



Rapporto ISTISAN 20/36
**Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità
sull'attività svolta nel triennio 2017-2019**

Allegato online
**Attività e risultati del triennio
per singola struttura**

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*
Redazione: *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

© *Istituto Superiore di Sanità* 2020
viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



INDICE dell'Allegato

Dipartimento Ambiente e salute.....	1
Dipartimento Malattie cardiovascolari, dismetaboliche e dell'invecchiamento.....	3
Dipartimento Malattie infettive.....	6
Dipartimento Neuroscienze.....	9
Dipartimento Oncologia e medicina molecolare.....	12
Dipartimento Sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria	14
Centro nazionale Controllo e valutazione farmaci	16
Centro nazionale Dipendenze e doping.....	19
Centro nazionale Eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure	22
Centro nazionale Health technology assessment.....	24
Centro nazionale Malattie rare	26
Centro nazionale Prevenzione delle malattie e promozione della salute.....	29
Centro nazionale per la Protezione dalle radiazioni e fisica computazionale.....	32
Centro nazionale Ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci	35
Centro nazionale Ricerca su HIV/AIDS	38
Centro nazionale Salute globale.....	41
Centro nazionale Sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione consumatore	44
Centro nazionale Sperimentazione e benessere animale	47
Centro nazionale Tecnologie innovative in sanità pubblica.....	50
Centro nazionale Telemedicina e nuove tecnologie assistenziali.....	54
Centro di riferimento Medicina di genere	56
Centro di riferimento Scienze comportamentali e salute mentale	59
Organismo notificato (ON373)	62
Centro nazionale Sangue.....	63
Centro nazionale Trapianti.....	66
Servizio Biologico.....	69
Servizio tecnico-scientifico di Coordinamento e supporto alla ricerca.....	72
Servizio tecnico-scientifico Grandi strumentazioni e core facilities	75
Servizio Grant office e trasferimento tecnologico	78
Servizio tecnico-scientifico di Statistica	80
Servizi della Presidenza	82

Dipartimento Ambiente e salute

Attività istituzionale

Il Dipartimento, oltre ad attività di ricerca e di sperimentazione multidisciplinare tese all'identificazione di fattori di rischio ambientali, con competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico, virologico ed epidemiologico e con studi di monitoraggio ambientale e biomonitoraggio, svolge un'intensa attività istituzionale espletata maggiormente nell'ambito delle categorie: Controlli, Valutazioni e Regolazione. Il Dipartimento fornisce pertanto consulenze scientifiche in ambito nazionale (es. Ministero Salute, MATTM) e internazionale (es. UE, IARC, NATO, OECD, UNEP, WHO, EFSA) contribuendo alle attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie.

Di seguito le attività svolte sono riportate in elenco:

- **CONTROLLI.** Analisi di elementi chimici in prodotti cosmetici, fino a due elementi; Speciazione di elementi in tracce in: acque destinate o da destinare al consumo umano; Determinazione della migrazione di BADGE e derivati e/o BFDGE e derivati in alimenti e simulanti; Ricerca di tossine algali in acque superficiali, di falda, pesci; Analisi microbiologica di giocattoli contenenti liquidi; Controlli e analisi parassitologiche di acque destinate al consumo umano per la ricerca di protozoi patogeni; Ispezioni Pubblicazioni TOT. 20; Revisioni TOT. 38.
- **VALUTAZIONI.** Parere su materiali ed oggetti a contatto con alimenti ai sensi del DM 21.03.73 e successivi aggiornamenti TOT. 2; Parere su giocattoli TOT. 1; Parere su amianto o altre fibre TOT. 6; Sicurezza alimentare umana: materiali a contatto con gli alimenti: aspetti tossicologici Pareri su qualità dell'ambiente lacustre e marino; Pareri chimici e microbiologici su acque destinate al consumo umano; Valutazione di progetti di bonifica di suoli di siti inquinati TOT. 27.
- Parere di applicabilità del DM 35/2003 relativo ad acque di piscina e piscine; Valutazioni relative a problemi di inquinamento atmosferico TOT. 10.
- Sicurezza alimentare umana: contaminanti. Aspetti tossicologici: Parere su microcontaminanti organici persistenti (PCB, PCDD, PCDF, PBDE; ecc) nell'ambiente e negli alimenti; CRL (Laboratorio Comunitario di riferimento): residui di antiparassitari; Parere su materiale particolato nell'atmosfera; Pareri sulla qualità dell'aria TOT. 15; Valutazione di indagini di epidemiologia ambientale TOT. 6 Riclassificazione di prodotti fitosanitari TOT. 105; Valutazione in merito a classificazione rifiuti; Analisi nell'ambito di problematiche tossicologiche relative ai residui di antiparassitari negli alimenti e nell'ambiente TOT. 32; Valutazione dell'istruttoria di prima registrazione (o rinnovo della stessa) per prodotti fitosanitari: classificazione; Parere su richieste di autorizzazioni in deroga alla sperimentazione animale TOT. 18; Parere su materiali di dragaggio ai fini dello scarico a mare. Interrogazioni parlamentari su problematiche connesse a tematiche ambientali e di prevenzione per la salute TOT. 18.
- **ATTIVITÀ REGOLATORIA.** Viene svolta un'attiva partecipazione a commissioni (nazionali, europee), gruppi di lavoro, gruppi e tavoli tecnici per lo svolgimento di attività ad indirizzo regolatorio per la Commissione Europa, Ministero della Salute, Ministero dell'Ambiente e del Territorio. Su Rifiuti Rifusione delle Direttive 98/83/CE e UE/1787/2015 Regolamento su Riuso acque reflue Revisione Decreto 99/92.

Ricerca scientifica

- Sicurezza dei sistemi di distribuzione delle acque e dello smaltimento dei liquami relativamente a elementi chimici e contaminanti microbiologici, interventi di supporto scientifico per la prevenzione e per le risposte a emergenze ambientali e sanitarie, supporto all'implementazione di piani di sicurezza dell'acqua su tavoli inter istituzionali. Definizione di criteri e metodi per le analisi e il controllo delle patologie legate alle acque (*waterborne diseases*) e al riuso sicuro delle acque reflue (sanitation safety plan). Acquisizione di nuove conoscenze nell'ambito della ricerca e identificazione di virus, batteri, protozoi, elementi chimici e temi emergenti.

- Studio di metodi alternativi alla sperimentazione animale per la valutazione del rischio tossicologico delle sostanze chimiche e nell'attività di ricerca di modelli statistici di biologia di sistemi con particolare riferimento agli effetti sulla salute. Sviluppo di metodologie predittive computazionali per la valutazione del rischio tossicologico delle sostanze chimiche basate sullo studio dei meccanismi di genotossicità; analisi bioinformatica e statistica di dati sperimentali (es. i metagenomici) nel settore tossicologico ambientale; standardizzazione di dati sperimentali, progettazione e costruzione di basi di dati chimico-relazionali tossicologici con particolare riferimento ai cancerogeni, alle sostanze genotossiche e ai pesticidi.
- Sviluppo di metodologie analitiche avanzate per il biomonitoraggio di miscele di inquinanti e di inquinanti emergenti, per la determinazione dei rapporti isotopici di alcuni elementi a elevato significato tossicologico e per la caratterizzazione chimico-fisica di nanoparticelle metalliche in varie matrici. Sviluppo e applicazione di metodologie che prevedono l'analisi integrata di biomarcatori di esposizione, biomarcatori di effetto, dati ambientali e dati socio-economici per studi di associazione tra livelli di esposizione e stato di salute della popolazione residente in siti a elevata criticità ambientale, con particolare riguardo ai gruppi a elevata vulnerabilità.
- Individuazione e promozione di strategie e approcci di prevenzione primaria per mitigare i possibili effetti sulla salute delle popolazioni associati a problematiche complesse quali i cambiamenti globali ambientali, l'antropizzazione, la presenza di contaminanti emergenti e eventi estremi. Metodologie di monitoraggio e di studio per la valutazione degli effetti e degli impatti sugli ecosistemi anche con l'applicazione di tecniche innovative di tipo eco tossicologico, ecologico e biologico.
- Supporto tecnico per procedure di VIA e AIA; studio sulla qualità dell'aria indoor, sui contaminanti chimici e fisici in aria outdoor, valutazioni delle emissioni industriali e dei contaminanti presenti nell'ambiente. Studio su contaminanti da materiali ad alimenti; attività sulla contaminazione dei suoli nei Siti d'Interesse Nazionale (SIN) in relazione a bonifiche, gestione dei rifiuti e riciclo. Studio ed immissione in commercio di prodotti fitosanitari e nuove sostanze o materiali a contatto con alimenti. Problematiche tecniche su fibre di amianto e studi sulla contaminazione da microplastiche in arenili. Studi su nanoprodotti (fitosanitari); studi e statistiche sulla performance di laboratori territoriali per fitosanitari, amianto, sostanze migrabili da materiali a contatto con alimenti.
- • Studi di genomica ambientale, utilizzo di biomarcatori, valutazione del rischio tossicologico da agenti ambientali per la popolazione umana. Studio sull'interazione gene-ambiente nell'insorgenza di patologie, ricerca di base su modelli *in vitro* associata a studi di epidemiologia molecolare. Meccanismi di risposta al danno del DNA in diversi tipi cellulari, ruolo.

PUBBLICAZIONI Tot. 168 di cui: 110 ARTICOLI pubblicati prevalentemente su riviste internazionali; 30 ATTI DI CONGRESSO (Congressi nazionali e internazionali); 27 RAPPORTI TECNICI; MONOGRAFIE.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

Partecipazione di esperti a corsi ECM, Convegni Nazionali ed Internazionali, Congressi, Corsi di Formazione, Workshop, Seminari, attività nell'ambito dell'Alternanza Scuola Lavoro.

Di seguito è riportato il numero di eventi a cui ha partecipato il personale di ciascuno dei reparti:
TOT. 57 ECASS; TOT. 51 MBM; TOT. 10 EAS; TOT. 70 ES; TOT. 100 QAS; TOT. 288 DAMSA

Dipartimento Malattie cardiovascolari, dismetaboliche e dell'invecchiamento

Attività istituzionale

SORVEGLIANZE/REGISTRI. Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita-RNAOC: attività di farmacovigilanza nazionale sulla terapia con ormone della crescita con aggiornamento del RNAOC informatizzato e attività di diffusione/informazione; Il corso FAD per gli utenti della piattaforma web; rapporto annuale sulle attività del RNAOC; partecipazione al Piano Statistico Nazionale; accordo di collaborazione con la Società Italiana di Endocrinologia. Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti-RNIC: attività di sorveglianza dell'efficienza e dell'efficacia del programma italiano di screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito (IC); attività di coordinamento del Gruppo di Lavoro per la stesura del PDTA dell'IC; riunioni annuali con i responsabili dei Centri di Screening Neonatale per l'IC e dei Centri Clinici Pediatrici Regionali di Riferimento; partecipazione al Piano Statistico Nazionale. Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia-OSNAMI: attività di monitoraggio della iodoprofilassi; conclusione delle attività di sorveglianza relative al 2° monitoraggio dello stato di nutrizione iodica della popolazione italiana; aggiornamento del sito web dedicato all'OSNAMI.

VALUTAZIONE. Valutazioni tecnico-scientifica per l'autorizzazione dei progetti di ricerca che prevedono l'uso degli animali utilizzati a fini scientifici (articolo 31 comma 3 e 33 comma 2 del DL.vo n. 26/2014): valutati n.71 progetti nell'area endocrino-metabolica. Pareri sulla sperimentazione clinica di fase I/II ai sensi del dpr 439/2001, della legge 8.11.2012 n.189 e dm 27.4.2015: valutati n. 7 protocolli clinici su malattie endocrino-metaboliche e n.13 su malattie onco-ematologiche e CV. Stesura di 3 pareri relativi a dispositivi medici cardiovascolari. Svolgimento di attività (revisione critica, preparazione di commenti) a supporto delle attività del Min Sal relativamente ai documenti del MDCG della Commissione Europea "Guide Line on Clinical Evaluation of Medical Device Software" e "Guidance on Classification for Software in MDR 2017/745 and IVDR 2017/746" (2019). Partecipazione come esperti al gruppo di lavoro per la sperimentazione della pistola ad impulsi elettrici. Partecipazione al gruppo di lavoro istituito nell'ambito della Sezione V del Consiglio superiore di sanità per un parere in merito alle pistole ad impulsi elettrici. Supporto tecnico scientifico e normativo per la definizione e la valutazione delle figure professionali degli specialisti di prodotti per dispositivi medici, in particolare pacemaker e defibrillatori impiantabili.

REGOLAZIONE. Joint Action CHRODIS: attivazione della JA CHRODIS-PLUS per l'implementazione di buone pratiche di prevenzione e cura delle malattie croniche; Progetto CCM-Supporto alla Joint Action CHRODIS-PLUS attraverso implementazione della buona pratica per screening e follow-up della retinopatia diabetica. Joint Action ADVANTAGE-Managing Frailty: collaborazione (leader WP5) alla creazione di un modello europeo per la prevenzione e la gestione della fragilità dell'anziano. Joint Action on Health Information-InfAct: coordinamento del WP8 'Tools and methods for health information support'. COST Action CA18218- European Burden of Disease Network. Partecipazione ai tavoli di lavoro del SC CEI-62 A e D in qualità di esperti in materia di Dispositivi Elettromedicali e Software in uso in contesto sanitario e CSS per sezioni I, II, V. Coordinamento partecipazione italiana al Network europeo Measuring Population and Organizational Health Literacy (M-POHL). Coordinamento Progetto CCM-Azioni Centrali 2018 "Supporto alla partecipazione dell'Italia alla Rete M-POHL". Partecipazione alle attività del Piano Statistico Nazionale Diabete (2019). Partecipazione per l'ISS alla giuria di esperti istituzionali sulla Consensus Conference Cronicità e Scompenso Cardiaco (Università Bocconi, Milano). Presentazione del Manifesto sociale dell'Osservatorio Ictus Italia.

Ricerca scientifica

Coorti di popolazione e banche dati. Progetto CUORE, indagini di popolazione adulta italiana, piattaforma interrogabile CuoreData. Partecipazione a Consorzi Europei MORGAM, ERFC, BiomarCaRE, EHES, NCD, GBD. Coordinamento Health Examination Survey e Progetto CCM-Azioni Centrali sul

consumo medio giornaliero di sodio nella popolazione italiana. Analisi descrittiva, prevalenze e modelli logistici applicati ai quesiti MEHM dell'Health Examination Survey 2008-2012. Sviluppo e valutazione di nuove metodologie per la raccolta e l'analisi di dati. Progetto BRiC 2016: Analisi critica e sperimentazione di metodi e protocolli di misura della concentrazione di radon e di metodi di risanamento, in relazione alla direttiva 2013/59/Euratom. Progetto RF GR-2018-12367636: Neurovisceral mechanisms of blood pressure regulation: novel therapeutic targets for borderline hypertension. Stima del rischio di sviluppare fibrillazione atriale post-operatoria a partire dai dati elettrocardiografici. Valutazione della funzione di trasferimento di impianti di pacemaker per la stima del riscaldamento degli elettrodi in risonanza magnetica. Realizzazione di set-up sperimentali per l'acquisizione di segnali cardiovascolari e neurovegetativi in risonanza magnetica. Studio di sistemi informativi trattanti dati sanitari in collaborazione con il CEI. Identificate e pubblicate alcune criticità emergenti riguardanti sicurezza, privacy ed etica nella gestione dei dati sanitari. Cooperazione internazionale per la prevenzione delle malattie non trasmissibili. Progetto Horizon2020 Moloko: WP8 sull'attività del "Milk Control Technology Assessment". Studio ed analisi dati delle sonde del brevetto BEST dell'ISS. Ricerca e networking in Africa centro occidentale per il raggiungimento dell'SDG3 della Agenda 2030 della WHO, assicurare la salute ed il benessere per tutti e per tutte le età. Area Cardiovascolare: Stress ossidativo nei meccanismi infiammatori dell'aterosclerosi e identificazione di sostanze naturali per contrastare tali meccanismi. Ruolo del miR-21 nell'espressione piastrinica di MRP4. Studi sull'espressione piastrinica di CD40L e sulle alterazioni dei neutrofili nella β -talassemia. Associazione della vitamina D e del SHBG con i fattori di rischio CV in una coorte di popolazione: Nested case-control study sulla coorte MATISS per valutare 4 nuovi biomarcatori ed il rischio di eventi CV. Studio caso-controllo in pazienti affetti da aterosclerosi carotidea. Area endocrino-metabolica: Individuazione dei fattori di rischio genetici e ambientali dell'ipotiroidismo congenito. Interazione tra nutrizione iodica ed esposizione a pesticidi. Definizione di un modello predittivo per la stima del rischio di sviluppare deficit tiroideo severo nelle prime settimane di vita. Meccanismi patogenetici della retinopatia diabetica. Individuazione di nuovi marcatori di controllo metabolico e di progressione delle complicanze del diabete: misurazione degli AGEs fluorescenti in modelli sperimentali. Studio di fattibilità per un registro nazionale del diabete in età pediatrica. Studi *in vivo* su modelli, metodi e strumenti innovativi per valutazione funzionale integrata, diagnosi, prevenzione e trattamento delle alterazioni del sistema neuro-muscolo-scheletrico, con applicazione a complicanze del diabete e altre malattie non trasmissibili. Progetti correlati: FAPESP 2015/14810-0; ISS-ASLRM2; RF-2016-02363044; PNRM MOVIDA e DRYDEN-1. Realizzazione di un dispositivo Ganzfeld, per studio funzione retinica nelle patologie endocrino-degenerative. Sviluppo di marcatori da analisi delle immagini retiniche OCT e studio combinato tra elettrofisiologia ed imaging. Invecchiamento: Gestione database, follow-up dei dati e analisi epidemiologica delle coorti di anziani ILSA e IPREA sulla fragilità cognitiva, biopsicosociale e demenza. DESCRIPA: analisi del pooled database dei principali studi europei sulla demenza e studio del potenziale di intervento preventivo in soggetti dementi.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

ALTERNANZA SCUOLA-LAVORO: corso "Misurare il movimento umano: conoscerne la fisiologia per prevenire e gestire la patologia" (codice PS9 nell'annualità 2018, codice BC26 nell'annualità 2019). Progetto "Iodoprofilassi per le scuole" nell'ambito del Protocollo d'Intesa 2016-2019 tra MIUR, ISS, Associazione Italiana Tiroide-AIT, Associazione Medici Endocrinologi-AME, Società Italiana di Endocrinologia-SIE, SIE e Diabetologia Pediatrica-SIEDP e Comitato Associazioni Pazienti Endocrini-CAPE. Spinoff Cardionica: prototipizzazione finale di un dispositivo medico per la rivelazione automatica di episodi di fibrillazione atriale, test di conformità.

DIVULGAZIONE SCIENTIFICA. Pubblicazione di articoli scientifici, partecipazione a congressi nazionali e internazionali Aggiornamento dei siti dedicati di attività relative a progetti di ricerca e istituzionali di prevenzione, educazione, sorveglianza, formazione e diffusione: (www.cuore.iss.it, www.iss.it/rnic; www.iss.it/osnami; www.iss.it/rnaoc) Partecipazione a conferenze stampa annuali presso il Ministero della Salute e rilascio di numerose interviste a testate nazionali sul tema della prevenzione delle patologie tiroidee. Disseminazione dei risultati del progetto BRIC 2016: 2nd Global Summit on Occupational Health & Safety (Dubai 2019) e Evento di formazione-informazione Area di Ricerca CNR di Firenze 2019. Disseminazione dei risultati della JA Advantage sulla fragilità in ambito

internazionale e nazionale; Plenary session Forum europeo Madrid 2018, Workshop PROMIS-Min Sal, Ancona 2018. Alimentazione e Malattie CV: "European Centre for Social Policy and Welfare"; Scientific Evidence on Nutrition and Physical Activity. Partecipazione su invito a Convegni e Seminari in qualità di esperti della valutazione integrata della funzione motoria in presenza di complicanze da diabete e cronicità. Stand ISS "Riabilitazione e Tecnologia" AISM-ISS 2018 e Open Day ISS-Alzheimer 2019 Notte Europea dei Ricercatori Progetti europei n. MSCA-NIGHT-2018/19 e MOLOKO 2019, ISS Lecture "Tips and tricks for attractive scientific papers" Università San Paolo, Brasile 2018. Contributi Portale ISSalute su cardiovascolare, endocrino-metabolico e invecchiamento.

FORMAZIONE. Formazione del personale dell'SSN sul tema della prevenzione dei disordini da carenza iodica e ipotiroidismo congenito, partecipazione a numerosi convegni e corsi accreditati ECM; partecipazione a 2 Master Universitari (Università di Genova, Università Vita Salute S Raffaele) sul tema prevenzione patologie tiroidee. Secondo corso FAD del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita "Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l'ormone della crescita" Associazione italiana di fisica medica, corso "Esperto responsabile della sicurezza in RM 2.0". Associazione italiana di radioprotezione, corso "LA SICUREZZA IN RISONANZA MAGNETICA, ASPETTI SCIENTIFICI, OPERATIVI, INNOVAZIONE, EMERGENZE". Corso "Integrated functional assessment of the biomechanical changes in the Diabetic foot: instrumentation, technical standards and methods" Università San Paolo, Brasile; Foot and Pressure Workshop, Oxford University Hospitals. Corso "Software Dispositivo Medico: requisiti minimi e gestione" Convegno AICC 2018. "Sistemi di misura baropodometrici", Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria, Roma Tre. Docenze al Corso di Statistica ISS organizzato dal FAST, al Master di "Ricerca, Clinica e Riabilitazione del Piede Diabetico: approccio multidisciplinare", Università Tor Vergata e al Workshop ISS-CNT "Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici del Centro Trapianti Tutoraggio per Dottorati di Ricerca (Griffith University, University of Malta), per Laurea (Università di Bologna, Università FORO ITALICO, Roma) e per ricercatore finanziato dall'EMBO. Formazione studenti di Chimica e Tecnologie Farmaceutiche su tecniche di biologia cellulare.

Dipartimento Malattie infettive

Attività istituzionale

Le attività istituzionali hanno rappresentato un nucleo fondamentale del DMI nel triennio 2017-2019, e hanno impegnato, a diversi gradi e livelli, tutto il personale del Dipartimento.

SORVEGLIANZE. Il DPCM del 3 marzo 2017 ha indicato 16 sorveglianze o registri afferenti al DMI, considerati di rilevanza nazionale e regionale che, su questa base, hanno rafforzato le loro attività. I dati raccolti sono stati inviati ai database europei (Tessy di ECDC) e/o globali (WHO) alimentando le sorveglianze internazionali, oltre ad essere diffusi a livello nazionale mediante Report o Bollettini. Numerose altre sorveglianze non menzionate dal DPCM, alcune normate da leggi diverse, hanno proseguito la loro attività. Sono stati organizzati annualmente i controlli di qualità (EQA) previsti. Attività diagnostica L'attività diagnostica è stata svolta dal Dipartimento su richiesta di ospedali o altre strutture dell'SSN ed è stata diretta sia alla diagnosi di malattia infettiva che alla caratterizzazione dell'agente infettivo. Nel triennio sono stati analizzati n° 10.407 campioni e valutate n° 4.365 pratiche di attività diagnostiche non tariffate. Il laboratorio Europeo di Riferimento per i parassiti ha condotto nell'ambito della sua attività più di 4000 test diagnostici. Ispezioni: Nel triennio le ispezioni sono state in totale 65 condotte presso enti pubblici. Tra queste, 39 ispezioni sono state condotte nell'ambito dell'Organismo Notificato (ON 0373) per la certificazione CE in ambito europeo dei dispositivi medici. Attività di Auditor/Valutatore degli Organismi Tecnicamente Accreditati (OTA).

PARERI. Numerosi pareri/valutazioni sono stati forniti ad altri Dipartimenti o Centri dell'ISS, al Ministero della Salute, ad altri enti.

- Pareri sulle autorizzazioni alla sperimentazione clinica ai sensi del DPR 439/2001, del DL.vo 211/2003, del DL.vo 200/2007 e della legge 8.11.2012 n.189 e DM 27.04.2015 (55 pareri);
- Valutazione Tecnico Scientifica (VTS) dei progetti di ricerca che prevedono l'utilizzo di animali da laboratorio e che necessitano di autorizzazione preventiva da parte del Ministero della Salute, ai sensi dell'articolo 31 comma 3 e 33 comma 2 del D. Lgs. n. 26/2014 (ex "Autorizzazione in deroga": 112 pareri;
- Valutazione di efficacia per domanda di registrazione come Presidio-Medico-Chirurgico (PMC): 114 pareri;
- Revisione di analisi su campioni alimentari per ricerca parassitologica (24 revisioni);
- Interrogazioni Parlamentari e/o richieste di emendamenti o similari: 12 pareri;
- Richieste di patrocinio: 49 pareri;
- Pratiche relative a MOGM: 11 pareri;
- Batch Release: 24 pareri;
- Mutuo Riconoscimento Specialità medica non italiana: 2 pareri;
- Pareri sorveglianza post-marketing: 2 pareri;
- Altri pareri n° 154. Attività di esperti e consulenze: Numerosi ricercatori del DMI hanno rivestito il ruolo di esperti presso Comitati tecnico-scientifici o gruppi di lavoro (PNAIDS, PNCAR, PNEV) o Commissioni Nazionali del Ministero della Salute, AIFA, ISPRA. A livello internazionale, attività di esperti per WHO, OIE, EFSA, ECDC, ISO, UNAIDS, Gruppi Tecnici della Commissione Europea, ESCMID. Partecipazione alla elaborazione di linee guida e documenti nazionali ed europei. Contributo alla valutazione di progetti di ricerca nazionali ed europei. Attività di supporto alla Regioni in outbreak control e preparedness/resilienza.

Ricerca scientifica

La ricerca scientifica in campo bio-medico continua ad essere un punto di forza del DMI e coinvolge tutti i reparti e gruppi che vi operano. L'attività di ricerca del Dipartimento è dedicata sia alla ricerca in sanità pubblica che alla ricerca di base e traslazionale con tecnologie spesso innovative. La ricerca in sanità pubblica si articola soprattutto nell'ambito delle attività di sorveglianza con diversi approcci quali: implementazione di NGS per la caratterizzazione e la filogenesi di batteri e virus; valutazione di impatto di

vaccini e di varianti vaccinali per malattie da batteri e virus, inclusi i patogeni emergenti; sviluppo di modelli matematici per la diffusione di malattie infettive ecc. La ricerca di base e traslazionale affronta lo studio della patogenesi, diagnosi, prevenzione e terapia delle malattie infettive in ambito i) batteriologico, con particolare riguardo alle problematiche dell'antibiotico resistenza, ii) virologico, con lo studio innovativo dei fattori di virulenza e oncogenetici e nuovi approcci terapeutici, iii) parassitologico ed entomologico, con lo studio di nuovi target terapeutici e approcci terapeutici alternativi, e di controllo dei vettori e iv) immunologico, con l'approfondimento delle relazioni ospite-parassita alla base dell'immunopatologia, ma anche dello sviluppo di nuove strategie vaccinali, immunoterapeutiche e farmacologiche. L'attività di ricerca svolta nel triennio di riferimento ha portato alla pubblicazione di un numero rilevante di articoli scientifici su riviste peer-reviewed, come dimostrato dai dati riportati più sotto, alla partecipazione a convegni nazionali e internazionali e a progetti di ricerca nazionali e internazionali che sono stati finanziati a seguito di vincita di bandi competitivi. Nel triennio di riferimento il DMI ha prodotto: Pubblicazioni scientifiche: 368 pubblicazioni su riviste indicizzate internazionali e 18 su riviste italiane. Di queste ultime, 16 sono state pubblicate sugli Annali ISS. Tra le 368 pubblicazioni internazionali la grande maggioranza (302, 82%) avevano un IF ≤ 6 ; 56 avevano un IF $>6 \leq 10$ e 10 un IF >10 . Brevetti: 5 nuovi brevetti, di cui 2 Brevetti Europei. Progetti di ricerca: 74 nuovi progetti di ricerca ottenuti dai ricercatori del Dipartimento, sia come coordinatori o Principal Investigator, sia come responsabili di unità o di workpackage. In Particolare nel triennio di riferimento sono stati finanziati e avviati:

- 36 progetti nazionali finanziati da enti pubblici: o Ministero della Salute: 21 di cui 12 CCM e 2 Ricerca finalizzata; Ministero della Difesa: 3; o Ministero Affari Esteri e Cooperazione Internazionale (MAECI): 2 Progetti di Grande Rilevanza (con Québec-Canada; con Africa); o AIFA: 1; o IZS: 6; o Altro: 3;
- 23 progetti finanziati da programmi europei, da agenzie o commissione europea, così suddivisi: 7° Framework: 3; IMI: 5; o Joint Action: 3 (JAMRAI, su antibiotico-resistenza e infezioni ospedaliere; JAV su vaccinazioni e malattie prevenibili da vaccino; "One Health" su zoonosi di origine alimentare, resistenza antimicrobica e minacce emergenti; o Twinning Program: 1 (con la Serbia, nell'ambito delle EU Neighbourhood Policy and Enlargement Negotiation); o JPIAMR (1), ERANET (1) e COST (2); ERANET-LAC (1); EU-LAC HEALTH (2); o ECDC: 2; o EFSA: 2;
- 2 Progetti internazionali (non Europei); o Bill and Melinda Gates Foundation: 1; o WHO: 1;
- Progetti con società scientifiche o "commerciali" con aziende private: 17.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

Corsi. Sono stati organizzati da DMI in collaborazione col Servizio Formazione, numerosi corsi in presenza in ISS:

- Corso residenziale su "Indagini di focolai epidemici";
- Corso su sorveglianza e competente comunicative-relazionali nelle malattie meningococciche. Training school (2). Metodi molecolari su parassiti da alimenti;
- Corso in Tanzania su Malattie della povertà e malattie tropicali neglette; • Circolazione ed impatto dei patogeni enterici in Italia;
- Epidemiologia applicata per il microbiologo;
- Giornate formative sugli olii essenziali (3 edizioni). Sono stati organizzati anche 9 moduli di Formazione a distanza (FAD) su argomenti di malattie prevenibili da vaccino e vaccinologia, paralisi flaccide, antibiotico-resistenza, violenza di genere. È stata svolta attività di training per ricercatori e tecnici Italiani o provenienti da paesi europei particolarmente nell'ambito delle attività del laboratorio Europeo di riferimento, e seminari di aggiornamento per operatori sanitari. Formazione universitaria e post-universitaria. Attraverso convenzioni con Università Sapienza, Università Tor Vergata, Università Roma3 e Sant'Anna di Pisa, il DMI ha svolto attività di tutoraggio e di training di laboratorio per tesi, tirocinanti e dottorandi. Sono state inoltre finanziate xx borse di studio ISS che sono state usufruite o sono ancora in corso. Programma EPIET/EUPHEM: come sito di formazione e addestramento del programma europeo EPIET/EUPHEM coordinato da ECDC, il Dipartimento ha ospitato e formato presso le proprie strutture da settembre 2017 a settembre 2019 due fellow, con supporto economico dell'ECDC. Da settembre 2019 il Dipartimento sta ospitando 3 nuovi fellow, di cui due italiani e uno da altro paese EU. Un ricercatore DMI ha svolto attività al

50% di coordinatore ECDC per il programma. Portale ISSalute: Il Dipartimento ha contribuito attivamente alle scelte e alle attività scientifiche e redazionali del Portale ISSalute, con la presenza di 3 componenti nel Comitato Scientifico, 6 nel Comitato Redazionale e, da maggio 2019, anche con il coordinamento del Portale stesso. In questo periodo circa 70 contributi sono stati redatti da componenti DMI e circa 100 contributi a cura di un referente scientifico DMI sono stati pubblicati online sul sito del portale. Alternanza Scuola-Lavoro (ASL) e Notte della Ricerca: Sono stati organizzati 12 percorsi ASL (uno finanziato nell'ambito di un progetto PON), sulle tematiche: che hanno previsto l'ospitalità, presso i laboratori e gli uffici del Dipartimento, di studenti delle scuole superiori di Roma per introdurli a numerose attività sulle tematiche: batteri e antibiotico-resistenza, sostanze naturali, vaccini e immunità anti-batterica. Il Dipartimento ha contribuito all'evento "La Notte della Ricerca" in tutte le sue edizioni, con numerose iniziative (poster, banchetti espositivi, eventi presso il Museo ISS) che hanno presentato a studenti ed adulti le attività del Dipartimento su svariati temi tra cui: vaccini e vaccinazioni, tubercolosi, antibiotico-resistenza, prevenzione del carcinoma del collo dell'utero. Altri eventi diretti al pubblico o aperti al pubblico generale ai quali ha contribuito il Dipartimento sono stati: Giornata Nazionale Salute della Donna; Giornata Mondiale di lotta contro L'AIDS; Salute della Donna in occasione dell'8 marzo; Giornata di sensibilizzazione sull'uso degli antibiotici; Comunicazione al cittadino e prevenzione delle IST. Il Dipartimento ha contribuito alla comunicazione ai cittadini anche con pubblicazioni divulgative (collaborazione con Epicentro, articoli per giornali e riviste, libri e capitoli di libri, opuscoli);

- Partecipazione a trasmissioni radiotelevisive sui temi più rilevanti del DMI ;
- Telefono Verde AIDS e Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST)-800 861061: counseling telefonico con 38.365 interventi;
- Sito web Uniti contro l'AIDS (www.uniticontrolaids.it), finalizzato alla prevenzione delle IST.

Dipartimento Neuroscienze

Attività istituzionale

SORVEGLIANZA della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate: sono stati raccolti e classificati 906 casi sospetti (303 nel 2017, 295 nel 2018 e 306 nel 2019) e aggiornati quelli degli anni precedenti con pubblicazione mensile dei dati di mortalità sul sito web dell'ISS (<https://www.iss.it/registri-e-sorveglianze>). Nel triennio 2017-2019 sono state eseguite 22 visite ai pazienti dai neurologi del Registro (8 nel 2017, 7 nel 2018, 7 nel 2019), sono stati eseguiti i test per la 14-3-3 e per l'amplificazione della proteina prionica (RT-QuIC) su 436 campioni di liquor (133 nel 2017, 154 nel 2018, 149 nel 2019) e per l'amplificazione della proteina prionica su 17 mucose olfattorie (7 nel 2017, 5 nel 2018, 5 nel 2019). È stato eseguito il test per la ricerca di mutazioni sul gene PRNP in 435 campioni di sangue (134 nel 2017, 154 nel 2018, 147 nel 2019) e si è partecipato a 12 sedute di counseling genetico (8 nel 2017, 4 nel 2018, 2 nel 2019) con Marina Frontali e Gioia Jacopini presso la sede dell'AICH Roma con relativi esami predittivi. I risultati dell'analisi dei cluster nella regione Puglia sono stati pubblicati, mentre sono in corso di elaborazione i dati sull'attività di sorveglianza a livello nazionale. Studio epidemiologico per rilevare il potenziale zoonotico delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili animali diverse dalla BSE: sono stati forniti i dati di sorveglianza delle malattie da prioni umane all'IZS del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta per comparare i dati di mortalità con quelli sulle malattie da prioni degli animali che ha provveduto ad elaborare il rapporto inviato al Ministero della Salute. Responsabilità scientifica della Convenzione ISS-Ministero della Salute per la preparazione di "Linee Guida per la Definizione di Requisiti Minimi di Sicurezza e di Garanzia di Efficacia Clinica relativi alla Fabbricazione di Dispositivi Medici, anche Impiantabili, che utilizzano Tessuti di Origine Animale": le linee guida sono in stato avanzato di preparazione. Coordinamento del Gruppo di Lavoro sulle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (GESTISS): sono stati rilasciati 20 pareri ed eseguite 41 visite ispettive.

PARERI. AIFA: Parere scientifico per valutazione procedura centralizzata Entrectinib-EMEA/H/C/004936; Pareri scientifici nell'ambito della convenzione AIFA-ISS su sperimentazioni farmacologiche di fase II-III per farmaci attivi sul sistema nervoso (n=3). Pareri per D. Lgs. N. 26/2014: valutazione tecnico-scientifica di 313 progetti di ricerca che prevedono l'utilizzo di animali sperimentali (142 nel 2017; 94 nel 2018; 77 nel 2019). Pareri su 20 dossier elaborati dal GESTISS per il Ministero della Salute per la valutazione di dossier autorizzativi di prodotti medicinali, vaccini, emoderivati, nell'ambito di procedure regolatorie a livello nazionale (AIC) e per la valutazione di dossier per il rilascio della Certificazione CE (ISS O.N. 0373) (11 nel 2017; 7 nel 2018; 2 nel 2019).

ISPEZIONI. Sono state eseguite 41 visite ispettive per ON 0373 presso fabbricanti di dispositivi medici incorporanti tessuti di origine animale nell'ambito delle procedure di rilascio/rinnovo/sorveglianza delle Certificazioni di marchio CE (ONDICO) (16 nel 2017; 8 nel 2018; 17 nel 2019).

ALTRO. Pareri elaborati dal Registro RNCJ per la classificazione dei casi di sospetta MCJ in sporadica, genetica, iatrogena, variante (diagnosi certa, probabile, o possibile, in base ai criteri internazionali vigenti dal 01-01-2017), richiesti dalle ASL per eventuale erogazione dell'indennità prevista dal decreto legge 19 aprile 2002, n 68, convertito in legge 18 giugno 2002, n 118, in favore dei soggetti colpiti dalla variante della MCJ o dall'AIFA per rischio donazioni di sangue (5 nel 2017; 11 nel 2018; 12 nel 2019).

Ricerca scientifica

MALATTIE NEURODEGENERATIVE. Basi molecolari: vie di trasduzione del segnale nella neurodegenerazione e neuroprotezione; alterata riparazione del DNA e ruolo di Egr-1 nel metabolismo cerebrale nella neurodegenerazione. Biomarcatori: neurofilamenti nel liquor in varie forme di demenze; miRNA nel sangue per diagnosi della demenza frontotemporale; alfa-sinucleina per diagnosi liquorale della demenza a corpi di Lewy; canale anionico/banda 3 della membrana degli eritrociti nella malattia di Alzheimer (AD); riparazione del DNA e marcatori proteici plasmatici e liquorali per diagnosi precoce

di AD; biomarcatori della conversione da deficit cognitivo lieve in AD. Patogenesi e terapia sperimentale: neuroni e progenitori neurali umani differenziati da fibroblasti di pazienti con patologie neurologiche per studi di patogenesi e test farmacologici; cellule staminali per terapie rigenerative. Biochimica delle proteine amiloidee: preparazione di aggregati di peptidi beta amiloide 1-40 e 1-42 su stazione spaziale internazionale e dei rispettivi controlli terrestri. Procedure diagnostiche: nuovo protocollo diagnostico per la malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) nella mucosa olfattoria o nel liquor e ring trial per RT-QuIC nel liquor. Terapia sperimentale: terapia con Cupramina: interrotto per problemi di stabulazione; prosegue in modelli cellulari di taupatie e AD. Rischio zoonotico: prodotti e testati diversi tipi di PrP ricombinante da utilizzare come substrato per la tecnica RT-QuIC; sospesa la sperimentazione animale per mutate esigenze di sicurezza per la stabulazione di animali infetti. Fattori genetici: identificato gene modificatore dell'età d'insorgenza della MCJ genetica e sporadica; validazione funzionale in corso.

MALATTIE DEMIELINIZZANTI E INFIAMMATORIE DEL SISTEMA NERVOSO. Eziopatogenesi della sclerosi multipla (SM): studi a favore del ruolo del virus di Epstein-Barr nel promuovere la risposta immunitaria responsabile di infiammazione e danno cerebrale; studi clinici osservazionali per verificare relazione tra risposta alla terapia e riattivazione virale. Biomarcatori nella SM: identificati potenziali biomarcatori mediante analisi proteomica delle microvescicole da liquor e sangue di pazienti; screening con citofluorimetria; libreria fagica anticorpale. Terapie rimielinizzanti: screening *in vitro* per identificare farmaci che stimolano la produzione di mielina; identificazione di bersagli molecolari coinvolti nell'attività promielinizzante dell'edaravone. Modelli preclinici e bersagli terapeutici per la leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali (MLC): linee astrocitarie derivate da iPSC di donatori sani e pazienti e editing genetico (CRISPR/Cas9) per studi di patogenesi molecolare; nuovi dati sulla funzione delle proteine GlialCAM e MLC1 le cui mutazioni causano MLC. **NEUROSCIENZE SOCIALI.** Messa a punto di strumenti per aumentare la qualità delle relazioni e della comunicazione con persone affette da malattie neurologiche e i loro familiari; valutazione della comunicazione nei DEA di Sicilia, Lazio, Veneto.

BIOSTATISTICA. Disegno e analisi di studi sperimentali, clinici ed epidemiologici; ricerca di cluster spaziali con elevata incidenza di MCJ; distribuzione spaziale in Puglia, tassi standardizzati di mortalità. Prevalenza dell'autismo. Trial clinici: Progetto TUDCA ALS/Horizon 2020; Studio Promotoer-BCI/RF-2018.

STRUTTURA DI MISSIONE TEMPORANEA SULLE DEMENZE. Networking intramurale finalizzato alla stesura di progetti; collaborazioni con Unità di Neurologia ospedaliera e universitarie per raccolta di campioni biologici/dati clinici di pazienti con varie forme di demenza e soggetti di controllo e successivo avvio di studi su meccanismi patogenetici, biomarcatori e bersagli terapeutici.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

COLLABORAZIONI 2018-19 Comitato Scientifico ELA Foundation: valutazione progetti, incontri con famiglie pazienti; 2017-19 Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare Firenze: pareri scientifici su nuove formulazioni di farmaci attivi sul SNC; 2017-20 Consorzio per la Ricerca Economica applicata in Sanità-Università di Tor Vergata e FIMMG: corsi di formazione su Cure palliative e Coaching in sanità; 2017-20 Protocollo d'intesa PCM-MIUR, collaborazione con Dipartimento Affari Sociali e MIUR, Progetto "Cuora il futuro"; 2018-19 Convenzione con Associazione Melograno: formazione di operatori delle strutture pubbliche sulla violenza della donna in gravidanza; 2018-20 Convenzione con Università di Sassari: realizzazione di un Osservatorio sul Ben Essere e la gestione dello stress lavoro correlato;

FORMAZIONE Comitato paritetico ISS-MIUR, protocollo d'intesa "Rafforzare il rapporto tra scuola e mondo del lavoro"; Alternanza Scuola Lavoro in ISS: 2017-19 Organizzazione di 2 cicli per anno, partecipazione di 49 scuole secondarie di secondo grado di Roma e provincia, 540 studenti, 50 ore/studente; organizzazione di 4 percorsi formativi per ciclo. PON-Fondi Strutturali Europei 2014-20: 3 progetti con scuole secondarie di secondo grado di Roma, 90 studenti, 45-60 ore/studente, anno

scolastico 2018-19. Progetto “Con Fine” CCM-Ministero della Salute: formazione di 400 operatori degli Hospice di Liguria, Toscana, Lazio, Sicilia. Progetto “Cuora il Futuro” DPA/MIUR: formazione di 12000 insegnanti, 2018-19. 2019 Progetto PON “Ricerca & Salute: l’importanza della ricerca per affrontare nuove emergenze sanitarie” Convegni organizzati in ISS: 2017-19, 13 Convegni su diverse tematiche di Neuroscienze Sociali; 2018: “European CJD Surveillance Experts Meeting” in ISS; Lezioni: 2017-19 “La valutazione della comunicazione nel fine vita” Ospedale San Donato, Arezzo; “La valutazione della comunicazione in oncologia e le conversazioni di fine vita” Ospedale Grosseto; “Il Coaching in sanità” Università Tor Vergata-Ateneo Salesiano Roma; “Conversazioni di fine vita e comunicazione di cattive notizie in oncologia” ASL1 Colavecchio; “Terapia della dignità-Accompagnamento nel fine vita” Università di Sassari; “La valutazione del benessere mentale attraverso il miglioramento della comunicazione in oncologia e le conversazioni di fine vita” ASP Trapani. 2019 Corsi di statistica in ISS: “Metodi della ricerca: pianificazione di uno studio clinico sperimentale”, lezioni su “Dimensionamento del campione: quesito clinico ed errori probabilistici”, “Piano dell’analisi statistica: uno strumento per la trasparenza dell’elaborazione statistica dei dati”; “Studi clinici in oncologia: dalla teoria alla pratica”, lezione “Aspetti statistici”. 2017-19 Insegnamento Antropologia medica, Corso di Laurea in Scienze Infermieristiche, Università degli Studi Tor Vergata. Lezioni master di secondo livello: “Agenti patogeni non convenzionali: i prioni”, Virologia Molecolare, Università “Sapienza” Roma; “Malattie da Prioni”, “Le demenze ereditarie”, Diagnosi e Terapia integrata della Malattia di Alzheimer e delle altre Demenze, Università di Tor Vergata. Modulo didattico “Fisiologia del Sistema Nervoso Autonomo e attività motoria”, Corso integrato di Fisiologia, Endocrinologia e Patologia Generale; Corso di Laurea Magistrale in Scienze e Tecniche delle attività motorie preventive e adattate Università di Tor Vergata. Tesi: Relatori esterni per tesi sperimentali di Laurea Magistrale, Università Sapienza, n=5 e Università LUMSA, n=1; supervisione tesi sperimentale di Dottorato di ricerca, Università Sapienza.

