

# Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

**Dall'attesa al trapianto:  
come cambia la professionalità percepita  
da i pazienti nel loro percorso di cura?**

**Il Convegno nazionale - online.**

**In-Fertilità: un approccio multidisciplinare**

**La variabilità umana nella risposta  
agli agenti tossici nella valutazione  
del rischio: come predirla attraverso  
metodologie *in vitro* e modelli *in silico*  
nei risultati di un Progetto EFSA**



**Insero "RarISS"**

**Conoscere e valorizzare il Fondo dei Libri Rari  
della Biblioteca dell'ISS**

## SOMMARIO

### Gli articoli

Dall'attesa al trapianto: come cambia la professionalità percepita dai pazienti nel loro percorso di cura? .....	3
Il Convegno nazionale - online. In-Fertilità: un approccio multidisciplinare ...	8
La variabilità umana nella risposta agli agenti tossici nella valutazione del rischio: come predirla attraverso metodologie <i>in vitro</i> e modelli <i>in silico</i> nei risultati di un Progetto EFSA .....	13

### Le rubriche

News.	
Bando di ricerca ISS per giovani ricercatori e ricercatrici .....	12
Firmato Accordo tra ISS e AICS .....	12
Visto... si stampi .....	20
Nello specchio della stampa.	
Testo Unico sulle malattie rare.	
Brusaferro: "un punto fermo da cui non si torna indietro" .....	22
Violenza contro le donne: l'ISS celebra la Giornata internazionale .....	22
TweetISSimi del mese .....	23

### RarISS (Inserito)

Benvenuto <b>RarISS</b> .....	i
Il Progetto e la divulgazione del <i>Fondo</i> .....	ii
Collaborazione con i musei .....	iii



Analisi dei risultati della survey condotta sui pazienti trapiantati o in attesa di trapianto sulla "professionalità percepita" e l'importanza assunta da questa nel percorso di cura

pag. 3

Un proficuo confronto interdisciplinare è stato al centro del Convegno promosso per riflettere dei nuovi modelli di intervento e cura in materia di infertilità e Procreazione Medicalmente Assistita

pag. 8



Un nuovo approccio metodologico permette di valutare la variabilità umana nella risposta all'esposizione a sostanze tossiche e migliorare la valutazione del rischio associato

pag. 13

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

### L'Istituto Superiore di Sanità

è il principale istituto di ricerca italiano nel settore biomedico e della salute pubblica. Promuove e tutela la salute pubblica nazionale e internazionale attraverso attività di ricerca, sorveglianza, regolazione, controllo, prevenzione, comunicazione, consulenza e formazione.

#### Dipartimenti

- Ambiente e salute
- Malattie cardiovascolari, endocrino-metaboliche e invecchiamento
- Malattie infettive
- Neuroscienze
- Oncologia e medicina molecolare
- Sicurezza alimentare, nutrizione e sanità pubblica veterinaria

#### Centri nazionali

- Controllo e valutazione dei farmaci
- Dipendenze e doping
- Eccellenza clinica, qualità e sicurezza delle cure
- Health technology assessment
- Malattie rare
- Prevenzione delle malattie e promozione della salute
- Protezione dalle radiazioni e fisica computazionale
- Ricerca su HIV/AIDS
- Ricerca e valutazione preclinica e clinica dei farmaci
- Salute globale
- Sostanze chimiche
- Sperimentazione e benessere animale
- Tecnologie innovative in sanità pubblica
- Telemedicina e nuove tecnologie assistenziali
- Sangue
- Trapianti

#### Centri di riferimento

- Medicina di genere
- Scienze comportamentali e salute mentale

#### Organismo notificato

Legale rappresentante e Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità: Silvio Brusaferro

Direttore responsabile: Paola De Castro

Comitato scientifico, ISS: Barbara Caccia, Paola De Castro, Anna Maria Giammarioli, Loredana Ingrosso, Cinzia Marianelli, Antonio Mistretta, Luigi Palmieri, Emanuela Testai, Vito Vetrugno, Ann Zeuner

Redattore capo: Paola De Castro

Redazione: Giovanna Morini, Anna Maria Giammarioli, Paco Dionisio, Patrizia Mochi, Cristina Gasparrini

