", iniziata ufficialmente il 1°

gennaio 2007, è proseguita fino al 31 dicembre 2008. Hanno partecipato a questa raccolta attiva 26 centri cardiocirurgici per un totale di oltre 9000 interventi di BPAC isolato registrati.

Sono state raccolte e centralizzate le SDO delle 5 regioni che partecipano al gruppo di lavoro del Progetto Mattoni, realizzate le procedure di record linkage tra SDO e dati clinici del progetto BYPASS - Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle cardiocirurgie Italiane. Sono state realizzate le attività di monitoraggio clinico sui centri partecipanti per il controllo di qualità dei dati trasmessi. I risultati finali dello studio sono stati pubblicati sul Giornale Italiano di Cardiologia (vol 12, suppl.1, 2011; vol 12(6), 2011).

La valutazione osservazionale degli esiti dei trattamenti sanitari comprende, tra le varie attività di valutazione e confronto, anche la valutazione di efficacia di tecnologie sanitarie introdotte nel SSN in assenza di valide prove scientifiche sperimentali di efficacia (vedi art.1 comma 8 DL 229/99). In quest'ambito e sempre relativamente a interventi in cardiocirurgia l'attenzione si è focalizzata verso un argomento estremamente attuale e dibattuto quale la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure chirurgiche di sostituzione valvolare aortica (AVR) rispetto all'impianto percutaneo o transapicale di una bioprotesi valvolare (TAVI) nel trattamento della Stenosi Aortica Severa sintomatica (studio OBSERVANT). È stato approvato l'aggiornamento dello studio, con una nuova raccolta dati relativa alle protesi TAVI di nuova generazione (OBSERVANT-II). L'attività di valutazione osservazionale degli esiti si è ulteriormente espansa ad altri trattamenti con l'avvio di uno studio di valutazione comparativa di efficacia tra chiusura endovascolare o chirurgica del forame ovale pervio (PFO) vs terapia medica antiaggregante in pazienti con diagnosi stroke criptogenetico. È in programma anche la realizzazione di uno studio sul trattamento di chiusura percutanea dell'Auricola sinistra nella prevenzione del rischio cardioembolico in pazienti con fibrillazione atriale.

Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

La valutazione della qualità in ambito sanitario è un'attività centrale nelle politiche di gestione, controllo e di investimento della Sanità Pubblica. La stessa, infatti, oltre a garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria ne promuove la trasparenza e il buon andamento.

La valutazione della qualità nel settore dei trapianti ha quale finalità specifica quella di promuovere lo sviluppo di una cultura di qualità nel trapianto di organi, coinvolgendo direttamente i centri operativi ed i professionisti del settore, attraverso una raccolta e una diffusione degli esiti ottenuti, in modo tale da costituire uno strumento di trasparenza per i cittadini e di stimolo per le strutture affinché si impegnino a migliorare.

La valutazione degli esiti avviata nel 2002 è 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.

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 >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 > 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 neurocomportamentale e puberale, all'aumentato rischio di patologie croniche (tiroide, diabete) e di alcuni tipi di tumori (mammella, testicolo, ecc.).

Gli IE sono un settore di punta per l'avanzamento della valutazione del rischio tossicologico: infatti, il progetto speciale risponde alle richieste da parte delle autorità europee (EFSA, ECHA, DG SANTE) ed internazionali (OECD). In particolare, a livello EFSA è determinante affrontare questioni aperte per la valutazione del rischio, anche con un approccio "One Health" che integri gli aspetti ambiente-popolazioni animali salute; a livello Europeo in generale occorre elaborare criteri condivisi per l'identificazione di IE nonché sviluppare possibili alternative agli IE tuttora utilizzati, ad es., in prodotti di consumo; a livello OECD occorre individuare nuovi test e nuovi obiettivi per le strategie di saggio. Il progetto trova una ulteriore motivazione istituzionale nelle raccomandazioni del documento del Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBB-SV) "Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini" disponibile dal 2010 su <http://www.iss.it/inte>. Il documento propone una piattaforma progettuale integrata sulla valutazione e gestione dei rischi per gli ecosistemi, le filiere agroalimentari e la salute umana da IE, applicabile come modello anche ad altri contaminanti emergenti.

La valutazione dei rischi per la salute associati all'esposizione a IE è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, che vedono da sempre in prima linea l'ISS (<http://www.iss.it/inte/>), con l'obiettivo di un'azione coordinata nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca ed analisi del rischio.

Obiettivi

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

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