PUBLIC ENGAGEMENT 2017-19: Progetto europeo e-Bug; 2017-19: Notte Europea dei ricercatori in ISS; 2018-19: Open Days in ISS: AISM e ISS: insieme per la sclerosi multipla; ‘ISS e malattia di Alzheimer: prevenzione oltre la diagnosi’; 2019: Evento informativo “Malattie da Prion”, con AIENP/Associazione Italiana Encefalopatie Spongiformi, Istituto Statale per Sordi, Roma.

Dipartimento Oncologia e medicina molecolare

Attività istituzionale

SORVEGLIANZE/REGISTRI. Gestione del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite previsto dal DPCM 3 marzo 2017, documentata dalla pubblicazione di tre Rapporti ISTISAN e due pubblicazioni internazionali. Il Registro ha supportato il Programma Statistico Nazionale (ISS-00020). Supporto tecnico-scientifico al Ministero della Difesa nella sorveglianza epidemiologica di coorti militari impiegate in teatro operativo estero. Popolamento delle banche dati WHO e ISTAT (Health for All- Europe e Italy) con le stime regionali MIAMOD di incidenza e prevalenza per tumore in Italia. Coordinamento del WP-7 della Joint Action Europea sul Cancro iPAAC. Popolamento delle banche dati WHO e ISTAT (Health for All- Europe e Italy) con le stime regionali MIAMOD di incidenza e prevalenza per tumore in Italia. Coordinamento del WP-7 della Joint Action Europea sul Cancro iPAAC.

VALUTAZIONE. Attività di valutazione di protocolli per studi preclinici sottomessi a ISS. Rappresentanza dell'ISS presso il tavolo di "Coordinamento della Rete Nazionale Tumori Rari". 15 risposte tra interrogazioni o mozioni parlamentari, e richieste di pareri da parte del Ministero vigilante, o altre pubbliche amministrazioni. Valutazione come esperti EMA nell'area pre-clinica per l'autorizzazione all'immissione in commercio di farmaci). Istruzione di risposte a interrogazioni e mozioni parlamentari nelle aree di pertinenza. Istruzione di pareri in risposta a richieste di altre amministrazioni dello stato. Pareri di ammissibilità alla sperimentazione clinica di Fase I ai sensi del DPR 439/2001, del D.Lvo 211/2003 e del D.Lvo 200/2007 e della legge 8.11.2012 n.189 e DM 27.04.2015. Attività di valutazione svolta a supporto del Centro Nazionale Benessere e Sperimentazione Animale ai sensi del D. Lgs. 26/2014, artt. 31 e 33 (Attuazione della direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici). Redazione di elaborati su richiesta dei tribunali su argomenti assegnati dalla Presidenza per competenza. Valutazione di proposte di progetti di ricerca per conto di agenzie pubbliche e private di finanziamento nazionali ed europee.

REGOLAZIONE. Partecipazione in rappresentanza dell'Istituto Superiore di Sanità nella Commissione Consultiva Tecnico Scientifica (CTS) e nel Comitato Prezzi e Rimborso (CPR). Rappresentanza dell'ISS presso il tavolo di "Coordinamento della Rete Nazionale Tumori Rari"

Ricerca scientifica

Per lo studio dei meccanismi patogenetici di diversi tipi di tumore e l'identificazione di nuovi approcci terapeutici sono stati impiegati modelli *in vitro* con tecniche di cultura bidimensionale o tridimensionale ed *in vivo* con trapianto xenogenico di tumori umani. In particolare sono stati studiati carcinomi del polmone, del colon-retto, dell'ovaio, melanoma, glioblastoma valutando anche l'interazione tra cellule tumorali e stroma. Oltre ad identificare bersagli suscettibili di intervento farmacologico, sono stati studiati gli RNA non codificanti, microRNA e long non-coding RNA, e le loro interazioni con la trasduzione di segnali cellulari, particolarmente nel glioblastoma e nel melanoma; è stata studiata inoltre la capacità di contrastare la crescita tumorale mediante alcalinizzazione del microambiente o utilizzando sostanze antiossidanti. Sono state caratterizzate dal punto di vista morfologico, proteomico, di composizione lipidica e funzionalmente le nanovesicole rilasciate da cellule tumorali in particolare di melanoma ottenute sia in colture *in vitro* sia purificate dal plasma dei pazienti. Inoltre è stato valutato il potenziale diagnostico degli esosomi circolanti e terapeutico come trasportatori di farmaci. Oltre alle neoplasie solide sono state studiate anche le leucemie in particolare la mieloide acuta valutando approcci che esercitano un'azione tossica sulle cellule leucemiche risparmiando le cellule emopoietiche staminali normali. Nell'ambito della Immunologia dei Tumori sono stati studiati i segnali molecolari, cellulari ed immunitari che sottendono l'interazione delle cellule tumorali con le diverse popolazioni del sistema immunitario anche per la valutazione degli effetti terapeutici di terapie antitumorali, con particolare attenzione alle immunoterapie verso diverse tipologie di tumore, come melanoma, glioblastoma, linfoma follicolare, carcinoma mammario. Sono stati utilizzati diversi approcci sperimentali *in vitro* ed *in vivo* che, oltre ai convenzionali modelli commerciali, includono cellule primarie immunitarie e tumorali, modelli murini, organoidi, chip microfluidici. Vaccini terapeutici basati sulle IFN-

DC sono stati valutati pre-clinicamente per la terapia del carcinoma mammario ed utilizzati in un trial clinico di fase I con rituximab in pazienti con linfoma follicolare. È stata studiata inoltre l'interazione molecolare del recettore PD-1 e della Caspasi 8 individuando interattori non noti mediante una tecnica innovativa di immunoprecipitazione. In ambito epidemiologico abbiamo partecipato a studi nazionali e internazionali su esito e carico sanitario dei tumori. Sono stati effettuati studi sull'associazione tra tossine batteriche e cancro coloretale, sui bisogni sanitari dei lungo-sopravvissuti a tumore e di epidemiologia analitica e revisioni sistematiche delle evidenze sul rischio di tumore ed effetti riproduttivi da esposizione a radiofrequenze, nel quadro di collaborazioni con IARC, WHO e centri di ricerca italiani. In ambito genetico sono stati effettuati studi di genetica e genomica funzionale per identificare nuovi geni-malattia responsabili di malattie genetiche rare, ultrarare e non diagnosticate, alcune predisponenti allo sviluppo di tumori, e alla caratterizzazione funzionale delle varianti identificate. Nell'ambito delle malattie rare sono state ottenute colture di cellule da pazienti con fibrosi cistica in diverse varianti molecolari anche realizzando modelli tridimensionali rappresentativi dell'ambiente polmonare per lo studio dell'effetto dei farmaci in relazione al diverso substrato genetico della malattia. Nell'ambito della medicina rigenerativa sono stati sviluppati sistemi di supporto per colture cellulari tridimensionali ed è stata implementata una banca di cellule stromali mesenchimali (MSC) di diversa origine tissutale. Inoltre uno studio sulle MSC da midollo osseo ha dimostrato un parallelismo funzionale di miRNA 204 e 211 e di RUNX2 su osteogenesi e condrogenesi.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

FORMAZIONE. Tutoraggio di studenti di diverse facoltà scientifiche per la preparazione di tesi di laurea magistrale o specialistica e partecipazione ai lavori delle commissioni di laurea. Tutoraggio per studenti afferenti a corsi di laurea triennale. Tutoraggio di laureati afferenti a corsi di dottorato di ricerca di università romane o a master post-laurea. Tutoraggio di laureati fruitori di borse di studio assegnate dall'ISS o da enti esterni. Sviluppo di un corso FAD per i professionisti sanitari su Oncogenomica nella pratica clinica nel quadro della Joint Action Europea iPAAC. Docenze in corsi organizzati da università nazionali. Docenze in corsi di formazione su metodi e software per la stima di indicatori epidemiologici dei tumori nel quadro di collaborazioni con i registri tumori Europei (ENCR-JRC). Attività di formazione e informazione sul rischio di tumori e di effetti riproduttivi in relazione all'esposizione a radiofrequenze. Organizzazione e docenza a corsi di formazione/workshop ECM relativi a modelli di malattia per la sperimentazione preclinica in oncologia. Docenze in corsi ECM sulla sperimentazione animale svolti in diverse edizioni. Sviluppo dei progetti H2020-TRANSVAC-2 e H2020-ERASMUS ADVANCE finalizzati alla formazione scientifica e tecnologica nell'area dei vaccini e delle terapie avanzate. Partecipazione al progetto PON-Fondi strutturali europei-2017-Potenziamento dei percorsi di alternanza scuola-lavoro. Tutoraggio di studenti di scuola secondaria superiore per il programma Alternanza Scuola-Lavoro. Collaborazione alla realizzazione dell'ex "Programma di Alternanza Scuola Lavoro" finalizzato a far avvicinare il mondo della ricerca a quello della scuola. Corso teorico-pratico di 10 giorni a studenti del liceo sulle cellule staminali normali e tumorali (due edizioni annuali). Partecipazione al gruppo "Coordinamento ISS-Scuola per i Percorsi, le Competenze Trasversali e l'Orientamento" che ha il compito di organizzare e definire diversi percorsi formativi che centinaia di studenti intraprendono all'interno dell'ISS ogni anno il cui ruolo principale è quello di gestire le comunicazioni tra l'ISS e le scuole.

DIVULGAZIONE. Nell'ambito del progetto COLOMED è stato organizzato il corso internazionale "Colorectal cancer stem cells: from theory to practice" tenuto in ISS, con la partecipazione di giovani ricercatori provenienti da diverse aree del Mediterraneo. Per questo stesso progetto è stato realizzato un sito dedicato (www.colomed.it) contenente, tra l'altro, materiale divulgativo sulla prevenzione dei tumori tradotto in 8 lingue e un aggiornamento continuo sulle principali notizie riguardanti i tumori del colon-retto. Partecipazione, in qualità di moderatori, "invited speaker" o relatori a conferenze di rilievo nazionale ed internazionale. Divulgazione scientifica in collaborazione con l'Associazione Italiana Ricerca sul Cancro (AIRC) nelle scuole (9 seminari) e in comuni della Sicilia (4 conferenze). Partecipazione alla organizzazione e alle attività della "Notte europea dei ricercatori". Collaborazione con il Portale della Conoscenza nelle aree Falsi miti e bufale e Comitato redazionale. Realizzazione di monografie per il Portale della Conoscenza.

Dipartimento Sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria

Attività istituzionale

La ricerca istituzionale è in gran parte regolamentata da norme. Le attività sono svolte all'interno del Sistema di Gestione della Qualità, accreditato ISO 17025 (laboratori di prova) e ISO 17043 (Proficiency Test Provider). Il DSANV svolge inoltre audit ai sistemi di gestione della biosicurezza degli IZS, conformemente alla ISO 17021.

1. Laboratori di Riferimento Europei (EURL) e Nazionali (LNR). Qualificante è la presenza di LR su tematiche di sicurezza alimentare e sanità animale considerate prioritarie in Europa (Reg. CE 625/2014). a) Laboratori di Riferimento Europei: 1) European Union Reference Laboratory for Chemical Elements in Food of Animal Origin, 2) European Union Reference Laboratory for Escherichia coli, including Verotoxigenic E.coli e 3) European Union Reference Laboratory for Transmissible spongiform encephalopathies. b) Laboratori di Riferimento Nazionali: LNR per E. coli; LNR metalli e composti azotati; LNR Residui di farmaci veterinari; LNR Micotossine; LNR Idrocarburi policiclici aromatici; LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle EST degli animali; LNR Additivi nei mangimi; LNR OGM ai sensi del Regolamento (CE) 1981/2006; LNR per il latte e i prodotti a base di latte, LNR per i virus a trasmissione alimentare. Gli EURL e i NRL hanno svolto funzioni di coordinamento, armonizzazione e supporto tecnico-scientifico, rispettivamente, alla rete dei LNR degli Stati Membri e ai laboratori regionali (IZS, ARPA, LSP).
2. Sorveglianza. La sorveglianza presso il DSANV consente all'ISS di svolgere la funzione di "ponte" tra alimento, animale e uomo e connettere sicurezza alimentare, sanità animale e sanità pubblica. Il DSANV è coinvolto nella sorveglianza delle Malattie a trasmissione alimentare (MTA), anche attraverso il sistema europeo EPIS, TESSy e TESSy molecolare e viene chiamato a supportare le indagini sui focolai epidemici e nell'analisi del rischio, anche in risposta ai sistemi di allerta rapida (EWRS EPIS, RASFF). Presso il DSANV è attivo il Registro nazionale della Sindrome Emolitica Uremica (SEU), la sorveglianza della listeriosi, del botulismo e della celiachia, nonché il programma di monitoraggio dei tassi di allattamento al seno. È infine in via di riorganizzazione la sorveglianza degli enterobatteri.
3. Consulenza e partecipazione a tavoli tecnici e gruppi di lavoro. Il DSANV fornisce attività di consulenza a MinSal, Regioni, AUSL, AO, NAS, AG, ecc. con la produzione di pareri, eventualmente integrati da supporto analitico, e con la partecipazione a commissioni, e gruppi di lavoro istituiti dal MinSal e dalle Regioni in materia di sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria (CSS, Comitato Nazionale Sicurezza Alimentare, Comitato Tecnico per la Nutrizione e la Sanità Animale). Coordinamento tecnico-scientifico nell'ambito di numerosi Piani Nazionali per il controllo ufficiale degli alimenti e consulenza all'Autorità competente in caso di allerte.
4. Revisione di analisi e controllo. In base al Reg. (CE) 882/2004 e alla L. 283/1962, il DSANV svolge analisi "di parte terza" in caso di contestazioni, nell'ambito del controllo ufficiale degli alimenti e dei mangimi. Il DSANV svolge attività di controllo per la profilassi di Stato di malattia degli animali (vaccino contro il carbonchio ematico e tubercolina). Coordina programmi di valutazione esterna della qualità in medicina preventiva e sicurezza alimentare.
5. Organismi internazionali. Esperti del DSANV partecipano alle attività di organismi internazionali anche con funzioni di coordinamento: panel, working groups, networks di EFSA ed ECDC, comitati e gruppi di lavoro di Commissione Europea, EMA, Codex Alimentarius, UNEP, OECD, Eurachem, CEN.
6. Ispezioni, audit Il DSANV ha condotto ispezioni presso gli IIZZSS che producono vaccini stabulogeni (autovaccini), audit sui sistemi di gestione della biosicurezza presso gli IIZZSS e audit presso le Autorità competenti (Regioni, ASL) sul controllo ufficiale.

Ricerca scientifica

La ricerca scientifica è finalizzata alla produzione di conoscenze utili alla valutazione del rischio in sicurezza alimentare e nutrizionale, alla prevenzione delle MTA, all'adozione di appropriati stili alimentari e alla lotta alle zoonosi. Nel corso del triennio, sono stati pubblicati 278 articoli su riviste internazionali, con un IF medio di 3,4. Di seguito, le principali tematiche di ricerca che il DSANV ha sviluppato nel corso del triennio: 1) infezioni da microrganismi a trasmissione alimentare, 2) sorveglianza delle MTA nell'uomo e analisi del rischio delle MTA compresi i focolai epidemici, 3) studi di filiera finalizzati alla valutazione di esposizione ad agenti patogeni e a pericoli chimici attraverso gli alimenti, 4) diagnostica microbiologia di microrganismi patogeni negli alimenti, 5) sensibilità dei microrganismi ad agenti antimicrobici e meccanismi molecolari che ne determinano la resistenza, 6) contaminazione chimica di origine ambientale, tecnologica e naturale dei prodotti alimentari e mangimi, 7) interferenti endocrini, 8) nanomateriali: valutazione rischio-beneficio nel settore agroalimentare e sviluppo di metodi analitici per la loro caratterizzazione, 9) esposizione della popolazione a macro- e micro-nutrienti e pericoli chimici attraverso gli alimenti, 10) valutazione rischio/beneficio degli alimenti in funzione degli aspetti nutrizionali e dell'eventuale presenza di sostanze indesiderabili, 11) allergeni alimentari: esposizione, tecnologie alimentari e metodologie analitiche, 12) meccanismi infiammatori e co-morbidità della celiachia, 13) determinanti non genetici e meccanismi infiammatori nell'obesità, 14) sicurezza degli integratori alimentari e degli alimenti destinati a gruppi vulnerabili di popolazione, 15) OGM nelle filiere di produzione alimentare, 16) potenziale zoonotico, patogenesi, meccanismi di replicazione e approcci terapeutici per le malattie da prioni, 17) infezioni da agenti zoonotici, 18) epidemiologia molecolare di virus zoonotici. Lo sforzo progettuale del DSANV nel corso del 2017-2019 ha consentito l'accesso a finanziamenti pubblici sia in ambito nazionale (prevalentemente dal Ministero della Salute), sia in ambito europeo (Commissione Europea, EFSA). Il dettaglio degli accordi di ricerca stipulati dal DSANV è disponibile presso i competenti uffici dell'ISS.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

Nel corso di ciascun anno dal 2017 al 2019, ogni LNR e EURL operante presso il DSANV ha realizzato almeno un evento formativo rivolto ai network di riferimento nazionali o europei. Convegni e corsi di formazione sono stati realizzati dal DSANV, rivolti soprattutto al personale dell'SSN (gli elenchi puntuali sono disponibili presso l'Ufficio URE). Summer School EFSA-Università di Parma: "Risk-Benefit in food safety and nutrition". Corsi su Identificazione, tipizzazione di patogeni a trasmissione alimentare e analisi bioinformatica di sequenze genomiche attraverso la piattaforma ARIES. Corso "Approcci immunologici attuali a problematiche di sanità e benessere animale". Studio sui Consumi Alimentari in Italia (IV SCAI) - Rilevamento dei consumi nelle diverse fasce di età. Corso FAD - Organizzazione, metodi e tecniche del controllo ufficiale. Corsi di formazione per l'Autorità Competente sul controllo ufficiale di alimenti e mangimi.

Attività divulgativa. Workshop - Presentazione dei risultati del progetto CCM 2016: Epatite E, un problema emergente in sicurezza alimentare: approccio "One Health" per la valutazione del rischio. Workshop Progetto CCM Analisi epidemiologica di tre malattie infettive orfane: sorveglianza integrata ed epidemiologia della Listeriosi in Italia. VI Congresso Nazionale: Micotossine e tossine vegetali nella filiera agro-alimentare. Botulismo alimentare: stato dell'arte e prospettive future. Workshop Alimenti irradiati: sviluppo delle attività di controllo ufficiale. Terzo convegno nazionale sulle nanotecnologie e i nanomateriali nel settore alimentare e loro valutazione di sicurezza. Workshop Regionale Approfondimento del Pacchetto Igiene. Edizione 1 e 2. Workshop Elaborazione procedura audit laboratori autocontrollo e relativa modulistica.

Terza Missione. Per loro natura, le attività del DSANV, realizzandosi prevalentemente nell'ambito della prevenzione primaria, hanno una trasferibilità diretta sul cittadino. - Nel corso del 2017-2019, presso il DSANV si è consolidata l'operatività del server pubblico ARIES, destinato all'analisi dei dati ad alta intensità con particolare riferimento ai dati di genomica dei patogeni a trasmissione alimentare. Il servizio, al momento conta oltre 100 utenze in Italia e nel resto del mondo. - È stato curato il processo di partecipazione dell'ISS al nodo Italiano del network Europeo ELIXIR che coordina e sviluppa risorse per analisi e condivisione dei dati, incluse applicazioni di bioinformatica. - Brevetto Italia ed USA "Peptidi protettivi contro l'effetto tossico del p31-43 nella malattia celiaca. - Partecipazione alle attività del portale della conoscenza. - Partecipazione alle attività di Alternanza Scuola Lavoro.

Centro nazionale Controllo e valutazione farmaci

Attività istituzionale

L'attività svolta dal CNCF si colloca nell'ambito della missione dell'ISS di tutelare la salute del cittadino nel caso di trattamento con farmaci ed è focalizzata alla valutazione della qualità degli stessi. Noto è stata l'attività della Sorveglianza Post-Marketing dei farmaci chimici e biologici, svolta su richiesta dell'AIFA attraverso un Programma di Controllo Annuale della composizione e qualità dei Medicinali autorizzati. Per i Farmaci Biologici (vaccini batterici e virali, immunoglobuline, fattori della coagulazione) sono stati campionati quei prodotti con maggiori criticità dal punto di vista della stabilità. Tale sorveglianza è stata svolta anche per i Farmaci autorizzati centralmente a livello EMA e il CNCF partecipa attivamente al programma in particolare per alcune classi di prodotti a più ampia diffusione quali Anticorpi Monoclonali e insuline. Per i Farmaci Chimici è stata valutata la qualità di medicinali equivalenti di nuova AIC o per i quali ci sono state segnalazioni della Farmacovigilanza o dell'Ispettorato; sono state affrontate altresì problematiche legate ai farmaci potenzialmente falsificati e/o illegali; intensa è stata attività di sviluppo e convalida di metodi analitici per controllare la contaminazione di nitrosamine nei farmaci. Nell'ambito dei Farmaci Biologici e Biotecnologici sono state svolte numerose attività analitiche con particolare riguardo alla fase prima della commercializzazione (Batch Release) sia su richiesta delle aziende che di altri OMCL o Enti internazionali (WHO) come attività Tariffata ISS; inoltre sono state effettuate analisi dei materiali di partenza e intermedi di processo (plasma pools, bulk di vaccini, eparine crude, ecc.) che prevedono una attività di sviluppo di metodi analitici ad hoc. Il CNCF ha partecipato e/o coordinato una serie di altre attività svolte nell'ambito del Network dei Laboratori Europei fondamentali per garantire la qualità dei propri dati analitici. Ha partecipato a Studi collaborativi interlaboratorio, a Studi Internazionali per lo sviluppo e standardizzazione di nuovi Metodi Analitici, alla definizione di nuovi Standard Internazionali e calibrazione di Preparazioni di Riferimento. Ha partecipato inoltre all'analisi di Suspicious Unknown Products (SUP) per valutare la capacità di identificare e quantificare principi attivi incogniti in un campione selezionato e al Counterfeit/Illegal Medicines Working Group rafforzando così la collaborazione tra gli OMCL nelle analisi di medicinali falsi e di "Medicines in disguise". Tutta l'attività analitica è stata svolta in conformità delle norme ISO 17025 all'interno di un sistema di Gestione della Qualità, sottoposta ad audit esterni nazionali ed internazionali. Il Centro ha svolto attività di Parere e di Valutazione di Dossier di Medicinali (ad uso umano e veterinario) su richiesta di Enti Terzi quali AIFA, Ministero della Salute, WHO ed EMA, e la collaborazione per la valutazione per gli aspetti di qualità di dossier di farmaci per la sperimentazione di fase I e II. Esperti del CNCF hanno partecipato alle visite ispettive GMP ad aziende produttrici di materie prime e prodotti finiti svolte dall'AIFA, qualificati come ispettori GMP o in qualità di esperti, altri hanno partecipato ad attività varie a supporto di Commissioni tecnico-scientifiche presso vari Organismi Nazionali ed Internazionali (Min. Salute, EMA, EDQM, WHO, ecc.). I Membri del Segretariato di Farmacopea Ufficiale Italiana (che è la struttura tecnico-scientifica del a livello nazionale che svolge le sue attività anche nell'ambito della Farmacopea Europea) e gli Esperti del CNCF che fanno parte di gruppi della Farmacopea Europea, nel triennio hanno partecipato all'elaborazione di nuove monografie o alla revisione di quelle esistenti. Importante è l'attività di due gruppi di esperti sulla terapia genica con lo scopo di predisporre a livello di Farmacopea Europea nuove monografie e nuovi metodi analitici in questo complesso settore.

Ricerca scientifica

Le principali Attività di Ricerca Scientifica nel corso del triennio sono state focalizzate ad una maggiore conoscenza degli elementi critici che definiscono la qualità di un farmaco, al fine di migliorare anche da questo punto di vista la protezione del cittadino. Per i Farmaci Chimici sono stati studiati i parametri che influiscono sulla qualità dei Farmaci Generici/Equivalenti. È stata utilizzata l'analisi chemiometrica per mettere in relazione i diversi dati analitici di materie prime e medicinali e determinarne il fingerprint, la tracciabilità e il profilo di impurezze. Nell'ambito dell'attività di contrasto alla falsificazione sono stati sviluppati metodi analitici di screening veloci e versatili applicabili sia ai medicinali sia ad altri prodotti di interesse sanitario (medicines in disguise). Tale attività comprende l'applicazione di metodi di estrazione

da matrici complesse e lo sviluppo di metodi identificativi. Nei casi più complessi sono stati anche sviluppati metodi ad hoc con tecniche più sofisticate quali LC/MS, LC/MS/MS/ e NMR. Sempre in questo ambito il Reparto ha concluso il Progetto Europeo ASKLEPIOS finanziato da EUROPOL sugli integratori alimentari contraffatti. Nel triennio sono stati siglati Accordi di Collaborazione con il Ministero della Salute nell'ambito dei quali sono stati portati avanti studi riguardanti la falsificazione di Prodotti di interesse sanitario, come i dispositivi medici borderline con i medicinali. È stato sviluppato e convalidato un metodo LC-QTOF-MS/MS per l'identificazione e il dosaggio dell'istamina come contaminante nella sostanza attiva Gentamicina e sono stati sviluppati metodi cromatografici in grado di separare gli enantiomeri di numerosi farmaci nuovi o di uso consolidato. Infine è stato analizzato mediante UHPLC-PDA-ESI/Tof/MS il profilo metabolico di piante medicinali e sono stati identificati metaboliti secondari. Per i Farmaci Biologici e Biotecnologici è proseguito il progetto IMI2 'Vaccine batch to vaccine batch comparison by consistency testing' (Vac2Vac) e sono stati prodotti anticorpi monoclonali che riconoscono la proteina S del virus della bronchite aviaria per future applicazioni su vaccini ad uso veterinario. È stato anche avviato un progetto nell'ambito delle Terapie avanzate per lo Sviluppo e Convalida di Metodi Analitici sotto il coordinamento dell'EDQM. Nell'ambito della caratterizzazione dei vaccini virali, sono stati messi a punto metodi per l'identificazione di antigeni virali contenuti in preparazioni vaccinali quali il vaccino per la polio, per il rotavirus e per l'epatite A, mentre è stato avviato lo sviluppo di saggi su colture cellulari per misurare la potency di farmaci Biologici e saggi immunoenzimatici per quantizzare negli estratti allergenici di veleno di imenotteri la quantità di allergeni presente. Nell'ambito delle problematiche associate al sangue e al plasma umano, è stato completato lo Studio della prevalenza del virus dell'epatite E nei donatori italiani e sono state sviluppate tecniche innovative nello studio delle emoglobinopatie. Sono state anche allestite Preparazioni di Riferimento per le tecniche molecolari e sierologiche, da utilizzare negli Studi di Proficiency da distribuire alla rete dei Servizi Trasfusionali Italiani. In particolare per Virus emergenti (es. Zika, Dengue, Usutu). Nel settore dei medicinali per terapie avanzate e la medicina personalizzata per il trattamento di patologie fino a oggi incurabili o invalidanti, esperti di questo Centro hanno continuato la collaborazione nell'ambito del progetto EURECART. Risulta fondamentale che i percorsi di sviluppo di questi farmaci siano condotti nel rispetto dei requisiti normativi e regolatori, che hanno reso disponibili nuove terapie destinate a compensare esigenze mediche ancora non soddisfatte. Da quanto sopra riportato risulta chiaro che l'attività di ricerca scientifica costituisce il fulcro intorno al quale ruota tutta l'attività istituzionale.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

L'attività del CNCF e la sua Mission hanno un forte legame con la disseminazione di informazioni scientificamente corrette e chiare verso l'esterno dell'Istituto. Pertanto sono stati divulgati all'esterno informazioni attraverso l'elaborazione di testi rivolti al cittadino e che sono stati inseriti nel Portale della Conoscenza ISS. Aspetti critici trattati sono stati i Farmaci Equivalenti, i Farmaci Falsificati, le informazioni generali sui Farmaci chimici e biologici e Biotecnologici e sulle attività del Centro quale OMCL per la tutela della salute pubblica.

Nell'ambito delle attività della Task-force Nazionale Antifalsificazione, strumento di collegamento tra le Istituzioni interessate al fenomeno, sono stati effettuati corsi rivolti alle Dogane, alle Forze dell'Ordine e al Personale Sanitario sulla problematica della falsificazione farmaceutica, sui rischi derivanti dall'acquisto di Farmaci tramite canali non autorizzati e dall'assunzione di Farmaci Falsificati e illegali. Una collaborazione si è avuta con Organismi Internazionali (WHO, CoE, EDQM) e relativo Tavolo di Lavoro con le Istituzioni pubbliche, e attraverso il WHO National Control Laboratory Network for Biologicals istituito nel 2017. Nel 2018 il Centro ha organizzato in ISS un Meeting del WHO a cui hanno partecipato i responsabili dei laboratori dei diversi Paesi del WHO, per un confronto sui metodi analitici utilizzati per il controllo dei farmaci biologici, in particolare vaccini batterici e virali. Su altre tematiche internazionali, il CNCF ha svolto corsi pratici-teorici di informazione e di formazione in ambito WHO sia in ISS che on site in Paesi extra EU per estendere e rafforzare le collaborazioni di esperti del CNCF con partner nazionali ed internazionali (EDQM, EMA, WHO). Nel 2018 il CNCF ha organizzato in collaborazione con l'EDQM un Meeting sulla terapia Genica con lo scopo di identificare ed armonizzare, in tutta l'UE, i metodi analitici ed i materiali di riferimento da utilizzare per il controllo dei prodotti e di preparare gli OMCL nella sorveglianza della qualità dei prodotti di Gene Therapy, ottimizzando tempo e

risorse attraverso la condivisione di conoscenze e tecnologie. Tali prodotti rappresentano una categoria di farmaci molto complessi, un aspetto che rende il loro controllo analitico e la standardizzazione delle metodiche utilizzate particolarmente difficile. Nel 2019 nell'ambito dell'attività delle Emoglobinopatie di questo Centro, si è tenuto un Convegno nazionale con lo scopo di migliorare le conoscenze per lo screening delle talassemie ed emoglobinopatie e per aggiornare gli operatori dell'SSN sui percorsi terapeutici. Esperti del CNCF hanno partecipato come docenti a vari Master internazionali e nazionali e ad altre attività di formazione. Il Reparto farmaci chimici in particolare ha focalizzato le attività di formazione e di divulgazione sulla qualità del farmaco di origine chimica, sugli accertamenti analitici volti nell'attività di contrasto alla falsificazione dei medicinali e sui rischi per la salute legati all'acquisto dei farmaci falsi e/o illegali. In tutti i settori di interesse sono state predisposte pubblicazioni divulgative a livello Nazionale, anche partecipando come in passato al Programma ISS di Alternanza Scuola-Lavoro e ad altri progetti con la scuola tra i quali la partecipazione al progetto "Asma e Allergie: la cassetta degli attrezzi" che prevede corsi di formazione per studenti della scuola primaria e secondaria. Infine continua il progetto "Coordinamento e la Validazione dei dati per il continuo aggiornamento della Banca Dati su Sostanze Chimiche potenzialmente Sensibilizzanti (BDS)", predisposta in collaborazione con il Centro Nazionale Sostanze Chimiche, Prodotti Cosmetici e Protezione del Consumatore e disponibile all'indirizzo <http://www.iss.it/bdse/>.

Centro nazionale Dipendenze e doping

Attività istituzionale

Nel triennio il Centro ha implementato il Sistema Nazionale di Allerta Precoce e Risposta Rapida per le Droghe (SNAP). Le segnalazioni in ingresso sono state 505: 262 pervenute dalle Forze dell'Ordine, 67 dai Centri collaborativi, 158 sono state le notifiche di Nuove Sostanze Psicoattive e 16 gli avvertimenti da parte dell'Osservatorio Europeo delle droghe e delle tossicodipendenze di Lisbona (European Monitoring Centre for drugs and drug addiction), 1 nota da parte dell'International Narcotics Control Board e 1 allerta da parte dell'Interpol. Le segnalazioni hanno riguardato un totale di 304 nuove sostanze psicoattive alle quali si aggiungono le segnalazioni di sostanze "classiche" quali cocaina, eroina, amfetamina, THC, MDMA. Le comunicazioni in uscita destinate ai centri collaborativi sono state: 35 Informative, 37 Comunicazioni EMCDDA, 36 Allerte (11 di I grado, 11 di II grado, 14 di III grado). Sono state trasmesse all'EMCDDA n. 33 Reporting Form riguardanti nuove sostanze psicoattive individuate per la prima volta sul territorio italiano a seguito di sequestri, casi di intossicazione acuta, decessi. È stata aggiornata annualmente la mappatura nazionale dei servizi per il trattamento del tabagismo. I Centri Antifumo che hanno risposto al censimento sono stati 356 nel 2017, 356 nel 2018 e 292 nel 2019. Nel 2018 è stato realizzato l'aggiornamento di 593 strutture territoriali per le problematiche legate al gioco d'azzardo con caratteristiche del Servizio e dell'utenza assistita. Nel 2019 i Progetti "MANUAL" e "Rete senza fili" hanno realizzato tavoli di lavoro per individuare indicatori condivisi per censire l'attività delle strutture per la cura dei disturbi alimentazione e dipendenza da internet. Nel triennio sono stati realizzati 2 programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ) sulla performance delle analisi di sostanze d'abuso classiche su matrice cheratinica con 37 laboratori dell'SSN partecipanti e 1 programma di VEQ su matrice salivare con 21 laboratori dell'SSN partecipanti. Ha inoltre coordinato e realizzato un programma di VEQ sulla determinazione delle nuove sostanze psicoattive in matrice cheratinica e salivare con la partecipazione di 25 laboratori di farmacotossicologia del network del Sistema di Allerta Rapido sulle NPS. È stato coordinato il Progetto Sistema di Monitoraggio dell'applicazione del decreto legislativo di recepimento della direttiva 2014/40/UE e di Valutazione dei suoi Effetti sui comportamenti associati alla Salute (MADES). I risultati sono stati presentati in un seminario e in pubblicazioni. È stata effettuata ogni anno raccolta sistematica e elaborazione dati provenienti dai controlli antidoping del Min della Salute che ha prodotto i Reporting System Antidoping annuali pubblicati on line sul sito del Ministero. Inoltre, in assolvimento agli obblighi della Legge 376/2000 e successivi DM sono state effettuate 190 ispezioni sui controlli antidoping e 3 ispezioni al laboratorio accreditato. Ogni anno è stata redatta la parte della Relazione Annuale al Parlamento sulle tossicodipendenze (Legge 79/2014 e DPR 309/1990) relativa alle Nuove sostanze Psicoattive e agli agenti. Nel triennio, è stato fornito supporto e consulenza a Forze dell'ordine e Magistratura eseguendo 16 analisi su prodotti sospetti di contenere sostanze d'abuso e agenti dopanti. Il CNDD, grazie all'attività di laboratorio, ha fornito 4 differenti attività di valutazione e consulenza in merito a sostanze d'abuso e dopanti inserite nel tariffario ISS (Punto 27, 28 e 35 del tariffario). Sono infine trasmesse annualmente alla relazione al parlamento (L 125/2001) le seguenti attività: Sistema di monitoraggio epidemiologico nazionale alcol (finalizzato anche ai sistemi europei e internazionali); SISTEMA di indicatori per Monitoraggio impatto Alcol-correlato (SISMA) (DPCM 2017 su trasferimento sorveglianze e della statistica derivata SDE0034 del PSN); Azioni Centrali SISTIMAL (Sistema Indicatori Alcol) per integrazione e valutazione del SISMA.

Ricerca scientifica

Nel triennio 2017-19 il Centro ha realizzato studi demoscopici (3.000 soggetti ogni anno) per stimare la prevalenza dei fumatori in Italia e monitorare l'andamento del fenomeno, caratterizzando le abitudini dei tabagisti (tipologia di prodotto consumato, il consumo giornaliero, l'età e il motivo di iniziazione, i tentativi di cessazione ecc). I risultati sono stati oggetto di pubblicazioni indicizzate. Nel 2017-2018 sono stati realizzati due studi epidemiologici sul gioco d'azzardo: sulla popolazione (12.000 adulti 18+) e sulla popolazione scolastica di 14-17 anni (15.000 studenti). I risultati, presentati in convegni e pubblicazioni scientifiche, hanno consentito di pervenire alla prevalenza e caratterizzazione dei diversi profili di rischio

dei giocatori in rapporto a numerose variabili tra cui genere, età, area geografica di appartenenza, stili di vita, iniziazione al gioco d'azzardo, tipologia di giochi praticati, tempo dedicato al gioco, ecc. Nel 2018 è stato realizzato 'E-games Project' uno studio transnazionale sui giocatori d'azzardo online che approfondisce anche la relazione di questa attività con i giochi online Paytowin (P2W). Sono stati raccolti, attraverso un panel di internauti, 6.500 questionari di giocatori d'azzardo online e 1.500 questionari di paygamer. I risultati sono stati presentati in un convegno internazionale e in pubblicazioni scientifiche. Nel 2017-2018 è stato realizzato uno studio qualitativo sui giocatori d'azzardo in trattamento attraverso focus group che hanno coinvolto 115 utenti in carico a 12 servizi (servizio sanitario nazionale e privato sociale) distribuiti sul territorio nazionale. I risultati sono stati pubblicati. L'unità di Farmacotossicologia Analitica del Centro ha messo a punto, validato e applicato una serie di metodologie analitiche con le quali ha eseguito analisi quali/quantitativa di: prodotti e preparati di cannabis a uso medico e cannabis light; sostanze psicoattive in matrici biologiche convenzionali e non; biomarcatori del consumo di tabacco e alcol; biomarcatori di esposizione fetale a sostanze d'abuso e alcol; nuove sostanze psicoattive (NPS) e metaboliti in matrici biologiche convenzionali e non convenzionali. Tutti gli studi sono stati pubblicati su riviste indicizzate. L'unità di Farmacotossicologia Analitica del Centro ha inoltre condotto 37 diversi studi (con corredate pubblicazioni scientifiche) su uso e abuso di sostanze stupefacenti e psicotrope di vecchia e nuova generazione, alcol e tabacco mettendo in evidenza i problemi sull'interpretazione dei dati, sulle corrette metodiche da utilizzare in laboratorio, sui possibili effetti avversi e sull'implicazione che l'uso di tali sostanze hanno sulla vita quotidiana. Il Centro sta inoltre collaborando alla Valutazione dell'efficacia della stimolazione magnetica transcranica per il trattamento della dipendenza da cocaina e nel triennio ha effettuato, sulle matrici cheratiniche di 50 campioni, la ricerca della cocaina e dei suoi metaboliti e la ricerca di tutte le sostanze d'abuso cosiddette "classiche". Nell'ambito di un progetto della Sezione vigilanza Doping del Ministero della Salute si è svolta una indagine qualitativa attraverso focus group con gli studenti dello IUSM per valutare l'analisi dei bisogni formativi ed implementare una campagna di sensibilizzazione sulla tutela della salute nello sport. Altre attività rendicontate formalmente e inserite in prefazione a firma del Ministro della Salute e trasmesse annualmente al Parlamento nella Relazione prevista dalla Legge 125/2001 sono: realizzazione sistema epidemiologico e piano di monitoraggio epidemiologico regionale sull'alcol della Regione Calabria; indagine attività Club Alcolologici Territoriali e sull'efficacia degli interventi di promozione della salute (MOCA); studi epidemiologici su salute mentale, suicidi e omicidi; ricerca e studi epidemiologici su invecchiamento e patologie cronico-degenerative e relativi fattori di rischio (ILSA e IPREA).

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

Nel triennio il Servizio Telefoni Verde (Fumo, Gioco d'azzardo, Doping, Alcol, Droga) ha svolto attività: dal lunedì al venerdì, h 10:00-16:00. Con DL n.6/2016 e Decreto 18/9/18 del Ministero della Salute i telefoni 'Fumo' e 'Gioco d'azzardo' compaiono rispettivamente sui prodotti del tabacco da fumo e sui tagliandi cartacei delle lotterie istantanee. Nel triennio le telefonate gestite sono state: Fumo più di 39.000; Gioco d'Azzardo più di 5.000, Alcol circa 650, Doping circa 110, Droga 66.

Per la formazione ha svolto:

- 2017

Master per ispettore investigativo antidoping: 2 ed., residenziale, numero partecipanti: 64

Il gioco d'azzardo in Italia: formazione residenziale per operatori di gioco: 4 ed., residenziale, partecipanti n 121

FAD Il gioco d'azzardo in Italia: dall'intrattenimento alla patologia (I ed): 2 ed. partecipanti: n 18.946. 48 ECM per professioni sanitarie e 45 per assistenti sociali.

FAD Il gioco d'azzardo in Italia: formazione a distanza per operatori di gioco: 1 ed., partecipanti n 672

- 2018

FAD Il gioco d'azzardo: dall'intrattenimento alla patologia II ed: 2 ed. Partecipanti professioni sanitarie: n 5.227. Partecipanti assistenti sociali: n 3.234. 48 ECM per professioni sanitarie e 45 per Assistenti sociali

Corso FAD: "Il corretto uso della cannabis a uso medico" corso per farmacisti: partecipanti: n 1.642, ECM 32

Corso FAD: “Il corretto uso della cannabis a uso medico” corso per medici: partecipanti: n 2.081. ECM 32.

Inoltre ha organizzato i seguenti Convegni:

- Convegni Nazionali Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale (31/5/17; 31 /5/18; 31/5/19);
- Convegni Alcohol Prevention Day (12/4/17; 16/5/18; 15/5/19);
- Convegno “La Tutela della salute nelle attività sportive e la lotta al doping” (20/11/17) 09/02/2018
- Workshop: Sistema di monitoraggio dell’applicazione del decreto legislativo di recepimento della Direttiva 2014/40/UE e di valutazione dei suoi effetti sui comportamenti associati alla salute 23/02/2018
- Convegno Disturbi Dell’alimentazione: sensibilizzazione, diagnosi precoce e prospettive future 18/10/2018
- I Convegno Nazionale “Il gioco d’azzardo in Italia” 26/02/2019
- Convegno E-Games Project Convegno Internazionale sul gioco d’azzardo on line.

Il Centro partecipa al progetto EU “Azione congiunta per il controllo del tabacco” con collaborazione a: creazione scheda rilevazione effetti avversi da sigaretta elettronica e liquidi di ricarica; revisione documenti e dossier dell’industria; scrittura di documenti scientifici.

Le attività relative ad alcol rendicontate nelle Relazioni al Parlamento (Legge 125/2001) sono: piano formazione Regione Calabria (inclusi su Identificazione Precoce e Intervento Breve); Joint action on reducing alcohol related harm, raccolta buone pratiche e produzione linee guida EU su low risk drinking; Progetto Europeo Focus on Youth Football and Alcohol; Contract service Developing and Extending Evidence and Practice from the Standard European Alcohol Survey; Contract service Fetal Alcohol Reduction and exchange of European knowledge after SEAS; Piano di formazione aziendale ASL Salerno e creazione Rete IPIB su alcol e gioco d’azzardo, Regione Campania. Le attività del Centro WHO ITA79 Alcol sono rendicontate e pubblicate sui siti WHO e Ministero Salute. Il Centro ha fornito consulenza e assistenza di esperti su alcol, droghe illecite, dipendenze comportamentali: consulenza nei comitati dei programmi WHO sull’alcol Global Strategy for the Prevention and Control of NCD 2013-2020; European Alcohol Action Plan 2012-2020; Monitoring of national policies related to alcohol consumption and harm reduction; realizzazione traduzione e adattamento sistema di valutazione mondiale implementazione policies Policy in action. A tool for measuring alcohol policy implementation; realizzazione standard europeo formazione IPIB con traduzione e adattamento programma di training: WHO alcohol brief intervention training manual for primary care; WHO Collaborative Project on the Development of New International Screening and Diagnostic Instruments for Gaming and Gambling Disorder.

Centro nazionale Eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure

Attività istituzionale

Gestione e implementazione del Sistema Nazionale Linee Guida. In particolare:

- Aggiornamento e gestione del sito web www.snlg.iss.it con inserimento di 57 proposte di LG in via di sviluppo giudicate eleggibili;
- Creazione e gestione di un database di LG internazionali selezionate e indicate dal CNEC come punto di riferimento per i produttori di LG SNLG per l'adattamento delle stesse al contesto nazionale. Tali LG sono selezionate dal CNEC attraverso un processo di ricognizione della letteratura biomedica e la sorveglianza attiva dei documenti pubblicati dagli enti, dalle società scientifiche e dalle agenzie internazionali che producono LG.
- Sviluppo e implementazione della Piattaforma SNLG 2.0 sviluppata in collaborazione con la Fondazione GIMBE;
- Partecipazione allo sviluppo delle seguenti LG ISS:
 - Diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti;
 - Diagnosi e trattamento del disturbo dello spettro autistico negli adulti;
 - Gestione Integrata del Trauma Maggiore dalla scena dell'evento alla cura definitiva;
- Supporto alla segreteria scientifica della Commissione LEA per la valutazione dell'appropriatezza delle richieste di modifica/aggiornamento della griglia;
- Applicazione del modello GRADE-DECIDE per la valutazione delle richieste di aggiornamento degli elenchi delle malattie croniche e rare che danno diritto all'esenzione dal ticket per le prestazioni sanitarie correlate, come da richiesta del Ministero della Salute DGPROGS 0036364-P-13/11/2017 Gruppi di lavoro AGENAS Osservatorio Buone Pratiche sulla sicurezza;
- AGENAS-Osservatorio Buone Pratiche sulla sicurezza: Glossario fonti e indicatori; Linee di indirizzo per la prevenzione e gestione del rischio e per il monitoraggio delle buone pratiche;
- Partecipazione ai tavoli tecnici con il Ministero della Salute: Raccomandazione per la prevenzione degli errori in terapia con farmaci antineoplastici;
- Partecipazione come esperto nel "Comitato nazionale per l'assistenza pediatrica e adolescenziale "CNAPA"
- Partecipazione al panel di esperti "Performance SSR 2019" - C.R.E.A. Sanità;
- Parere emesso su richiesta TAR LAZIO esame di ammissione corso per medici di medicina generale.

Ricerca scientifica

Partecipazione al Bando Ricerca Finalizzata 2019 con il progetto: "Sviluppo e validazione dello strumento International Guidelines Evaluation Screening Tool (IGEST)" per la selezione delle LG internazionali. RF-2019-12370368.

Conduzione di revisioni sistematiche per la valutazione di efficacia degli interventi di follow up delle patologie croniche e rare oggetto delle richieste della Segreteria scientifica della Commissione LEA.

Progettazione, conduzione e reporting di un'overview delle revisioni sistematiche esistenti sull'efficacia delle cure termali nel trattamento dell'osteoartrite.

Sviluppo, coordinamento e supervisione delle attività del progetto: "Applicazione della Value Based Healthcare nella gestione del paziente con tumore del colon-retto" dell'Istituto Superiore di Sanità e del Gruppo Italiano Reti Oncologiche – GIRO, finanziato dalla Fondazione Berlucci.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

Relazioni sul Sistema nazionale linee guida e gli standard metodologici per la produzione e la valutazione di linee guida nella pratica clinica nell'ambito di numerosi convegni e congressi organizzati da società scientifiche, Enti ed istituzioni nazionali.

Progettazione e coordinamento del Modulo 2: Il miglioramento della qualità dei servizi, nell'ambito del Corso di formazione manageriale per l'esercizio delle funzioni di Direzione di Struttura Complessa Organizzato da ASL Vercelli e Università del Piemonte Orientale. Marzo-giugno 2019.

Progettazione, coordinamento e realizzazione del Modulo "le linee guida, come svilupparle e valutarle", nell'ambito del Master: Evidence-Based Practice e Metodologia della Ricerca Clinico-Assistenziale" A.A. 2018/2019, organizzato dall'Università Alma Mater Studiorum di Bologna

Collaborazione con la FNOPI (Federazione nazionale degli ordini delle professioni infermieristiche) per orientare le Società Scientifiche Infermieristiche nello sviluppo/adattamento di linee guida su argomenti ritenuti prioritari nel panorama infermieristico italiano e per sensibilizzare la produzione di LG multi societarie ed interdisciplinari.

Partecipazione alla Task force dell'ISS per la riduzione delle disuguaglianze di salute

Centro nazionale Health technology assessment

Attività istituzionale

Il Centro supporta il processo decisionale delle istituzioni sanitarie con informazioni sugli effetti clinici, economici, organizzativi, sociali, legali ed etici delle tecnologie sanitarie. Le tecnologie sanitarie oggetto di valutazione comprendono farmaci, dispositivi, test, procedure mediche e chirurgiche utilizzate nell'assistenza sanitaria, pratiche professionali, così come le misure per la prevenzione e per riabilitazione delle malattie e i sistemi organizzativi e di supporto nei quali viene fornita l'assistenza sanitaria. Tra le attività di valutazione effettuate: Il Centro ha collaborato attivamente sia con il MS che con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che con le Regioni nell'ambito delle seguenti attività: LEA 2 - Attività di collaborazione a supporto della segreteria tecnico-scientifica della Commissione Nazionale per l'aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) Supporto tecnico-scientifico per l'aggiornamento dei LEA al fine di delineare il percorso per il processo di aggiornamento dei LEA; determinare una metodologia basata sull'HTA per la valutazione di inclusione di nuovi LEA o modifica/esclusione di LEA già preesistenti relativamente a servizi, prestazioni di assistenza sanitaria e socio-sanitaria e tecnologie sanitarie; determinare una metodologia da adottare per l'esecuzione sistematica del processo decisionale per la definizione delle priorità nell'utilizzazione delle risorse. Il MS ha adottato tale metodologia e l'ha pubblicata sul sito internet. Cabina di regia la Legge del 28 dicembre 2015 n. 208 ha stabilito che "A livello nazionale la Cabina di regia istituita con decreto del Ministro della salute 12 marzo 2015, in attuazione dell'articolo 26 del Patto per la salute 2014-2016, provvede alla gestione del Programma Nazionale HTA. Il Centro con il suo personale ha collaborato fattivamente alla stesura del Documento Strategico della Cabina di Regia che definisce le attività e la metodologia del Programma Nazionale HTA dei DM. Monitoraggio degli effetti dell'utilizzo dei farmaci innovativi e innovativi oncologici sul costo del percorso terapeutico assistenziale complessivo. Monitoraggio degli effetti dell'utilizzo dei farmaci innovativi e innovativi oncologici sul costo del percorso terapeutico assistenziale complessivo, su una o più aree terapeutiche ed è svolto sulla base dei dati di real-world evidence e delle informazioni ricavate dai registri dei farmaci innovativi e innovativi oncologici sottoposti al monitoraggio dell'AIFA, ai fini di un più efficiente utilizzo delle risorse e di una conseguente migliore organizzazione del Servizio sanitario nazionale. Oltre che con AIFA il Centro ha lavorato in sinergia le Regioni partecipanti. BPL - Il Centro partecipa con il proprio personale, per conto del Ministero della Salute, alla verifica delle attività di Buona Pratica di Laboratorio (BPL); che definiscono i principi con cui le ricerche di laboratorio (studi) sono programmate, condotte, controllate, registrate e riportate, allo scopo di ottenere dati sperimentali di elevata qualità.

Ricerca scientifica

Obiettivo è migliorare la qualità, gli standard e il *value for money* integrando i principi e le metodologie dell'HTA nella programmazione dei servizi sanitari e nella pratica clinica a tutti i livelli internazionali, nazionali e regionali partecipando a diversi studi: Improved methods and Actionable Tools for enhancing HTA (EU). Sviluppo di analisi economiche per le valutazioni hospital-based e di metodi per la misurazione delle performance nel setting ospedaliero. In collaborazione con il Ministero della Salute (MS) e con le Regioni: Identificazione di una strategia e una metodologia per il disinvestimento nell'SSN integrata tra il livello nazionale, regionale e aziendale Sviluppo di strategie per favorire un programma italiano di disinvestimento delle tecnologie sanitarie obsolete con un focus sui dispositivi medici (DM). Progetto per l'identificazione di un modello economico-organizzativo per il trasferimento e la diffusione della Telemedicina a livello regionale e nazionale. Identificazione delle linee guida di indirizzo per lo sviluppo di modelli organizzativi di sanità digitale per un'efficace diffusione a livello regionale e nazionale in ambito HTA. Valutazione della procedura di impianto valvolare TAVI. Analisi dei requisiti strutturali, clinici, organizzativi, economici, etici e sociali ritenuti evidence-based per l'erogazione in condizioni ottimali delle procedure cliniche TAVI. Il nuovo codice degli appalti - Quale impatto economico, organizzativo e legale per l'SSN. Un'analisi a due anni dall'introduzione e possibili miglioramenti. Sviluppo di un insieme di strategie volte a individuare la fattibilità dell'istituzione di un osservatorio delle procedure di acquisto

centralizzate di DM in Italia, che tenga conto anche del supporto che l'applicazione della metodologia di HTA potrebbe fornire. SANITA' 4.0: implicazione per l'adozione dei DM e horizon scanning. Elaborazione e applicazione di un modello di valutazione d'impatto sulla salute e sui costi del sistema sanitario derivante dalla digitalizzazione nei processi di cura e sulle conseguenze in termini di automazione dei processi di diagnosi e cura. Definition and testing of a new model of clinical governance based on the integration of tools such as HTA, CPGs, CPs, and healthcare performance measurement for planning, implementation and management of healthcare interventions in different settings (Ricerca finalizzata di Rete). Definizione e sperimentazione di un modello di governance per l'introduzione di politiche e programmi sanitari nell'SSN su aree cliniche di interesse, basato sull'integrazione di HTA, CPGs and CPs. Individuazione di fattori facilitanti e barriere che potrebbero influenzare la diffusione e l'integrazione del modello in diversi contesti dell'SSN e di un sistema di misurazione delle performance. Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche-CCM. Attuazione programmi operativi nel settore della genomica in sanità pubblica che supportino il MS nell'implementazione delle azioni centrali di supporto al Piano per l'innovazione del sistema sanitario basata sulle scienze omiche. Definizione di una metodologia per la valutazione HTA dei test genetici, dai criteri per la prioritizzazione delle tecnologie da sottoporre a valutazione fino alla formulazione di raccomandazioni per il decisore finale adatta al contesto italiano. Fast track ortopedico. Valutazione dell'impatto dell'implementazione del modello presso l'APSS di Trento analizzando le diverse dimensioni HTA per suggerire miglioramenti strutturali al percorso in termini di organizzazione dei servizi, uso razionale delle risorse e esiti migliori per il paziente. Percorso nascita. Valutazione dell'impatto di implementazione del Percorso Nascita (insieme dei servizi di accompagnamento alla nascita che garantisce continuità di cura e assistenza pre-postnatale alle donne) per la gestione della gravidanza a basso rischio nella Provincia di Trento. Studio Trocar – HTA del test ad alta sensibilità per la Troponina I per la diagnosi di infarto del miocardio. Valutazione clinica delle metodiche di dosaggio della troponina cardiaca attualmente disponibili in pazienti con sospetto infarto del miocardio acuto (IMA) e negatività elettrocardiografica (NSTEMI) ricoverati nei DEA. È stato effettuato uno studio clinico su oltre 2000 pazienti oltre che ad un report specifico di HTA.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

L'attività di formazione è in corso di avvio su tematiche specifiche dell'HTA considerando che il Centro è stato aperto nel 2017 ed operativo dal 2018. L'attività di formazione sarà rivolta agli enti dell'SSN.

Centro nazionale Malattie rare

Attività istituzionale

- Prevenzione e sorveglianza delle malformazioni congenite: interventi sugli ambienti di vita e di lavoro per ridurre i rischi da fattori emergenti biologici (incluso virus zika) e non (CCM 2017). Realizzazione del Registro Nazionale Malformazioni Congenite (RNMC) e dei registri regionali. Realizzazione di materiali informativi sulla prevenzione primaria e sulla tutela degli esiti avversi della salute riproduttiva (es. acido folico nel periodo peri-concezionale) per donne in età fertile e popolazione generale. Stesura del Documento di indirizzo su I primi 1000 giorni di vita: dal concepimento ai due anni di età. Corsi di formazione per lo sviluppo dei registri regionali afferenti al RNMC e 2 convegni.
- Lo Screening Neonatale Esteso (SNE) è obbligatorio (Legge 167/2016). Per favorire la massima uniformità sul territorio nazionale è stato istituito all'ISS il Centro di coordinamento sugli screening neonatali (CCSN). Sono stati realizzati 18 incontri, 2 Workshop su SNE in Italia e 3 Convegni con membri del CCSN e i referenti regionali SNE per presentare i risultati del monitoraggio effettuato mediante questionario. Analisi nazionale sulle modalità di realizzazione degli screening neonatali uditivo e visivo per l'implementazione a livello nazionale (CCM 2018).
- Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR): strumento scientifico-istituzionale di sorveglianza delle malattie rare. Attività: raccolta dati inviati dai registri regionali, controllo di qualità, analisi epidemiologiche. Standardizzazione della codifica delle malattie rare in accordo con le codifiche internazionali e con l'aggiornamento dei LEA (Allegato 7 DPCM 12/1/2017). Attività del Programma Statistico Nazionale (PSN) come studio progettuale (STU).
- Pubblicazione articoli scientifici. Elaborazione statistica ed epidemiologica dei dati raccolti dal RNMR al 31 dicembre 2016 (Rapporto ISTISAN) e nel biennio 2017/2018. Sviluppo della piattaforma RegistRARE per i registri di malattie rare realizzati dal Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) con le Associazioni di pazienti e i medici di riferimento. Sviluppati: Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla malattia di Lesch-Nyhan; sindrome di Prader-Willi; sindrome di Angelman; Emoglobinuria Parossistica Notturna; Spina Bifida; Narcolessia e Ipersonnie del sistema nervoso centrale. Registro Italiano Fibrosi Cistica: rinnovo del software, corsi di formazione, servizio di Help-Desk, pubblicazione Report annuale e pubblicazioni scientifiche, studi/progetti ad hoc, trasmissione dati al Ministero della Salute, partecipazione al Registro europeo.
- Controllo Esterno di Qualità dei test genetici (CEQ): inserito nel tariffario conto terzi dell'ISS che è provider nazionale, per standardizzare la qualità dei test erogati dai laboratori italiani di genetica. Si sono svolti il XIII, XIV e XV turno di CEQ con la partecipazione rispettivamente di 127, 127 e 130 laboratori, i quali hanno aderito ad uno o più dei 9 schemi proposti (X-Fragile, Beta-Talassemia, Fibrosi Cistica, citogenetica prenatale e postnatale e citogenetica oncologica; Poliposi Adenomatosa del Colon, Tumore Ereditario della mammella e dell'Ovaio e Sindrome di Lynch). In questo triennio si sono aggiunti 15 laboratori, sono state svolte 6 riunioni di valutazione/anno con i differenti gruppi di valutazione. Partecipazione, come provider nazionali ESHG-EUGT Quality Sub-committee - EQA Providers Meeting Forum of EQA providers – working together to improve diagnostic performance.
- Attività di formazione attraverso la organizzazione e partecipazione a Corsi e convegni, interni ed esterni all'ISS. Controllo Esterno di Qualità del test del sudore per la fibrosi cistica: inserito nel tariffario conto terzi dell'ISS. La partecipazione, a pagamento, è volontaria e aperta a tutti i laboratori pubblici e privati. Nel triennio si sono svolti un CEQ/anno con la partecipazione di 15, 16 e 15 laboratori. I principali risultati sono riassunti nelle pubblicazioni scientifiche peer-reviewed.

Ricerca scientifica

- Studio dei meccanismi molecolari di neurotossicità da amiloide per identificazione di indicatori per la diagnosi precoce di malattie neurodegenerative rare (malattia di Niemann-Pick, Polineuropatia Amiloidosica Familiare, Encefalopatia Spongiforme Bovina). Oligomeri prefibrillari metastabili

inducono un anomalo influsso di Ca²⁺ nei neuroni creando pori amiloidi nelle membrane. Proposto un nuovo meccanismo di neurotossicità da amiloide dove coesistono i due paradigmi di permeabilizzazione di membrana e mediazione dei recettori. Studi sulla genomica funzionale delle malattie rare. Identificate nuove varianti patogenetiche in pazienti affetti da sindrome di Noonan e malattie del neurosviluppo (RASopatie); nuove mutazioni del gene CDC42 causanti malattie del neurosviluppo e una rara actinopatia infiammatoria (NOCARH disorder) e nuove varianti dei geni LZTR1 e di MRAS associati a diverse forme della sindrome di Noonan. La caratterizzazione funzionale delle mutazioni ha permesso di dimostrare che sono causa delle malattie. Questi studi hanno portato a una diagnosi molecolare per i pazienti e in un caso hanno permesso di identificare un biomarcatore per la diagnosi consentendo una tempestiva presa in carico e implementazione del follow-up dei pazienti con CDC42, LZTR1 e MRAS mutati.

- **Malattie Rare senza Diagnosi (MRND):** Il Centro Nazionale Malattie Rare con l'NIH-USA è tra i fondatori e coordinatori del Undiagnosed Diseases Network International (UDNI) al quale partecipano 21 Paesi che effettuano ricerche e diagnosi ai pazienti. Il Centro partecipa a: incontri di UDNI, attività di gruppi di lavoro, redige la Newsletter e coordina l'aggiornamento scientifico del sito web. Coordina il Network nazionale al quale partecipano 9 centri della Rete Nazionale Malattie Rare (Roma, L'Aquila, Bergamo, Torino, Udine, Ferrara, Catania, Reggio Calabria, Foggia). Il database include 110 casi, in parte caratterizzati a livello genetico-molecolare, da condividere con UDNI. Per alcuni di essi è stata fatta la diagnosi. Dal 2019 è attiva la Struttura di Missione Temporanea sulle MRND (Responsabile: Marco Salvatore) per creare sinergie tra ricercatori.
- **Modelli cellulari di malattie rare:** genome editing attraverso CRISPR/Cas9 di cellule iPSC da pazienti affetti da MLC. Collaborazione con il Dipartimento di Neuroscienze. Utilizzare la tecnologia CRISPR/Cas9 per correggere mutazioni responsabili della malattia in cellule iPSC derivate da pazienti e generare coppie isogeniche di linee cellulari da utilizzare come modelli di patologia per studi funzionali sulla leucoencefalopatia megalencefalica con cisti subcorticali (MLC), gene MLC1. Messa a punto della tecnologia CRISPR/Cas9 su linee cellulari in coltura e applicazione su cloni diversi di iPSC da pazienti MLC.
- **Laboratorio di Health Humanities:** rapporto arte/scienza, attività correlate al Concorso letterario, artistico e musicale Il Volo di Pegaso, attività per public engagement, progetto sul rapporto tra musica e selezionate malattie rare e progetto LIMeNar.
- **CLOSER-Childhood Leukemia: Overcoming distance between South America and Europe Regions.** European Joint Programme on Rare Diseases/EJP-RD: il CNMR è co-leader WP Integrative research and innovation strategy e leader WP Training on data management & quality. Il CNMR è coinvolto in "ELIXIR Rare Diseases Infrastructure", "FAIR metrics for the rare disease community", è Co-leader "ELIXIR RD Community training infrastructure". RD-CONNECT: an integrated platform connecting registries, biobanks and clinical bioinformatics for rare disease research. E-RARE3: ERA-NET rare disease research implementing IRDIRC objectives. RD-Action: Promoting Implementation of Recommendations on Policy, Information and Data for Rare Diseases. EuRRECa: European Registries for Rare Endocrine Conditions. Technical Assistance and Information Exchange instrument TAIEX (Albania). COST Action CA16210, MINDDS - Maximising Impact of research in Neuro Developmental Disorders.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

- **Telefono Verde Malattie Rare (TVMR):** attività relative al counselling telefonico per ascolto, informazione e orientamento di cittadini e professionisti, supporto al Ministero della Salute su tematiche inerenti malattie rare; elaborazione schede su malattie rare per ISSalute; eventi di informazione e sensibilizzazione, produzione di materiali informativi; elaborazione di pareri istituzionali in risposta a cittadini e/o interrogazioni parlamentari.
- **Attività previste dal European Network of Rare Diseases Helplines (ENRDHI)** e coordinamento della Rete Italiana Centri di Ascolto e informazioni sulle malattie rare (R.I.C.A.Ma.Re).
- **Partecipazione a progetti nazionali e internazionali con vari focus:** empowerment dei pazienti, health humanities, formazione dei professionisti.

- Portale www.malattierare.gov.it: dedicato alle malattie rare, nato dalla collaborazione tra Ministero della Salute e ISS per offrire una raccolta dei punti di riferimento sul territorio nazionale e internazionale per i cittadini, dai centri di diagnosi e cura ai punti di informazione regionali, alle Reti di riferimento europee (ERN), alle Associazioni dei pazienti. L'obiettivo è diffondere capillarmente l'informazione online in modo integrato con le attività del TVMR. Effettuati due incontri per la rilevazione dei bisogni conoscitivi e presentazione generale dell'iniziativa: con le Associazioni dei pazienti e con i Referenti regionali per le malattie rare della rete R.I.C.A.Ma.Re. Il Portale, realizzato anche con il supporto del Ministero dell'Economia e delle Finanze e il Poligrafico e Zecca dello Stato, ha reso possibile sistematizzare e presentare in modo accessibile e fruibile una notevole mole di informazioni, patrimonio informativo del Centro. L'impegno sul portale ha rafforzato il lavoro di rete con Associazioni e Regioni.
- Sono state svolte numerose iniziative con le Associazioni di pazienti. Le principali sono: Studio sulla Qualità della Vita dei pazienti affetti da Cri du Chat e dei *caregiver* con l'Associazione Bambini Cri du Chat; Parent training intervento Psicologico di Aiuto e Supporto ai genitori e familiari di soggetti con sindrome di Prader Willi con l'Associazione per l'aiuto ai soggetti con sindrome Prader Willi e loro familiari - Sezione Lazio; 6 edizioni della Guida ai diritti esigibili con l'Associazione Crescere (Bologna) e l'Associazione Prader Willi (Calabria); Open Day periodici rivolti alle Associazioni di pazienti, l'ultimo dei quali con il Centro Nazionale Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica dell'ISS e la Lega del Filo d'Oro sul tema delle tecnologie assistive a supporto dei malati rari e dei pazienti fragili; contributi al Report annuale Monitorare promosso da UNIAMO; docenze a corsi e presentazioni a convegni organizzati da Federazioni/Associazioni di pazienti.
- Il Centro è impegnato nello sviluppo e nella sperimentazione di modelli formativi destinati a molteplici soggetti (professionisti sanitari, socio-sanitari, pazienti e loro familiari) su tematiche specifiche (prevenzione primaria e secondaria di malattie rare, controllo di qualità di test genetici, registri, linee guida, ecc.).
- Principali eventi: 5th e 6th International Summer School on Rare Disease and Orphan Drug Registries e Bring Your Own Data (BYOD) to link rare disease registries; International Course Clinical Practice Guidelines for Rare Diseases: development and quality assessment; EJP-RD "International Summer School on Rare Disease Registries and FAIRification of Data". Incontro formativo, per docenti di scuola e formatori degli adulti, selezionati da AKETH Developmental Center of Thessaly, progetto Erasmus+KA1. Percorso di Alternanza Scuola Lavoro Arte e Scienza nelle malattie rare. Notte Europea dei Ricercatori evento "Se fossi Leonardo...". Collaborazione con APRIRE Network, per un capitolo dedicato all'inclusione attiva e consapevole della persona con malattia rara nel sistema socio-assistenziale nel Manuale per operatori "Educare alla salute e all'assistenza".

Centro nazionale Prevenzione delle malattie e promozione della salute

Attività istituzionale

- Coordinamento e gestione dei sistemi di sorveglianza/registri previsti dal DPCM del 3 marzo 2017:
 - Sistema di Sorveglianza dell'Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG);
 - Sistema di sorveglianza della mortalità materna;
 - Sistema di sorveglianza sui determinanti di salute nella prima infanzia;
 - Sistema di sorveglianza "OKkio alla SALUTE" (sovrappeso e obesità nei bambini)
 - Sistema di sorveglianza sui rischi comportamentali in età 11-17 anni (HBSC);
 - Sistema di Sorveglianza sul consumo del tabacco nei giovani (GYTS);
 - Sistema di Sorveglianza Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia (PASSI) con dati nella popolazione 18-69 anni su stili di vita e fattori di rischio comportamentali connessi all'insorgenza delle malattie croniche non trasmissibili;
 - Sistema di Sorveglianza Passi d'Argento con informazioni sulle condizioni di salute, abitudini e stili di vita della popolazione con 65 e più anni;
 - Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA), degli embrioni formati e dei nati a seguito di PMA: aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati, dei loro recapiti e della documentazione autorizzativa; raccolta, analisi e valutazione dei dati; predisposizione delle relazioni del Ministro della Salute al Parlamento, anni 2015-17.
- Altre attività: Registro SLA Regione Lazio, fino a 2017; Registro su Atassia Pediatrica; Produzione di indicatori dell'area perinatale del Programma Nazionale di Valutazione degli Esiti, per i LEA, il NSG e i Piani di Prevenzione Nazionali e Regionali.
- Partecipazione ai tavoli ministeriali:
 - Piena applicazione legge 194/78 (IVG);
 - I primi 1000 giorni di vita: dal concepimento ai due anni di età;
 - Ottimizzare la pianificazione urbanistica in un'ottica di sanità pubblica;
 - Promozione dell'attività fisica e motoria per differenti fasce di età e sottogruppi specifici di popolazione-Ricostituzione della piattaforma nazionale per Guadagnare Salute-Elaborazione del Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025;
 - Prevenzione e contrasto del sovrappeso e dell'obesità
 - Fecondazione eterologa in Italia e stato del reperimento dei gameti
 - Definizione di un documento di indirizzo sulla promozione della salute nei luoghi di lavoro delle Pubbliche Amministrazioni.
- Partecipazione a: Comitato Percorso Nascita Nazionale; Gruppo di Lavoro inter-istituzionale per l'evoluzione della rilevazione del Certificato di Assistenza al Parto; Comitato scientifico del Portale ISSalute per le aree salute della donna e nutrizione e stili di vita e al Comitato redazionale; Comitato scientifico del Bollettino Epidemiologico Nazionale; Task Force dell'ISS per la riduzione delle disuguaglianze di salute; Iniziative sull'alimentazione infantile nelle emergenze e sull'alimentazione complementare nella prima infanzia in collaborazione con Unicef, Emergency Nutrition network, Save the children, Protezione Civile; Tavoli tecnici Unicef/WHO sull'allattamento e Ospedali amici dei bambini; Comitato Scientifico Save The Children; Valutazione e monitoraggio del Piano Nazionale delle Demenze; Valutazione degli scenari relativi all'immissione in commercio dei nuovi farmaci per il trattamento della demenza (AIFA); Linea Guida Italiana sull'uso del passaporto biologico negli atleti; Giuria Consensus Conference sul disturbo primario del Linguaggio; Gruppo di lavoro Progetto REVAMP su violenza sulla donna; International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies; Osservatorio Nazionale Screening e Registri Tumori
- Nomine a livello europeo: European expert per l'EMA Observer member al Biostatistics Working Party dell'EMA; Temporary advisor Gruppo WHO sulla registrazione di sostanze chimiche e biocidi; Gruppo WHO sul declino cognitivo e raccomandazioni Integrated Care for Older People;

Focal point WHO per le stime di mortalità materna; PI per l'Italia nella Childhood Obesity Surveillance Initiative WHO/Europe.

Ricerca scientifica

Partecipazione ai progetti:

- Near miss ostetrici in Italia: la sepsi, l'eclampsia, l'embolia di liquido amniotico e l'emoperitoneo spontaneo in gravidanza;
- Identificazione dei casi di grave morbosità materna da flussi correnti sanitari nell'ambito di PERISTAT;
- Global Maternal and Neonatal Sepsis Initiative;
- Intervento per il riconoscimento del disagio psichico perinatale e sostegno alla maternità e paternità fragile da parte della rete dei servizi del percorso nascita e delle cure primarie;
- Progetto pilota di sorveglianza della mortalità perinatale;
- Sistema di sorveglianza sui determinanti di salute nella prima infanzia;
- Studio Nazionale fertilità;
- Analisi delle attività della rete dei consultori familiari per una rivalutazione del loro ruolo con riferimento anche alle problematiche relative all'endometriosi;
- Supporto e Valorizzazione della Joint Action "Frailty Prevention" attraverso la Promozione dell'attività fisica degli ultra 64enni;
- A scuola di salute: un percorso formativo integrato nel Piano di prevenzione 2014-2016 della Regione Abruzzo;
- Strategie, competenze e strumenti per la prevenzione delle malattie a base metabolica e la promozione di stili di vita salutari in contesti opportunistici;
- Role of LSD1 in aging-dependent epigenetic drift leading to frailty-associated mood disorders attraverso l'utilizzo di strumenti di ricerca qualitativa;
- G-START – Governance, Salute, Territorio, Accoglienza per Richiedenti Asilo e Titolari di Protezione;
- Attività di epidemiologia clinica nella costruzione delle evidenze scientifiche nel settore della neuroriabilitazione;
- Safety and efficacy of tauroursodeoxycholic acid as add-on treatment in patients affected by amyotrophic lateral sclerosis;
- BD2DECIDE per lo sviluppo di un modello prognostico per i tumori di testa e collo;
- La sfida della demenza in un sistema sanitario pubblico;
- Sviluppo e validazione di un sistema di monitoraggio epidemiologico delle demenze basato sui dati dei sistemi informativi sanitari;
- Supporto ai Piani regionali di prevenzione attraverso l'elaborazione e implementazione di un framework di monitoraggio;
- La peer education e il web come strumento per raggiungere e coinvolgere le famiglie e la scuola nella promozione degli stili di vita salutari dei bambini, anche nelle aree socio-economicamente disagiate;
- Sostegno alle attività di counselling da parte dei MMG e dei PLS per sensibilizzare e motivare sui vantaggi dell'attività fisica regolare in raccordo con l'offerta del territorio;
- Rilevazione dei percorsi preventivi e assistenziali offerti alla donna, alla coppia e ai genitori per promuovere i primi 1.000 giorni di vita, anche al fine di individuare le buone pratiche, i modelli organizzativi e gli interventi adeguati;
- Approccio sistemico ed ecologico per la promozione dell'attività fisica nel setting scolastico: Whole Active Health Promoting Schools (Wahps);
- Realizzazione di una rete regionale interdisciplinare per l'attuazione di percorsi diagnostico-terapeutici finalizzati alla preservazione della fertilità in giovani affetti da patologia neoplastica e al successivo supporto alla procreazione dei soggetti guariti;
- The impact of thyroid examination on geographic variations of thyroid cancer incidence rates;
- Tumori in gravidanza;
- Science and Technology in Childhood Obesity policy (STOP);

- JA Nutrition and Physical Activity;
- JA Act on dementia;
- JA Innovative Partnership on Action Against Cancer;
- Interceptor - biomarcatori nel mild cognitive impairment - Monitoraggio e valutazione dell'implementazione delle raccomandazioni cliniche e organizzative per la gestione delle emergenze ostetriche emorragiche peripartum (MOVIE);
- Studio EUROCARE;
- Demenza e immigrati;
- Atassia pediatrica;
- Partecipazione a: indagine sulle caratteristiche dell'assistenza psicologica offerta alle coppie infertili, che eseguono trattamenti di PMA nella Regione Lazio; Global Burden of Diseases.
- Aggiornamento della linea guida SNLG "Gravidanza fisiologica".

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

- Coordinamento scientifico e direzione dell'esecuzione delle attività di EpiCentro, portale dell'ISS per gli operatori di sanità pubblica (www.epicentro.iss.it);
- Aggiornamento periodico dei siti tematici dedicati alle Sorveglianze/Registri coordinati dal Centro e a Guadagnare Salute sul sito ISS e sul portale EpiCentro-ISS;
- Produzione e diffusione di materiali informativi per i professionisti e i cittadini su varie attività del Centro;
- Partecipazione a numerose trasmissioni televisive e radiofoniche e rilascio di interviste pubblicate sui media;
- Partecipazione a eventi pubblici e party scientifici;
- Realizzazione di 36 corsi in presenza e 10 FAD sulle tematiche del centro;
- Organizzazione di 24 Convegni e partecipazione a più di 100 convegni e workshop nazionali, 30 internazionali e a numerosi eventi formativi per i professionisti della salute e della scuola;
- Docenza a corsi e master universitari;
- 219 pubblicazioni di cui 159 su riviste con IF.

Centro nazionale per la Protezione dalle radiazioni e fisica computazionale

Attività istituzionale

Il personale del Centro Nazionale Protezione dalle Radiazioni e Fisica Computazionale ha svolto nel corso del triennio 2017-2019 moltissime attività istituzionali nel campo della protezione dalle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, in ambito ambientale, medico e occupazionale. Le principali attività sono qui elencate:

- 1) Sorveglianze/registri/archivi
 - 1.1) Gestione dell'Archivio Nazionale Radon, affidata all'ISS dal Piano Nazionale Radon del Ministero della Salute del 2002, con raccolta e analisi di vari dati, tra cui concentrazione di radon, azioni di risanamento, stima di casi di tumore polmonare attribuibili al radon.
- 2) Valutazione
 - 2.1) National Contact Point per l'UNSCEAR (United Nation Scientific Committee on the Effects on Atomic Radiation) per la raccolta dei dati italiani di dose di radiazioni ionizzanti da esposizioni mediche e occupazionali.
 - 2.2) Analisi dei rischi connessi all'utilizzo di sorgenti LED in ambito medico ed estetico.
 - 2.3) Elementi di risposta per interrogazioni parlamentari su rischi da radiazioni ionizzanti, incluso radon, e non ionizzanti, incluso 5G.
 - 2.4) Audizioni parlamentari sui rischi da impianti nucleari e sul 5G.
- 3) Regolazione
 - 3.1) Partecipazione al Gruppo di esperti di radioprotezione previsto dall'Art.31 del Trattato Euratom, con funzioni di supporto alla Commissione Europea per la preparazione di regolamenti, direttive, raccomandazioni e linee-guida in radioprotezione; partecipazione ai 3 working parties "Natural sources of radiation", "Research Implications on Health and Safety Standards" e "Medical Exposures".
 - 3.2) Rappresentanza del Ministero della Salute nell'HERCA (Heads of the European Radiological protection Competent Authorities)
 - 3.3) Preparazione, insieme al Min.Salute, del D.M. 2 agosto 2017, previsto dall'art.8 del DL.vo 28/2016, contenente indicazioni alle Regioni sul controllo della radioattività nelle acque potabili.
 - 3.4) Pareri congiunti ISS-Ministero della Salute sui (21) programmi regionali di controllo della radioattività nelle acque destinate al consumo umano (pareri previsti dal DL.vo 28/2016).
 - 3.5) Partecipazione, su richiesta dell'Ufficio Legislativo del Ministero della Salute e designazione del Presidente ISS, alle (>10) riunioni interministeriali presso il Dip. Politiche Europee della Presidenza del Consiglio per il recepimento della Direttiva 2013/59/Euratom.
 - 3.6) Contributo all'aggiornamento delle indicazioni operative sui campi elettromagnetici a seguito dell'approvazione del DL.vo 159/2016 "Attuazione della direttiva 2013/35/UE sulle disposizioni minime di sicurezza e di salute relative all'esposizione dei lavoratori ai rischi derivanti dagli agenti fisici (campi elettromagnetici)".
 - 3.7) Partecipazione (con 2 membri) alla Commissione di esame delle domande di iscrizione all'elenco degli Esperti Qualificati in radioprotezione (DL.vo 230/95).
- 4) Controlli
 - 4.1) Controllo dei laboratori che effettuano misure di radioattività nelle acque destinate al consumo umano. Compito attribuito all'ISS dal DL.vo 28/2016 per i laboratori che effettuano i controlli esterni ed esteso con D.M. 28 agosto 2017 ai laboratori che effettuano controlli interni.
 - 4.2) Monitoraggio dei livelli di radon indoor e outdoor in una zona di Roma a seguito di esalazione di vari gas dal suolo.

- 5) Altro
- 5.1) Dal 2018 è WHO Collaborative Center on Radiation and Health, svolgendo attività di valutazione, regolazione, comunicazione e controllo dei rischi da radiazioni su: 1) radon; 2) radioattività nelle acque potabili; 3) esposizioni mediche, 4) radiazioni non ionizzanti; 5) risposta alle emergenze nucleari.
 - 5.2) Partecipazione al WHO International Advisory Committee on non-ionizing radiation.
 - 5.3) Supporto alla IAEA (International Atomic Energy Agency) per iniziative su radon, NORM, valutazioni impatto radiologico; punto di contatto nazionale per l'European ALARA Network.
 - 5.4) Coordinamento attività del Piano Nazionale Radon promosso dal Min.Salute.

Ricerca Scientifica

Il Centro ha coordinato o partecipato nel triennio 2017-2019 a progetti europei e italiani sulla protezione dalle radiazioni e sulla fisica computazionale applicata a sistemi complessi.

A) Tematiche di ricerca

A.1) Radon

- 1) Sperimentazione e valutazione dell'efficacia di azioni di risanamento in grandi edifici, ancora poco studiate. In un grande edificio storico di Roma sono state sperimentate e applicate diverse azioni di risanamento, è stato installato un network di sensori radon monitorabili da remoto, è stata sviluppata e applicata una tecnica per la misura dell'esalazione di Rn dalle pareti.
- 2) Metodi e protocolli di misura della concentrazione di radon nei luoghi di lavoro, con una campagna di misura in diverse tipologie di luoghi di lavoro.
- 3) Radon in acque minerali: è stata effettuata una campagna di misura della concentrazione di radon nelle acque minerali sorgive del Lazio per valutare l'eventuale necessità di proporre una normativa in materia.

A.2) Radioattività nei materiali da costruzione e nei NORM (Naturally Occurring Radioactive Materials)

- 1) sviluppo di tecniche di misura e valutazioni radioprotezionistiche;
- 2) implementazione di un database europeo delle concentrazioni di radionuclidi nei materiali da costruzione.

A.3) Emergenze nucleari e radiologiche

Partecipazione al progetto europeo SHAMISEN SINGS sulla partecipazione dei cittadini alla preparedness e recovery in caso di incidenti;

A.4) Dosimetria computazionale

Attività di simulazione Monte Carlo per valutazioni dosimetriche in radioterapia e diagnostica (nell'ambito del network EURADOS).

A.5) Protezione dei lavoratori dai CEM:

Rassegna critica della letteratura sugli effetti termici e non termici dei CEM e individuati alcuni scenari di possibili elevate esposizioni.

A.6) Protezione dei pazienti

Studi di ottimizzazione dell'uso di ultrasuoni focalizzati ad alta intensità per applicazioni oncologiche e neurologiche.

A.7) Modelli di sistemi complessi

Sviluppo teorico e simulazioni numeriche di modelli dell'attività corticale in varie condizioni (dal sonno profondo ad onde lente alla transizione sonno-veglia) per comprendere l'organizzazione delle reti nervose in condizioni fisiologiche e patologiche. Modelli di proprietà temporali della eccitabilità cellulare e di dinamica del DNA.

B) Progetti europei

- B.1) Partecipazione al progetto "Human Brain Project"

- B.2) Partecipazione al progetto “Radiotherapy coupled with hyperthermia - adapting the biological equivalent dose concept (RaCHy)” nell’ambito dell’European Metrology Programme for Innovation and Research (EMPIR).
- B.3) Partecipazione al progetto “Metrology for radon monitoring”, nell’ambito dell’European Metrology Programme for Innovation and Research (EMPIR)
- C) Progetti italiani
 - C.1) Coordinamento del progetto “Sperimentazione e verifica di efficacia di tecniche di riduzione della concentrazione di radon in un grande edificio storico” (Fin. MEF).
 - C.2) Coordinamento del progetto “Analisi critica e sperimentazione di metodi e protocolli di misura della concentrazione di radon e di metodi di risanamento, con individuazione di quelli ottimali per alcune tipologie di ambienti di lavoro rilevanti per il rischio radon, in relazione alla direttiva 2013/59/Euratom” (Fin. INAIL).
 - C.3) Coordinamento del progetto “Protezione dei lavoratori dai campi elettromagnetici: supporto alla valutazione del rischio e indicazioni per la sorveglianza sanitaria, con particolare attenzione alle condizioni di superamento dei limiti di esposizione previste dal D.lgs. 81/08 e ai lavoratori particolarmente sensibili al rischio” (Fin. INAIL).
 - C.4) Coordinamento del progetto “Valutazione dei fattori ambientali nell’area circostante il sito ITREC ENEA-Trisaia e delle loro incidenze sullo stato di salute della popolazione residente, con riferimento alle attività svolte in passato nel sito e nell’area.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

- A) Formazione
 - A.1) Diverse tesi di laurea, borse di studio e di dottorato sui temi di attività del Centro.
 - A.2) Lezioni in corsi di formazione e aggiornamento organizzati dall’ISS o da altri Enti pubblici ed associazioni scientifiche (es. AIRP) su varie tematiche della protezione dalle radiazioni.
 - A.3) Partecipazione all’iniziativa NEST della NEA (Nuclear Energy Agency dell’OCSE) di un progetto formativo sull’uso di tecnologie nucleari nel settore della salute (radioterapia).
 - A.4) Due corsi su Reti neurali (laurea magistrale in Fisica, Università La Sapienza e Roma 3).
- B) Divulgazione
 - B.1) Contributo al Portale della Conoscenza dell’ISS (www.ISSalute.it) con la preparazione di testi per diverse voci relative alle radiazioni e alla radioprotezione, sia in ambito medico che in ambito occupazionale e ambientale.
 - B.2) Partecipazione al comitato redazionale del Notiziario dell’ISS.
 - B.3) Gestione e aggiornamento dei siti web “Il radon e il Piano Nazionale radon” (www.iss.it/radon) e “Salute e campi elettromagnetici” (www.iss.it/elet).
 - B.4) Partecipazione al progetto BEES (BE a citizEn Scientist) finanziato nell’ambito della iniziativa Notte Europea dei Ricercatori dalla Commissione Europea - Azioni Marie Sklodowska-Curie - H2020-MSCA-NIGHT-2018 - G.A. 818728
 - B.5) Partecipazione a trasmissioni televisive e rilascio di interviste a giornali/canali radio/web sul 5G e su altri temi di protezione dalle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti.
- C) Altro
 - C.1) Partecipazione a Comitati UNI/ISO per la normazione di metodi di misura delle radiazioni.

Centro nazionale Ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci

Attività istituzionale

L'attività istituzionale del centro riguarda tutte le fasi di sviluppo, valutazione, autorizzazione ed utilizzo dei farmaci, dagli studi di laboratorio, alla sperimentazione clinica, alla fase di autorizzazione all'immissione in commercio fino alla verifica di efficacia e sicurezza nelle fasi post-registrative (attività di sorveglianza).

SORVEGLIANZE/REGISTRI. Monitoraggio uso e sicurezza della cannabis a uso medico. Tale attività, prevista dal DM 9 novembre 2015, ha riguardato il monitoraggio delle prescrizioni di cannabis e la valutazione delle sospette reazioni avverse. Sono state prodotte regolari relazioni semestrali sulle reazioni avverse pubblicate su Epicentro.

Preparazioni magistrali a scopo dimagrante. Il Ministero della Salute nel DM 31/03/2017 ha demandato all'ISS il monitoraggio dell'uso e della sicurezza delle preparazioni magistrali a scopo dimagrante. È stata sviluppata una piattaforma web per l'informatizzazione delle ricette che pervengono al Ministero dalle ASL secondo la legge 94/98. La sicurezza è valutata attraverso l'analisi delle sospette reazioni avverse inserite online tramite Vigierbe. Sono state predisposte relazioni periodiche di approfondimento sulle sostanze e sui dosaggi prescritti con riguardo alla razionalità delle associazioni di sostanze.

VigiErbe. È proseguita la raccolta e valutazione delle sospette reazioni avverse a integratori alimentari e preparazioni galeniche a base di piante. A fine 2018 è stato attivato VigiErbe, un sistema per la segnalazione online. È stato costituito un gruppo interdipartimentale con differenti competenze metodologiche nel campo della sicurezza alimentare e della farmacovigilanza.

Il Centro gestisce inoltre la Banca dati per il monitoraggio dei pazienti sottoposti a sperimentazione clinica con preparazioni per terapia genica e cellulare somatica (DM 2 marzo 2004; Decreto Presidente ISS 8 nov. 2004).

Rapporto vaccini. È proseguita la collaborazione con l'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) per la sorveglianza post-marketing dei vaccini attraverso l'analisi e la valutazione di tutte le sospette reazioni a vaccini inserite nella rete nazionale di farmacovigilanza. Sono stati pubblicati regolarmente i relativi rapporti periodici. Nel triennio è stato inoltre avviato un progetto pilota per la messa a punto di un registro nazionale delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino. A tal fine è stato istituito un Comitato Scientifico ed è stata messa a punto una piattaforma per la raccolta dei dati provenienti dai centri clinici.

VALUTAZIONE. Relativamente alla sperimentazione preclinica il centro svolge attività di valutazione scientifica dei progetti presentati per l'ammissibilità della sperimentazione animale (D.Lvo 26/2014).

Le attività relative al passaggio dagli studi preclinici alla sperimentazione clinica comprendono la valutazione tecnico-scientifica dei dossier, il coordinamento e l'attività della segreteria tecnico-scientifica della Commissione di Fase I (DPR/2001, Legge 08.11.2012 n.189, DM 27 aprile 2015), il coordinamento degli esperti dell'ISS che sono chiamati ad esprimere parere sulla base di specifiche competenze, la predisposizione dei rapporti di valutazione che, una volta approvati dalla Commissione, formano la base per l'autorizzazione dell'AIFA.

REGOLAZIONE. Gli esperti del centro partecipano a molte Commissioni e a diversi gruppi di lavoro nazionali ed internazionali che svolgono attività regolatoria in materia di farmaci e di sperimentazione clinica: Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA (Presidenza), Commissione di Fase I, Comitato Etico (ISS), Segretariato area pre-autorizzazione (AIFA), Committee for Orphan Medicinal Products (EMA, Vice-chair), Scientific Advice Working Party (EMA), GLP Inspectors Working Group, (EMA-delegato italiano) Farmacopea Europea (Cell Therapy Products- Working Party) Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici (AIFA), Consiglio superiore di sanità, Gruppo di lavoro sulle malattie rare (MinSal), Gruppo di lavoro per il coordinamento delle attività in materia di Buona pratica di laboratorio (MinSal), European Clinical Research Infrastructure Network (coordinamento hub IT). Esperti del centro hanno partecipato in qualità di Ispettore/Esperto ad ispezioni GMP presso officine farmaceutiche di produzione dei medicinali e, in qualità di ispettori con funzioni di coordinamento, alle

visite ispettive dei Centri di Saggio per la verifica di conformità ai principi di Buona pratica di laboratorio (D.Lvo 50/200).

Ricerca scientifica

L'attività di ricerca si è svolta secondo le linee di indirizzo previste dal piano triennale 2017-2019 con il contributo di tutte le aree tematiche del centro (Sistema Nervoso Centrale, Malattie infiammatorie croniche, Oncoematologia, Terapia del Dolore, Farmacologia molecolare, Nanomedicina per terapie integrate, Farmacoepidemiologia). Tale attività ha dato luogo a diverse pubblicazioni scientifiche, alla presentazione di progetti di ricerca, all'attivazione di numerose collaborazioni nazionali ed internazionali. Nel corso del triennio si sono svolti inoltre 2 congressi di centro e numerosi seminari interni. L'attività dell'area Sistema Nervoso Centrale ha contribuito allo sviluppo e alla validazione di nuovi approcci terapeutici per le malattie del sistema nervoso, (area caratterizzata da un elevatissimo tasso di fallimenti terapeutici e, quindi, di forte medical need), grazie anche allo studio del meccanismo d'azione dei farmaci, l'approfondimento dei meccanismi patogenetici responsabili delle malattie e lo sviluppo di modelli sperimentali adeguati. Le ricerche si sono concentrate, in particolare su malattie demielinizzanti, disturbi dello spettro autistico quali sindrome dell'X fragile e altre malattie del neurosviluppo, malattie neurodegenerative quali sclerosi laterale amiotrofica e malattia di Alzheimer, malattie neuroviscerali quali malattia di Niemann Pick, malattie a patogenesi neuroinfiammatoria, patologie retiniche, disturbi dell'apprendimento, ischemia cerebrale. L'area malattie infiammatorie croniche si è concentrata sullo studio di una serie di patologie a patogenesi multifattoriale che appaiono molto eterogenee in termini di decorso clinico e risposta alla terapia (IBD, psoriasi, artrite psoriasica, ecc.). Nel corso del triennio la ricerca si è rivolta allo studio dei meccanismi molecolari, all'identificazione e validazione di nuovi biomarcatori (sia quelli coinvolti nell'estensione anatomica di malattia e del suo decorso clinico in pazienti con colite, che quelli alla base della Sclerosi Sistemica e della co-morbidità psoriasi/ artrite psoriasica) e target terapeutici, e allo studio delle attività immunomodulanti delle molecole allergeniche. L'obiettivo fondamentale dell'area oncoematologica è stato quello di identificare nuovi bersagli terapeutici e contribuire allo sviluppo di nuovi farmaci indirizzati al trattamento delle patologie di questo ambito clinico, con una attenzione particolare verso le leucemie mieloidi acute e la mielofibrosi primaria. Le attività dell'area della terapia del dolore e cure si sono concentrate in particolare sulla caratterizzazione farmacodinamica di nuove entità chimiche in modelli di infiammazione e dolore *in vivo* ed *in vitro*. L'area di Nanomedicina per terapie integrate si è dedicata allo studio di nuovi bersagli terapeutici e nuove molecole attive (anche di origine naturale) mediante l'uso di sistemi cellulari *in vitro* 2D e 3D e l'utilizzo di metodi biochimici ed ultrastrutturali. Ha continuato a lavorare sul miglioramento dell'efficienza delle terapie in termini di sicurezza, specificità e farmacocinetica mediante l'impiego delle nanotecnologie, contribuendo allo sviluppo di nuovi nanovettori per drug delivery. Gli studi condotti nell'ambito dell'area di farmacologia molecolare hanno consentito di acquisire nuove conoscenze sulla chimica funzionale che regola le interazioni fra farmaci e recettori di membrana accoppiati alle G proteine. L'obiettivo fondamentale dell'attività di ricerca in farmacoepidemiologia e farmacovigilanza, infine, è stato quello di verificare l'appropriatezza prescrittiva, l'efficacia e la sicurezza dei farmaci nella fase post-registrativa attraverso lo sviluppo e il coordinamento di studi descrittivi ed eziologici su temi di rilevanza nazionale e internazionale, lo sviluppo di modelli di analisi, l'attivazione di sistemi informativi, la creazione di banche dati. Sono stati esaminati, tra gli altri, farmaci originatori e biosimilari, antibiotici, vaccini, sostanze vegetali utilizzate nei prodotti medicinali.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

L'attività di terza missione del centro ha riguardato sia la ricerca scientifica che l'attività istituzionale. Oltre alla divulgazione dei risultati scientifici ottenuti nel corso del triennio attraverso la partecipazione a numerosi seminari, convegni e incontri di gruppi di lavoro, infatti, il personale del centro ha svolto un'intensa attività di divulgazione e formazione relativamente ai propri compiti istituzionali su farmaci e sperimentazione preclinica e clinica. Tale attività ha compreso l'organizzazione di corsi interni (per la formazione e l'aggiornamento dei valutatori) ed esterni (svolgimento di numerosi corsi annuali, con

accreditamento ECM, in materia di sperimentazione clinica, farmacoutilizzazione, farmacoepidemiologia e farmacosorveglianza), e di convegni scientifici nazionali ed internazionali. L'attività divulgativa sui temi della sperimentazione e della sicurezza dei farmaci, in particolare, si è avvalsa anche della creazione e dell'aggiornamento di siti web dedicati.

Il personale del Centro ha svolto inoltre un'intensa attività didattica in numerosi corsi esterni (master di secondo livello in discipline regolatorie, farmacovigilanza, sviluppo preclinico e clinico del farmaco, epidemiologia e biostatistica, ricerca clinica), ed ha partecipato al GLP Inspector Working Group- SWP, dell'EMA, che ha l'obiettivo di verificare la conformità delle richieste di sperimentazione clinica alle buone pratiche di laboratorio.

Nel triennio sono state svolte diverse attività di terza missione rivolte a cittadini (partecipazione ai comitati scientifico e redazionale del portale della conoscenza, con produzione di diversi contributi, offerta di contributi didattici nell'ambito del Festival della Scienza e della Notte dei ricercatori, partecipazione a trasmissioni televisive e radiofoniche, rilascio di interviste), studenti (partecipazione al programma di Alternanza Scuola/Lavoro, formazione di studenti, specializzandi e dottorandi) a pazienti (attività di public engagement: collaborazione con le associazioni di pazienti per la diffusione delle conoscenze scientifiche, offerta di moduli di formazione specifica per pazienti, partecipazione al comitato scientifico di progetti di patient's advocacy), alla comunità scientifica (organizzazione annuale di convegni e workshop sui temi relativi all'attività di ricerca scientifica ed istituzionale; gestione del sito sulla sperimentazione clinica di Fase I; pubblicazione di informazioni, documenti e dati sulle attività di ricerca su pagine web dedicate del portale Epicentro, presentazione di relazioni a centinaia di convegni nazionali ed internazionali, svolgimento di numerosi seminari interni ed esterni all'ISS). Nel corso del triennio l'interesse e l'impegno del personale del centro nei confronti dell'attività di divulgazione e formazione sono costantemente cresciuti, tanto che nel solo anno 2019 (elenco non esaustivo): sono stati organizzati 8 corsi ECM e 3 convegni internazionali, si è svolta attività di docenza nell'ambito di 13 Master di II livello e 10 corsi di formazione, sono state fatte oltre 50 presentazioni su invito a seminari o convegni di vario genere, sono stati offerti 4 percorsi didattici nell'ambito del progetto Alternanza Scuola/Lavoro, si è svolta attività di tutoraggio per 13 studenti tra stage, tesi di laurea e di dottorato.

Centro nazionale Ricerca su HIV/AIDS

Attività istituzionale

Il Centro ha effettuato attività ispettiva per il sistema di gestione della qualità, implementato dall'Organismo Notificato.

Nell'ambito dell'attività ispettiva per il sistema di gestione della qualità sono stati effettuati 19 audit, di cui 2 all'estero (Svizzera e Romania) nel triennio 2017-2019 (l'attività di controllo è ufficialmente iniziata nel 2018). Per ognuna delle visite ispettive il gruppo ispettivo ha prodotto un verbale di Audit, depositato presso l'Organismo notificato. Di seguito, l'elenco delle visite ispettive effettuate:

- Italdevice Srl, Pomezia (RM), 24/07/2017;
- Professional Derma SA presso Agri-Bio-Eco Laboratori Riuniti Srl, Pomezia (RM), 07/09/2017;
- Visufarma SpA, Roma, 13/09/2017;
- Ntplast, Srl, presso Bisio Progetti, Alessandria, 21-22/09/2017;
- BAIF International Products, New York, snc, Genova, 26/10/2017;
- Bruschettoni Srl, Genova, 27/10/2017;
- LOLI Pharma Srl, Roma, 30/11 – 1/12/2017;
- MadaSpirometryFilters Srl, Milano, 14-15/12/2017;
- Proge Farm Srl, Novara, 11-12/01/2018;
- FarmigeaSpA, Pisa, 11/05/2018;
- TIPROMED Srl, Levante di Brescello (RE), 20-21/06/2018;
- OFI Officina Farmaceutica Italiana SpA, Bergamo, 29-30/08/2018;
- Professional Dietetics SpA, presso Francia Farmaceutici srl, Milano, 22/10/2018;
- Ubgen Srl, Vigonza (PD), 27-28/12/2018;
- GPS Srl presso SC GPS Dispositive Production, Arges (Romania), 10-12/03/2019;
- Devintec SAGL, presso la Sinerga, Lugano (Svizzera), 21-22/05/2019;
- NovintheicalPharma SAGL, Lugano (Svizzera), 23/05/2019;
- AlliancePharma Srl, Milano, 5-6/12/2019;
- Medivis Srl, Catania, 12-13/12/2019;

Nel corso del triennio, inoltre, personale del Centro ha partecipato al corso di formazione per condurre attività ispettiva nell'ambito del sistema di gestione della qualità e controllo delle Buone Pratiche di Laboratorio (BPL) e è ora inserita nella lista nazionale degli ispettori BPL come da *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* - n. 16 del 19 gennaio 2019.

Ricerca scientifica

L'Unità Operativa "Ricerca e Sviluppo" è impegnata nella ricerca di nuovi bersagli patogenetici per lo sviluppo di vaccini e di terapie innovative per il controllo dell'infezione da HIV e delle sindromi HIV-associate. 1. Caratterizzazione dei serbatoi di latenza di HIV per lo sviluppo di terapie funzionali. L'Unità ha contribuito a studi volti a chiarire il ruolo della risposta immune alla proteina Tat di HIV-1 nella dinamica dei serbatoi di latenza virale. Studi *in vitro* hanno evidenziato il ruolo degli endoteli nei serbatoi virali e nella trasmissione dell'infezione ai linfociti CD4; sono stati stabiliti modelli di latenza per lo studio della genesi dei serbatoi di HIV. 2. Uso delle proprietà immunomodulanti della proteina Tat di HIV per lo sviluppo di vaccini contro le co- infezioni in HIV. Studi in collaborazione con l'Università di Ferrara hanno indicato che la proteina Tat promuove sviluppo e persistenza di risposte immuni adattative umorali e cellulari che proteggono modelli murini da infezione con Herpes Simplex (HSV). Proseguono gli studi preclinici di sviluppo di vaccini contro HSV-1 e 2 basati su vettori erpetici attenuati e non replicanti che esprimono Tat. 3. Studio delle proprietà anti-angiogeniche degli inibitori delle proteasi di HIV (HIV-PI) per lo sviluppo di terapie contro i tumori. Studi in collaborazione con l'Università di Torino hanno evidenziato la capacità degli HIV-PI di bloccare la crescita ed indurre la regressione del carcinoma della cervice (CC) *in vitro* e in topi transgenici in grado di riprodurre la patogenesi del CC umano (manoscritto in preparazione).

Gruppo di lavoro “Sviluppo clinico e registrazione per l’uso nell’uomo”. Responsabile: Dr.ssa C. Sgadari I. Studi clinici vaccinali contro l’HIV/AIDS Sviluppo del vaccino Tat terapeutico. Concluso il “Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV & AIDS”, finanziato dal MAECI; superato il pre-IND meeting con l’autorità regolatoria sudafricana per studi di efficacia (fase III) con il vaccino Tat per l’approvazione all’uso in pazienti poco rispondenti/aderenti alla terapia, e in pazienti alla prima diagnosi d’infezione (Test&Treat). 2. Studi clinici osservazionali per il monitoraggio dell’infezione da HIV-1 e degli effetti della presenza di anticorpi anti-Tat naturali o indotti da vaccinazione sulla malattia in soggetti naïve e in terapia cART. Sono proseguite le analisi degli studi osservazionali longitudinali condotti in Italia e Sudafrica in pazienti HIV+ naïve o in terapia cART (ISS OBS T-002; ISS OBS T-004), o vaccinati con Tat (ISS T-002 EF-UP; ISS T-003 EF-UP), ed avviato un nuovo studio osservazionale in Italia (ISS OBS T-005). I dati evidenziano che il vaccino Tat promuove un migliore recupero delle cellule T CD4+ e una forte riduzione dei serbatoi virali.

Gruppo di lavoro “Sorveglianza e patogenesi delle varianti di HIV e delle co-infezioni associate” ha lavorato su HIV, HBV e HCV che presentano varianti differenti per patogenicità/sensibilità a farmaci e test diagnostici, e la cui distribuzione geografica varia a causa dei flussi migratori e comportamenti a rischio e richiedono una sorveglianza continua nella popolazione. Il Centro, in linea con le raccomandazioni del WHO e dell’ECDC e con il ruolo dell’ISS nel controllo e gestione della sanità pubblica, ha effettuato 4 studi di monitoraggio delle dinamiche delle forme genetiche di HIV, HBV e HCV nei migranti (risultati pubblicati nel 2020) e detenuti (manoscritto in preparazione) in Italia e nel mondo, avvalendosi della collaborazione di un Network di 19 centri clinici sul territorio italiano e del Network internazionale del WHO.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

Divulgazione scientifica

30 pubblicazioni su riviste scientifiche peer-reviewed internazionali 12 presentazioni a conferenze scientifiche e divulgative. Oltre 30 interviste per testate giornalistiche e televisive

- 29/9/2017: Notte Europea dei Ricercatori: “Un vaccino per l’AIDS: una sfida della ricerca pubblica italiana”
- 28/9/2018: Notte Europea dei Ricercatori: “HIV e la Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (AIDS): la sua storia e come combattere la malattia”
- 20/3/2019: Incontro rappresentanti Canova/Diplomatia: “HIV/AIDS una priorità sanitaria globale”; Presentazione e visita dei laboratori del CNAIDS e Museo ISS4/4/2019: Montecitorio Meeting Center “Dal IV 90, al ritorno di salute globale nel tempo, al QALY”: “HIV e le co-infezioni da HBV e HCV nelle popolazioni fragili dei detenuti e dei migranti: la necessità di una sorveglianza a livello nazionale”
- 4/7/2019: Top Italian Women Scientists, Reggio Emilia: “Sviluppo del vaccino terapeutico contro l’HIV/AIDS basato sulla proteina virale Tat”
- 7/5/2019: Ambasciata di Romania, Roma: “Vaccini: Le nuove frontiere della Ricerca. Lo Sviluppo di vaccini contro L’HIV/AIDS”
- 27/9/2019: Notte bianca dei ricercatori, ISS Poster: “AIDS...perché rischiare? La conoscenza è protezione”
- 27/11/2019: Senato della Repubblica: “Campagna sensibilizzazione contro AIDS”.

Formazione

- 11/4/2019: Università di Pavia, PHD program in translational medicine. Seminario “HIV-1 Tat therapeutic vaccine: from basic science to clinical trials”
- 14/6/2019: Università di Tor Vergata, Roma–Dottorato di Ricerca in Biotecnologie Mediche e Medicina Traslationale: Seminario “HIV-1 Tat-based vaccine: from basic science to clinical trials”
- 2017-2019: Relatore tesi di laurea, Biotecnologie mediche e Biotecnologie farmaceutiche, Università Sapienza, Roma.
- 2019: Relatore tesi di laurea, Biotecnologie mediche, Università Sapienza, Roma.

- 2019: Tutor di studente, tirocinio curriculare (250 ore), metodologie immuno-virologiche, Corso di laurea in Biotecnologie, Dipartimento di Scienze Biomolecolari, Università degli studi di Urbino Carlo Bo.
- 2019: Tutor di studente di Dottorato di Ricerca, progetto “Effect of HIV-1 Tat in the establishment and maintenance of the virus reservoirs”.
- 2019: Supervisor student trainee, programma “Erasmus Plus internship”. Progetto: “Effect of HIV-1 Tat in the establishment and maintenance of the virus reservoirs”.
- 2019: IMIBIC Fellowship Programme for Personalised and Precision Medicine (P2-MED). Progetto europeo (azioni Marie Skłodowska-Curie) di formazione con Maimoni des Biomedical Research Institute of Cordoba–IMIBIC (Córdoba, Spagna).

Attività per la scuola

“L’HIV e l’AIDS: aggiornamenti di patogenesi, epidemiologia e prevenzione”.

4/2/2019, 6/2/2019, 11/2/2019: Istituto professionale di stato per l’enogastronomia e l’ospitalità alberghiera, Tor Carbone-

12/2/2019, 20/2/2019: Liceo scientifico Morgagni

25/3/2019: Liceo classico Manara

7/6/2019; Evento “Siamo Sapiens”, Latina: “Sviluppo di un vaccino contro l’HIV/AIDS: dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica sull’uomo in Italia e Sudafrica”

Brevetti

- Portfolio di 7 famiglie di brevetti di cui 4 nazionalizzati e 3 in fase di prosecuzione

Spin-Off/Partenariato industriale

- Tat Vaccine Partnership, coordinata dal Medical Research Council del Sudafrica e partner pubblici e privati nazionali/internazionali per la conduzione di studi clinici registrativi con il vaccino Tat

Preparazione di documenti tecnici per ISS

- Coordinamento della stesura della relazione annuale presentata dal Ministero della Salute al Parlamento nelle attività svolte nel settore dell’infezione da HIV e AIDS (Art. 8, comma 3, L. 135/90).

Centro nazionale Salute globale

Attività istituzionale

SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta): Attività routinaria della sorveglianza, con l'acquisizione schede epidemiologiche di casi di epatite acuta diagnosticati presso le Regioni/ASL aderenti alla sorveglianza (copertura attuale 82,4% della popolazione italiana). Diffusione dei risultati della sorveglianza attraverso 2 bollettini semestrali (marzo e novembre). Implementazione e inizio fase sperimentale di una piattaforma specifica per i casi di epatite E Coordinamento Tecnico Scientifico (CTS) relativo ai paragrafi 4 (Volumi ed esiti), 8 (Reti ospedaliere – tempo dipendenti e oncologiche) del DM 2 aprile 2015, n.70; GdL PDTA, Indicatori e Flussi informativi dell'Osservatorio per il monitoraggio e la valutazione delle Reti Oncologiche Comitato Nazionale PNE (Programma Nazionale Esiti) Supporto tecnico a programmi nazionali di sviluppo sanitario e/o ad organi governativi e non, università, società civile e comunità nei Paesi a medio e basso reddito e/o con sistemi sanitari fragili: Angola (assistenza tecnica, training & capacity building alle autorità sanitarie angolane per migliorare l'accesso alle cure per TB e HIV, in collaborazione con la ONG CUAMM e all'interno della strategia del Global Fund); Kenya (assistenza tecnica per ricerca sul cambiamento dei comportamenti e sull'efficacia della sensibilizzazione all'interno di un intervento di integrazione fra sistema sanitario e sistema comunitario negli slums di Nairobi in collaborazione con la ONG SVI); Myanmar (contributo tecnico-scientifico a supporto del Governo del Myanmar nella lotta alla malnutrizione, all'interno di un accordo con la Fondazione ENI). Collaborazione con la Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo (DGCS) del Ministero degli Affari Esteri e Cooperazione Internazionale (MAECI) per il coordinamento concernente le attività italiane di cooperazione multilaterali per la salute e partner dell'Agenzia Italiana Cooperazione allo Sviluppo in diversi Paesi fra i quali Etiopia, Pakistan, e altri. Linee guida sulla tutela della salute e l'assistenza socio-sanitaria alle popolazioni migranti: "I controlli alla frontiera. La frontiera dei controlli. Controlli sanitari all'arrivo e percorsi di tutela per i migranti ospiti nei centri di accoglienza" Linea Guida n° 1, giugno 2017. "Il controllo della tubercolosi tra gli immigrati in Italia" Linea Guida n° 2, febbraio 2018. Attività per l'Organismo di Certificazione dell'ISS: Valutazione della documentazione clinica dei Dispositivi Medici e produzione di Clinical Evaluation Report. Direttiva 93/42/CEE e s.m.i. e dal suo recepimento DL.vo 46/97 e ss.mm.ii; Valutazione tecnico-scientifica delle richieste di autorizzazione presentate per l'ammissibilità alla Sperimentazione clinica di fase I (DM 12.02.2018), ai sensi del DPR 439/2001, del D.Lvo 211/2003, del D.Lvo 200/2007 e della Legge 08.11.2012 n.189 per l'Organismo di Certificazione dell'ISS. Valutazione tecnico-scientifica ai sensi dell'articolo 31 comma3 e 33 comma 2 D. Lgs. n. 26/2014

QUALIFICHE ISTITUZIONALI del Centro per la Salute Globale - referenti/membri per: ECDC National Focal Point for HIV/AIDS, STI and Hepatitis B/C (HASH programme) ECDC Hepatitis E virus expert group; ECDC Advisory Forum member National IHR Focal point e National EWRS Focal Point ECDC Advisory Group on Screening and Vaccination for newly arrived migrants; Gruppo Immigrazione e Salute – GRIS Lazio; Rete nazionale per le problematiche di assistenza in campo socio-sanitario legate alle popolazioni migranti e alla povertà dell'INMP; Consiglio superiore di sanità – sez III; DGR 590 2018 della Regione Lazio su "Indicazioni e procedure per l'accoglienza e la tutela sanitaria dei richiedenti protezione Internazionale"; Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I; Valutazione dossier autorizzativi per la sperimentazione animale; Comitato Scientifico del Portale della Conoscenza ISSalute.

Ricerca scientifica

- Progetto di ricerca per il miglioramento della retention in care delle persone con infezione da HIV in Tigray, Ethiopia, finanziato dall'AICS;
- Progetto Europeo Joint Action Health Equity Europe (JAHEE) finanziato dalla Commissione Europea, N. 801600;
- Progetto CCM-L'Equità nei Piani di Prevenzione Regionali in Italia finanziato dal Ministero della Salute;

- Studio OBSERVANT: Follow-Up dei pazienti a 5 anni dalla procedura TAVI o AVR;
- Studio PRIORITY predizione a lungo termine di eventi avversi in pazienti sottoposti a intervento di BPAC isolato;
- Studio OBSERVANT II per lo studio di protesi TAVI di nuova generazione;
- Programma Nazionale Esiti (PNE) (ISS-AGENAS): costituzione di gruppo Interdipartimentale ISS; calcolo indicatori aree cardiovascolare e perinatale;
- Finnvalve Registry: registro impianti di valvola aortica (TAVI o AVR) in ospedali Finlandesi;
- Progetto Global Burden of Disease in Italia;
- Progetti rafforzamento ONE HEALTH e malattie infettive MediLabSecure 1 e MediLabSecure 2;
- Pianificazione Progetto CISP-ISS Safe Communities for safe Children and Adolescents in Kakamega e Nakuru Kenya
- Pratiche di immunizzazione per i migranti in Italia, Europa e Paesi del Mediterraneo: progetto ProVacMed; Progetto CARE; Progetto VENICE III Progetto sulle differenze di copertura e tempistica delle vaccinazioni della prima infanzia tra bambini italiani e stranieri residenti in Italia;
- Studio clinico Pregart sulle malattie ad alto impatto globale in Paesi a medio e basso reddito (Etiopia, Uganda) per identificare il regime terapeutico ottimale contro la trasmissione orizzontale dell'HIV e ottimizzare le linee guida regionali e WHO;
- Piattaforma Italiana per lo studio della Terapia delle Epatiti virali (PITER). Ampliamento della coorte. Raccolta e analisi dati di follow-up e terapia dei pazienti precedentemente arruolati. Avvio della coorte PITER HBV/HDV Epatite E, un problema emergente in sicurezza alimentare: approccio One Health per la valutazione del rischio;
- Prevenzione della trasmissione materno-infantile dell'HIV in Malawi: analisi dell'aderenza materna ai programmi e salute infantile nel primo anno dal parto. Arruolate 250 donne e i loro bambini;
- Studio TB/HIV. Pubblicate le valutazioni farmaco-economiche sulla diagnosi di TB mediante test Xpert e LAM ed effettuate le analisi di sopravvivenza a 2 anni;
- Studi sul potenziale diagnostico di TM9SF4 per i tumori del tratto gastrointestinale;
- Studi sulla valutazione dei rischi, potenziale biologico degli herbal products utilizzati dai pazienti oncologici;
- Sviluppo di vettori virali basati su lentivirus non replicanti integrasi difettivi per la veicolazione di prodotti vaccinali contro HIV-1. Progetto europeo EAVI2020;
- Sviluppo di anticorpi umani in formato scFv per contrastare patologie virali, oncologiche e disfunzioni immunologiche;
- Progetto Horizon 2020 European HIV Vaccine Alliance. Messa a punto un metodo di quantificazione della viremia plasmatica residua di HIV patogenesi nell'ambito della stessa malattia cronica: diabete di tipo 2 secondario all'ipercortisolismo e isoforme dell'apolipoproteina E nel morbo di Alzheimer;
- Studi su tossine batteriche e cancro del colon-retto e sul potenziale terapeutico del CNF1 per Sindrome di Rett (Fondazione Lejeune e AFSR) e mitocondriopatie (AFM-Telethon);
- Sviluppo di una piattaforma vaccinale CTL basata sulla generazione di esosomi endogenamente ingegnerizzati. Suo uso per lo sviluppo di un vaccino anti-SARS-CoV-2;
- Vitamina D e immunità innata nell'organismo sano, nella Sclerosi Multipla e nell'infezione da HIV/Asse CCL2/CCR2 nell'infezione da HIV e sviluppo di approcci terapeutici basati sul blocco di quest'asse e del CCR5;
- Progetto per la Sorveglianza Nazionale sul Trattamento Antiretrovirale in Gravidanza (attivo dal 2001): oltre 500 nuovi casi inseriti nella sorveglianza Studio della biogenesi degli esosomi e caratterizzazione molecolare, interazione fra esosomi e cellule immunitarie e rilevanza nella risposta antitumorali.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

“Corso di base in Epidemiologia” e “La valutazione degli esiti nella pratica clinica corrente”: corsi residenziali annuali destinati al personale dell'SSN o di altri enti di promozione e tutela della salute; anni 2017- 2019 Conferenza PITER (2019): Evento formativo nato per celebrare i 5 anni di attività del progetto che ha coinvolto esperti nel campo dell'infezione da HCV e medici della Rete collaborativa PITER

Corso Modelling 29-30 Maggio (2018): Training outline: Hepatitis C Health Policy Tool and Economic Impact Module. Corso organizzato dal Coordinamento PITER in collaborazione con l'Università di Tor Vergata e il Centre for the Disease Analysis USA.

Attività di formazione all'interno del Progetto di ricerca operativa e training in Africa - Intervento per il miglioramento della retention in cure delle persone con infezione da HIV in Tigray, Ethiopia. Progetto finanziato dall'Agenzia Italiana per la Cooperazione allo Sviluppo.

Attività di formazione all'interno del Progetto CCM - L'Equità nei Piani di Prevenzione Regionali in Italia. Progetto finanziato dal Ministero della Salute. Attività di formazione ai membri della Task Force per la Riduzione delle Disuguaglianze di Salute istituita 18/10/2018.

Organizzazione della Conferenza scientifica internazionale sulla One Health (26-27 Novembre 2018) con i rappresentanti dei servizi di sanità pubblica e veterinaria dei 22 Paesi della Rete MediLabSecure, delle istituzioni europee coinvolte (IP-Parigi; INIA-Madrid, IRD-Montpellier) e di istituzioni internazionali (WHO, OIE, FAO) Capacity building in contesti sanitari fragili con esercizi One Health di "risk assessment" su arbovirus prioritarie nella Regione Mediterranea, in Africa e Mar Nero (2015-20).

Formazione sulla Salute dei Migranti: Progetto TRAIN4M&H "Provision of training for first-line health professional, social workers and law enforcement officers working at local level with migrants and refugees on migrants and refugee's health" (Service contract with EU DG SANCO).

Formazione in Salute Globale con borse di Dottorato di Ricerca e relativo tutoraggio. Tutoraggio per Tesi di Laurea Magistrale in Genetica e Biologia Molecolare, Università Sapienza, Roma. Formazione sulle linee guida sulla tutela della salute e l'assistenza socio-sanitaria alle popolazioni migranti. Collaborazione con siti divulgativi per la tematica Migranti e Salute (Epicentro, ISSalute, WHO electronic newsletter) Produzione di video educativi sull'approccio di One Health, per sinergizzare gli sforzi dei vari settori coinvolti.

Docenza presso 1) la Summer School Chemical and Genomic -based strategy in the discovery of novel drug targets, Università di Bologna. 30 Giugno 2017; 2) docenza al Master Universitario di II livello in "Migration and Development", Sapienza Università, 12 Maggio 2017, 3) Scuola Microbioma, Torino 27-28 Settembre 2019. 4) Lecture "OH e arbovirus" alla One Health EJP Summer School 2019 19-30 August - University of Surrey/Chatham House UK Collaborazione col WHO e divulgazione delle relative Traditional, Complementary and Integrative Medicine guide lines, attraverso il Gruppo di Studio Terapie Integrate e Sostanze naturali (TISNa-ISS) Alternanza Scuola Lavoro - Moduli: - "Radiazione Ultravioletta e Vitamina D: un percorso tra fisica e biologia", "Salute Globale: la salute è per tutti?", "Come aiutare il sistema immunitario a combattere l'HIV" Partecipazione alla Rete GrIS (Gruppo Regionale Immigrazione e Salute) Lazio Allestimento di stands per gli eventi AISM e ISS: insieme per la sclerosi multipla e Notte dei Ricercatori) Responsabilità scientifica e supervisione di borse di studio ISS Attività di revisione per progetti di ricerca internazionali, riviste internazionali peer reviewed e tesi di dottorato.

Centro nazionale Sostanze chimiche, prodotti cosmetici e protezione consumatore

Attività istituzionale

SORVEGLIANZA. È stata implementata la rete dei Centri Antiveneni (CAV) accreditati per valutare le esposizioni e intossicazioni da prodotti pericolosi e trasmettere le informazioni armonizzate al Ministero della Salute e alle Regioni/Province Autonome per il loro controllo. Nel 2019 sono stati attivati gli Accordi di collaborazione con 5 CAV per la raccolta dei dati e sottoscritto l'accordo con il Ministero della salute sulla detergenza ai fini della sorveglianza delle esposizioni. È stato garantito il servizio dell'Archivio Preparati Pericolosi (APP) alle imprese per la notifica delle miscele pericolose e l'adeguamento per la ricezione dei dossier nel nuovo formato che consentirà l'interazione con il nuovo portale europeo di ECHA (PCNP) operativo dal 2021.

REGOLAZIONE (PARERI). L'attività ha riguardato la valutazione sui rischi associati all'esposizione a prodotti pericolosi e all'uso di articoli e la classificazione di pericolo ed etichettatura sulla base delle indicazioni europee e delle restrizioni REACH. Le valutazioni sono state formulate su richiesta del Ministero della Salute, dell'Autorità giudiziaria e delle AC regionali e hanno riguardato sostanze e miscele pericolose in articoli e prodotti per l'infanzia, SVHC in articoli per l'infanzia e giocattoli; ftalati in sex toys; pareri su sostanze nei cosmetici e sulla conformità alla normativa; pareri sulla idoneità dei metodi; pareri sulla cessazione di qualifica di rifiuto (End of Waste); risposte ad interrogazioni parlamentari.

CONTROLLO. Il CNSC ha coordinato la Rete dei laboratori e il relativo GdL (Acc. SR n.181 e n.88) per la predisposizione dei Piani di Controllo 2017, 2018 e 2019 sui prodotti chimici. Le attività del Laboratorio nazionale di riferimento (LNR) sono state indirizzate, su indicazioni del Ministero e delle Regioni/PA, alla identificazione delle sostanze; selezione dei metodi di prova; criteri di campionamento e di controllo. Il LNR ha sviluppato e validato dieci metodi di prova che sono stati raccomandati alla Rete dei laboratori e ha eseguito n. 79 controlli per la ricerca di sostanze pericolose e verifica di conformità dei prodotti alle disposizioni europee.

VALUTAZIONE. (Sostanze e dossier di registrazione per l'AC e l'ECHA) Per quanto riguarda le Draft Decision dell'ECHA sono stati valutati n.59 progetti di decisione (36 Compliance Check e 23 Testing Proposal). In ambito Piano comunitario di valutazione delle sostanze (CoRAP), sono stati pubblicati i Conclusion Document di 5 sostanze (Decanolo, Clorometano, Idrochino, Alcohols, C7-9-iso-, C8-rich e Octabenzene, Ethyl methacrylate e Quaternary ammonium compounds, di-C16-18-alkyldimethylchloride) con le valutazioni finali. Il follow-up della valutazione del Clorometano e Diclorometano ha portato alla proposta di classificazione. Il CNSC ha collaborato all'attività di Manual Screening finalizzata alla selezione di potenziali sostanze pericolose da includere nel CoRAP (2020-2022).

BIOCIDI, PMC E FITOSANITARI. Nell'ambito del programma di revisione dei p.a. biocidi sono state presentate ad ECHA le sostanze di cui l'Italia è Evaluating Competent Authority (eCA): ADBAS (PT4), DDAC (PT3 e 4) e C12-16-ADBAC/BKC (PT3 e 4); il draft final Competent Authority Report del ADBAS (PT4), DDAC e C12-16-ADBAC/BKC combinati, poi discussi al Biocidal Products Committee (BPC). La sostanza attiva BARDAP-26 è stata discussa al ENV-WG per completare il dossier (PT8). Sono stati valutati, ai fini autorizzativi come prodotti biocidi, n.195 dossier. Nel settore dei PMC sono stati elaborati ai fini autorizzativi n.848 pareri ed è stata redatta la classificazione/etichettatura di n.587 prodotti fitosanitari. Nel 2019 è stato necessario riorganizzazione l'UO per garantire affidabilità ed efficienza delle valutazioni nel rispetto delle tempistiche previste dalle disposizioni

SOSTANZE-REACH-CLP-SALUTE/SICUREZZA SUL LAVORO

Il Centro ha partecipato a Comitati europei, internazionali (ECHA, CARACAL, OCSE) e nazionali (CtC). Commissioni consultive salute/sicurezza sul lavoro e aggiornamento elenchi malattie professionali.

Ricerca scientifica

Il CNSC ha svolto attività sperimentali, in collaborazione con ARPA Piemonte, APPA Bolzano e altri esperti di SM, per lo sviluppo e validazione di metodi per la ricerca di sostanze pericolose in inchiostri per tatuaggi e PMU per l'adozione di misure di gestione dei rischi. Il nuovo progetto del 2019 intende continuare a garantire attività di ricerca per l'applicabilità della misura restrittiva. Nel 2018 -19 ha collaborato con il Policlinico A. Gemelli di Roma per lo sviluppo di un metodo innovativo per la ricerca dei livelli plasmatici di sostanze e la valutazione del rischio di esposizione a tali sostanze. Nel 2019 sono stati sviluppati e validati metodi di prova in LCMS/MS per la ricerca di Filtri solari e Parabeni nei cosmetici. Il laboratorio ha aderito alla Rete europea dei laboratori sui prodotti cosmetici coordinata dall'EDQM. Nell'ambito delle attività previste da un ulteriore accordo di collaborazione tra ISS-CNSC e Ministero della Salute, è stato sviluppato e validato un metodo analitico per la determinazione in GC-MS di IPA in articoli di puericoltura con componenti in gomma e plastica. Il CNSC nell'ambito dell'Accordo tra ISS-CNSC e Ministero della Salute sulla valutazione dei rischi per la salute umana da sostanze negli inchiostri per tatuaggi e PMU e la valutazione dei metodi analitici disponibili, ha supportato l'ECHA per l'elaborazione di una proposta di restrizione.

Nanomateriali. È stata svolta un'attività a livello nazionale ed europeo, con proposte a GdL UE (COM, EU, ECHA) e mondiali (OECD, ONU) finalizzata all'implementazione delle normative e all'evoluzione delle conoscenze per affrontare l'analisi del rischio dei NM compresa la classificazione ed etichettatura armonizzate. Nell'ambito delle iniziative progettuali europee, il CNSC ha partecipato nel 2017 al Progetto della Regione Lazio. Nel 2019 nell'ambito di un accordo tra ISS e Ministero della Salute, ad un progetto con l'obiettivo di definire lo stato dell'arte e le procedure sperimentali più adeguate per determinare l'assorbimento di sostanze in nanoforma in seguito ad esposizione orale. A livello europeo, ha partecipato a progetti europei finanziati nell'ambito del programma Horizon 2020 per promuovere l'armonizzazione e la standardizzazione di dati specifici per i nanomateriali a sostegno delle linee guida armonizzate dell'OECD per caratterizzazione e testing sui nanomateriali.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

Le attività di comunicazione sono state avviate con la costituzione del GdL "Comunicazione", la partecipazione a iniziative ISS e l'ampliamento del sito web del CNSC. Il GdL ha implementato prodotti digitali per gli stakeholder e ha realizzato materiali informativi a scopo divulgativo. Il CNSC ha contribuito inoltre allo sviluppo del nuovo sito ISS e partecipato a numerose attività di informazione/formazione.

Banche dati - Sono stati aggiornati gli archivi, banche dati fattuali e sistemi informatici: 1) Inventario Nazionale Sostanze Chimiche; 2) Banca Dati Sostanze Chimiche; 3) Banca Dati Cancerogeni; 4) Banca Dati Sensibilizzanti; 5) Banca Dati Bonifiche; 6) Banca dati dei Modelli di Schede di Dati di Sicurezza e 7) Archivio Preparati Pericolosi e Portale europeo.

Nell'ambito del progetto CCM sui prodotti del tabacco è stato reso disponibile on-line il nuovo sito con informazioni sui prodotti del tabacco e sugli ingredienti dei liquidi di ricarica per le sigarette elettroniche (<https://www.ingredientiprodottdeltabacco.it>).

Archivio preparati pericolosi (APP) nazionale ed europeo - Il CNSC ha fornito assistenza tecnico-scientifica a imprese e Autorità regionali/centrali, rispondendo a n. 3010 quesiti a carattere tecnico-scientifico e ha garantito assistenza tecnico-scientifica al Ministero della Salute e agli ispettori regionali REACH/CLP in merito alle notifiche all'APP delle miscele pericolose. A livello europeo l'attività è stata finalizzata all'armonizzazione del funzionamento degli organismi designati (appointed body) degli Stati membri per la gestione degli Archivi nazionali e al collegamento con il nuovo Portale europeo ECHA (PCNP) per garantire l'informazione e la gestione delle emergenze sanitarie connesse all'esposizioni a miscele pericolose. Per quanto riguarda il Portale europeo (PCNP) ECHA delle miscele pericolose e la gestione del periodo di transizione (2021-2025) dal portale nazionale (APP) al PCNP, l'attività ha riguardato la definizione dei criteri per l'adeguamento dell'Archivio per facilitare l'interazione con il PCNP e la sicurezza informatica. L'impegno ha previsto la partecipazione ad eventi per informare imprese e Organi di vigilanza sui nuovi criteri di notifica delle miscele pericolose e meeting con ECHA.

Helpdesk nazionale CLP - L'Helpdesk Nazionale CLP ha garantito il servizio di assistenza a fabbricanti, importatori, distributori, utilizzatori a valle e ad ogni altro soggetto interessato, relativamente alle informazioni sulle responsabilità e gli obblighi del Regolamento CLP e ha risposto a centinaia di quesiti riguardanti classificazione, etichettatura, Schede di Dati di Sicurezza, APP e PCNP. Il rappresentante italiano dell'HelpNetSteering Group per l'Helpdesk CLP ha partecipato all'incontro annuale dei membri dell'HelpNet e agli eventi formativi ECHA

Assistenza alla rete di vigilanza PD-NEA - Supporto agli utenti per consentire alle autorità nazionali di vigilanza su territorio il costante accesso alla piattaforma PD-NEA europea (Portal Dashboard for National Enforcement Authorities). In ambito PD-NEA è stato fornito supporto continuo ad ECHA e agli Ispettori per garantire l'interazione tra i sistemi Nazionali ed Europei.

Centro nazionale Sperimentazione e benessere animale

Attività istituzionale

VALUTAZIONE. Il DL.vo 26/2014 (art. 31), attribuisce all'ISS il compito di effettuare le valutazioni tecnico-scientifiche (VTS) nella procedura di autorizzazione dei progetti che prevedono l'utilizzo di animali. L'attività è svolta dal Centro che, oltre a valutare, con il proprio personale, l'applicazione della normativa relativamente alla tutela del benessere degli animali e del principio delle 3R, svolge attività di coordinamento del gruppo di esperti ISS (oltre 120), coinvolti nell'attività di valutazione scientifica. Le richieste, su scala nazionale, provenienti da tutti i soggetti pubblici e privati, sono inoltrate dagli Organismi Preposti al Benessere Animale (OPBA), a cui afferiscono i responsabili dei progetti, tramite la Banca Dati Telematica della Sperimentazione del Ministero della Salute. La piattaforma consente ai ricercatori di monitorare lo stato della richiesta di autorizzazione, fino all'approvazione, e permette di dialogare con le istituzioni coinvolte, in primis con l'Ufficio VI del Ministero della Salute, che effettua la valutazione di congruità della documentazione, e con l'ISS per la Valutazione T-S. Il progetto, sulla base dell'argomento e delle parole chiave/obiettivo, tramite un database interno elaborato dal Centro, viene assegnato ad un esperto scientifico, e ad un esperto tecnico, che valuta gli aspetti di gestione, protezione e tutela degli animali in uso. Attualmente gli esperti scientifici coinvolti nell'attività valutativa sono 124 (di 6 Dipartimenti, 6 Centri e 2 Servizi) appartenenti a 13 Aree Tematiche. Nel corso del triennio 2017-2019 sono stati valutati 4571 progetti di cui 1806 nel 2017, 1573 nel 2018 e 1292 nel 2019. Nello scorso anno, dei 1292 progetti, 927 sono stati nuovi progetti e 365 richieste di integrazioni/variazioni. Per le specifiche competenze (veterinaria, didattica, transgenesi) gli esperti del Centro effettuano sia la valutazione scientifica che quella tecnica (443 nel 2017, 533 nel 2018 e nel 2019 573). Il 25/7/2019 è stato approvato il Decreto del Ministero della Salute n. 173 che determina le tariffe spettanti al Ministero della Salute (e all'ISS, per quanto di competenza) per l'esame delle domande di autorizzazione; se da un lato il decreto impone il rispetto della tempistica, può anche rappresentare un importante incentivo, ad ottimizzare ulteriormente un'attività che finora è stata espletata a costi zero, ma nel rispetto delle regole ed evitando un possibile default del sistema. Esperti del Centro operano anche presso il Gruppo di lavoro "Protezione degli animali utilizzati a fini scientifici" a supporto della Sezione IV del Consiglio Superiore di Sanità, per le valutazioni Tecnico – Scientifiche che prevedono l'utilizzo di primati non umani, cani, gatti ed esemplari di specie in via di estinzione.

REGOLAZIONE Per ottimizzare l'attività sperimentale all'interno dell'ISS l'azione prioritaria è stata finalizzata ad uniformare i criteri di gestione di tutte le strutture, e delle attività di sperimentazione condotte sugli animali. Tale azione, organizzata e gestita in concerto con l'Organismo preposto al Benessere degli Animali dell'ISS, ha previsto:

- Adeguamento delle strutture. Tutte le strutture di stabulazione sono provviste della obbligatoria Autorizzazione Ministeriale. Tuttavia, sia per problemi connessi all'usura delle infrastrutture sia alla necessità di un allineamento alla normativa, si è reso necessario intervenire in alcune aree con un piano finalizzato a migliorare la logistica degli impianti e dei flussi di lavoro.
- Attività Interna Utilizzo di un Sistema di Gestione per la Qualità (SGQ) funzionale per le attività di ricerca e per le attività istituzionali, attraverso l'elaborazione di Procedure Generali (PG) e Procedure Operative (PO) in grado di migliorare i flussi lavorativi e garantire la qualità delle attività
- Attività di supporto all'iter autorizzativo (art. 31 del DL.vo 26/2014) di 63 nuovi progetti di ricerca e 35 richieste di integrazioni a progetti già autorizzati.
- Attività conto terzi.

Ricerca scientifica

L'attività di ricerca principale svolta dal Centro è stata imperniata sulla corretta valutazione del benessere degli animali da laboratorio utilizzati nell'attività sperimentale. In tale ambito, nel 2018 Il Centro ha partecipato come capofila, in collaborazione con l'Università di Messina, al Bando "Ricerca Finalizzata"

del Ministero della Salute con uno specifico progetto intitolato “Experimental methods for comparative evaluation of Welfare in ‘effective protection orphans animals (EPOA)’ that are used for non-zootechnical purposes: animal experimentation, animals-assisted therapy (AAT) and dogs kept in kennels”. Pur non essendo stato finanziato, il progetto ha ricevuto apprezzamenti da parte dei referee, ed è risultato il primo nel settore del benessere animale (il settore non è stato poi finanziato). Il Centro, avvalendosi dei finanziamenti della Ricerca Corrente, sta comunque svolgendo le attività del progetto relative agli animali da laboratorio. In particolare, le attività di ricerca, attualmente in corso, sono focalizzate sullo studio e sull’individuazione di specifici indicatori di stress in grado di fornire una valutazione sempre più corretta del livello di sofferenza cui sono sottoposti gli animali durante le diverse fasi sperimentali. Tra questi indicatori sono inclusi sia l’aspetto clinico, sia diversi marcatori biologici quali ad esempio livelli sierologici di glucosio, corticosteroidi e prolattina. La valutazione degli indicatori avviene in diverse condizioni ambientali, ad esempio con o senza arricchimento, su diversi modelli murini di patologie oncologiche, neurodegenerative o infettive. I risultati dello studio non avranno unicamente un valore scientifico, ma potranno essere di aiuto anche per le attività istituzionali svolte dal Centro. Infatti con l’entrata in vigore del DL.vo 26/2014, la corretta valutazione delle potenziali sofferenze degli animali in sperimentazione ha assunto una sempre maggiore rilevanza. Nell’ambito della attività finalizzate alla tutela del benessere ed alla protezione degli animali, è stato svolto un programma di monitoraggio dello stato sanitario e di benessere psico-fisico su primati non umani stabulati presso il Centro; nello specifico, è stata effettuata una valutazione sistematica di parametri emato-biochimici, endocrini e comportamentali e di adeguamento degli spazi di stabulazione L’aspetto comportamentale è stato supportato dalla collaborazione con il Centre National de la Recherche Scientifique “Station de Primatologie”, Francia e l’Università KU Lovanio, Belgio, che ha promosso l’interscambio di professionalità con l’obiettivo di promuovere la formazione e l’aggiornamento degli operatori. Le suddette attività svolte su primati non umani “anziani”, vista la singolarità dello studio, e già presentate in vari eventi scientifici di settore, saranno oggetto di un manoscritto. In seguito ad una emergenza sanitaria è stato messo a punto ed effettuato un test per lo screening ex-vivo tramite Real time PCR su campioni ematici e biopsie d’organo di topo, per rilevare eventuale presenza di DNA di leptospire patogene. Inoltre, il personale afferente al Centro, svolge regolarmente attività di supporto alla ricerca svolta sia dai ricercatori dell’Istituto, sia nell’ambito di Convenzioni con Enti di Ricerca esterni. Nel triennio questa attività ha prodotto 33 pubblicazioni scientifiche indicizzate.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

In ambito formativo il Centro Nazionale Sperimentazione e Benessere Animale ha operato sui seguenti cinque fronti:

- 1) Organizzazione di corsi residenziali per personale esterno. In data 6 -7 aprile 2017 e 10-11 ottobre 2017 si sono svolte le due edizioni del corso “Gli OPBA e la Valutazione Tecnico Scientifica dei progetti sperimentali con animali: procedure, contenuti e professionalità (artt. 25 e 26 del D.L.gs. n.26/14). Questo corso, dedicato alle tre figure obbligatorie (Responsabile del Benessere, Veterinario Designato, Membro Scientifico), che compongono l’OPBA (Organismo Preposto al Benessere Animale) ha sottolineato l’importanza della valutazione di prima istanza dei progetti di ricerca, che deve essere effettuata dai membri dell’OPBA. In data 5-6 luglio 2017, 21-22 novembre 2017, 4-5 luglio 2018 e 13-14 novembre 2018 si sono svolte le quattro edizioni del corso “DL.vo 26/2014 sulla tutela degli animali utilizzati a fini scientifici: ruolo e competenze del responsabile del Progetto di Ricerca e Valutazione Tecnico-Scientifica dei progetti (artt. 23, comma 3 e 31 del DL.vo 26/2014)”. Questo corso si è proposto di aiutare i responsabili dei progetti di ricerca a prendere coscienza dei compiti e delle responsabilità di cui sono stati investiti dopo l’entrata in vigore del DL.vo 26/2014. Il 16-17 ottobre 2017 si è svolto il corso “Il principio delle 3R: applicazione e innovazione” che ha analizzato le conseguenze sulla sperimentazione animale dell’inserimento da parte legislatore del principio delle 3R (Reducion, Refinement, Replacement) nella nuova normativa. Tutti i corsi sopracitati sono stati ECM ed hanno previsto il pagamento di una quota di partecipazione di 200 euro per un totale di 175 partecipanti.
- 2) Partecipazioni a eventi esterni. I ricercatori ed i tecnologi del Centro sono stati invitati a eventi di formazione organizzati sia da Strutture Pubbliche, ASL, Istituti Zooprofilattici ed Università, sia da

Organizzazioni Private. Queste partecipazioni, che nel periodo di interesse sono state oltre 40, hanno preso in considerazione diversi argomenti, come la valutazione del dolore, il ruolo dell'OPBA, o l'utilizzazione degli animali geneticamente modificati, al fine di promuovere sul territorio un miglioramento della sperimentazione animale in tutti i suoi aspetti. Tutte le partecipazioni ad eventi esterni del personale del Centro sono state tariffate in accordo con il Tariffario ISS.

- 3) Formazione teorica e pratica al personale che lavora nelle strutture di stabulazione dell'ISS. Nello specifico sono stati organizzati: 1 Corso di 3 ore su "Attività del Centro e monitoraggio del Benessere Animale", per 28 operatori addetti al mantenimento degli animali e 5 Corsi di due ore su "Formazione su procedure lavorative in sicurezza", per 5 Operatori del Centro e per il personale afferente alla struttura di stabulazione dell'edificio 2, piano A, dove si utilizzano i roditori per le Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (prioni). È stato, inoltre, messo a punto un percorso formativo individuale per il personale che intende accedere alle strutture di stabulazione, seguendo le indicazioni del Working Group di Bruxelles nell'ambito della direttiva europea 63/2010. Dal 2017 al 2019 sono stati formati 38 componenti degli staff sperimentali dei progetti di ricerca
- 4) Organizzazione di corsi di formazione per i ricercatori ISS che valutano i progetti sperimentali che prevedono l'uso di animali, ai sensi dell'art. 31 DL.vo 26/2014. Sono stati organizzati due corsi per nuovi valutatori e due corsi di aggiornamento per valutatori senior nel biennio 2017-2018.
- 5) Partecipazione al progetto "Harmonisation & Recognition of LAS education and training in Member States" (HERMES), all'interno del contenitore Erasmus plus (finanziamento di euro 60.000) con l'obiettivo di armonizzare il mutuo riconoscimento dei percorsi di educazione e formazione nelle Scienze degli animali da laboratorio in ambito europeo.

Centro nazionale Tecnologie innovative in sanità pubblica

Attività istituzionale

Attività di coordinamento di Gruppi di Studio multidisciplinari per l'assicurazione di Qualità in Radioterapia e Protonterapia, Radiodiagnostica, Radiologia Interventistica e Medicina Nucleare, per la revisione delle normative in materia di Dispositivi Medici (quali Tatuaggi e Piercing, Camere Iperbariche), Cybersecurity, Software DM e Non (IA e Digital Therapy) con la partecipazione a Tavoli e GdL esterni per lo sviluppo di indicazioni tecniche e cliniche, (Tecnologie nelle Reti Oncologiche Regionali per AGENAS). Rappresentanza per l'ISS a Piattaforme Europee EURATOM (MELODI e EURAMED) e al Tavolo di Consultazione per Horizon 2020 sul tema Spazio. Attività di valutazione tecnico-scientifica di progetti di ricerca, ai sensi dell'art. 31, D. Lgs. n. 26/2014) per l'uso di animali nei protocolli sperimentali che prevedono l'impiego di radiazioni ionizzanti, radiofarmaci, dispositivi medici, biomateriali e nanomateriali.

Partecipazione a valutazioni relative a certificazione dispositivi medici che utilizzano radiazioni ionizzanti, con supporto all'ON nell'ambito del rinnovo attività certificazione CNAO. Gestione della sorgente di radiazioni ionizzanti di alta attività Gammacell 40 (Cs-137) e Servizio di irraggiamento per utenti interni ed esterni all'ISS. Partecipazione di esperti al Comitato Etico dell'ISS.

Accordi convenzionali con il Ministero della Salute per:

- Realizzazione di un osservatorio per l'adozione responsabile e regolata delle innovazioni tecnologiche, nell'attuale quadro di trasformazione digitale del servizio sanitario nazionale (Software as Medical Device e non, App, Mobile Health, IA, Digital Therapy etc);
- Supporto tecnico-scientifico alla ricerca clinica mediante valutazione di dispositivi medici (DM) oggetto di indagine clinica, secondo le Direttive Europee ed il nuovo Regolamento dei Dispositivi Medici;
- Studio sulla sicurezza delle pratiche relative ai tatuaggi come dispositivi medici, alla luce dei recenti sviluppi in ambito europeo nel settore del tatuaggio e trucco permanente;
- Studio sulle applicazioni del piercing come dispositivo medico" impiegato nei sistemi di controllo linguale per le tecnologie assistive;
- Sviluppo di un modello operativo per l'esecuzione di tatuaggi, come dispositivi medici, del complesso areola capezzolo nei centri multidisciplinari di senologia (Breast Unit) di una struttura sanitaria;

Pareri su dispositivo medico a favore del Ministero della Salute, del NAS e della Guardia di Finanza, Incarichi Istruttori (Relazioni tecniche con incarico come verificatore) per i TAR;

Prove meccaniche effettuate in base a normative europee per segnalazioni di prodotti potenzialmente pericolosi per la salute dei consumatori;

Caratterizzazione morfologica-ultrastrutturale e microanalitica mediante spettroscopia a raggi X di DM nanostrutturati;

Definizione del primo documento nazionale di assicurazione di qualità in Protonterapia;

Survey Europea sulla percezione del rischio da radiazioni ionizzanti tra Paesi Membri dell'UE nell'ambito dell'EJP Progetto CONCERT: Optimization PROCesses in RAdiotherapy: clinical and dosimetric audits Audit clinici e dosimetrici fra centri italiani di radioterapia (progetto Ministero Salute OPRORA);

Responsabilità Scientifica TISP della proposta al WHO-ITU di un HUB europeo per la Mobile Health. Accordi con centri e servizi dell'ISS per la gestione condivisa delle attrezzature di Microscopia Elettronica del dipartimento TESA e per il controllo di corpi estranei nei farmaci. Proposte di regolamentazione, validazione e standardizzazione di protocolli clinici operativi di dermopigmentazione con finalità medica all'interno delle Breast Unit, attraverso collaborazioni con Aziende sanitarie regionali;

Partecipazione di esperti del Centro TISP al Tavolo tecnico-regolatorio del Ministero della Salute per le "Prescrizioni in materia di sicurezza delle pratiche di tatuaggio e trucco permanente", che sostituisce le Circolari Ministeriali del 1998 n. 2.97156 e n. 2.8/633.

Ricerca scientifica

Progetti EU (EURATOM): Sviluppo di priorità di ricerca nelle agende strategiche delle Piattaforme EU (MELODI, EURADOS, Alliance, NERIS, EURAMED), progetti CONCERT e MEDIRAD (sviluppo di modelli di rischio e raccomandazioni per la radioprotezione in ambito medico); esperimenti ETHICS e RENOIR per l'ottimizzazione dell'uso delle radiazioni in medicina. Valutazione dell'efficacia biologica delle radiazioni (INFN) al target tumorale e degli effetti indesiderati al tessuto sano. Studio del rischio, dal fondo naturale fino a dosi di interesse radioterapico e radiodiagnostico. Individuazione di biomarcatori metabolici mediante spettri NMR di sistemi cellulari/tissutali e fluidi biologici con studio dell'invecchiamento cellulare indotto dalla sinergia di farmaci e radiazioni. Sviluppo di facility per studi radiobiologici a dosi basse e protratte e bassi ratei di dose. Sviluppo di dispositivi innovativi di imaging diagnostico, strumentazione nucleare per terapie radiometaboliche, imaging di attività di radiofarmaci beta emettitori, dispositivi per studi preclinici su piccoli animali (scintimammografo). Progetti nazionali per la caratterizzazione dosimetrica e radiobiologica di fasci di protoni per terapia oncologica (TOP-IMPLART, Regione Lazio) e tecniche di valutazione della dose al cristallino per i lavoratori esposti a radiazioni ionizzanti in campo medico (BRIC INAIL 2017-2019) Strumenti di Intelligenza Artificiale in medicina: studio della robustezza e della spiegabilità di soluzioni basate su IA con tecniche di Adversarial Examples; caratterizzazione automatica della qualità nelle immagini TAC in collaborazione con Università Firenze e Ospedale Careggi. Adesione alla Struttura di Missione Temporanea "Disuguaglianze di salute" e alla Struttura di Missione Temporanea "Nanotecnologie" con partecipazione delle competenze del centro TISP. Bioingegneria delle "Tecnologie per la Fragilità (fisica e mentale) e la Disabilità", in collaborazione con le ausilioteche italiane, le associazioni di pazienti e Centri in ISS. Studio della fruibilità delle tecnologie di Realtà Virtuale, Realtà Aumentata e Mista, con survey di accettabilità delle tecnologie in sanità (Ricerca Finalizzata 2016-2020 "High-end and Low-End Virtual Reality Systems for the Rehabilitation of Frailty in the Elderly"), per la riabilitazione dell'anziano fragile con l'Istituto Auxologico Italiano di Milano e l'Augusta University, College of Allied Health Sciences, USA). Messa a punto di un sistema per la somministrazione domiciliare di stimoli cognitivi tramite Augmented Reality. Messa a punto di un braccio robotico nello studio della riabilitazione visuomotoria dopo incidente al fine di favorire il ritorno al posto di lavoro (Bric INAIL 2016-2019, ROBOVIR). Studio sulla sicurezza dei tatuaggi a scopo medico (DM) e delle applicazioni del piercing (DM) nei sistemi di controllo linguale per le tecnologie assistive. Sviluppo di metodologie di valutazione delle tecnologie dei servizi regionali di Telemedicina nel Progetto di rete del Ministero della Salute "Telemechro". Valutazione del rischio di DM tramite tecniche innovative (impedenziometria cellulare) su Nanomateriali (biocompatibilità dei DM nanostrutturati), la presenza di biofilm batterico su protesi, caratterizzazione biomeccanica e microtomografica 3D delle prestazioni di nuovi biomateriali e di scaffold innovativi da stampa 3D. Analisi microtomografica 3D su scaffold in fibroina di seta (SF) e in acido polilattico, con strutture simili alla struttura del tessuto osseo umano.

RinnovareNano" (Filas, Regione Lazio). Presentazioni ai seminari e riunioni del progetto, riguardanti aspetti regolatori e sperimentali dei DM nanostrutturati.

Sono state condotte indagini ultrastrutturali e microanalitiche per acquisire dati utili all'implementazione di metodi di caratterizzazione e alla trasferibilità di metodi in vitro per la valutazione della sicurezza biologica di DM nanostrutturati o contenenti nanomateriali.

Progetto BRIC INAIL "Interazione tra nanoparticelle d'oro e cellule respiratorie: indagini ultrastrutturali e virologiche sui processi d'internalizzazione e sulla modulazione della suscettibilità a infezioni respiratorie virali in relazione alle caratteristiche fisico/chimiche delle nanoparticelle"

Studi dell'attività antimicrobica di sostanze di origine naturale (lattoferrina, olii essenziali da soli o in nanoemulsioni per contrastare la farmacoresistenza. Partecipazione al progetto "RinnovareNano" (Filas, Regione Lazio) per gli aspetti regolatori e sperimentali dei DM nanostrutturati con indagini ultrastrutturali e microanalitiche per l'implementazione di nuovi metodi di caratterizzazione per la sicurezza biologica, metodiche ultrastrutturali e virologiche, per lo studio dei processi d'internalizzazione e dell'influenza di nanoparticelle sulla suscettibilità all'infezione virale (adenovirus di tipo 2). Studi dell'attività antimicrobica di sostanze di origine naturale (oli essenziali da soli o in nanoemulsioni per il contrasto della farmacoresistenza, lattoferrina ad attività anti-influenzale, probiotici nelle infezioni.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

- Partecipazione degli esperti del Centro alla Conferenza Nazionale di Consenso Cicerone: “La riabilitazione assistita da Robot e Dispositivi Elettromeccanici per le persone con disabilità di ordine Neurologica”, nei gruppi di lavoro e nel comitato tecnico scientifico in collaborazione con la SIMFER e la SIRN (2019);
- Organizzazione e svolgimento dei convegni:
 - 4°, 5° e 6° Forum On Regenerative Methods FORM 2017, 2018, 2019, ISS, Roma
 - 4°, 5° e 6° Corso di Biomateriali (BIOMAT2017, BIOMAT2018 e BIOMAT2019)
 - Tecnologie innovative in odontoiatria, chirurgia maxillo-facciale e ortopedia, ISS, Roma
 - Tecniche di valutazione della dose al cristallino per i lavoratori esposti alle radiazioni ionizzanti in campo medico, modellizzazione dei relativi effetti biologici e strategie di riduzione del rischio radioindotto: i risultati di un progetto multipartner, (ISS, Roma, 2019)
 - Analysis and Perspectives of Medical Devices using Hyperbaric Atmosphere for Therapy and Prevention”. ISS, Roma 2019
 - 1° e 2° Convegno – Tecnologie Innovative a sostegno della fragilità e disabilità, ISS, Roma 2018 e 2019
 - L’impatto privacy sulle nuove tecnologie in ambito sanitario”. ISS, Roma, 2019
- Public Engagement: - Partecipazione a incontri/giornate/eventi formativi/informativi aperti al pubblico o a specialisti;
- Partecipazione ai progetti di Alternanza Scuola Lavoro in ISS, con attività pratiche negli ambiti del centro TISP 2017- 2018-2019;
- Partecipazione alla “Notte Europea dei ricercatori - 2017, 2018;
- Effettuazione di visite ai laboratori di biomeccanica, malattie infettive, radiobiologia, nanotecnologie, elettronica e idraulica per DM del Centro TISP, con esempi di misure con apparecchiature dedicate realizzate appositamente presso il Centro;
- Partecipazione al Party scientifico “L’ISS e la malattia di Alzheimer: prevenzione oltre la diagnosi”, con “Realtà virtuale e realtà aumentata per limitare il declino cognitivo e motorio dell’anziano fragile” È stato fornito un contributo alle attività connesse con il Portale ISSalute con la rielaborazione e l’aggiornamento delle pagine relative a Tatuaggi, a Piercing, Protesi d’anca, Protesi, Stent, Radiologia. Survey internazionali (OPERRA, CONCERT) sulla percezione del rischio da radiazioni. Apertura sul portale di EpiCentro di una nuova sezione dedicata ai Tatuaggi;
- Brevetti attivi: - Italian Patent Brevetto Italiano registrato N. 0001408732 (03/07/2014) dal titolo “Peptidi della lattoferrina per l’uso come inibitori ad ampio spettro della infezione da virus dell’influenza”; - European Patent Brevetto europeo registrato N. EP2780356 (2017-06-07) dal titolo: “Lactoferrin derived peptides for use as broad-spectrum inhibitors of influenza virus infection”;
- Organizzazione e svolgimento di Convegni Nazionali in medicina rigenerativa” periodicità annuale; - “Analysis and Perspectives of Medical Devices using Hyperbaric Atmosphere for Therapy and Prevention”. Roma 25 novembre, 2019. Organizzato dal Centro Nazionale Tecnologie in Sanità Pubblica, Società Italiana di Medicina Subacquea, ed Iperbarica SIMSI; Consiglio nazionale delle Ricerche (CNR) con il patrocinio dell’INAIL; - “IA e i Big Data”, periodicità annuale; - “Tecnologie per la fragilità e la disabilità” appuntamento annuale a favore dell’uso appropriato di tecnologie per la cronicità, periodicità annuale; Tecnologie per la fragilità e la disabilità” organizzato da Istituto Superiore di Sanità, Roma 21-22 maggio 2018; - Tecnologie Innovative a sostegno della fragilità e disabilità” Roma 6 e 7 giugno 2019; - “L’impatto privacy sulle nuove tecnologie in ambito sanitario”. Organizzato In collaborazione con l’ufficio del garante della Privacy; - “Tecniche di valutazione della dose al cristallino per i lavoratori esposti alle radiazioni ionizzanti in campo medico, modellizzazione dei relativi effetti biologici e strategie di riduzione del rischio radioindotto”; - “La figura del caregiver: tecnologie e ausili per migliorare la qualità della vita” in collaborazione con ASSD; Organizzazione e svolgimento di Corsi di Biomateriali (BIOMAT) – “Biomateriali e Metodiche di Rigenerazione Tissutale in Odontoiatria, Chirurgia Maxillo-Facciale e Ortopedia”;
- Lezioni di radiobiologia presso la Scuola di Specializzazione di Fisica Medica della Sapienza;

- Tutoraggio di Tesi di laurea specialistica, dottorato e specializzazione in Ingegneria Industriale, elettronica, meccanica, aerospaziale in tema di medicina rigenerativa, valutazione Dispositivi Medici, Radiobiologia e sperimentazione di Digital Twin (gemello digitale) per il controllo delle condizioni termogrometriche e di condizionamento delle sale operatorie, IA, System Biology;
- Attività di disseminazione scientifica mediante Comunicazioni a congresso (98), Pubblicazioni su rivista scientifica (120) internazionali e nazionali oltre ad atti di convegno, e Docenze (33).

Centro nazionale Telemedicina e nuove tecnologie assistenziali

Attività istituzionale

VALUTAZIONE. Programmi di sviluppo di reti cliniche integrate e strutturate sul territorio nazionale proposti a Regioni Sardegna, Calabria, ASST Ovest-Milanese, AUSL Toscana NO; proposti e tutt'ora in corso di implementazione a ASL Valle d'Aosta, AUSL Toscana SE, Federfarma. Progettazione e realizzazione di sistemi di Telemedicina con conduzione di attività di consulenza tecnico-scientifica: uno in corso (TASSISTO per AUSL Toscana SE); 3 in implementazione: Telemedicina per le aree isolate della Val D'Aosta, Telediagnostica nei penitenziari (DAP). Supporto alle Istituzioni nella diffusione di sistemi digitali, di servizi in Telemedicina e delle nuove tecnologie assistenziali: 2 Gruppi di Studio Nazionali su "Telemedicina nei penitenziari" con AO S. Giovanni-RM, AUSL Toscana-NO, Università LUMSA, ANORC-Professioni, ASL-RM4, AME e su "Metodologia di sperimentazione clinica delle terapie digitali" con Maastricht University, Fondazione Smith-Kline, Univ.Bologna, Osp. Pediatrico B.Gesù RM, Meteda; 2 Gruppi di Studio Nazionali in corso di costituzione (Telecardiologia, Telenefrologia). Supporto alle Istituzioni per la definizione di linee guida, l'armonizzazione di norme, procedure e tariffazioni, la definizione di criteri di autorizzazione e accreditamento, per la tutela dei dati sanitari e la cyber-security, con revisione dei template ISS destinati alla formalizzazione delle collaborazioni con altri Enti e analisi delle possibilità di adattamento al settore specifico nel quale è predominante la necessità di promuovere partnership pubblico-private, sia per sostenere la possibilità di ricorrere a nuove forme di finanziamento dei sistemi di Telemedicina, sia per promuovere e facilitare la condivisione tra Enti dell'SSN di buone pratiche e soluzioni di sanità digitale che risultino efficaci e sicure. Per tali finalità sono state svolte le seguenti attività, alcune ancora in corso: - 3 Gruppi di Studio Nazionali attivi - su "Cybersecurity" con TISP, Polizia Postale, Università di Pisa, Univ.RM1, ISACA-IT, CLUSIT, AISIS, CINI, AIIC, Digital SIT, Politecnico Milano; su "Valutazione economica dei servizi di telemedicina" con Università Bocconi, Università Polit. Marche, Università RM1, Università RM2, Politecnico MI, Università Bicocca, Università Cagliari, Assessorato Salute Sicilia, AGENAS, Federsanità-ANCI, DG Napoli Nord, Policlinico S. Camillo RM; su "Analisi Giuridica norme sulla Telemedicina" con Ordine Avvocati Torino, Piacenza, Como, Foggia, Napoli, Università di Torino, Università Insubria, Università Federico II-Napoli, Università Catania, Tribunali di Torino, Lecco, Distretto Notarile Napoli, Ass. Auxilia Iuris. - pubblicazione di "Linee di indirizzo nazionali per la Teleneurofisiologia clinica" in collaborazione con SINC; di "Riconoscimento delle normative nazionali in ambito Telemedicina"; - svolgimento di indagine sulle attività italiane in Telemedicina 2014-2017, in corso di pubblicazione; - svolgimento di studio per la revisione scientifica delle Linee di indirizzo nazionali sulla Telemedicina (allegate Accordo Stato-Regioni e PA del 2014); - realizzazione di "Documento di Indirizzo Operativo per la valutazione economica dei servizi di Telemedicina". 4 audizioni: Commissione parlamentare per la semplificazione; Cabina Regia NSIS; 12 pareri tecnico-scientifici

Ricerca scientifica

Studio delle metodologie di progettazione, di validazione e di sicurezza sanitaria, relative ai sistemi di Telemedicina e Robotica: Progetto TELEMACHRON (finanziato da Min.Salute, collaborazione con TISP, Regioni FVG, Lombardia, Toscana, PA Trento); Progetto ADI-eH (telemedicina per servizi ADI, finanziato da Ministero della Salute, collaborazione con Regioni FVG, Sardegna, Abruzzo, Puglia);

Promozione e coordinamento di studi, sperimentazioni e ricerche, a livello nazionale e internazionale, in Telemedicina, eHealth, nuove tecnologie assistenziali: - Trial clinico nazionale Telediabetologia con AMD, in corso di svolgimento; - Ricerca clinica sull'uso della Telemedicina per la prevenzione dell'obesità pediatrica, in implementazione; - Ricerca su sistemi di Telemedicina basati su dispositivi indossabili con Centro Nazionale sostanze chimiche, Associazione Tessile e salute, CNR Biella e Torino, ASL Biella;

Collaborazione con Istituzioni, Società scientifiche, Associazioni professionali per la definizione e l'aggiornamento di Linee Guida per la Telemedicina nelle differenti specialità medico-chirurgiche: Ministero Salute, Ministero Giustizia, Ministero Innovazione Digitale, Presidenza Consiglio Ministri,

Regioni e PA (VDA, Lombardia, FVG, Trento, ER, Toscana, Marche, Puglia, Calabria, Sicilia, Sardegna), Federsanità ANCI, CONSIP, FNOMCEO, FNO-TSRM-PSTRP-TSRM; -ACOI, AIECA, AIIC, AISIS, AMD, AME, Associazione Tessile e Salute, Auxilia Iuris, Consulta Società Cardiologiche, ESOF 2020, FADOI, Federfarma, FISM, I-COM, ISPE Sanità, Italia Longeva, Ordine Cavalieri di S. Camillo, SID, SIE, SINC, SINefrol., SINeurol., SIP. 6 articoli scientifici pubblicati.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

Divulgazione di informazioni ai professionisti sanitari e ai Cittadini sui servizi attivi in Italia e sui criteri di scelta e di valutazione dei rischi attraverso: 70 interventi congressuali, 2 audizioni parlamentari, 2 trasmissioni tv, 18 pubblicazioni divulgative in merito.

Formazione rivolta ai sanitari per la gestione e il corretto utilizzo delle tecnologie digitali nelle organizzazioni sanitarie: oltre alle pubblicazioni con un corso ECM “La Medicina del Futuro: Robotica e Medicina Digitale nell’era globale” 15/12/2017, in collaborazione con ASL-RM2, Univ.RM2.

Centro di riferimento Medicina di genere

Attività istituzionale

Un approccio che tenga conto delle differenze di sesso e genere nella ricerca, prevenzione, diagnosi e cura, rappresenta un'importante innovazione verso appropriatezza e equità nel diritto alla salute. In ottemperanza alla Legge 3/2018, il Centro di riferimento per la Medicina di Genere con il Ministero della Salute ha predisposto il Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere. Tale Piano indica gli obiettivi strategici, gli attori coinvolti e le azioni previste per una reale applicazione di un approccio di genere in sanità nelle quattro aree d'intervento previste dalla legge, i) Percorsi clinici di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione, ii) Ricerca e innovazione, iii) Formazione, e iv) Comunicazione. Il Piano è stato approvato a giugno 2019 dalla Conferenza Stato Regioni e ogni regione ha nominato un proprio referente per mettere in pratica le attività indicate su tutto il territorio nazionale. Sulla base delle richieste presentate dalle istituzioni in ambito sanitario, il Centro sulla base delle competenze presenti, svolge una serie di compiti quali il rilascio di pareri sull'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I ai sensi ai sensi del DPR 439/2001, della Legge 189/2012 e DM 27.4.2015, sulla valutazione tecnico-scientifica di progetti che prevedono l'utilizzo di modelli animali ai sensi dell'art. 31, comma 3 del DL.vo 26/2014, e risponde ad interrogazioni parlamentari.

Progetti e convenzioni istituzionali:

- Attivazione di un protocollo di intesa tra il Centro di Medicina di Genere e una Rete di istituzioni scolastiche per svolgere attività formative e progettuali legate allo sviluppo delle competenze degli studenti in ambito scientifico e digitale; sperimentazione di strumenti didattici innovativi finalizzati alla promozione di stili di vita più sani. Adeguamento della piattaforma MaestraNatura web in forma digitalizzata al fine di permettere l'utilizzo in piena autonomia da parte di studenti ed insegnanti;
- Definizione di protocolli innovativi per un approccio multidisciplinare in ambito scolastico sui disturbi dell'alimentazione (DA) e la prevenzione degli sprechi alimentari nella scuola primaria e secondaria di primo livello;
- Attività di collaborazione con le strutture presenti sul territorio (ASL, Tavoli interreligiosi) per interventi di comunicazione, divulgazione e formazione degli operatori sanitari, atti a facilitare l'accesso ai servizi dell'SSN delle diverse etnie e religioni delle popolazioni;
- Istituzione di una rete dei servizi sanitari per i migranti ed operatori di strutture di accoglienza;
- Accordo di collaborazione con la Società Italiana di Reumatologia - Formazione e informazione sulle differenze di genere in reumatologia;
- Convenzioni con Ministero del Lavoro, Università di Pisa e Università di Ferrara sullo sviluppo della medicina di genere soprattutto nell'ambito della medicina del lavoro e attività di formazione.

Ricerca scientifica

La ricerca scientifica di base e transazionale ha rappresentato una quota significativa dell'attività del Centro in entrambi i reparti che lo compongono. Sia la fisiopatologia genere-specifica che le tematiche della prevenzione e della salvaguardia della salute rappresentano un aspetto centrale della Medicina di genere da inserire in una nuova visione della medicina che utilizza terapie sempre più personalizzate e stili di vita diversificati per sesso e genere.

Funzione primaria del Reparto di Fisiopatologia genere-specifica è lo studio dei fattori responsabili delle differenze legate al sesso e/o al genere, con particolare attenzione allo studio i) del sistema cardiovascolare, ii) delle malattie oncologiche, iii) del sistema immunitario, con particolare riferimento alle malattie infettive e alle patologie autoimmuni, iv) di marcatori diagnostici e prognostici sesso-specifici.

Il reparto Stili di vita, Nutrizione e Patologie è indirizzato allo studio i) del ruolo della dieta e di specifici nutrienti nello sviluppo/prevenzione di malattie cronico-degenerative, incluso il cancro, e i loro effetti sulla composizione e funzionalità del tessuto adiposo, identificando i meccanismi molecolari di azione coinvolti e le interazioni geni-nutrienti; ii) della fisiopatologia del tessuto adiposo in relazione allo sviluppo delle suddette patologie.

Principali progetti di ricerca:

- Integrated approach to evaluate children agricultural pesticide exposure and health outcome-Ministero della Salute;
- Role of lipid rafts in the immune response to fungal infections-Ministero della Salute;
- Identification of biological and imaging events that predict the progression of Takayasu arteritis vascular lesions-Ministero;
- Studio in vitro sui potenziali effetti tossicologici dei principi attivi e loro miscele utilizzati contro la peronospora e l'oidio nel disciplinare trentino e nel disciplinare tradizionale: strumenti per formazione ed informazione della popolazione nell'ottica delle differenze legate al sesso-Consortio Vini Trentino;
- Studio dei meccanismi di progressione tumorale e della individuazione di nuovi target terapeutici molecolari (molecularly targeted therapy)-Arcobaleno Onlus;
- Dissecting the role of anti-estrogen receptor alpha autoantibodies in breast cancer-AIRC;
- Targeting autophagy to counteract toxicity associated with cancer chemotherapy-AIRC;
- Differenze tra i sessi nella risposta alle vaccinazioni: studio pilota sul personale delle strutture sanitarie afferenti ad aree geografiche rappresentative del territorio nazionale-INAIL Bando BRIC 2016;
- Antimetastatic functions of SCD5 desaturase and its byproduct oleic acid in melanoma: biology and therapy-AIRC;
- Sistemi di interventi per la medicina di genere-specifica nelle società multiculturali e pluri-religiose-Convenzione Tavolo Interreligioso Roma;
- Ottimizzazione, validazione e industrializzazione di un sistema integrato per la diagnosi precoce e il monitoraggio dell'efficacia terapeutica nel carcinoma mammario mediante l'identificazione di AABS nel siero tramite microarray di autoantigeni-Regione Lazio;
- Rete dei servizi sanitari per i migranti ed operatori di strutture di accoglienza-Ministero dell'Interno;
- INTIMIC Knowledge Platform on Food, Diet, Intestinal Microbiomics and Human Health-MINSAL/ISS JPI HDHL;
- Analisi delle differenze di genere nei rischi trombotici legati all'impiego di cateteri intravascolari-Ministero della Salute;
- Collaudo di protocolli innovativi per la prevenzione dei disturbi dell'alimentazione e per la lotta agli sprechi alimentari nelle scuole-Ministero della Salute;
- Benessere e salute delle persone transgender per la piena inclusione sociale- Ufficio Nazionale Antidiscriminazioni Razziali (UNAR)-Presidenza del Consiglio dei Ministri;
- Social and economic burden of migraine in Italy-Novartis Farma SpA;
- "Relazioni tra il microbiota e lo stile di vita nella prevenzione del tumore del colon-retto in una prospettiva di genere-IARC.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

Per diffondere correttamente il tema della medicina di genere, il Centro di riferimento per la Medicina di genere svolge attività di comunicazione, informazione e formazione:

- Pubblicazione trimestrale della Newsletter a diffusione nazionale sulla Medicina di Genere coordinata dal Centro MEGE;
- Progetto ISSalute, un portale Web che utilizzando un linguaggio rigoroso, chiaro e comprensibile a tutti, vuole diffondere conoscenze ed evidenze scientifiche che consentano al cittadino di compiere scelte consapevoli ed adeguate per la tutela della propria salute;
- Realizzazione di un portale informativo sanitario dedicato alla popolazione transgender, in particolare a quelle persone transgender che intraprendano un percorso di transizione, al fine di garantire la diffusione di un'informazione corretta in ambito sanitario sul territorio nazionale e contribuire così ad una efficace presa in carico dal punto di vista sanitario di questa fascia di popolazione e consentirne una effettiva inclusione sociale;
- Organizzazione di Workshop in materia di esposizione a plastificanti interferenti endocrini con il coinvolgimento di vari stakeholders inclusi decisori ONG e popolazione generale;

- Organizzazione del Workshop “Azioni in ambito familiare e scolastico volte a contrastare i disturbi dell'alimentazione: il contributo del programma MaestraNatura”, destinato ai docenti di scuola primaria e secondaria di primo grado e al personale del Servizio Sanitario nazionale;
- Attività di formazione sulle problematiche genere- e sesso-specifiche indirizzate a studenti universitari e/o operatori sanitari (corsi ADE, corsi universitari e corsi FAD);
- Produzione Libro Bianco “Emicrania: una malattia di genere. Impatto socio-economico in Italia.” Distribuito online tramite il sito ISS e durante l'evento “Emicrania: una malattia di genere” tenutosi in ISS il 31 ottobre 2018;
- Collaborazione con Onda, Osservatorio nazionale sulla salute della donna e di genere per la preparazione di un libro intitolato “Dalla medicina di genere alla medicina di precisione. Percorsi evolutivi e sinergie di competenze” ottobre 2019;
- Realizzazione di un Consensus Paper intitolato Il trattamento delle malattie reumatiche croniche in età fertile: i bisogni delle pazienti e le criticità del sistema di assistenza. AboutPharma, ottobre 2018;
- Corsi di informazione e formazione ai sensi DL.vo 81/2008 rivolti al personale di ruolo e non, amministrativo e tecnico livelli IX-IV, livelli III-I.
- Corsi di informazione e formazione ai sensi DL.vo 81/2008 rivolti agli studenti del percorso scuola lavoro;
- Percorsi formativi volti a rendere applicativi i concetti della medicina di precisione e di genere in ambito sanitario;
- Programma innovativo di e-learning MaestraNatura per la promozione del pensiero scientifico, dell'educazione alimentare e della sicurezza e igiene degli alimenti rivolto agli studenti di scuola primaria e secondaria di primo grado, ai loro insegnanti e alle loro famiglie sul territorio nazionale;
- Accordo di collaborazione scientifica tra ISS e la rete delle scuole per l'educazione scientifica;
- Attività di formazione per gli insegnanti della scuola secondaria di primo grado sui protocolli innovativi per un approccio multidisciplinare in ambito scolastico sui disturbi dell'alimentazione e la prevenzione degli sprechi alimentari;
- Partecipazione al progetto Alternanza Scuola Lavoro (legge 107/2015) attraverso diversi percorsi formativi;
- Attività di divulgazione scientifica sulle differenze di genere sia nella prevenzione che nella diagnostica e terapia tramite opuscoli didattici e produzioni video diffusi sia in modo tradizionale che attraverso i social media (Twitter, Facebook, ecc.);
- Partecipazione alla Giornata Nazionale per la Salute della Donna (2017, 2018, 2019);
- Partecipazione alla Notte Europea dei Ricercatori, appuntamento annuale di comunicazione scientifica al pubblico.

Centro di riferimento Scienze comportamentali e salute mentale

Attività istituzionale

In tema di attività istituzionale, durante il triennio 2017-2019, il Centro di riferimento scienze comportamentali e salute mentale ha svolto le seguenti attività:

- Valutazioni tecnico-scientifiche di progetti che prevedono l'utilizzo di modelli animali e la partecipazione, a livello ISS e nazionale, dei lavori dell'Organismo Preposto al Benessere Animale. Valutate le richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale, ai sensi dell'art. 31, comma 3 del DL.vo 26/2014;
- Interrogazioni parlamentari e pareri su disegni di legge sui temi della salute mentale.
- Partecipazione a Commissioni, Gruppi, Tavoli di lavoro;
- Tavolo sulla "Salute mentale" del Ministero della Salute;
- Tavolo di Lavoro sulla Riabilitazione Equestre istituito presso il Ministero della Salute, Direzione Generale Sanità Animale e del Farmaco Veterinario;
- Commissione tecnica per la valutazione degli Enti di formazione e Provider ECM da abilitare all'erogazione di corsi in materia di IAA nella Regione Lazio;
- Commissione esaminatrice con Ministero della Salute, il Centro di Referenza Nazionale per gli IAA dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie e i Rappresentanti delle Regioni e delle Province Autonome di - Trento e Bolzano per l'abilitazione degli operatori a realizzare IAA;
- Tavolo di lavoro multidisciplinare sui Disturbi del Comportamento Alimentare, su invito del Ministro della Salute.
- Tavolo tecnico presso l'ASL Latina per la definizione del Percorso Terapeutico Assistenziale dell'azienda per i Disturbi dello Spettro Autistico, su invito dell'ASL di Latina;
- Commissione Medica per l'accertamento dell'idoneità psicofisica del personale addetto all'esercizio tecnico degli impianti nucleari;
- Gruppo esperti scientifici dell'ISS per il settore Ambiente e Salute dell'OCSE;
- Consiglio di Amministrazione della Fondazione EBRI (European Brain Research Institute), in rappresentanza dell'ISS.

REGISTRI:

- Registro Nazionale Gemelli (RNG). La popolazione gemellare afferente al RNG (29000 iscritti) può fungere per dimensioni, distribuzione territoriale, di età e di genere, da osservatorio per la valutazione dei bisogni di salute della popolazione italiana, come già dimostrato in altri contesti internazionali.
- Gestione (stoccaggio, spedizioni, entrate, uscite, aggiornamento del database) del materiale biologico (RNG, Piccolipiù) conservato nella Banca Biologica ISS e di quello conservato presso terzi (Biorep, Milano). Supervisione sulla attribuzione della zigosità mediante test del DNA dei gemelli iscritti al RNG.
- Registro Artroprotesi (RIAP) Membro del Comitato Scientifico esperto per il flusso dei dati in base alla normativa privacy.
- Registro degli impianti protesici mammari, Esperto ISS presso il Gruppo di Lavoro Ministero della Salute per la fase "Pilota" del Registro.

ALTRO:

- Coordinamento e potenziamento di una rete nazionale di Servizi Psichiatrici di Diagnosi e Cura (SPDC) per la diffusione di un intervento cognitivo comportamentale di gruppo nei Dipartimenti di Salute Mentale e per lo scambio di buone pratiche per migliorare la qualità dell'assistenza e la soddisfazione dei pazienti psichiatrici assistiti in regime di ricovero;
- Membri Organismo preposto al benessere degli animali (OPBA). Attività di formazione (a livello nazionale) destinata a OpBA (Organismi preposti per il Benessere Animale) e ricercatori del settore biomedico, sui criteri per la valutazione scientifica dei progetti che prevedono l'utilizzo di modelli animali (Vertebrati o Cefalopodi) (D. Lgs 26/2014);
- Revisione per manoscritti sottoposti agli Annali dell'Istituto Superiore di Sanità.

Ricerca scientifica

Identificati indicatori comportamentali e neurobiologici di esposizione a inquinanti ambientali su: roditori esposti a sostanze neurotossiche e/o (EU JPI SELENIUS; H2020 ITN NEUROSOME); specie ittiche di interesse alimentare (SIN Bagnoli-Coroglio, Abbaco). Completamento di studi su disturbi compulsivi a eziologia autoimmune o della condotta in età pediatrica, proseguiti gli studi preclinici per l'identificazione di approcci farmacologici per ADHD (EU FP7 EMTICS e MATRICS), sindrome di Rett e CDKL5 (MinSal RFGR2018). Raccolta dati sulla modulazione dell'infiammazione nella neuroplasticità e nell'efficacia di antidepressivi serotoninergici (ERANET MicroSynDep e MinSal RF 2018). Identificazione dei processi cerebrali associati alla depressione adolescenziale per interventi terapeutici innovativi (ERANET ADORe). Identificati fattori di rischio (stress psicologico e ossidativo) o di protezione (nutraceutici) per l'invecchiamento in buona salute (EU H2020 Ageing with Elegans). Documentato il ruolo di stress psicologico e metabolico (e.g. obesità) nella patologia mentale (ERANET EMBED; JPI GUTMOM). Proseguiti gli studi su microbioma materno, infiammazione materna, neuroinfiammazione e tratti autistici nella progenie (AUTISM SPEAKS 2019) e su modello animale di allattamento artificiale (MinSal RF2019).

Studi su effetti psicofisiologici degli ambienti estremi: biomarcatori di suscettibilità e resilienza, sviluppo di test diagnostici on site, e sistemi di supporto biorigenerativi (ASI, ESA).

Completato follow up di gemelli MZ discordanti per BMI, raccolta di questionari su ansia/depressione e materiale biologico (MinSal RF2013). Conclusi studi sull'associazione tra auto-regolazione emotiva e qualità del sonno, personalità e rischio aterosclerotico, ereditabilità dell'empatia. Prosegue lo studio sul ruolo di genetica, ambiente e stress cronico nei processi aterosclerotici (MinSal RF2018, AtheroTwin). Completato studio gemellare su ipotiroidismo congenito. Analisi genomica della coorte gemellare infantile MUBICOS e completamento follow-up a 3 anni, studio multicentrico su tecniche di PMA e outcome cardiovascolare in età precoce. Indagine nazionale e studio di ereditarietà su dolore cronico e correlati psico-sociali (ISTAT, Fondazione Italiana per la lotta al dolore). In completamento indagine (popolazione gemellare e generale) su donazione e biobanking di tessuto cerebrale post mortem per finalità di ricerca (Cariplo, RADAR). Valutazione economica costo-beneficio dell'uso di app per misurare esposizioni a radiazione e stato di salute psico-fisica (EU SHAMISEN).

Completate analisi su esposoma e outcome neuropsicologico in 4 coorti di nascita europee e in coorti italiane (HEALS). Concluso studio su associazione fra stress materno e infezioni nella coorte di nascita Piccolipiù. Analisi DNA di 500 bambini per profilo di metilazione genome-wide e lunghezza telomeri. Concluso studio multicentrico su fumo in gravidanza e obesità. Sviluppato un sito web su inquinanti ambientali e salute nei bambini (CCM 2017).

È in corso l'analisi dei dati dello studio multicentrico (6 IRCCS di Neurologia e Psichiatria italiani, 1000 pazienti) su aspetti psichiatrici e psicosociali dell'epilessia. Valutazione multidimensionale e aspetti intersoggettivi del paziente psichiatrico con Università Sapienza Roma. Avvio di un programma psicoeducativo, rivolto a giovani, di autoregolazione delle emozioni nell'uso di Internet (CCM 2018). Studi su salute neuropsicologica, doppia diagnosi e trattamento per abuso di alcol (in collaborazione con Centro di Riferimento Alcolologico, Reg. Lazio). Proseguiti studi di screening e applicazione di intervento precoce nella depressione post partum con Università di Brescia. Costruzione di una rete sanità scuola e famiglia. In corso sperimentazioni sull'inclusione lavorativa e sociale di persone con autismo (agricoltura sociale, POR FSE Lazio 2014-2020), e su un modello di ri-abilitazione ABA integrato in bambini con autismo.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

- Portale della Conoscenza ISSalute: Comitato Scientifico e task force NEWS; Redazione voce Gemelli e collaborazione alla redazione di diverse voci;
- Interventi Assististi con gli Animali (IAA): Organizzazione di Corsi di formazione, con ECM, e attività di docenza: Propedeutico e Base per Responsabili di Progetto e Referenti di Interventi TAA/EAA; Partecipazione a eventi/iniziative di informazione e divulgazione (incluse trasmissioni radio e televisive) per favorire la diffusione e l'applicazione dei principi contenuti nelle Linee Guida Nazionali; Aggiornamento e implementazione della Sezione "Interventi Assististi con gli Animali"

del sito istituzionale del Centro SCIC; Partecipazione alla Notte della Ricerca con stand su IAA e agricoltura sociale;

- Eventi formativi con ECM:
 - **Sindrome depressiva post-partum: dalla prevenzione all'assistenza; presentazione del progetto regionale.** Organizzato dall'ASR Molise. Intervento: La sindrome depressiva post-partum: precedenti esperienze progettuali;
 - **Misure afferenti alla diagnosi, cura e assistenza della sindrome depressiva post-partum.** Organizzato da ASL Roma2. 2 interventi: a) Aiutare le donne con depressione post-partum: un modello di prevenzione e intervento precoce per il rischio di depressione post-partum di provata efficacia. B) Il modello Milgrom: presentazione del programma;
 - **Corso di Perfezionamento in Psicologia Clinica Perinatale.** Organizzato da Università degli Studi di Brescia, Dip. di scienze cliniche e sperimentali, Osservatorio di Psicologia Clinica Perinatale. Intervento: Screening e intervento precoce nelle sindromi di ansia e depressione perinatale. Prevenzione e promozione della salute mentale della madre-bambino-padre;
 - **Convegno: La sorveglianza ostetrica ItOSS.** Organizzato da ISS- CNaPPS. Intervento: Efficacia nella pratica di un intervento psicologico per il trattamento della depressione post-partum;
 - **Convegno: Opportunità e criticità del progetto individuale e del budget di salute per la disabilità mentale e intellettiva;**
 - **Corsi per la concertazione e condivisione, a livello nazionale e internazionale, di buone prassi in materia di inclusione sociale e salute mentale.** (Progetto ERASMUS+ Knowledge Alliances. GREEN4C. Alliance on Interdisciplinary Learning and Entrepreneurial skills in Green for Health and Social Inclusion);
 - **Incontro con i cittadini presso il Min. della Salute in occasione della 3a Giornata nella Giornata della Salute della donna;**
 - **Notte dei ricercatori 2018 – Frascati Scienza.** Organizzazione dell'evento: "Ricercatore del Registro Nazionale Gemelli per un giorno" con 2 classi di scuola media di Frascati: 2 lezioni in aula e realizzazione di un'indagine;
 - **Foto, video e materiale divulgativo/esplicativo per la pagina facebook del Registro Nazionale Gemelli;**
 - **Intervista a Rai Radio3 FVG. People, Science and the City;**
 - **Incontro dietro le quinte tra gemelli e ricercatori: incontro divulgativo con partecipazione di gemelli, ricercatori e tecnici del progetto RF2013.** ISS;
 - **Progetto "Well-School-Tech", finanziato dal Programma Erasmus+ per il settore dell'istruzione scolastica con l'obiettivo di promuovere, nelle scuole secondarie di I grado, il benessere psicologico degli studenti e fornire agli insegnanti strumenti pedagogici innovativi;**
 - **Progetto di diffusione della cultura scientifica "Il cervello e le memorie. Storie, storia orale e multimediale della biologia del comportamento in Italia".** Realizzate 34 interviste. Partecipazione al Progetto Lauree Scientifiche e attività di formazione nelle scuole e università e supervisione di tesi specialistiche e del lavoro di borsisti impegnati sui progetti di ricerca. Implementazione del portale web Salute nei primi 100 giorni (CCM 2017) relativo alla coorte Piccolipiù;
 - **Didattica e partecipazione a dibattiti sulla sperimentazione animale, interventi sui media in relazione al rapporto uomo-animale.** Rai 3: Intervista a "Presi diretta": Gli inquinanti ambientali e i disturbi del neuro sviluppo infantile

Organismo notificato (ON373)

Attività istituzionale

L'Organismo Notificato 373 (ON373) svolge attività di regolazione e controllo nell'ambito della valutazione della conformità di dispositivi medici e di dispositivi medico-diagnostici *in vitro* ai fini del rilascio delle certificazioni CE di cui rispettivamente alle direttive 93/42/CEE e 98/79/CE. Le attività di valutazione della conformità consistono nella revisione di documentazione tecnica e nello svolgimento di verifiche ispettive presso i fabbricanti di prodotti medicali. L'Organismo Notificato è inoltre fortemente impegnato nelle attività di formazione di personale interno ed esterno e partecipa attivamente ai lavori dei tavoli tecnici italiani ed europei in ambito regolatorio. Nel periodo gennaio – dicembre 2019 all'ON 0373 sono pervenute 937 richieste (attività tariffata) relative a iter di certificazione CE ai sensi della Direttiva 93/42/CEE e della Direttiva 98/79/CE presentate dai fabbricanti di dispositivi medici e di dispositivi medico-diagnostici *in vitro*. Sono stati inoltre avviati i contatti per la certificazione CE con diversi nuovi fabbricanti di dispositivi medici e di dispositivi medico-diagnostici *in vitro*. L'attività di valutazione delle richieste di cui sopra è consistita nell'esame della documentazione tecnica di prodotto, nello svolgimento di prove su prodotti, nell'effettuazione di verifiche ispettive presso fabbricanti e nel rilascio delle relative Certificazioni CE e/o emissione dei relativi pareri. A seguito delle attività valutative di cui sopra l'ON 0373 ha provveduto all'emissione di certificazioni CE (attività tariffata), approvazioni (attività tariffata) di modifiche a documentazione tecnica e/o al Sistema di Gestione della qualità dei fabbricanti di dispositivi medici, e verbali di verifica ispettiva (attività tariffata). L'elevato numero di valutazioni effettuate e di certificazioni/pareri emessi ha comportato un notevole impegno da parte sia del personale contingentato nell'ON che del personale afferente ad altri Centri e/o Dipartimenti dell'ISS che collaborano con l'ON nelle attività di Certificazione CE di dispositivi medici. Le attività di cui sopra infatti prevedono, come stabilito dal Sistema di Gestione della Qualità in vigore, la registrazione di ogni fase del processo certificativo (accettazione richieste, valutazione della fattibilità dell'iter di certificazione CE, predisposizione degli incarichi di valutazione/ispezione, formalizzazione dei pareri di valutatori e/o ispettori, comunicazioni dell'esito dei processi valutativi alle aziende, acquisizione del parere del "Final Reviewer" e del Comitato di Certificazione, attività del Decision maker ai fini della emissione di certificazioni CE e/o di pareri ecc.). Il Sistema di Gestione della Qualità implementato dall'ON373, già verificato dal Ministero della Salute, Autorità designante, e dal Joint Assessment Team (JAT), costituito da due rappresentanti della Commissione europea e da due rappresentanti di altre Autorità competenti, durante la verifica ispettiva svoltasi nei giorni 7-11 marzo 2016, è stato sottoposto ad ulteriore verifica da parte dell'Autorità designante e di ACCREDIA in data 19-20 settembre 2018. La verifica è stata condotta ai fini del mantenimento della designazione ottenuta dall'ON 0373 in data 5 luglio 2017. Nel corso del 2019 l'ON 0373, a seguito della presentazione all'Autorità designante della propria candidatura per la designazione ai sensi del Regolamento (UE) 2017/745 sui dispositivi medici, che andrà a sostituire l'attuale direttiva europea, ha ricevuto la verifica ispettiva del Joint Assessment Team (Commissione europea, Ministero della Salute, ACCREDIA) nei giorni 8-12 aprile 2019. Nel corso del 2019 l'ON 0373 ha inoltre presentato la propria candidatura per la designazione ai sensi del Regolamento (UE) 2017/746 sui dispositivi medico-diagnostici *in vitro*.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

Nel corso del 2019 l'ON373 ha provveduto all'organizzazione e allo svolgimento di 10 corsi di formazione/aggiornamento per il personale interno (valutatori, ispettori, personale di segreteria) coinvolto nell'attività di certificazione CE di dispositivi medici e di dispositivi medico diagnostici *in vitro*.

Si è inoltre provveduto al completamento delle attività di formazione/affiancamento di nuove unità di personale ai fini della qualifica per i ruoli di ispettore di sistemi di qualità e di esperto di prodotto/esperto tecnico. Il percorso formativo individuato ha previsto corsi residenziali gestiti sia da enti esterni che da docenti interni e affiancamento durante verifiche ispettive presso fabbricanti o affiancamento in attività di valutazione svolte in sede.

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

Centro nazionale Sangue

Attività istituzionale

Le attività di ricerca istituzionale sono state svolte in sinergia con le strutture regionali di coordinamento per le attività trasfusionali (SRC), il volontariato del sangue, le società scientifiche di settore.

ATTIVITÀ DI REGOLAZIONE. L'evoluzione dei modelli organizzativi regionali ha reso necessario aggiornare/elaborare alcuni atti normativi in materia di medicina trasfusionale, tra cui:

- Accordo Stato Regioni (ASR) 21 dicembre 2017;
- ASR 13 dicembre 2018 (Schema tipo di Convenzione per la cessione del sangue e dei suoi prodotti per uso di laboratorio e per la produzione di dispositivi medico-diagnostici *in vitro*);
- ASR 13 dicembre 2018 (Schema tipo di Convenzione per la cessione e l'acquisizione programmata di emocomponenti ai fini della compensazione interregionale);
- Decreto Ministeriale (DM) 18 gennaio 2018;
- DM 24 aprile 2018;
- DM 1° agosto 2019.

Il Centro ha elaborato una proposta di set di indicatori di conformità della produzione regionale di sangue e plasma, in relazione al Programma annuale di autosufficienza, ai fini delle valutazioni LEA di medicina trasfusionale per il 2019, e ha introdotto nuovi strumenti di monitoraggio degli obiettivi del Piano Plasma nazionale attraverso specifici sviluppi del Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali. In tema di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti, il CNS ha coordinato le attività di tre gruppi di lavoro su tutela della privacy, requisiti di qualità degli emocomponenti, procedure di donazione e sicurezza dei donatori (con particolare riferimento alle malattie infettive trasmissibili) e procedure di trasfusione e sicurezza dei riceventi, producendo una proposta di aggiornamento del DM 2 novembre 2015. In relazione alla evoluzione normativa nazionale e alle indicazioni e tendenze prevalenti a livello europeo, il Centro ha promosso:

- elaborazione di un nuovo modello di governance delle attività ispettive dei servizi trasfusionali (ST);
- applicazione, nell'ambito di uno studio pilota, di un sistema di auditing delle SRC, strutturato secondo criteri di peer review;
- avvio di uno studio finalizzato a correlare i contenuti delle SDO e le attività trasfusionali.

Nel 2017, il Centro, in collaborazione con la SRC-Regione Puglia, ha avviato un progetto finalizzato ad uniformare la tracciabilità delle informazioni sulla sorveglianza delle malattie trasmissibili presso i ST e i centri regionali di qualificazione biologica degli emocomponenti e ad elaborare una linea guida sui test di qualificazione biologica dei patogeni noti e di quelli emergenti che impattano sul sistema trasfusionale.

ATTIVITÀ DI VALUTAZIONE. Le criticità rilevate nel corso del monitoraggio dello stato di attuazione dell'ASR del 16 dicembre 2010 sui requisiti minimi per l'esercizio delle attività trasfusionali e sul modello per le visite di verifica e l'evoluzione del contesto normativo del settore hanno determinato l'elaborazione di una proposta di revisione dell'Accordo.

Il Centro ha gestito l'elenco nazionale dei Valutatori per il sistema trasfusionale, provvedendo alla loro formazione e alla verifica del mantenimento delle loro competenze. Nell'ambito della valutazione delle performance dei laboratori dei ST, che effettuano i test infettivologici per la qualificazione degli emocomponenti, il CNS ha coordinato con il CNCF dell'ISS gli esercizi annuali di verifica esterna della qualità dei test di screening per le malattie infettive trasmissibili con la trasfusione.

ATTIVITÀ DI CONTROLLO. Il CNS, su mandato del Ministero della Salute e di concerto con le Regioni, ha svolto, ai sensi del comma 4, dell'articolo 5 del Decreto Legislativo 261/2007 e in accordo con le autorità regionali competenti, visite di verifica associate a misure di controllo, motivate dall'evenienza di incidenti trasfusionali gravi (7 verifiche nel 2017, 12 nel 2018 e 14 nel 2019), seguite da verifiche di follow up presso le strutture a più alto livello di criticità.

Ricerca scientifica

In riferimento alle attività di ricerca scientifica per il triennio 2017-2019, il CNS ha effettuato:

Attività scientifica di ricerca finalizzata a produrre revisioni sistematiche e meta-analisi su tematiche emergenti inerenti alla propria mission con particolare riferimento all'impiego degli emocomponenti per uso non trasfusionale in odontoiatria e oculistica, alle terapie innovative per il trattamento dei pazienti affetti da emofilia e da disordini rari della coagulazione, all'implementazione delle strategie di Patient Blood Management (PBM) anche in ambiti non chirurgici, alle modalità di prevenzione e trattamento delle reazioni acute associate a terapia marziale endovenosa, alle strategie PBM in ambito ostetrico;

Attività scientifica di ricerca finalizzata alla pubblicazione di articoli su riviste indicizzate su tematiche di particolare rilievo nell'ambito della medicina trasfusionale con particolare riferimento alle malattie infettive trasmissibili mediante la trasfusione, alla sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue in riferimento a patogeni noti emergenti e riemergenti che hanno impatto sulla sicurezza trasfusionale e all'autosufficienza nazionale di emocomponenti labili e medicinali plasmaderivati;

Attività scientifica di ricerca finalizzata a produrre una revisione sistematica sulla prevalenza dell'immunizzazione antieritrocitaria nei pazienti talassemici dipendenti da trasfusione;

Inoltre il Centro ha avviato i seguenti progetti di ricerca:

Ricerca traslazionale in collaborazione con Regioni e Province autonome e Università volti al consolidamento delle *best practice* in materia di attività trasfusionali: avvio della 2a fase del progetto "Ricognizione nazionale dello stato dell'arte dell'applicazione dei requisiti sulla convalida dei processi e delle procedure, con riferimento alla "procedura di congelamento del plasma convalidata", finalizzata a verificare l'adeguamento delle procedure di convalida adottate dai servizi trasfusionali per il processo di congelamento del plasma alle nuove prescrizioni tecniche introdotte dal DM 2.11.2015 (in collaborazione con la Regione Friuli Venezia Giulia); avvio della 3a fase "Attività di ricerca nell'ambito della sorveglianza epidemiologica nazionale dei patogeni noti, emergenti/riemergenti, finalizzata all'implementazione di specifici flussi su SISTRA" del progetto "Applicazione dei requisiti normativi relativi alla implementazione dei sistemi informativi regionali e locali finalizzati a garantire i collegamenti con il SISTRA, anche in riferimento alla rilevazione degli eventi e reazioni avverse nel processo trasfusionale: informazione e formazione" (in collaborazione con la Regione Puglia);

Terapia trasfusionale dei pazienti talassemici: studio metabolico e infiammatorio di emazie concentrate ottenute da due tipologie di lavorazione" (progetto realizzato dalla Regione Emilia Romagna).

Il Centro ha ricevuto l'approvazione da parte del Ministero della Salute, nell'ambito del CCM – Azioni Centrali, per la realizzazione, in collaborazione con il Centro nazionale Trapianti ed il Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS, di uno studio nazionale di sieroprevalenza del WNV nei donatori italiani; coordinato studi di ricerca, sia nell'ambito della ricerca finalizzata che nell'ambito del CCM – Azioni centrali, ai fini di valutare la prevalenza dell'infezione da virus dell'Epatite E (HEV) nei donatori di sangue, i cui risultati sono stati pubblicati su riviste indicizzate e su rapporti istituzionali; concluso uno studio per la stima del rischio residuo di trasmissione trasfusionale delle infezioni da HIV, HCV e HBV in Italia negli anni 2009-2018, che è esitato nella la produzione di un rapporto tecnico. Infine, avviato l'analisi per studio retrospettivo sulla sieroprevalenza CHIKV nei donatori in relazione all'outbreak del Lazio 2017.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

Il Centro ha sviluppato nel corso del triennio 2017-19 un'offerta divulgativa rivolta in particolare ai temi della sicurezza dei processi in ambito trasfusionale e della sensibilizzazione al dono, non trascurando le tematiche volte all'aggiornamento scientifico degli operatori del sistema sangue. Nello specifico l'attività di tipo convegnistico si è articolata negli eventi di seguito riportati:

- Risposta del sistema sangue alle maxi-emergenze;
- Virus dell'epatite E (HEV) e sicurezza delle sostanze biologiche di origine umana (SoHO);
- Trasporto delle unità di sangue intero, degli emocomponenti e dei campioni biologici dalle sedi di raccolta ai poli di lavorazione e qualificazione biologica;
- Italy welcomes back BEST Collaborative - An updated overview on Transfusion Medicine;
- Esserci per qualcun altro. Dona il plasma. Condividi la vita;
- La sorveglianza delle malattie trasmissibili: gestione degli esiti dei test di qualificazione biologica e del donatore non idoneo;
- Fifty years of Rh disease prophylaxis. Looking back, looking forth;

- Salute e sicurezza del donatore;
- Sicurezza Globale del Sangue.

L'offerta formativa si è contraddistinta per l'organizzazione di corsi di qualificazione, aggiornamento e approfondimento per i Valutatori del Sistema Trasfusionale Italiano tra cui tre edizioni dell'evento internazionale "Good practices in blood components and medicinal products referring to GPG and GMP" realizzato in collaborazione con la EuBIS Academy nell'ambito del progetto "Joint training programme addressed to inspectors in the field of blood and blood components". Destinatari dell'attività formativa del CNS sono stati anche i referenti del Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali con un'iniziativa organizzata annualmente al fine di contribuire al miglioramento della gestione delle attività per la trasmissione e l'analisi dei dati di emovigilanza. L'attività del CNS in questo ambito si è caratterizzata inoltre per la produzione di un rapporto tecnico sul rischio residuo di trasmissione trasfusionale delle infezioni da HIV, HCV e HBV in Italia. Sono stati altresì prodotti rapporti annuali relativi ai dati di attività, emovigilanza e sorveglianza epidemiologica per gli anni 2016, 2017 e 2018 e rapporti annuali sui dati relativi all'analisi della domanda dei medicinali plasmaderivati per gli anni 2016 e 2017.

Il CNS ha svolto un lavoro di informazione e divulgazione anche attraverso il sito internet, i canali social e i comunicati stampa. Ha realizzato e coordinato annualmente le campagne dedicate alla celebrazione del World Blood Donor Day (Giornata internazionale del donatore di Sangue) e nel corso del 2019 ha presentato la propria candidatura per l'organizzazione in Italia di questa celebrazione, ricevendo dalla WHO l'incarico di costituire un comitato organizzatore per la realizzazione di questo evento globale. È stato in aggiunta realizzato, in collaborazione con il Ministero della Salute, un nuovo portale (donailsangue.salute.gov.it) dedicato alla donazione di sangue con informazioni di servizio e contenuti dedicati a donatori abituali e aspiranti donatori. Il CNS partecipa infine ai progetti cofinanziati dalla Commissione europea "EU JOINT ACTION GAPP - facilitating the Authorisation of Preparation Processes for blood, tissues and cells", finalizzato allo sviluppo di un approccio ottimale e comune a livello europeo per la valutazione e autorizzazione di nuovi processi di preparazione di sangue, tessuti e cellule umani a scopo di trapianto, e "EU PROJECT TRANSPOSE - TRANSfusion and transplantation: Protection and Selection of donors" per il quale ha svolto le seguenti attività in ambito divulgativo:

- aggiornamento del sito con news e documenti concordati con il leader del progetto;
- elaborazione e pubblicazione dei numeri 3 e 4 della newsletter prevista;
- posizione di co-leadership del WP7, dedicato allo sviluppo di un programma formativo sugli strumenti elaborati dal progetto.

Centro nazionale Trapianti

Attività istituzionale

Nel triennio 2017-2019 Il Centro ha portato a termine le attività di seguito specificate, relative ai seguenti obiettivi strategici: gestione rete trapiantologica; promozione qualità e sicurezza; incremento donatori e trapianto organi tessuti e cellule.

Sorveglianze-GESTIONE della RETE TRAPIANTOLOGICA: è stato effettuato l'audit del coordinamento trapianti regionale della Calabria. Nelle altre regioni non si è potuto procedere a causa del mancato recepimento e attuazione dell'Accordo Stato Regione Rep. Atti n. 225 del 14 dicembre 2017. Sono invece proseguite nel triennio le attività di ispezione degli Istituti dei Tessuti, dei Centri trapianto CSE e PMA, nonché il rilascio di pareri alle strutture nazionali o regionali. Il CNT, attraverso la gestione dei dati presenti nel Sistema informativo trapianti, ha supportato costantemente i processi decisionali della rete trapianti.

Valutazione-PROMOZIONE di QUALITÀ e SICUREZZA: è stato aggiornato il protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi e consolidata la relativa attività di Second Opinion, inoltre la notifica degli eventi e reazioni avverse gravi (SAER) organi ha visto un considerevole incremento, grazie ad una efficace opera di sensibilizzazione dei centri trapianto. Sono proseguite con successo le azioni relative alla implementazione del SEC (codice unico europeo per la donazione/trapianto di tessuti e cellule) e il monitoraggio delle SAER tessuti e cellule; il registro dei donatori per PMA (Procreazione Medicalmente Assistita) eterologa è attivo, ancorché temporaneamente in forma cartacea; la nuova piattaforma informatica per i controlli di Qualità HLA è stata sviluppata, rilasciata ed è in uso dal 1 dicembre 2018 per i controlli effettuati nell'anno 2019. Nell'ambito della valutazione degli esiti dei trapianti, è stata elaborata e pubblicata nel 2017 l'analisi multivariata per cuore e polmone, e nel 2018 per rene e fegato, sempre nel 2018 è stata pubblicata la prima valutazione degli esiti dei trapianti CSE con una nuova metodologia statistica, introducendo un nuovo sistema di valutazione che si basa sui rischi competitivi.

Regolazione-INCREMENTO DONAZIONE E TRAPIANTO ORGANI DA CADAVERE E VIVENTE. I dati del triennio in esame dimostrano come il numero delle donazioni totali sia rimasto sostanzialmente stabile passando dai 1.763 del 2017, ai 1.689 del 2018, ai 1.743 del 2019. Lo stesso si può affermare per il numero dei trapianti totali che è passato dai 3.950 del 2017, ai 3.725 del 2018, ai 3.814 del 2019. A questo hanno contribuito iniziative importanti come l'avvio del Programma Nazionale della Donazione, il programma di donazione a cuore fermo e l'adozione di tecniche di perfusione degli organi, gli scambi internazionali di organi, il potenziamento della rete trasporti. Purtroppo, nonostante le iniziative di formazione e informazione messe in campo, non si è pervenuti a una riduzione delle opposizioni alla donazione, riscontrando anzi un aumento delle percentuali di opposizione (2017: 28,7%, 2018: 29,8%, 2019: 31,1%), sia sul versante delle dichiarazioni di volontà registrate presso i comuni e le ASL, sia durante i colloqui coi familiari. Nell'ambito di attività relativo alla Donazione e Trapianto da Donatore Vivente sono stati aggiornati i criteri e le modalità di autorizzazione dei centri trapianto, è stato aggiornato il protocollo operativo del trapianto in modalità crociata e messe in atto con successo diverse iniziative di formazione specifica, grazie a cui si è registrato nel triennio trascorso un dato di crescita nella donazione di rene da vivente, che è passata dai 310 trapianti del 2017, ai 293 del 2018, ai 340 del 2019. Anche il reclutamento dei donatori Cellule Staminali Ematopoietiche (CSE) ha visto un netto incremento, grazie alla revisione della tariffa di rimborso forfettaria per la tipizzazione dei nuovi donatori, il reclutamento online, la stipula di una convenzione tra regioni e associazioni di donatori.

Ricerca scientifica

PROGETTI NAZIONALI: 1. Studio CCM su incidenza di infezioni da germi multi-resistenti nei pazienti trapiantati di fegato e polmone: i risultati del progetto sono stati presentati in occasione degli stati generali della rete nazionale trapianti del 2019. Dopo la pubblicazione su AJT del lavoro, non è stata effettuata la disseminazione delle raccomandazioni inerenti i criteri di sicurezza del donatore

(prevenzione della trasmissione di MDR) ai centri di prelievo. La raccolta dati è stata interrotta per mancanza di finanziamento ad hoc. 2. A novembre 2019 lo studio DONARE (studio multicentrico riguardante i donatori a cuore fermo - DCD) è stato presentato alla comunità scientifica (SITO nel novembre 2019) ma non è ancora partito. Da riproporre per il prossimo triennio. 3. Il CNT ha vinto un bando BRIC INAIL, che ha finanziato il progetto POST sull'attività fisica e il reinserimento dei trapiantati nell'attività lavorativa, iniziato nel 2019. 4. Nel 2019 il CNT si è anche aggiudicato, con il CNS, un progetto CCM relativo a "Studio di sieroprevalenza dell'infezione da West Nile virus nei donatori di sangue ed emocomponenti e nei donatori di organi, cellule e tessuti in Italia". Sono infine stati effettuati degli studi con simulazione ai fini della definizione di algoritmi per l'allocazione del rene e del fegato: con l'ausilio di gruppi di studio sono stati definiti l'algoritmo INKA per il rene e ISO score per il fegato, già operativi in tutte le regioni.

PROGETTI EUROPEI: nel corso del triennio si è conclusa con successo la Joint Action (JA) VISTART (Vigilance and Inspection for the Safety of Transfusion, Assisted Reproduction and Transplantation), finanziata dal programma EU Public Health e coordinata dal CNT, così come quelle in cui il CNT era partner: la JA ARTHIQS (Good practice on donation, collection, testing, processing, storage and distribution of gamets for assisted reproductive technologies and hematopoietic stem cells for transplantation), il progetto EUROGTPII (European Good Tissue Practices II), la gara EUDONORGAN (Training and Social Awareness for Increasing Organ Donation in the European Union and Neighbouring Countries). Nello stesso periodo il CNT ha assunto inoltre la guida di un WP dedicato all'analisi dei costi di dialisi e trapianto di rene in Europa nel progetto EDITH (The Effect of Differing Kidney Disease Treatment Modalities and Organ Donation and Transplantation Practices on Health Expenditure and Patient Outcomes), nonché la leadership della JA GAPP (Facilitating the Authorisation of Preparation Process for blood, tissues and cells), in collaborazione con il CNS. Sono infine proseguite positivamente le attività del Collaborating centre WHO NOTIFY (Vigilanza e Sorveglianza di organi, tessuti e cellule), che ha allargato il suo ambito di azione alla donazione di sangue.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

FORMAZIONE. La formazione degli operatori coinvolti nella fase di procurement riveste un ruolo strategico. Per questo il CNT promuove programmi di formazione diversificati a seconda delle fasi del processo di donazione e trapianti e delle specifiche professionalità coinvolte. Nel corso del triennio, l'offerta formativa è stata integrata con corsi base e specialistici dedicati alle figure chiave del personale infermieristico e del personale medico che opera nei coordinamenti locali. Nello specifico sono stati organizzati ed erogati i corsi nazionali e regionali di Transplant Procurement Management e i seguenti corsi: "La Nefrectomia Laparoscopica"; "The Donor Surgeon" (corso internazionale); corso FAD "Il trapianto di rene da donatore vivente"; workshop "Il ruolo dell'intensivista nella donazione di organi a cuore fermo (DCD)". In sinergia con gli obiettivi istituzionali sono proseguite le attività di formazione dei valutatori regionali delle strutture di PMA, degli ispettori degli istituti dei tessuti e dei centri CSE. Informazione: campagne e progetti nazionali di comunicazione. Nel triennio è stata rafforzata la campagna "Diamo il meglio di noi", che comprende iniziative e modalità dedicate sia ad un pubblico generalista che al coinvolgimento di grandi organizzazioni (associazioni, volontariato, istituzioni, enti pubblici o privati e aziende). Questo progetto si propone di coinvolgere le grandi realtà del nostro Paese nel contribuire all'informazione sui temi della donazione e del trapianto, mettendo in campo delle semplici azioni di comunicazione mirate ai cittadini, come ai propri dipendenti, soci, sostenitori e stakeholder; è inoltre proseguita la Campagna "Una scelta in comune", ossia il progetto per la registrazione della volontà presso le anagrafi comunali, che ha seguito il piano di dispiegamento della Carta di identità elettronica, con iniziative di informazione della popolazione e formazione degli ufficiali di anagrafe. Purtroppo la mancanza di fondi e risorse sufficienti a realizzare una campagna di comunicazione capillare ha limitato il raggiungimento dell'obiettivo, infatti attualmente solo il 36.5% del totale dei cittadini a cui viene rilasciata la Carta d'Identità Elettronica si esprime in merito alla donazione. Impatto migliore hanno avuto le iniziative di comunicazione di "Match it now", la campagna di comunicazione volta alla sensibilizzazione sulla donazione di cellule staminali ematopoietiche e al reclutamento di nuovi donatori.

INFORMAZIONE E COMUNICAZIONE AI CITTADINI: nel rispetto degli obblighi di trasparenza del CNT, il settore dedicato ha proseguito attività di comunicazione web e social (da gennaio 2018 a gennaio 2020 i canali social e web della Campagna Nazionale su donazione e Trapianto “Diamo il meglio di noi” sono cresciuti del 47% e a dicembre 2018 è andato on line il nuovo sito CNT ospitato sul portale del Ministero della Salute), comunicazione istituzionale via media tradizionali e nuovi, nonché collaborato alla produzione di reportistica e analisi statistiche. Attraverso la gestione dell’email dedicata “infocnt” sono state evate 144 richieste di pareri a cittadini e operatori sanitari.

COMUNCAZIONE ISTITUZIONALE: Il CNT ha inoltre promosso le relazioni istituzionali e della comunicazione istituzionale interna ed esterna del CNT; collaborato con i Centri Regionali Trapianti e le Regioni per il coordinamento e l’armonizzazione delle attività e degli obiettivi di comunicazione promossi dalle regioni in materia di donazione e trapianto di organi tessuti e cellule; coordinato la comunicazione nazionale di crisi.

INFORMAZIONE ALLA RETE TRAPIANTI: il sito web istituzionale e la cura di prodotti editoriali garantiscono una informazione adeguata alla rete trapiantologica, a tale scopo è stata effettuata una revisione ed un aggiornamento dei contenuti del sito, in termini di documenti, protocolli operativi e reportistica.

Servizio Biologico

Attività istituzionale

Nel 2019 il Servizio Biologico (SB) ha collaborato alle attività istituzionali svolte dall'ISS effettuando controlli, accertamenti ispettivi, partecipando a Commissioni tecniche e fornendo pareri sui temi individuati nel PTA 2017-2019. I saggi sono stati eseguiti applicando i metodi ufficiali della Farmacopea Europea, in conformità con quanto previsto dalle Norme UNI/EN/ISO/CEI 17025 per i laboratori di prova. Il Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ) del SB e la Facility di Classe B, prevista dal Mutual Recognition Agreement (MRA) tra Canada e Europa per l'esecuzione del saggio di sterilità, sono stati oggetto di riqualifica periodica ed i risultati hanno confermato la rispondenza della struttura alle norme vigenti. In base a quanto richiesto dal MRA per Europa, Canada, Svizzera, Australia e Nuova Zelanda sono stati presentati con AIFA i dati relativi al "Programme Annual Report 2019". Nel 2019 è in vigore l'accordo con l'ON373, per eseguire saggi analitici sui dispositivi medici sterili che richiedano il controllo dell'ISS.

SORVEGLIANZA 1) Gli Ispettori del SB hanno verificato l'applicazione delle GMP ispezionando Officine Farmaceutiche produttrici di Farmaci, di API, di Gas medicinali e di Medicinali per Terapie Avanzate. I risultati delle visite ispettive sono stati oggetto di verbalizzazione a supporto dell'attività dell'AIFA. 2) Nel 2019 la partecipazione alle riunioni del Comitato per la Salvaguardia dell'Imparzialità di Certiquality ha avuto il compito di verificare l'imparzialità di giudizio nello svolgimento dell'attività dell'ente.

VALUTAZIONE Il SB ha partecipato ai lavori del Comitato Tecnico Scientifico, sezione G, del Ministero della Salute, Autorità competente, per la valutazione delle notifiche per la richiesta di autorizzazione alle operazioni e all'utilizzazione dei laboratori e degli impianti destinati all'uso confinato di MOGM come previsto dal DL.vo 206/01.REGOLAZIONE 1) La partecipazione al Gruppo di lavoro (BET-WG) della Farmacopea Europea ha contribuito alla stesura e all'aggiornamento della linea guida 5.1.10 "Guidelines for using the test for bacterial endotoxins" e la revisione della nuova monografia 2.6.32 "Test for bacterial endotoxins using recombinant factor C" 2) La partecipazione ai lavori della Commissione interministeriale per la: "Convenzione sulla Proibizione delle Armi Biologiche (BTWC)" presso il Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale ha permesso l'attuazione degli Adempimenti per la Richiesta annuale dei dati dell'ISS nell'ambito dello Scambio dei dati nazionali per le Confidence Building Measures.

CONTROLLO 1) Per la Convenzione AIFA/ISS -in attuazione del Programma di Controllo Annuale (PCA) di Farmacovigilanza - sono stati sottoposti ai Saggi Biologici di Sicurezza i campioni prelevati dal NAS negli ospedali o presso i distributori al fine di controllare la sterilità ed il contenuto in endotossine dei farmaci sterili iniettabili distribuiti su territorio nazionale. 2) Effettuati i controlli sulle unità di campione pervenute nell'ambito della collaborazione con il CNCF per l'attuazione dell'Accordo tra ISS e Arabia Saudita, finalizzato alla verifica della sterilità ed al rilascio del certificato analitico del vaccino pediatrico "Hep A Vaccine (Pediatric)" -prodotto in Cina- ed importato in Arabia Saudita per l'attuazione del programma nazionale di immunizzazione pediatrica.

INCARICHI 1) Partecipazione al Gruppo di Lavoro per la valutazione dell'esposizione a Rischio Biologico e redazione del documento: "Valutazione dell'esposizione a Rischio Biologico all'interno delle aree dell'Istituto Superiore di Sanità" (DVR ex DL.vo 81/08). 2) Partecipazione al Gruppo di lavoro: "Regolamento per la gestione del conflitto interessi" per l'elaborazione di uno schema di regolamento per disciplinare le procedure con le quali l'Istituto Superiore di Sanità individua, dirime e gestisce eventuali conflitti di interessi nell'ambito delle proprie funzioni e attività.

Ricerca scientifica

Nel 2019 lo "Studio nel ceppo patogeno *Escherichia coli* O157:H7 del sistema di trasporto ZnuABC e del suo coinvolgimento nella risposta ai meccanismi di difesa dell'ospite", (area 3 linee di ricerca Ministero Salute) ha approfondito i meccanismi molecolari coinvolti nella variazione della concentrazione dello zinco (Zn), presente all'interno del microorganismo *E.coli* O157:H7, in presenza di stress ossidativo. Questo studio è stato condotto sia sul ceppo wild type (wt) che sulla variante modificata geneticamente per delezione del gene *znuA*, coinvolto nell'omeostasi dello Zn, fondamentale nell'adesione batterica alla cellula ospite. Tramite Real Time PCR (RT-PCR) è stata valutata l'espressione genica di *znuA*, la cui

trascrizione è controllata dal promotore *zur*, inattivato dalla presenza di concentrazioni minime di Zn, condizione ottenuta aggiungendo al terreno di crescita (LB) il chelante EDTA in grado di sequestrare i metalli. Sono stati quindi estratti gli RNA da cellule cresciute in terreni di coltura contenenti EDTA, in presenza o in assenza di H₂O₂. I dati ottenuti con le cellule wt mostravano un incremento di 33 volte superiore nell'espressione di *znuA*, rispetto al terreno di crescita LB, sia quando veniva aggiunto EDTA (condizione LB+EDTA) sia quando veniva aggiunto EDTA al terreno contenente H₂O₂ (condizione LB+EDTA+ H₂O₂); il livello di espressione rimaneva invece costante nelle cellule wt cresciute in LB+H₂O₂ rispetto a LB+EDTA+H₂O₂, indicando che l'aumento della concentrazione intracellulare di Zn era dovuta esclusivamente alla presenza del chelante e non al trattamento con H₂O₂. A verifica di questo risultato è stato analizzato, nelle stesse condizioni, il gene *ykgM* anch'esso regolato dal promotore *zur*; in questo caso l'aumento dell'espressione in cellule wt trattate con EDTA era molto più elevato (circa 300 volte) rispetto alle cellule cresciute in terreno normale LB, mentre l'espressione restava la stessa in cellule wt o in cellule delete del gene *znuA* trattate con EDTA in assenza o in presenza di H₂O₂, riproducendo il comportamento di *znuA*. Questi risultati sono stati confermati dalla spettroscopia di massa indicando che H₂O₂ non induce un aumento significativo dello Zn intracellulare. Nel 2019 nel corso dello "Studio degli effetti degli oli essenziali e dei peptidi antimicrobici sulla formazione di biofilm del ceppo enteromorragico *E.coli* O157:H7 e sulla sua patogenicità" è stata analizzata, mediante microscopia elettronica (in collaborazione con il Centro nazionale Ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci- Ricerca farmacologica e terapia sperimentale), l'ultrastruttura del biofilm formato da *E.coli* O157:H7 in presenza dei 5 oli essenziali: Cinnamon zeylanicum bark e leaf, Cymbopogon citratus, flexuosus, e martinii. Tali studi, condotti sui ceppi batterici ED597 e EDLB, evidenziano come tutti gli oli agiscano sulla struttura del biofilm. Nei batteri non trattati il biofilm appare come una struttura tridimensionale ben organizzata, formata da colonie cellulari a più strati, con materiale polisaccaridico a formare una rete che racchiude le cellule adese tra loro e con fimbrie tra le varie cellule. In presenza degli oli, questa rete è ridotta o non presente e sono assenti anche le colonie di cellule impilate, mentre si vedono solo cellule singole, che spesso appaiono morfologicamente alterate, collassate e molto allungate, o pochi elementi non più organizzati. Questi risultati mostrano un'attività antimicrobica degli oli essenziali non solo a livello quantitativo – così come osservato in precedenza negli esperimenti con il Crystal violetto – ma anche a livello strutturale, in grado di alterare l'organizzazione complessa del biofilm deputata alla maggiore resistenza agli agenti esterni ed alla propagazione dei batteri. Nel 2019 sono stati estratti gli RNA dei ceppi, trattati e non, di *E.coli* O157:H7 e del ceppo di controllo K12, sui quali verrà determinata, con RT-PCR, l'espressione dei geni implicati nell'attività antibatterica degli oli essenziali.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

L'anno 2019 ha visto l'impegno del SB nello sviluppo e nella partecipazione a modelli formativi destinati a differenti soggetti quali studenti, ricercatori e professionisti sanitari. Importante e continuativa è stata la collaborazione con il Servizio Prevenzione e Protezione dell'Istituto per gli aspetti connessi con la formazione periodica, obbligatoria, prevista dalla normativa vigente (DL.vo 81/2008 e DL.vo 206/2001) dedicata ai ricercatori e ai tecnici che svolgono attività nei laboratori di ricerca utilizzando microorganismi, sia wild type che geneticamente modificati, che comportano l'esposizione volontaria al rischio biologico. Nel 2019 il SB ha partecipato al workshop: "Strategie di terapia genica nella ricerca preclinica: gestione ed utilizzo di vettori virali" organizzato dall'IRCCS S. Lucia e rivolto ai ricercatori che producono ed utilizzano MOGM interessati all'approfondimento degli aspetti normativi e di sicurezza connessi con l'impiego di questi microorganismi nella ricerca preclinica. Interessante anche il contributo fornito alle attività svolte dall'Istituto e dirette al coinvolgimento del pubblico e degli studenti delle scuole superiori quali ad esempio la Notte Europea dei ricercatori ed i progetti dell'Alternanza scuola-lavoro. In quest'ultima partecipazione sono afferiti i percorsi formativi: "Le nuove frontiere delle biotecnologie: la cellula batterica come fabbrica di proteine ricombinanti" e "il Museo dell'ISS come strumento di comunicazione". Nel primo percorso, l'attività svolta presso il SB ha avuto lo scopo di far conoscere agli studenti le biotecnologie utilizzate per la produzione di proteine di interesse sanitario partendo da cellule batteriche. Gli studenti hanno analizzato, osservato ed eseguito le fasi salienti di un progetto scientifico finalizzato alla produzione di una proteina ricombinante, prodotta in cellule batteriche, mediante la mutazione del gene cromosomale codificante. In questo corso di formazione gli studenti hanno utilizzato

le tecniche di biologia molecolare, microbiologia e biochimica. L'attività è stata suddivisa in nozioni teoriche e pratiche riguardanti lo studio della struttura della cellula batterica, l'isolamento e la crescita in terreni selettivi, sia in beuta che nel successivo ampliamento di scala realizzato attraverso l'uso di fermentatori. Le caratteristiche morfologiche dei microorganismi sono state valutate tramite le colorazioni e mediante microscopia ottica e con l'applicazione delle tecniche per l'estrazione di DNA e proteine, di clonaggio e amplificazione con PCR e con la tecnica dell'immunoblotting. Gli studenti hanno prodotto un report editoriale sull'attività svolta e sono stati valutati sulla base di schede di verifica e di questionari di apprendimento. Nel secondo percorso, organizzato dal Servizio Comunicazione scientifica dell'ISS, gli studenti -oltre alle altre attività svolte nei diversi laboratori dell'ISS- hanno visitato l'impianto pilota di fermentazione del SB seguendo gli aspetti inerenti alla comunicazione scientifica legata alla storia della scoperta e dello sviluppo della produzione della penicillina e delle sue applicazioni nel periodo della Seconda guerra mondiale. Alla fine di questo percorso formativo è stato realizzato un video nel quale il Museo dell'ISS è stato presentato agli altri studenti ed è stato realizzato un modello di comunicazione diretto ai canali social.

Servizio tecnico-scientifico di Coordinamento e supporto alla ricerca

Attività istituzionale

Attività di coordinamento internazionale:

- L'ISS, su mandato del Ministero della Salute e del MIUR rappresenta il paese nelle infrastrutture di ricerca europee (IR) per la medicina traslazionale (EATRIS), la ricerca clinica (ECRIN) e le biobanche e risorse biomolecolari (BBMRI). Il Servizio assicura la partecipazione agli organi di governo, previsti dagli statuti delle tre IR e garantisce le attività delle reti nazionali (A_IATRIS, ItaCrim, BBMRI.it). EATRIS/A_IATRIS: il Servizio ha partecipato ai lavori delle piattaforme di prodotto e dei Disease Working Groups (WG); ha favorito la partecipazione italiana a progetti del programma europeo H2020; ha stipulato un accordo quadro con EATRIS per fornire consulenze in ambito regolatorio, etico, di sperimentazione animale, HTA e qualità. ECRIN/ItaCRIN: oltre alle attività sul fronte europeo, è proseguito il rafforzamento della rete nazionale ItaCRIN, che attualmente conta 11 fra Clinical Trial Unit (CTU) e Contract Research Organization (CRO), coinvolte in oltre 20 progetti di ricerca clinica multinazionale sostenuti da ECRIN nell'ambito di Horizon 2020. Nel 2019 è stato attivato il nuovo sito web di ItaCRIN (www.itacrin.it). BBMRI/BBMRI.it: Il Servizio ha contribuito alla realizzazione del Working Plan europeo e nazionale e alle attività del WG ELSI; ha co-coordinato il WG Biobanche di popolazione e collaborato con il Centro di Coordinamento sugli Screening Neonatali per l'elaborazione di un progetto di biobancaggio nazionale; ha partecipato ad attività di normazione nazionale ed internazionale.
- CRIGH (Clinical Research Initiative for Global Health): il consorzio internazionale ha l'obiettivo di promuovere la collaborazione internazionale nella ricerca clinica non commerciale. Il servizio ha contribuito al disegno e sviluppo di un'indagine su aspetti regolatori, fonti di finanziamento, reti e infrastrutture a supporto della ricerca clinica, che esiterà in un rapporto in uscita nel 2020;
- Progetto ERA-NET TRANSCAN-2 (H2020). L'ISS, partner del progetto, ha svolto il ruolo di manager tecnico-scientifico per conto del coordinatore, il Ministero della Salute. Ha collaborato in tutte le attività legate al lancio dei bandi per progetti di ricerca sul cancro, follow-up dei progetti finanziati, attività di disseminazione e strategia.

Attività di coordinamento nazionale:

- Attraverso l'Osservatorio Nazionale Autismo (OssNA) il Servizio ha coordinato e implementato le attività istituzionali delineate nel DM 30.12.2016, in collaborazione con diversi Centri/Servizi dell'ISS e in forte raccordo con la Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute. In particolare si è: elaborato 19 raccomandazioni delle due Linee Guida per orientare i professionisti sanitari nei percorsi di diagnosi e intervento per bambini, adolescenti e adulti nello spettro autistico; condotto il monitoraggio del recepimento delle Linee di Indirizzo approvate in Conferenza Unificata il 10 maggio 2018; completato il protocollo di valutazione dello sviluppo nell'ambito dei bilanci di salute; siglato accordi con 14 regioni e effettuate riunioni periodiche per l'implementazione della rete pediatria-neuropsichiatria infantile nazionale; curato la prima indagine nazionale sui servizi di follow-up del neonato pretermine e/o a rischio, che ha coinvolto i reparti di Patologia neonatale e/o Terapia Intensiva Neonatale; preparato una analisi preliminare dei farmaci utilizzati in età pediatrica dalle persone nello spettro autistico. È in corso lo sviluppo di una piattaforma informatica per la mappatura dei servizi regionali dedicati alla diagnosi e alla presa in carico delle persone con disturbi dello spettro autistico e del database per la raccolta di dati clinici, neurofisiologici, neurobiologici e di esposizione ambientale;
- Ricerca Corrente (Ministero della Salute): il Servizio ha coordinato la rendicontazione scientifica annuale e la programmazione delle linee di ricerca per il triennio 2020-2022.

Ricerca scientifica

Il Network italiano per il riconoscimento precoce dei disturbi dello spettro autistico (NIDA Network – finanziato dal Ministero della Salute, Bando Finalizzata, Progetto di Rete NET2), attivo nel 2019 in 8 regioni italiane, ha reclutato circa 450 neonati a basso e alto rischio ed effettuato il monitoraggio, durante la fase neonatale precoce, di 136 neonati nati a termine e a sviluppo tipico e di 312 bambini delle tre popolazioni a rischio (274 fratellini di bambini diagnosticati con ASD, 29 prematuri e 9 piccoli per età gestazionale). In collaborazione con la ditta Ab.Acus è stato messo a punto il software MOVIDEA per l'analisi semi-automatica dei movimenti del neonato a partire dai primissimi giorni di vita. In collaborazione con il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) e la società H&S SpA, è stato avviato lo sviluppo di una nuova piattaforma diagnostica precoce dei disturbi dello spettro autistico all'interno del progetto READS. Quest'ultima combinerà la raccolta sistematica e rigorosa e l'estrazione multimodale di dati comportamentali, fisiologici e genetici, e la creazione di modelli dinamici di fattori causali e/o moderatori nella patogenesi del disturbo. Il progetto 'Osservatorio Nazionale per il monitoraggio dei disturbi dello spettro autistico', istituito nel febbraio del 2016 su iniziativa della Direzione Generale e conclusosi nel mese di febbraio 2018, ha elaborato la prima stima di prevalenza di tali disturbi in Italia (1/77) nella fascia 7-9 anni e finalizzato un report sulle modalità e accordi regionali/locali per il riconoscimento precoce dei disturbi del neurosviluppo in tutte le regioni italiane. Nell'ambito di tali progetti, sono stati pubblicati 13 articoli sull'identificazione di marcatori precoci del disturbo dello spettro autistico sia su modelli animali genetici che in studi clinici in popolazioni ad alto rischio e nell'ambito delle attività di istituzionali che il Servizio porta avanti nell'ambito delle attività delineate nel DM 30.12.2016.

Nell'ambito delle 3 IR e delle rispettive reti nazionali, il CoRi partecipa a diversi progetti H2020:

- EURE-CART (EUROpean Endeavour for Chimeric Antigen Receptor Therapies), collaborando ai lavori del WP3 "Regulatory approval of the EURE-CART cell product" il cui scopo è quello di coinvolgere attivamente le Autorità Nazionali Regolatorie per promuovere l'applicazione armonizzata della legislazione dell'UE sulle terapie avanzate e agevolare l'approvazione di questa specifica immunoterapia con cellule CAR-T;
- ADVANCE, progetto nell'ambito di Erasmus Plus, con l'obiettivo di sostenere gli scienziati biomedici, all'inizio della loro carriera, nella crescita di conoscenze scientifiche, abilità trasversali e competenze attualmente mancanti per far fronte alle principali aree di sfida esistenti nel ciclo di sviluppo ATMP (advanced therapy medicinal products).
- EOSC-Life "Providing an open collaborative space for digital biology in Europe", progetto finanziato nell'ambito della call H2020-INFRAEOSC-2018-2020, che ha come obiettivo di promuovere un Cloud europeo per l'innovazione e la salute, in grado di gestire dati sanitari e dati della ricerca sanitaria a livello transnazionale. Il Servizio partecipa al WP4 che affronta le politiche e le procedure per l'archiviazione, l'accesso, la condivisione e il riutilizzo dei dati in un'ottica "FAIR", con particolare attenzione ai dati sensibili.

Infine, il Servizio ha coordinato e partecipato alle attività del progetto europeo "SELENIUS - Selenium in early life to enhance neurodevelopment in unfavourable settings", nell'ambito della JPI-HDHL, che coinvolge diverse strutture dell'ISS e 6 partner europei; il progetto mira a studiare gli effetti dei micronutrienti sullo sviluppo neuro comportamentale, le funzioni cognitive e i processi infiammatori utilizzando approcci sperimentale multidisciplinari.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

Nell'ambito della terza missione il Servizio promuove iniziative e corsi di formazione per valorizzare la ricerca biomedica e in ambito di sanità pubblica. Fornisce supporto tecnico-scientifico all'elaborazione dei contenuti del portale ISSalute.

- A IATRIS ha pianificato un'intensa attività di formazione per sviluppare competenze traslazionali. Nell'ottica di favorire iniziative congiunte di più piattaforme è stato organizzato il corso "Biomarcatori e Tecniche di Diagnostica per Immagini nella Valutazione dell'Infiammazione in Oncologia" (Piattaforma "Biomarcatori" e "Imaging & Tracers"; ISS, 22 febbraio 2019). Nell'ambito della valorizzazione del trasferimento tecnologico, è stato sviluppato un programma di "workshop itinerante" con l'obiettivo di fornire al maggior numero di ricercatori degli Istituti della

- rete A_IATRIS le conoscenze di base necessarie a riconoscere, tutelare e valorizzare i risultati della propria ricerca. Sono stati svolti 4 workshop e due sono programmati nel 2020;
- **BBMRI.it.** In collaborazione con **BBMRI-ERIC**, è stato organizzato un workshop “Access to biological samples: use and implementation of BBMRI tools 06/02/2018, presso l’ISS), al fine di promuovere l’uso degli strumenti offerti dall’infrastruttura europea. Nell’ambito del coordinamento del WG “Biobanche di popolazione” è stato organizzato l’evento “Biobanche di popolazione e degli isolati: successi e frontiere dell’esposomica” (22/10/2019, presso ISS). In collaborazione con ACCREDIA e UNI, sono stati organizzati 2 edizioni (5 marzo 2019, Milano; 22 maggio 2019, ISS) dell’evento “Requisiti per le biobanche di ricerca e sviluppo delle applicazioni biotecnologiche: il ruolo della norma UNI ISO 20387”;
 - **ItaCRIN**, in collaborazione con il Core Team di **ECRIN**, ha organizzato il 23/10/2020 presso l’ISS un convegno nazionale con l’obiettivo di far conoscere **ECRIN** e le sue attività per supportare e facilitare la conduzione di studi clinici multinazionali, fornendo ai ricercatori afferenti ai Paesi affiliati, membri ed osservatori, una varietà di servizi utili per la sperimentazione;
 - Corso residenziale con **ECM** “Metodi della ricerca: pianificazione di uno studio clinico sperimentale”, rivolto agli operatori dell’SSN, con l’obiettivo di promuovere cultura della qualità della ricerca attraverso la disseminazione delle buone pratiche metodologiche e delle opportunità offerte dalle IR biomediche nel sostegno alla ricerca clinica. Il corso, ideato e sviluppato nel 2018, ha avuto la sua prima edizione a giugno 2019 ed è prevista la seconda edizione nel 2020;
 - In collaborazione con il Servizio Formazione, responsabile della piattaforma dedicata alla Formazione a Distanza (FAD) in salute pubblica dell’ISS, il Servizio di Coordinamento e supporto alla ricerca ha promosso iniziative di formazione avvalendosi di esperti nazionali ed internazionali, della WHO, del Ministero dell’Istruzione, dell’Università e della Ricerca (MIUR), degli Enti locali e di IRCCS/Ospedali Universitari/Aziende Sanitarie. Sono stati predisposti 2 corsi di formazione a distanza per gli educatori dei nidi e i docenti della scuola dell’infanzia e di II grado;
 - Nell’ambito delle attività in tema di sanità pubblica dell’OssNa svolge attività formative nazionali della rete sanitaria ed educativa. In accordo con le Regioni, 100 dirigenti medici e psicologi dell’SSN sono stati formati sulla Analisi del Comportamento applicata al Disturbo dello Spettro Autistico e oltre 2000 docenti del MIUR nei moduli per il riconoscimento e intervento precoce e l’integrazione scolastica e lavorativa;
 - In collaborazione con il Servizio Conoscenza e il Servizio Comunicazione Scientifica, ha provveduto alla radicale riprogettazione piattaforma DSpace-ISS entrata in operatività nel 2005. Il nuovo sito (PubISS) sarà disponibile per la consultazione interna ed esterna nel 2020.

Servizio tecnico-scientifico Grandi strumentazioni e core facilities

Attività istituzionale

Gran parte dell'attività istituzionale del Servizio Grandi strumentazioni e Core facilities si è esplicata nell'ambito proprio, vale a dire nell'erogazione di servizi strumentali. I servizi forniti sono sempre stati accompagnati dal supporto scientifico fornito dai membri del Servizio, in larga maggioranza ricercatori, a tutte le fasi del progetto di ricerca, dalla progettazione all'interpretazione, passando per l'elaborazione, l'interpretazione e l'illustrazione dei dati. Il Servizio ha svolto inoltre un'attività di collaborazione intensa e continuata con il Centro nazionale per la Sperimentazione e il Benessere animale per l'emissione di pareri per l'autorizzazione all'impiego di animali a scopo di ricerca (DL.vo 26/2014). Nel triennio 2017-2019 sono stati emessi dal Servizio 235 pareri.

ALTRE ATTIVITÀ ISTITUZIONALI: Accordo con il Ministero della Salute per lo sviluppo delle attività di controllo ufficiale degli alimenti irradiati. Partecipazione alla Struttura di missione temporanea sulle disuguaglianze di salute. Promozione e creazione di una rete nazionale tra laboratori EPR italiani. Dosimetria EPR e TL presso centri di radioterapia. Espressione di un componente del Comitato scientifico dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Partecipazione al Gruppo di lavoro per il "Regolamento per la gestione per il conflitto di interessi". Partecipazione al Gruppo di lavoro per il "Regolamento per l'attivazione e gestione delle borse di studio e dottorati presso l'Istituto Superiore di Sanità". Partecipazione in qualità di coordinatore, con nomina del Presidente, al Gruppo di Studio sull'Assicurazione di Qualità in Radioterapia con fasci di protoni. Protocollo ISS 10/11/2017-0034010. Partecipazione, in qualità di esperto nominato dal Presidente, al Gruppo di lavoro per la pianificazione dei controlli ufficiali di alimenti e loro ingredienti trattati con radiazioni ionizzanti, istituito presso il Ministero della Salute, Direzione Generale Igiene sicurezza alimenti e nutrizione. Partecipazione, in qualità di esperto nominato dal Presidente, al gruppo di lavoro WG8 CEN/ISO (CEN/TC275/WG8) sullo sviluppo e la standardizzazione dei metodi per l'identificazione degli alimenti irradiati.

Ricerca scientifica

Il Servizio svolge attività di ricerca molto varie, come conseguenza delle estrazioni assai diverse dei suoi componenti. Sono elencate di seguito le principali di esse.

- Area di Microscopia: Studi rivolti a: identificazione di biomarcatori; caratterizzazione di eventi intracellulari dinamici; tipizzazione di infiltrati cellulari in patologie umane; caratterizzazione di esosomi isolati da cellule NK e da plasma di pazienti con melanoma.
- Officina farmaceutica FaBioCell. Pubblicazione dello studio clinico di fase I EUdraCT 2013-003158-25 che prevedeva l'inoculo intratumore di cellule dendritiche differenziate con interferone alfa in pazienti con linfoma indolente recidivante/refrattario. Preparazione della documentazione regolatoria inerente a uno studio clinico di fase I con cellule dendritiche inoculate intratumore in pazienti con glioblastoma. Produzione di cinque lotti di cellule NK espanse ex vivo per lo studio clinico di fase I EUdraCT 2013-002547-29.
- Area di Proteomica. Fosfo-proteomica degli effetti di nuovi farmaci in glioblastoma stem-like cells e di nanovesicole da plasma di pazienti con tumore alla prostata. Proteomica di esosomi da linee cellulari di glioblastoma umano (InterOmics - INSIDE GBM). Proteomica di microparticelle/esosomi da pazienti affetti da sclerosi multipla, melanoma primario e metastatico e cellule LAK da donatori sani. Microparticelle/esosomi da plasma di pazienti infetti da echinococco (FP7-HERACLES). Effetti del perhexiline maleate sul vitellario di Schistosoma (ISS-CNR). Studio dei microdomini di membrana con approcci proteomici e bioinformatici. Studio del controllo del ciclo cellulare in cellule differenziate terminalmente.
- Area di Calcolo scientifico. Miglioramento della performance di un sistema informatico di supporto alla diagnostica medica sviluppando un modello grafico probabilistico per l'inferenza robusta di ipotesi diagnostiche da una base di conoscenza non strutturata. Il precedente brevetto italiano sul

sistema diagnostico è stato adattato e depositato in Russia. Messa a punto dei workflow per l'analisi di dati biomedici utilizzando tecniche di machine learning e avvalendosi del calcolo parallelo e del cluster.

- Area di Risonanza magnetica (NMR e MRI). Identificazione di pathway metabolici, tra i quali quello della fosfatidilcolina, attivati in differenti tumori sperimentali e umani in condizioni basali e dopo trattamenti convenzionali o mirati a target specifici. Studi di MRI e di MRS localizzata in vivo su metabolismo e funzionalità cerebrale in modelli di patologie neurologiche, tumorali, collegate allo stress tra le quali l'obesità. Effetti di impianti mammari sullo sviluppo della risposta infiammatoria.
- Area EPR. Attività svolte nei seguenti progetti: H2020 EURATOM (CONCERT, MEDIRAD, SHAMISEN-SINGS); Reg. Lazio, TOP-IMPLART; Min Sal-RF OPRORA, EURADOS. Studio di biomarcatori di stress ossidativo nella eziologia/progressione di patologie degenerative. Gruppo di lavoro ICRU - Report Committee 29. Gruppo di Lavoro per la revisione del Rapporto ISTISAN 03/1.
- Area di Citometria. Definizione di un pannello più specifico (35 anticorpi) per l'identificazione dei pathway alterati, responsabili della chemioresistenza applicato all'analisi di una nuova serie di campioni di carcinoma ovarico ad alto grado: Grant 667403 HORIZON 2020. Chimeric antigen receptor-redirected T cells targeting CD19 antigen: first-inhuman Italian trial for children with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia: Ric. Fin. GR-2013-02359212. Progetto Regione Lazio «La rete per il Monitoraggio Immunologico nei trials oncologici nella regione Lazio».

Nell'arco del triennio 2017-2019, l'attività di ricerca del FAST ha prodotto 165 pubblicazioni su riviste internazionali.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

RIVOLTA AL PUBBLICO GENERALE. Partecipazione ai percorsi di Alternanza Scuola-lavoro per gli anni 2017, 2018 e 2019. Stesura di contenuti per il portale della conoscenza ISSalute per l'identificazione di informazioni ingannevoli online corredate dalle spiegazioni scientifiche che ne evidenziano l'infondatezza, nell'ambito del progetto "bufale". Partecipazione alla stesura di contributi scientifici divulgativi di argomenti scientifici inerenti alle immunoterapie dei tumori.

RIVOLTA AL PERSONALE ISS. Organizzazione in ISS di un Per-corso di Statistica di Base, sviluppato in sette seminari monotematici. Organizzazione di corsi di formazione per il personale dell'ISS indirizzati all'acquisizione di competenze specifiche, di base e avanzate, in ambito citofluorimetrico. Seminario su "Ideazione di un progetto di ricerca".

RIVOLTA AL PERSONALE DELL'SSN E AL SETTORE TECNICO-SCIENTIFICO. Relazione su invito intitolata "MRI biomarker in experimental drug" nell'ambito del Congresso della Associazione Italiana di Risonanza Magnetica in Medicina (AIRMM), Milano 28-29 marzo 2019. Lezione intitolata "Tecniche di imaging *in vivo* per lo studio di tumori sperimentali e il monitoraggio della terapia" nell'ambito del corso residenziale "Modelli di malattia per la sperimentazione preclinica in oncologia", ISS 9 maggio 2019. Relazione su invito intitolata "Applicazioni dell'imaging e della spettroscopia di risonanza magnetica *in vivo*: esperienze all'Istituto Superiore di Sanità" nell'ambito del Workshop "Le tecniche di imaging nella ricerca preclinica e traslazionale" tenutosi al Neuromed Scientific Center (Pozzilli, IS) il 6 giugno 2019. Corso "La Citometria a flusso: nuove applicazioni e prospettive future", organizzato dal FAST e dal Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare. Corso "ExoFlowMetry: The First International Workshop on Exotic Flow CytoMetry: Checking Small Things... Better", organizzato dal FAST, ENEA Casaccia e Società Italiana di Citometria. Corso Intervento al seminario "Il CytoF, la citometria di massa a Tor Vergata". Organizzazione del corso A_IATRIS "Biomarcatori e Tecniche di Diagnostica per Immagini nella Valutazione dell'Infiammazione in Oncologia", ISS 22 febbraio 2019. Partecipazione come docente al Corso ECM "Modelli di malattia per la sperimentazione preclinica in oncologia", ISS - 22 novembre 2018.

RIVOLTA ALL'UNIVERSITÀ. Corso "Metodologia della ricerca scientifica" presso l'Università di Tor Vergata, 4 CFU. Corso "Il metodo scientifico e applicazioni in biologia" presso l'Università Sapienza, 6 CFU. Master di II Livello in "Protection Against CBRNe Events" a.a. 2017/2018, Modulo 6, Università di Roma Tor Vergata. Lezioni su invito: "Adenovirus", "Fondamenti epistemologici",

“Control of the cell cycle in terminally differentiated cells” e “Invecchiamento e tumori” presso l’Università Sapienza; “Metabolomica e tumori” presso l’Università di Tor Vergata; “MRI ed MRS in modelli animali” presso l’Università dell’Aquila. Ruoli di relatore, correlatore e co-tutor in tesi di laurea e dottorato di ricerca (Università Sapienza, Tor Vergata e Roma Tre).

Servizio Grant office e trasferimento tecnologico

Attività istituzionale

Nel triennio 2017-2019 il Servizio ha avviato e strutturato un'attività per la selezione e divulgazione di bandi nazionali ed internazionali definita di "scouting", che è divenuta stabile e continua nel 2019. Di seguito si riportano i dati generali di esito per il biennio 2017-2018, mentre per l'anno 2019 vengono riportati anche i dati analitici.

Nel 2017 il Servizio ha divulgato 79 bandi, per i quali sono pervenute dai ricercatori 135 proposte, di cui il 20% hanno avuto esito positivo. Stessa percentuale di esito si è avuto nell'anno 2018.

Per l'anno 2019, il Servizio ha divulgato 145 bandi, con una prevalenza a favore dei bandi internazionali rispetto a quelli nazionali (65% vs 35%). Le proposte presentate dai singoli ricercatori sono state complessivamente 204. Ad oggi sono state valutate 73% delle proposte, di cui il 15% hanno avuto esito positivo. Stratificando i dati per ente finanziatore nazionale (Ministero della Salute, AIFA, MIUR, INAIL, Regioni, Comuni), il numero totale di progetti presentati è stato di 102 e il 14% hanno avuto un esito positivo. Tra gli altri si ricorda quello della Ricerca Finalizzata 2018 promosso dal Ministero della Salute che ha avuto la partecipazione di 70 proposte di ricerca, di cui l'11% con esito positivo. Oltre il bando della Ricerca Finalizzata, grande partecipazione ha avuto il bando "Fondo Integrativo Speciale per la Ricerca – FISIR" promosso dal MIUR, con 19 proposte. Le proposte sono ancora in fase di valutazione.

Riguardo i bandi pubblicati da enti finanziatori europei ed internazionali, come i programmi H2020, ERANET, ERASMUS, LIFE, ONE HEALTH EJP dell'Unione Europea, il World Wide Cancer Research e l'NIH, sono state presentate 45 proposte di ricerca, di queste il 22% hanno avuto esito positivo.

Nell'ambito delle procedure dei bandi sopramenzionati, il Servizio ha processato oltre 400 documenti a sostegno della documentazione della partecipazione ai singoli bandi.

In relazione alle attività inerenti alla Proprietà Intellettuale, sono state svolte attività di supporto per un'analisi preliminare della fattibilità brevettuale dei dati a loro disposizione da parte di due gruppi di ricerca. Un altro gruppo di ricerca si è rivolto al Servizio per valutare se il brevetto già registrato avesse potenzialità di mercato. Queste analisi sono state realizzate con il supporto dell'Agenzia per la Ricerca Europea (APRE).

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

Nell'ambito di un programma denominato Progetti(IN)formazione promosso dal Servizio sono stati svolti n. 17 corsi nel triennio 2017-2019, di cui n. 2 per l'anno 2017, n. 2 per l'anno 2018 e n. 13 per l'anno 2019.

Le tematiche su cui sono stati centrati i corsi sono state le seguenti: a) corsi diretti alla conoscenza dei criteri applicativi di bandi specifici; b) corsi sulla metodologia della ricerca; c) corsi sulla Proprietà Intellettuale e sul Trasferimento Tecnologico. Di seguito vengono riportati l'elenco dei corsi per singolo anno e per area tematica:

- Anno 2017:
Corsi di formazione sulla metodologia di ricerca: 1. Progetti(IN)formazione: Aspetti legali e finanziari di un progetto H2020: dalla proposta alla gestione del Grant Agreement. 11 maggio 2017. 2. Progetti(IN)formazione: Horizon 2020: Il programma quadro per la ricerca e l'innovazione: opportunità per il tema salute e guida alla progettazione. 5 aprile 2017.
- Anno 2018:
Corsi per bandi specifici: 1. Focus in Health, Demographic Change and Wellbeing - Bandi 2019-2020. 13 dicembre 2018.
Corsi di formazione sulla metodologia di ricerca: 1. Formazione sulla strutturazione della proposta di progettualità nell'ambito H2020. 17 dicembre 2018.
- Anno 2019:
Corsi per bandi specifici: 1. Progetti(IN)formazione: Presentazione MIUR – BANDO PRIMA Ing. Aldo Covello (NCP - MIUR). 11 gennaio 2019. 2. Progetti(IN)formazione: Le azioni rivolte alla ricerca d'eccellenza: il programma dell'ERC (European Research Council). 21 marzo 2019. 3.

Progetti(IN)formazione: Le azioni rivolte alla ricerca d'eccellenza: il programma dedicato alle azioni Marie Sklodowska Curie (MSCA). 17 aprile 2019. 4. Progetti(IN)formazione: Come scrivere una proposta di successo nel programma ERC. 21 ottobre 2019.

Corsi di formazione sulla metodologia di ricerca: 1. Progetti(IN)formazione: Ideazione di un progetto di ricerca. 15 marzo 2019. 2. Progetti(IN)formazione: Skill building on writing a research grant: tips on finding, planning, and step by step writing of the grant - Dr.ssa Hynda Kleinman, NIH. 12 aprile 2019. 3. Progetti(IN)formazione: Demystifying the EU R&I programs: Horizon 2020 and Horizon Europe - a hitchhiker's guide to successful proposal preparation. 11 luglio 2019. 4. Progetti(IN)formazione: HORIZON 2020 programma quadro in ricerca e innovazione: opportunità nell'ambito salute e guida alla progettazione. 22 luglio 2019. 5. Progetti(IN)formazione: La strategia di disseminazione nei progetti di ricerca e innovazione. 9 settembre 2019. 6. Progetti(IN)formazione: Laboratorio progettuale. 12-13 novembre 2019. 7. Progetti(IN)formazione: Impatto e uso dei risultati della ricerca: capiamo meglio insieme cosa è e cosa fare. 10-11 dicembre 2019.

Corsi sulla Proprietà Intellettuale e Trasferimento Tecnologico: 1. Progetti(IN)formazione: Valorizzazione degli asset di proprietà intellettuale. Focus sui progetti di Horizon 2020. 14 maggio 2019. 2. Progetti(IN)formazione: Il trasferimento tecnologico e le opportunità in Horizon 2020. 29 maggio 2019.

Servizio tecnico-scientifico di Statistica

Attività istituzionale

Categorie Altro: Attività in ambito SISTAN (Sistema Statistico Nazionale). Il Servizio, come Ufficio di Statistica, rappresenta l'ISS nel SISTAN, e ha svolto tutte le attività previste in tale ambito, in particolare:

- coordinamento delle attività legate alla partecipazione dell'ISS alle indagini annuali del Programma Statistico Nazionale (PSN) che raccolgono informazioni sulle varie istituzioni, quali: Rilevazione sulla ricerca e sviluppo nelle istituzioni pubbliche, coordinata dall'ISTAT, Rilevazione dei prezzi relativi a beni e servizi per le pubbliche amministrazioni, coordinata dal MEF e molte altre;
- proposta, istruttoria e coordinamento dei contributi dell'ISS al Programma Statistico Nazionale (PSN), il corpus della Statistica Ufficiale del nostro Paese, che riguarda molteplici settori sociali ed economici: tale attività è stata come sempre svolta in primis all'interno dell'ISS con un'interlocuzione attiva con le varie strutture tecnico scientifiche che possono contribuire al PSN.
- partecipazione in rappresentanza dell'ISS a due "Circoli di Qualità" (organi costituiti dai responsabili degli uffici di Statistica degli Enti che fanno parte del SISTAN ed operano nei vari settori): "Sanità, Salute e Assistenza" ed "Ambiente e Territorio", che vagliano tutti i lavori statistici proposti dai vari Enti SISTAN per entrare a far parte del PSN; una particolare attenzione è rivolta agli aspetti di tutela dei dati personali.

Nel 2020 la collaborazione del Servizio con le strutture tecnico-scientifiche dell'ISS per i contributi al PSN 2020-2022 vede l'ISS presente con 33 lavori statistici (31 nel settore salute e due nel settore ambiente), due lavori statistici in più rispetto al triennio PSN 2017-2019.

Ricerca scientifica

- Studi sui principali indicatori di salute basati su dati sanitari e demografici correnti (popolazioni, decessi, ospedalizzazioni) per descrivere, con metodologie statistiche ed epidemiologiche appropriate lo stato di salute della popolazione italiana, anche nelle articolazioni territoriali (Macro-Aree, Regioni, Comuni, ASL).
Obiettivi principali delle azioni condotte:
 - descrivere andamenti temporali/geografici, differenziali di genere, andamenti per età (es. mortalità prematura) di mortalità generale e per causa, attesa di vita e ospedalizzazione;
 - effettuare stime, basate sulle SDO, di prevalenza e incidenza di specifiche patologie, anche effettuando confronti ed integrazioni con specifici Registri.
- Studi su Ambiente e Salute in collaborazione con il Dip. Ambiente e Salute e WHO European Centre for Environment and Health (ECEH) di Bonn. Tale contributo ha importanti ricadute in ambito centrale e locale, finalizzate alla promozione di interventi di mitigazione dei rischi e adozione di adeguati piani di monitoraggio ambientale e sanitario in queste aree.
- Obiettivi principali: nell'ambito del Progetto SENTIERI contribuire alla descrizione e valutazione dello stato di salute delle popolazioni residenti nei SIN per individuare le priorità negli interventi di risanamento ambientale; condurre studi epidemiologici sulle patologie asbesto-correlate (quali i Mesoteliomi);
- Studi sulle Malattie Rare in collaborazione con il Centro Naz. Malattie Rare (CNMR), con lo scopo di contribuire alla conoscenza della situazione delle patologie rare nel nostro Paese e di potenziare attuazione e utilizzo del Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) presente in ISS.
- Obiettivi principali: valutare lo stato dell'arte del RNMR, confrontando ed integrando le sue informazioni con quelle desunte dall'analisi dei database "mortalità", "cause multiple di decesso" e SDO detenuti da STAT; stimare prevalenza e descrivere il pattern di mortalità e morbilità dei pazienti affetti da specifiche MR; descrivere il quadro epidemiologico di gravi MR epatiche quali: Colangite Primitiva Sclerosante e Cirrosi Biliare in collaborazione con il Centro delle Malattie Autoimmuni e del Fegato, Università di Milano Bicocca.
- Studi Epidemiologici sul Fenomeno Suicidario, organizzati nell'Osservatorio Epidemiologico del Suicidio e del Tentativo di Suicidio (OESTES) Obiettivo generale: fornire un quadro

epidemiologico aggiornato del fenomeno suicidario e colmare il vuoto informativo sul fenomeno dei tentativi di suicidio a fini di utilizzo in sanità Pubblica attraverso la divulgazione scientifica delle informazioni elaborate (pubblicazioni scientifiche ad hoc e contributi routinari a RSSP e Osservasalute).

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

- Elaborazione e pubblicazione annuale sul sito web dell'ISS del Report sulla Mortalità per causa in Italia sui dati più recenti rilasciati dall'Istat (anni 2014, 2015,2016);
- SITO WEB [profilidisalute.it](http://www.profilidisalute.it): ideazione e gestione del sito www.profilidisalute.it, disponibile a costo zero per gli utenti accreditati del Servizio Sanitario Nazionale, che descrive con appropriati indicatori (demografici, di mortalità per causa ed ospedalizzazione) il profilo di salute a livello di ASL e Regioni; il sito è anche dotato di una pagina aperta al pubblico che consente di avere il profilo di salute della popolazione italiana nel suo complesso.
- SITO WEB del Servizio: aggiornamento del sito che illustra le attività svolte e mette a disposizione dei cittadini una serie di materiali in ambito di Statistiche Correnti in Sanità Pubblica (<http://www.iss.it/statistica>); Contributo alla Relazione al Parlamento sull'Alcol (morbilità e mortalità alcol-correlate) in collaborazione con il Centro nazionale Dipendenze e doping;
- Contributo a OsservaSalute (Capitolo Salute mentale e dipendenze) in collaborazione con Centro nazionale Dipendenze e doping;
- PORTALE DELLA CONOSCENZA: Attività nel Comitato Redazionale;
- ATTIVITÀ DI RILASCIO DATI (mortalità, SDO) all'interno dell'ISS, ai soggetti che ne hanno titolarità;
- Relazione sullo Stato di Salute del Paese (RSSP): contributo alla stesura di capitoli di pertinenza del Servizio (Mortalità per Causa, Impatto delle Malattie, Suicidi).

Servizi della Presidenza

Presso la Presidenza operano le seguenti 8 strutture:

- Segreteria della Presidenza;
- Segreteria scientifica;
- Servizio comunicazione scientifica;
- Servizio conoscenza (documentazione, biblioteca);
- Servizio formazione;
- Servizio relazioni esterne e centro rapporti internazionali;
- Ufficio stampa;
- Unità di bioetica

Inoltre afferisce alla Presidenza il Registro Italiano delle Protesi Impiantabili (RIPI).

L'ufficio della segreteria di presidenza assicura il supporto al Presidente per l'espletamento delle attività e dei compiti di sua competenza, provvedendo al coordinamento delle relative funzioni e relazioni di diretta competenza del Presidente. Per sua natura, l'attività dell'ufficio, correlata alle attività istituzionali del Presidente si sottrae alle metodologie di programmazione e misurazione riferite all'attività tecnico scientifica che sono oggetto della presente relazione.

Di seguito vengono riportate le sintesi solo per le restanti strutture

Segreteria scientifica

Attività istituzionale

- Attività di supporto scientifico negli accordi di collaborazione strategici per l'Istituto e di diretta responsabilità della Presidenza.
- Attività di supporto scientifico e istruttoria, ivi inclusa la stesura delle proposte di progetto e di protocolli di studio, ad iniziative strategiche per l'ISS.
- Attività di supporto scientifico in materie in cui è previsto il coinvolgimento istituzionale dell'ISS per disposizione di Legge (ci si riferisce in particolare al supporto fornito nell'ambito delle attività affidate all'ISS dalla Legge 24/2017 e relativi DM e al supporto fornito nell'ambito delle attività di valutazione, dei servizi e delle prestazioni di assistenza sanitaria e socio-sanitaria inclusi nei LEA, ai fini del mantenimento, modifica o esclusione, o per definire condizioni di erogabilità o appropriatezza).
- Attività di supporto scientifico in studi e progetti derivanti da accordi istituzionali coordinati da Centri e Dipartimenti ISS (ivi inclusa la Presidenza) o affidati alle SMT.
- Attività di supporto scientifico per la stesura di documenti di carattere strategico in cui è coinvolto l'ISS.
- Coordinamento e/o Partecipazione di/a gruppi di lavoro interni su tematiche affidate all'ISS e/o di carattere strategico per l'ISS.
- Coordinamento di relazioni e pareri richiesti a ISS dal governo e dalle commissioni parlamentari (quali ad esempio quelli sulla "Terra dei Fuochi" e sul Gasdotto Trans-Adriatico (TAP)).
- Attività di rappresentanza dell'ISS in gruppi di lavoro e/o attività con altri Enti e Istituzioni (si riporta a titolo di esempio l'attività di rappresentanza dell'ISS nel gruppo di lavoro AGENAS, ISS, INMP, AIFA per la redazione del rapporto "L'Italia per l'equità nella salute").
- Attività di supporto nella predisposizione di Accordi di collaborazione scientifica di rilevanza strategica per l'ISS.
- Collaborazione con l'ufficio stampa ISS per la redazione di testi per comunicati stampa ed interviste su varie tematiche di salute pubblica.
- Supporto al Servizio Relazione Esterne nella predisposizione del nuovo Regolamento delle attività formative ISS e dei relativi allegati.
- Predisposizione materiali su tematiche di economia sanitaria o di organizzazione del sistema sanitario (presentazioni, note, risposta a questionari, ecc.) per il Presidente ISS.

- Attività di supporto tecnico-scientifico alla Direzione Generale (quali ad esempio: rendicontazione accordi di collaborazione di diretta responsabilità del Direttore Generale, supporto nella stesura del PTA 2017-2019, coordinamento predisposizione schede di budget 2017-2019 degli Uffici di diretta collaborazione della Presidenza).
- Partecipazione di un componente della Segreteria Scientifica agli incontri del Comitato Scientifico ECM dell'ISS e successiva valutazione delle proposte formative dell'ISS

Ricerca scientifica

- Attività di supporto tecnico e/o scientifico, ivi inclusa (in alcuni casi) la stesura delle proposte e di protocolli di studio, in progetti di ricerca promossi e/o coordinati da Centri e Dipartimenti ISS.
- Attività di supporto tecnico e scientifico al coordinamento del Progetto Europeo "TO-REACH" (Grant Agreement No 733274).

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

- Attività di supporto organizzativo e scientifico a campagne promozionali del Ministero della Salute su tematiche realizzate in collaborazione con l'ISS.
- Attività di organizzazione e/o di supporto organizzativo e scientifico di eventi internazionali promossi dall'ISS.
- Attività di organizzazione di eventi interni di carattere strategico promossi dall'ISS.
- Organizzazione di open day informativi (quali ad esempio: open day per specializzandi di Igiene delle principali Università di Roma e open day disostruzione pediatrica).
- Coordinamento scientifico dell'organizzazione della Mostra sui vaccini (realizzata in collaborazione con ENI Foundation) presso il Museo ISS.
- Partecipazione - in rappresentanza dell'ISS o del Presidente stesso - in qualità di relatori a numerosi eventi (congressi, conferenze, convegni, seminari, corsi Post-Doc) sia di carattere nazionale che internazionale.
- Presentazione di volumi e monografie per conto dell'Istituto Superiore di Sanità.
- Coordinamento della realizzazione numero congiunto ENEA-ISS della rivista "Energia Ambiente Innovazione" dedicato al tema della salute e supporto all'ENEA nell'organizzazione dell'evento di presentazione del predetto numero della rivista.
- Attività di supporto scientifico alla realizzazione del Corso FAD ISS sui Vaccini e realizzazione di un'unità didattica.

Servizio comunicazione scientifica

Ricerca scientifica

1. Partecipazione alla *Joint Action Health Equity Europe* (JAHEE). La Joint Action finanziata dalla Commissione europea per gli anni 2018-21 ha l'obiettivo di contribuire alla riduzione delle disuguaglianze di salute in Europa. JAHEE è coordinata dall'ISS e il Servizio Comunicazione scientifica è responsabile del WP2 – Dissemination che cura la disseminazione e la comunicazione della JA. (<https://jahee.iss.it/>).
2. Partecipazione al Progetto CASA in Etiopia. Il progetto CASA finanziato da oltre 10 anni dalla Cooperazione italiana e dal Ministero della salute è coordinato dall'ISS. Il Servizio Comunicazione Scientifica è responsabile per il training in comunicazione indirizzato ai Community Health workers secondo il metofo del Train-the trainer, e della disseminazione di tutte le attività del progetto, anche tramite sito web (<http://casaproject.info/>).
3. Partecipazione Struttura di Missione Temporanea "Disuguaglianze di Salute" La SMT è stata formalizzata nel 2019, ma le attività di collaborazione con il Centro Nazionale per la Salute Globale erano già state avviate precedentemente. Il Servizio ha partecipato al sviluppo di tal e SMT essendo già

implicato in attività per il contrasto alle disuguaglianze, tramite il suddetto progetto JAHEE e il progetto CASA. LA STM ha l'obiettivo di orientare le priorità di ricerca per la riduzione delle disuguaglianze di salute e costituire un punto di collegamento con altri stakeholder nazionali ed internazionali operanti in questo ambito.

4. Partecipazione a progetti e iniziative di ricerca e di cooperazione internazionale e nazionale (Health Literacy, Gender equity, collaborazioni ad associazioni professionali (EASE, EAHIL), malaria day, ecc.).

Il Servizio partecipa e promuove numerosi progetti ed iniziative a livello nazionale e internazionale offrendo supporto alle attività di comunicazione e disseminazione e svolgendo attività di ricerca in particolare nell'ambito dell'editoria scientifica e comunicazione scientifica, accesso aperto, gestione dello stress e studi di genere. Partecipa al progetto Measuring Population and Organizational Health Literacy (MPOHL), promosso dalla WHO, all'Osservatorio Benessere, ad alcune iniziative promosse nell'ambito della rete Italia Africa (es. No Malaria Day), partecipazione alle attività della EASE (European Association of Science Editors) e dell'EAHIL (European Association of Health Information and Libraries)

Ha partecipato a due call in attesa di approvazione per progetto di ricerca europeo H2020 su Sex and Gender Equity in Research (SAGER), e progetti sulle disuguaglianze in salute coordinati dal Centro Nazionale Salute Globale.

5. Partecipazione al progetto europeo e-Bug sull'igiene e i microrganismi per contrastare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza con l'obiettivo di contribuire a promuovere scelte di salute consapevoli che possano tradursi in effetti a medio e lungo termine sulla popolazione e diffondere la cultura della prevenzione delle malattie infettive e igiene nelle scuole e sviluppare empowerment e life skills in materia di salute tra studenti e insegnanti.
6. Progetti di valorizzazione della memoria storica dell'ente.
Attività finalizzata alla raccolta, preservazione, catalogazione e valorizzazione della memoria storica dell'Ente rappresentata da beni materiali (strumenti scientifici, fotografie, ecc.) e beni immateriali (memorie orali), necessari per la ricostruzione della storia della sanità pubblica italiana.
7. Partecipazione ai progetti europei MADE IN SCIENCE e BEES (Be a Citizen Scientist) (azioni Marie Skłodowska-Curie) in H2020, finalizzato alla organizzazione della Notte dei Ricercatori (ultima settimana di settembre).

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

1. Produzione editoriale. Produzione di testate istituzionali (Annali ISS, Notiziario, rapporti tecnici, opuscoli, serie storiche e volumi per la scuola, poster, video, infografiche, ecc.) e altre pubblicazioni scientifiche e divulgative finalizzate al trasferimento e alla diffusione delle conoscenze e dei risultati della ricerca ISS in risposta ai bisogni informativi della comunità scientifica e della collettività, secondo i principi dell'accesso aperto.
2. Gestione dell'archivio digitale delle pubblicazioni ISS e dell'archivio fotografico digitale. Archiviazione di metadati e testi completi della letteratura scientifica prodotta dall'Ente (oltre 41.000 record) per favorire la diffusione e la visibilità dei risultati dell'attività ISS. Progettazione di un repository istituzionale pubblico, conforme agli standard di interoperabilità tra i sistemi informativi online, per la raccolta e conservazione dei risultati della ricerca (pubblicazioni e dati). Catalogazione online delle foto storiche ISS (oltre 27.000 a fine 2019).
3. Promozione della salute e della cultura scientifica attraverso il Museo ISS. Il Museo, inaugurato nel 2017, è inteso come strumento di comunicazione e promozione della salute e valorizza il ruolo dell'ISS per la sanità pubblica. L'attività comprende l'organizzazione di visite guidate, la gestione delle collezioni, il controllo delle installazioni multimediali, l'organizzazione di eventi, la gestione del sito web e dei canali social.
4. Gestione del portale ISSalute. Portale nato nel 2017 e dal 2018 inglobato nel ROF tra le attività del COS. <https://www.issalute.it/>, È indirizzato al cittadino per favorire la conoscenza scientifica, l'alfabetizzazione sanitaria e il contrasto alle fake news. Il COS partecipa al Comitato di coordinamento, al Comitato scientifico e ha la responsabilità del Comitato di redazione e associati Gruppi di lavoro.

5. Progettazione e realizzazione di eventi divulgativi. Iniziative atte a favorire lo sviluppo di conoscenza scientifica e alfabetizzazione sanitaria attraverso strategie di comunicazione mirate a diversi target. Es. organizzazione della Notte dei Ricercatori, Festival della scienza, party scientifici, celebrazioni per gli 83 anni dell'ISS nel 2017, produzione di un volume fotografico (O. Toscani), produzione di un volume per i 40 anni dell'SSN, ecc.
6. Partecipazione alla Gestione del Sito istituzionale. Comunicazione e valorizzazione delle attività ISS tramite la partecipazione alla gestione del sito istituzionale www.iss.it. Progettazione del nuovo sito.
7. Promozione della salute attraverso la Progettazione e gestione dei PCTO per le scuole (Percorsi per le Competenze Trasversali e l'Orientamento, ex alternanza scuola-lavoro). Iniziativa di comunicazione e ricerca, in risposta alle esigenze formative delle scuole, per diffondere conoscenze scientifiche tra i giovani su problematiche di salute pubblica e comunicazione della scienza.
8. Attività di formazione (ECM e non). Attività finalizzata allo sviluppo di conoscenze su editoria e comunicazione scientifica. Consulenza su tematiche di copyright e strategie di pubblicazione. Predisposizione di un corso FAD.
9. Organizzazione di seminari, congressi, convegni negli ambiti di competenza. Attività svolta negli ambiti di competenza, e in collaborazione con altre strutture ISS, su tematiche specifiche.
10. Valorizzazione del patrimonio storico e artistico dell'ente. Raccolta, catalogazione e valorizzazione dei beni storico scientifici e artistici ISS e digitalizzazione delle relative immagini (strumenti, fotografie, beni artistici, video, documenti, ecc.).
11. Attività di supporto tecnico per la comunicazione e disseminazione delle attività istituzionali: a) attività grafica (produzione di coordinati di immagine, loghi, ecc.), b) video-fotografica (realizzazione di servizi video) e c) tipografica (stampa, attraverso la tipografia interna di rapporti, opuscoli, modulistica, ecc.)

Servizio conoscenza (documentazione, biblioteca)

Attività istituzionale

Il Servizio Conoscenza è una struttura tecnico-scientifica che afferisce alla Presidenza ed è strutturato in due settori: Biblioteca e Documentazione. Il Servizio svolge molteplici attività di supporto a tutte le altre strutture dell'Istituto, sia nell'ambito della ricerca che in quello amministrativo. Provvede al recupero dell'informazione tecnico-scientifica tramite la consultazione in tempo reale, sia in sede che in remoto, di basi di dati bibliografiche, banche dati fattuali e altre risorse elettroniche su richieste dell'utenza interna ed esterna. Fornisce assistenza e consulenza e servizi mirati all'uso del patrimonio informativo della National Library of Medicine (NLM) di Bethesda (USA), in qualità di centro di riferimento nazionale per il MEDLARS (Medical Literature Analysis and Retrieval System), un sistema di basi e banche dati a carattere biomedico prodotte e/o gestite dalla NLM. Offre un servizio di fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite accordi con fornitori esteri. Provvede all'acquisizione, gestione e catalogazione di monografie e periodici di ambito biomedico-sanitario in formato cartaceo ed elettronico; raccoglie e diffonde tutta la documentazione ricevuta dal WHO (Organizzazione Mondiale della Sanità) in qualità di WHO Documentation Centre per l'Italia. Svolge un'importante attività di supporto e consulenza bibliometrica sull'utilizzo delle principali risorse disponibili in rete. Contribuisce in modo rilevante all'offerta formativa dell'Istituto, sia attraverso corsi ECM (Educazione Continua in Medicina) in sede destinati all'utenza esterna, sia con specifici corsi e seminari per utenti interni sull'utilizzo delle risorse.

Ricerca scientifica

La Biblioteca ISS è la principale biblioteca biomedica italiana.

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

Le attività sono realizzate attraverso:

- L'acquisizione e la sottoscrizione di risorse documentali in formato elettronico e cartaceo selezionate secondo criteri di validità scientifica e di utilità per l'utenza condivisi con la Commissione per lo studio dei problemi della biblioteca;

- La partecipazione a consorzi e reti nazionali per la condivisione di risorse e servizi (Bibliosan, Catalogo italiano dei periodici-ACNP, Network Inter Library Document Exchange-NILDE);
- La cooperazione con organizzazioni nazionali (Università) e internazionali (WHO, EAHIL);
- La promozione di iniziative di valorizzazione e diffusione del proprio patrimonio storico e antico;

Nel corso del 2019 la Biblioteca ha svolto le seguenti attività collegate agli obiettivi del Piano Triennale di Attività:

- Collaborazione al Portale della Conoscenza con la partecipazione di n. 8 unità di personale al Comitato di Redazione (Obiettivo 1.2 del PTA);
- Fornitura dei documenti per richieste provenienti dall'esterno: 455 articoli (Obiettivi 1.2. punto h e 6.3 del PTA);
- Fornitura dei documenti per richieste interne dei ricercatori dell'istituto: 325 (Obiettivi 1.2. punto f e 6.3. del PTA);
- Fotocopie per l'utenza: 144.349 pagine (Obiettivo 1.2 PTA);
- Assistenza in sede agli utenti di sala per ricerche bibliografiche: 1.609 (Obiettivo 1.2 punto e PTA);
- Gestione del servizio di reference e assistenza agli utenti a distanza: 8074 (Obiettivo 1.2. punto e PTA);
- Gestione dei prestiti per il personale interno dell'istituto: 101 (Obiettivo 1.2 punto g PTA);
- Organizzazione ed esposizione di materiali del Fondo Rari, in mostre allestite all'interno e all'esterno dell'Istituto (Obiettivo 1.2 PTA);
- Gestione della sala di lettura e dei magazzini librari siti sia nell'edificio principale che nei locali di via Giano Della Bella (Obiettivo 1.2 PTA);
- Acquisizione e gestione di 450 periodici in formato cartaceo con registrazione, trattamento e archiviazione di oltre 2200 fascicoli (Obiettivo 2.1 PTA);
- Acquisizione e gestione di oltre 21.000 periodici in formato elettronico (inclusi titoli open access) e di numerose banche dati documentali con inserimento e verifica dei dati sul catalogo dei periodici elettronici Publications Finder (Obiettivo 2.1 PTA);
- Gestione dei contratti consortili per l'accesso a banche dati bibliografiche e testuali ((Obiettivo 2.1 PTA);
- Catalogazione descrittiva e semantica dei volumi monografici pervenuti (Obiettivo 2.4 PTA);

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

- Articoli scaricati da risorse a pagamento 758.484;
- Numero di interrogazioni su basi dati a pagamento 350.000;
- Accessi al sito web della Biblioteca 37.600;

A questi dati vanno aggiunte le consultazioni sulle risorse ad accesso aperto i cui dati statistici non sono tuttavia quantificabili in quanto non disponibili sui siti degli editori.

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

- Corso ECM "La biblioteca biomedica in rete. Conoscere, orientarsi e accedere alle risorse informative utili agli operatori del Servizio Sanitario Nazionale" (12/14 novembre 2019), rivolto a 24 operatori del Servizio Sanitario Nazionale - 24,2 crediti;
- Corso ECM "L'informazione biomedica gratuita nel web: strumenti e fonti per il reperimento" (maggio 2019) - 15,8 crediti, rivolto a 20 operatori dell'SSN;
- Corso ECM "La Biblioteca biomedica in rete. Teoria e tecnica del reperimento dell'informazione" (9-10 maggio 2017), rivolto a 20 operatori del Servizio Sanitario nazionale - 15,8 crediti;
- Corso ECM "Le risorse informative biomediche a carattere periodico nel Web: percorsi di ricerca" 12-13 dicembre 2017, rivolto a 20 operatori del Servizio Sanitario nazionale - 15,8 crediti;
- Corso ECM La biblioteca biomedica in rete. Percorsi di ricerca attraverso le risorse informative 16-18 maggio 2018, rivolto a 24 operatori del Servizio Sanitario nazionale - 24,2 crediti;

- Serie di 35 seminari per gli utenti interni sull'utilizzo delle risorse documentarie e delle basi dati che hanno visto la partecipazione di oltre 700 tra ricercatori e personale dell'Istituto;
- Assistenza ai ricercatori all'uso degli strumenti per la valutazione della ricerca e collaborazione con il Servizio tecnico scientifico di coordinamento e supporto alla ricerca per la produzione dei dati da inviare al Ministero della Salute;
- Partecipazione alle riunioni mensili del Comitato di Gestione del Sistema BIBLIOSAN del Ministero della Salute in qualità di membro effettivo;
- Organizzazione del XIV Workshop BIBLIOSAN "Bibliosan. 15 anni al servizio della ricerca e della cura" (Auditorium Biagio D'Alba del Ministero della Salute, 3 dicembre 2019);
- Integrazione del progetto di digitalizzazione full text dei volumi costituenti il Fondo Antico, in collaborazione con l'Università di Roma "La Sapienza" con inserimento dei link di accesso agli oltre 1.200 volumi in full text;
- Avviamento delle procedure con l'Istituto Centrale per il Catalogo Unico (ICCU) del MIBACT per il riversamento dei dati relativi ai 1.200 volumi del Fondo Antico nell'indice nazionale SBN;
- Gestione dei siti web della Biblioteca e del Centro Regionale di Documentazione WHO sia in lingua italiana che in lingua inglese;
- Partecipazione alle attività della European Association Health Information Libraries – EAHIL in qualità di membri del Council e del Public Health Group;
- Aggiornamento del catalogo nazionale cumulativo dei periodici ACNP;
- Partecipazione di 1 rappresentante della biblioteca al Comitato Esecutivo Nazionale dell'Associazione Italiana Biblioteche – AIB;
- Partecipazioni del personale della biblioteca in qualità di relatori a Congressi sia a livello nazionale che internazionale;
- attività istituzionali di breve durata (riunioni, seminari ecc.): 23 eventi;
- Gestione del sito web "BIBLIOSAN 2.0" e aggiornamento settimanale dei contenuti tramite pubblicazione di post;
- Partecipazione al Gruppo di lavoro BISA (Bibliosan per la Scienza Aperta);
- Partecipazione alle riunioni per la riattivazione e la riorganizzazione della piattaforma DSpace, repository istituzionale dei dati della ricerca, in collaborazione con il Servizio Conoscenza e il Servizio tecnico scientifico di coordinamento e supporto alla ricerca;

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

- Tirocinio per studenti del Corso di laurea in Corso di Laurea Magistrale in Scienze Riabilitative delle Professioni Sanitarie dell'Università di Perugia (25 studenti) (14,27, 28 giugno 2019);
- Tirocinio per studenti del Corso di laurea in Fisioterapia Università di Roma Sapienza (29-30 ottobre 2019);
- Partecipazione al progetto "Alternanza Scuola-Lavoro" in qualità di tutor/docenti al percorso "Comunicazione scientifica e gestione delle conoscenze";
- Partecipazione alla Notte Europea dei Ricercatori (27 settembre) con l'organizzazione della mostra "La scienza incontra Leonardo tra i libri dell'ISS";
- Partecipazione al gruppo di esperti che effettua le visite guidate al Museo ISS con illustrazione della parte libraria e documentale e del libro bianco.

Servizio Formazione

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

- Attivazione e prosecuzione di accordi per la Progettazione di percorsi di formazione di alta specializzazione;
- Attivazione e prosecuzione di accordi per la Progettazione, organizzazione e valutazione di percorsi formativi in tematiche di salute pubblica in collaborazione con dipartimenti, centri e servizi dell'ISS;
- Sistematizzazione della Programmazione e Organizzazione degli eventi interni in ISS;
- Promozione dell'innovazione tecnologica e metodologica nelle attività formative;
- Promozione di metodi e strumenti per la formazione attiva residenziale;

- Promozione di metodi e strumenti per la formazione attiva in FAD;
- Realizzazione di Eventi di formazione a distanza (Bassa, Media e Alta Interazione);
- Attività di ricerca su rilevamento dei consumi alimentari nazionali con metodiche armonizzate secondo le linee guida dell'EFSA: aspetti teorici e pratici, attività sul campo e significato in sanità pubblica;
- Attività di coordinamento ISS in collaborazione con le Regioni per la formazione degli operatori sanitari di neuropsichiatria infantile, di abilitazione funzionale e di psichiatria e altre figure professionali per l'incentivazione di progetti dedicati alla formazione e al sostegno delle famiglie che hanno in carico persone con disturbi dello spettro autistico;
- Joint action on preparedness and action at points of entry (air, maritime and ground crossing) – JA-04 – 2017, favorendo la realizzazione di futuri percorsi formativi;
- Attività di coordinamento delle attività inerenti il provider ECM, CNOAS e MIUR;
- Attività inerenti al sistema di gestione della qualità delle attività formative;
- Partecipazione a progetti CCM;
- Attività nella produzione di rapporti tecnico scientifici e articoli peer review;
- Partecipazione al Gruppo di lavoro BISA (Bibliosan per la Scienza Aperta);
- Tirocinio per studenti del corso di laurea in Corso di Laurea Magistrale in Scienze Riabilitative delle professioni Sanitarie dell'Università di Perugia (25 studenti) (9 giugno, 26 ottobre, 23 novembre 2017);
- Tirocinio per studenti del corso di laurea in Corso di Laurea Magistrale in Scienze Riabilitative delle professioni Sanitarie dell'Università di Perugia (25 studenti) (6, 14, 28 giugno 2018).

Relazioni esterne e centro rapporti internazionali

Attività istituzionale

Le attività del Servizio riguardano:

- consulenza e sostegno alle relazioni nazionali e internazionali dell'ISS e assistenza al Presidente nei rapporti istituzionali nazionali e internazionali attraverso: missioni con visite presso controparti estere; accoglienza in Italia di delegazioni straniere; rapporti con le Ambasciate Estere in Italia; rapporti con le Ambasciate Italiane all'Estero; cerimoniale Internazionale.
- creazione di alleanze istituzionali sostiene una componente vitale dell'agenda internazionale dell'ISS seguendo gli auspici dei programmi bilaterali e multilaterali promossi dal Governo Italiano, dalla UE, dalla WHO, ecc., sottoscrivendo accordi quadro pluriennali creati ad hoc per l'ospitalità e lo scambio di risorse umane e l'approvvigionamento di risorse strumentali e finanziarie attraverso: preparazione e firma di Memorandum of Understanding (MOU), partecipazione a Progetti (es. H2020, Bandi MAECI, ecc.); partecipazione a tavoli tematici del Ministero del Salute; partecipazione a tavoli geografici del MAECI.
- Supporto ai Dipartimenti e Centri dell'ISS per facilitarne la partecipazione ad azioni strategiche e nuove opportunità di collaborazione internazionale attraverso: creazione/Promozione di Network di eccellenza scientifica in Salute Pubblica; scambio di Know-How; capacity Building

Di seguito le iniziative seguite nel triennio:

- Albania – varie attività nell'ambito degli IPA I e II anche in collaborazione con altri Dipartimenti e Centri ISS; Programma (KEP) pluriennale di Formazione sulla riduzione del rischio e la resilienza di comunità; MOU con IPH Albania e Accoglienza di delegazioni presso ISS.
- Brasile - Accoglienza di delegazione dell'Agencia Nacional de Vigilância Sanitaria e avvio dei negoziati per la firma MOU; partecipazione a tavoli tecnici.
- Cina – MOU con lo Shanghai Hospital Development Center e istituzioni affiliate e accoglienza di delegazioni per la formazione del personale sanitario sulla gestione dei sistemi sanitari; Avvio dei negoziati per la firma MOU con lo Yi Bai Jian (100 Partners) science&technology Group — Sino-Italian Innovation Center di Pechino per la costituzione di un laboratorio congiunto per la ricerca sanitaria; Avvio dei negoziati per la firma MOU con Health Human Resources Development Center e accoglienza di delegazioni di Pechino per lo scambio e la formazione professionale di ricercatori

in Italia; Avvio dei negoziati per la firma MOU con Second Affiliated Hospital, University School of Medicine di Zhejiang per la formazione nell'attività di ricerca congiunta nel contesto della malattie cardiovascolari e per attività di ricerca scientifica in salute pubblica; partecipazione a tavoli tecnici.

- Cipro - Avvio dei negoziati per la firma MOU con il Ministero della Salute di Cipro su attività di ricerca e formazione in Salute Pubblica;
- Congo – MOU con WHO AFRO su Autismo, NCDs e emrgenze complesse di Salute pubblica nella regione;
- Corea del Sud – Collaborazione con Korean Nation Institute of Health per lo studio di biobanche e malattie trasmissibili; MOU, partecipazione a tavoli tecnici e accoglienza di delegazioni
- Cuba – Accoglienza di delegazioni per la promozione di attività bilaterale tra ISS e Ministero della Salute di Cuba sull'implementazioe della gestione ospedaliera e i clinical trials.
- EAU - Studio di fattibilità per costituzione di un Hub di rete per il controllo aeroportuale sulla sicurezza alimentare avvio dei negoziati per la messa a punto di un piano di formazione annuale presso ISS degli ispettori.
- Egitto – MOU con Università di Alexandria e collaborazione nell'ambito del personale sanitario tra ISS e Medical Research Institute di Alexandria; MOU con WHO EMRO su Autismo, NCDs e emergenze complesse di Salute pubblica nella regione; Costituzione di un Hub di rete per la sorveglianza del cancro del colon retto.
- Georgia - MOU con National Center for Disease Control and Public Health e Accoglienza di delegazioni.
- Giappone – Collaborazione con facoltà di Antropologia culturale dell'Università Waseda sui profili di mortalità e di morbosità diretti e indiretti delle popolazioni e delle comunità colpite da catastrofi e disastri naturali o generati dall'uomo; Partecipazione a tavoli tecnici.
- Iran - Partecipazione a tavoli tecnici e accoglienza di delegazioni; Avvio di consultazioni per il supporto alla costituzione di una Commissione Diabete nel Parlamento Iraniano;
- Israele – MOU e laboratorio congiunto ISS - Università Ben Gurion del Negev per la promozione della sicurezza globale e lo studio della resilienza di Comunità nel bacino del Mediterraneo. MOU e partecipazione a tavoli tecnici; MOU per la collaborazione tecnico-scientifica ISS–MATIMOP nei settori della Cybersecurity e della telemedicina; MOU ISS - Hebrew University per lo sviluppo di attività di ricerca nel settore delle basi molecolari delle malattie umane. MOU.
- Kazakistan – MOU tra ISS e MOH Kazakhstan per il supporto dell'accoglienza primaria e la formazione sulla gestione dei sistemi sanitari; Accoglienza di delegazioni.
- Kosovo - varie attività nell'ambito degli IPA I e II anche in collaborazione con altri Dipartimenti e Centri ISS.
- Malta – Partecipazione a tavoli tecnici per la consultazione in materia di salute pubblica;
- Montenegro - varie attività nell'ambito degli IPA I e II anche in collaborazione con altri Dipartimenti e Centri ISS. MOU e Accoglienza di delegazioni.
- Montenegro - Programma (KEP) pluriennale di Formazione sulla riduzione del rischio e la resilienza di comunità.
- Nord Macedonia - Programma (KEP) pluriennale di Formazione sulla riduzione del rischio e la resilienza di comunità. MOU e Accoglienza di delegazioni.
- Paesi vari (Albania, Bosnia-Herzegovina, Bulgaria, Israele, Moldavia, Montenegro, Nord Macedonia, Romania, Serbia)- MOU collaborazione ISS-SEEHN in diversi settori di salute pubblica nei Balcani.
- Paesi vari (Albania, Armenia, Azerbaijan, Bielorussia, Bosnia-Herzegovina, Bulgaria, Croazia, Israel, Moldavia, Montenegro, Nord Macedonia, Polonia, Repubblica Ceca, Romania, Serbia, Slovacchia, Slovenia, Ucraina, Ungheria), PHACEE negoziati bilaterali per la promozione della cooperazione multilaterale tra paesi membri e i paesi non membri dell'Europa centrale, orientale e meridionale.
- Palestina – Avvio di un progetto per la sistematizzazione del sistema sanitario palestinese per pazienti emofiliaci e talassemici.
- USA – Attuazione di un MoU con l'università dell'Arkansas nel settore della Salute Pubblica.

Ufficio stampa

Attività istituzionale

L'Ufficio Stampa, cura i rapporti con gli organi di stampa promuovendo il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità in Italia e in Europa attraverso una comunicazione concordata con la Presidenza dell'Istituto e in raccordo con la Direzione Generale in linea con la *mission* dell'Ente e secondo il dettato della Legge 150 istituita nel 2000 che regola la comunicazione degli Uffici Stampa nella PA.

La sua attività è diretta inoltre alla diffusione delle informazioni provenienti dalle Divisioni scientifiche dell'Ente e si svolge in collaborazione con i Capi/Direttori di Centro/Dipartimento e gli esperti iss. L'Ufficio Stampa, in aggiunta all'attività routinaria di produzione di press releases, news e organizzazione di conferenze stampa, supporta alcuni progetti laddove è prevista la parte comunicativa e contribuisce all'ideazione, realizzazione di eventi in collaborazione con le Divisioni scientifiche dell'Istituto.

Seguono nel dettaglio le attività per ciascuna annualità.

– Anno 2017:

Ha organizzato e realizzato 3 Conferenze Stampa su tematiche quali:

- 1) la riduzione della mortalità materna in collaborazione con WHO;
- 2) la prevenzione delle patologie cardiovascolari;
- 3) la celebrazione della Giornata Mondiale AIDS

Ha ideato e realizzato in collaborazione con il Servizio di Comunicazione Scientifica e il Dipartimento di Malattie infettive (MIPI) il Progetto “Scienza senza frontiere” costruendo un ciclo di 9 seminari, sostenuti da esperti ISS per 50 ragazzi migranti, dai 20 ai 35 anni ospiti dei Centri di Accoglienza Straordinaria (CAS) romani. Sono stati trattati temi sanitari specifici ed i ragazzi sono diventati a loro volta “docenti” di altri migranti. Il percorso formativo/informativo si è concluso a giugno 2018 con un Convegno per condividere i risultati conseguiti tramite l'illustrazione di poster tematici prodotti dagli stessi ragazzi.

Ha realizzato 2 eventi:

- 1) la premiazione a Montecitorio per il Concorso artistico-letterario “Il Volo di Pègaso”;
- 2) la cerimonia di inaugurazione del Museo dell'ISS alla presenza del Presidente della Repubblica.

– Anno 2018

Ha organizzato e realizzato 3 Conferenze Stampa su tematiche quali:

- 1) la presentazione della piattaforma web ISS;
- 2) la presentazione dei dati sul gioco d'azzardo;
- 3) la presentazione della Carta di Roma su salute e clima

Ha gestito ed organizzato la Campagna web di comunicazione di contrasto al Gioco d'azzardo in Italia nell'ambito di un importante progetto “Il gioco d'azzardo in Italia: ricerca, formazione e informazione” affidato all'ISS dall'Agenzia delle Dogane e dei Monopoli dello Stato.

– Anno 2019

Ha avviato una collaborazione con il Ministero della Salute per la futura pubblicazione on line della Newsletter Malattie Rare nell'ambito del nuovo portale interistituzionale www.malattierare.gov.it.

Pubblicazioni

- Nel febbraio 2017 l'Ufficio Stampa ha progettato e realizzato 8 numeri della Newsletter ALLISS, rivolta ai giornalisti per divulgare attività di rilievo istituzionali. Nel 2018 ne sono stati pubblicati 9.
- Ha prodotto Rassegne Tematiche e brevi testi sul Notiziario ISS “Nello specchio della stampa” per eventi con alta risonanza mediatica all'esterno: Anno 2018 - 4 rassegne tematiche; Anno 2019 - 19 rassegne tematiche e 13 articoli sul notiziario ISS.

Le attività sono riportate in dettaglio nelle tabelle seguenti.

Anno 2017

Comunicati Stampa	59	
Cartelle Stampa	3	
Newsletter ALLISS	8	
Sito web, Primi Piani	55	
Rassegna Stampa	38587	articoli lavorati
Primi Piani ISS	4139	articoli sulle testate
Primi Piani ISS	di cui 1328	articoli sulle maggiori testate
Interviste audio e video		
Agenzie di Stampa		ANSA, ADNK, AGI

Anno 2018

Comunicati Stampa	40	
Newsletter ALLISS	9	
Sito web, Primi Piani	31	
Rassegna Stampa	36967	articoli lavorati
Primi Piani ISS	3319	articoli sulle testate
Primi Piani ISS	di cui 1412	articoli sulle maggiori testate
Interviste audio e video	210	
Agenzie di Stampa	1849	ANSA, ADNK, AGI

Anno 2019

Comunicati Stampa	27	
Primi Piani	83	
Note Stampa	2	
Rassegna Stampa	50449	articoli lavorati cartacei e sul web
Primi Piani ISS	2973	articoli testate cartacee
Primi Piani ISS Web da luglio 2019	22704	articoli sul web
Primi Piani ISS	704	articoli sulle maggiori testate
Interviste audio e video	±300	
Takes di Agenzia	3000/09	ANSA, ADNK, AGI

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

In questo ambito l'ufficio ha:

- curato l'evento di lancio della piattaforma web ISSalute al servizio del cittadino e di contrasto alle Fake news;
- costruito la Policy di comunicazione ai Media definendo e redigendo le Linee di Indirizzo per il coordinamento della comunicazione ai media sull'attività dell'Istituto Superiore di Sanità (2017);
- partecipato all'organizzazione del nuovo portale ISS, curando nel portale tutta la sezione dedicata all'informazione in rilievo per stampa e cittadini;
- intensificato l'attività Social attraverso il consolidamento del Canale Twitter dell'ISS;
- si è occupato della comunicazione e divulgazione ai media di tutto il materiale prodotto dall'attività dell'Istituto grazie ai suoi ricercatori.

Unità di bioetica**Attività istituzionale**

VALUTAZIONE.

1a. Attività per il Comitato Etico dell'ISS:

- Presidente del Comitato;
- Segreteria scientifica e tecnico-amministrativa;
- Referente presso Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

1b. Consulenze informali per Dipartimenti, Centri, Servizi ISS.

1c. Incarichi del Responsabile dell'Unità di Bioetica (PRE-BIO):

- Membro Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) come delegato del Presidente dell'ISS.
- Vicepresidente "Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici territoriali per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici" (CCNCE).
- Membro Gruppo di Lavoro "Medical Humanities nell'epoca della medicina tecnologica e informatica" Consiglio Superiore di Sanità.
- Presidente Comitato Esperti per gli "Indirizzi per la corretta gestione del paziente end stage" Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata.
- Membro Ad hoc working group on the prohibition of making a financial gain from the human body del Consiglio d'Europa.
- Membro Commissione Etica Italian Diplomatic Academy.
- Membro Comitato Etico Nazionale per la Tutela della Salute in Ambito Penitenziario e nelle Misure Alternative.
- Membro Commissione Etica Consorzio Universitario Studi Superiori e Ricerche Applicate Studiorum.
- Membro Organismo Preposto al Benessere degli Animali ISS.
- Membro Pontificia Accademia per la Vita.
- Membro Comitato Etico Lazio-2.
- Membro Comitato Etico per la Ricerca Scientifica Libera Università Maria Santissima Ausiliatrice (LUMSA).
- Incaricato del Commissario dell'ISS per studiare la fattibilità di istituire presso l'ISS il CCNCE.
- Componente Comitato Scientifico Portale ISSalute.

1d. Incarichi di altri componenti PREBIO:

- Membro giuria valutazione studi di coorte Ministero della Ricerca e Agenzia Nazionale per la Ricerca, Francia.

REGOLAZIONE.

- Rappresentante ISS presso Ministero della Salute nel gruppo di lavoro incaricato di predisporre i decreti attuativi della legge 11 gennaio 2018 n. 3 "Delega al Governo in materia di sperimentazione clinica di medicinali nonché disposizioni per il riordino delle professioni sanitarie e per la dirigenza sanitaria del Ministero della Salute".
- Membro Gruppo Tecnico Multidisciplinare per autorizzazione a conservazione del sangue ad uso autologo-dedicato nel caso di particolari patologie.
- Componente Gruppo di Lavoro "Regolamento per la gestione del conflitto di interessi" ISS.
- Partecipazione Gruppo di Lavoro ISS incaricato di individuare "criteri omogenei per l'utilizzo dei campioni biologici" ai sensi del decreto legislativo 14 maggio 2019 n. 52.
- Gruppo di Lavoro per la definizione di un quadro regolatorio per la preparazione farmaceutica di prodotti derivati dal sangue placentare, coordinato dal Centro Nazionale Sangue (CNS).
- Parere in merito ad "Agevolazioni/benefit concessi dalle Associazioni e Federazioni di donatori di sangue" per CNS.
- Audizione sul disegno di legge "Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento". Senato.
- Audizione sullo schema di decreto legislativo recante modifiche al dl.VO 6 novembre 2007
- n. 200 per il riassetto e la riforma della normativa in materia di sperimentazione clinica dei medicinali ad uso umano. Camera Deputati.
- Audizione sulle proposte di legge in materia di rifiuto di trattamenti sanitari e di liceità dell'eutanasia. Camera Deputati.
- Risposte a interrogazioni parlamentari.
- Componente Comitato Tecnico-Scientifico Linee Guida per diagnosi e trattamento disturbo spettro autistico.
- Componente Panel esperti Linee Guida per gravidanza fisiologica.
- Advisor Panel esperti Linee Guida su traumi maggiori.
- Partecipazione Panel esperti Linee guida su atassie pediatriche.
- Partecipazione tavolo monitoraggio Piano Nazionale Demenze.

REGISTRI.

- Due componenti di PRE-BIO sono membri del Comitato tecnico scientifico del Registro di Patologia Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) nella Regione Lazio.
- Un componente di PRE-BIO è membro del Comitato Scientifico Registro Italiano Fibrosi Cistica.

Ricerca scientifica

- 46 articoli scientifici, 12 capitoli di libri, 18 rapporti tecnici;
- Progetto europeo “RD-Connect: an integrated platform connecting databases, registries, biobanks Issues”), già coordinato dall’Università di Newcastle Upon Tyne e attualmente coordinato dal Centro de Analysis Génomico di Barcellona, Spagna;
- Progetto europeo “I-Consent: Personalized and Innovative Informed Consent”, coordinato dalla Libera Università Maria Santissima Ausiliatrice (LUMSA);
- Partecipazione al gruppo di lavoro Ethics Think Tank “Synthetic Biology”, National Centre of Competence in Research (NCCR) Molecular Systems Engineering, University of Basel e Pontificia Accademia per la Vita;
- Programma Undiagnosed Diseases (UDN) del Centro Nazionale Malattie Rare (ISS);
- Gruppi di lavoro di “Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure” (BBMRI) Italia: “Buona pratica di valutazione etica del biobanking” e “Consenso informato con i malati rari”;
- Partecipazione al Progetto “CA.TO.DI.” (Carcere – Tossicodipendenza – Diagnosi);
- Partecipazione alla Task Force e alla Struttura di Missione Temporanea Interdipartimentale “Disuguaglianze di salute” (ISS);
- Partecipazione alla Struttura di Missione Temporanea Interdipartimentale “Malattie rare senza diagnosi”;
- Partecipazione alla Struttura di Missione Temporanea Interdipartimentale: “Demenza: Prevenzione e percorsi assistenziali, ricerca, diagnosi e terapia”;
- and clinical bioinformatics for rare disease research”, Work package 6 (“Ethical Legal and Social Terza missione (formazione, divulgazione, altro);
- Relatore invitato agli “International Seminars on Planetary Emergencies” della Ettore Majorana Foundation and Centre for Scientific Culture;
- Organizzazione di un convegno all’ISS e un convegno alla Camera dei Deputati;
- 52 relazioni a congressi/convegni e lezioni a corsi.

Registro Italiano delle Protesi Impiantabili (RIPI)

Attività istituzionale

Al fine di soddisfare la necessità di disporre sul territorio nazionale di un sistema in grado di “contribuire alla valutazione indipendente della sicurezza e della prestazione a lungo termine dei dispositivi o alla tracciabilità dei dispositivi impiantabili oppure a tutte queste caratteristiche” (Art. 108 Regolamento Europeo 2017/745), con il DPCM 3/3/2017 è stato istituito presso l’ISS il Registro nazionale delle protesi impiantabili, definito come “sistema di raccolta dei dati relativi all’utilizzo di un dispositivo protesico impiantato, per consentire la valutazione clinica di efficacia e sicurezza del dispositivo dopo l’immissione sul mercato, nonché per la rintracciabilità tempestiva dei pazienti in caso di necessità di specifico follow-up o di eventuale espianto” (Art.2 comma p). Per esprimere la vocazione nazionale del registro nella sua denominazione e affinché tale caratteristica fosse chiara anche in un contesto internazionale, al Registro delle protesi impiantabili identificato dal DPCM è stato assegnato l’acronimo RIPI (Registro Italiano Protesi Impiantabili). Il RIPI è organizzato come una struttura a ombrello che raccoglie Registri specifici per le diverse protesi impiantabili e posa le proprie fondamenta sulla pluriennale e consolidata esperienza maturata all’interno dell’ISS dal 2006 nella concezione, progettazione, organizzazione, avvio e consolidamento del Registro Italiano ArtroProtesi (RIAP) (protesi articolari ortopediche di anca, ginocchio, spalla e caviglia), organizzato come federazione di registri regionali e, a partire dal 2019, incluso nel RIPI come linea specifica di attività. Oltre al RIAP, il RIPI comprende registri di altri dispositivi di classe III

considerati a maggior impatto: defibrillatori e pacemaker (RIDEP), dispositivi impiantabili per chirurgia spinale (RIDIS), valvole cardiache (RIVAC).

Per le competenze maturate, la Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico (DGDMF) del Ministero della salute ha richiesto al RIPI di coordinare 3 progetti per fornire supporto tecnico-scientifico alla realizzazione dello studio pilota del Registro Nazionale degli impianti Protesici Mammari (RNPM) (definizione modello di flusso e variabili da raccogliere; progettazione e coordinamento sviluppo piattaforma raccolta dati come Proof Of Concept (POC) e come pre-produzione; partecipazione al tavolo tecnico coordinato dal Ministero, con ISS, Regioni, Società scientifiche, Aziende produttrici.

Per le questioni privacy inerenti ai registri RIAP e RNPM, è attiva una collaborazione con il Centro di riferimento Scienze comportamentali e salute mentale.

Oltre alle attività di coordinamento e gestione del RIAP e del RIPI e di supporto alla realizzazione del RNPM, il Gruppo di Lavoro ha svolto le seguenti attività istituzionali:

- Attività ispettiva: 9 ispezioni per la Verifica conformità Centro di Saggio - DLVO articolo 3 marzo 2007 n.50 condotte da un ispettore esperto dei processi di controllo qualità, in regime obbligatorio GLP (Good Laboratory Practice) nell'ambito della sicurezza IT della sperimentazione preclinica di farmaci (2017: 4; 2018: 2; 2019: 3)
- Partecipazione a 6 riunioni del Comitato Tecnico Sanitario sez f) con l'incarico specifico di contribuire all'aggiornamento Classificazione Nazionale dei Dispositivi Medici (CND), in particolare per le protesi ortopediche (2017: 3; 2018: 2; 2019: 1);
- Partecipazione a 2 riunioni del Tavolo tecnico sulle criocamere costituito nel 2017 a supporto dei lavori del CTS sez f) con analisi della letteratura e contributo alla stesura del report finale;
- Su richiesta della DGDMF del Ministero della Salute, attività di supporto all'estensione della CND a livello europeo nella nomenclatura EMDN (European Medical Device Nomenclature).

Ricerca scientifica

La ricerca scientifica ha riguardato, per i registri RIAP e RIPI, lo studio e l'applicazione di metodologie per la valutazione dell'esito di interventi di impianto di dispositivi. In particolare:

- *Registro Italiano ArthroProtesi (RIAP)*: Coordinamento di 9 progetti nazionali
 - Attività di networking nazionale con istituzioni partecipanti: Ministero della salute; 10 Regioni, 2 Province autonome, 1 ASL, 2 ospedali ad alto volume; società scientifiche, aziende produttrici, pazienti. Raccolta, controllo di qualità e analisi dati. Organizzazione Riunioni del Comitato Scientifico RIAP (2017: 2; 2018: 2; 2019: 2).
 - Attività di networking internazionale: National Joint Registry (UK) (costruzione di un'unica base di dati internazionale dei dispositivi impiantati: condivisione delle basi di dati inglese, tedesca e italiana); Network of Orthopaedic Registries in Europe (ruolo dei registri per il Medical Device Regulation 2017/745); International Medical Device Regulatory Forum (IMDRF) (contributo alla stesura del documento "Tool for Assessing the Usability of Registries in support of regulatory decision-making");
 - Coordinamento Studio sui possibili nessi tra procurement ed esiti in collaborazione con Center for Economic and International Studies (CEIS, Tor Vergata);
 - Questionario Hip disability Osteoarthritis and Outcome Score (HOOS): traduzione, adattamento culturale e validazione in lingua italiana e pubblicazione;
 - Definizione informazioni aggiuntive alle SDO per implementazione raccolta dati per protesi di spalla e di caviglia;
 - Studio di modello per stima tasso di revisione degli impianti di protesi di anca sui dati SDO in cui non viene registrato il lato operato;
 - Definizione di una metodologia per analisi comparativa a livello internazionale di diversi sistemi classificatori dei dispositivi medici (Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici, CND; Tassonomia National Joint Registry);
 - Mappatura interventi di artroprotesi attraverso analisi del database nazionale SDO (2001-2017).

- *Registro Italiano Protesi Impiantabili (RIPI) (DPCM 3/3/2017)*: Coordinamento di 5 progetti nazionali (a partire dal 18/2/2019)
 - Registro Italiano Dispositivi Impiantabili per chirurgia Spinale (RIDIS): Coordinamento gruppo di lavoro ristretto per supportare la prima fase di attività esplorativa (organizzazione delle attività, definizione competenze necessarie allo sviluppo dello studio da includere nel Tavolo tecnico degli esperti con funzione consultiva per quanto riguarda gli aspetti scientifici, definizione di primi materiali utili). Esplorazione database SDO per quantificare volumi di attività di tali tipi di intervento e loro trend temporale nel periodo (2001-2017);
 - Registro Italiano Defibrillatori e Pacemaker (RIDEP): collaborazione con Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo (AIAAC); definizione della metodologia di analisi dei dati correnti (SDO) e studio dei trend temporali degli interventi (2001-2017).

Terza missione (formazione, divulgazione, altro)

- Pubblicazione nuova versione sito del RIAP (riap.iss.it) e sito del RIPI (ripi.iss.it) sia in lingua italiana che in lingua inglese. Inclusionione di una sezione dedicata allo studio pilota del Registro Nazionale degli impianti Protesici Mammari (RNPM) in lingua italiana e inglese e link al sito del Ministero e alla piattaforma di raccolta dati;
- Pubblicazione Report Annuale RIAP (2017 e 2018) e relativi Addendum in inglese;
- Organizzazione di eventi (convegni/workshop/simposi) e divulgazione risultati;
- Promozione dei registri e formazione degli operatori all'utilizzo delle piattaforme di raccolta dati.