Progetto grafico: Alessandro Spurio

Impaginazione e grafici: Giovanna Morini

Fotografia: Antonio Sesta, Luigi Nicoletti

Diffusione online e distribuzione: Giovanna Morini, Patrizia Mochi, Sandra Salinetti, Cristina Gasparrini

Redazione del Notiziario

Servizio Comunicazione Scientifica  
Istituto Superiore di Sanità  
Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma  
e-mail: notiziario@iss.it

Iscritto al n. 475 del 16 settembre 1988 (cartaceo)

e al n. 117 del 16 maggio 2014 (online)

Registro Stampa Tribunale di Roma

© Istituto Superiore di Sanità 2021

Numero chiuso in redazione il 17 dicembre 2021



Stampato in proprio

# DALL'ATTESA AL TRAPIANTO: COME CAMBIA LA PROFESSIONALITÀ PERCEPITA DAI PAZIENTI NEL LORO PERCORSO DI CURA?



Lia Bellis<sup>1</sup>, Paola Di Ciaccio<sup>1</sup>, Francesca Puoti<sup>1</sup>,  
Salvatore Agrimano<sup>2</sup> e Massimo Cardillo<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Centro Nazionale Trapianti, ISS  
<sup>2</sup>Associazione Nazionale Trapiantati di Cuore ODV-ETS, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

**RIASSUNTO** - La professionalità percepita dai pazienti gioca un ruolo importante in ogni percorso di cura, poiché, se buona, mette il paziente nelle condizioni migliori per affrontare ciò che lo attende. Questo vale soprattutto per coloro con insufficienza d'organo terminale che sperimentano due distinte e diverse fasi, ancorché contigue: l'attesa del trapianto e il post trapianto. In entrambi i momenti, una buona percezione di professionalità può rassicurare l'utente diventando essa stessa cura. Questo studio riporta le loro testimonianze, evidenziando sensazioni molto diverse tra chi è in attesa di trapianto e chi invece l'ha già ricevuto. Un'elevata percezione di professionalità prevale nei trapiantati; tra i pazienti in lista d'attesa la professionalità percepita crolla lasciando spazio alla paura, all'ansia e allo sconforto.

**Parole chiave:** professionalità; percezione; trapiantati; lista d'attesa

**SUMMARY** (*From waiting lists to transplantation: how professionalism is differently perceived by patients in the process of treatment?*) - The level of professionalism perceived by patients plays an important role in every process of treatment. As a consequence of good perception, patients will positively face what awaits them; this is particularly reflected by those affected by end-stage organ failure, who experience two distinct subsequent phases: the wait for the transplant and the post transplant. In both moments, a good perception of professionalism can reassure the individual by becoming the cure itself. This study reports their testimonies, highlighting very different feelings between those waiting for a transplant and those who have already received it. A high perception of professionalism prevails in transplanted recipients; among patients on the waiting list, perceived professionalism collapses, leaving room for fear, anxiety and discouragement.

**Key words:** professionalism; perception; transplant; waiting list

lia.bellis@iss.it

La professionalità è un requisito imprescindibile della professione medica (1), ma altrettanto importante è la percezione che si ha di essa, anche se questo aspetto viene frequentemente trascurato. Troppo spesso, infatti, si tende a dare per scontato che l'una sia propedeutica all'altra, ossia: "poiché il professionista sa che la qualità della sua prestazione è elevata, ne consegue che anche gli utenti se ne debbano necessariamente accorgere".

Non è così. Un conto è svolgere una professione con l'obiettivo della qualità e dell'eccellenza; altra cosa è fare in modo che gli utenti percepiscano la qualità della prestazione erogata e la professionalità dei curanti (2).

Ciò è particolarmente evidente nel campo della trapiantologia, dove la percezione della qualità professionale, insita in ciò che si riceve, è oggettivamente difficile e, a volte, addirittura impossibile da cogliere in quanto parte di un costrutto globale, di un insieme di fattori articolati, complessi e imprevedibili (3). Questi fattori riguardano non solo conoscenze, competenze e qualità umane, ma anche componenti che sono indipendenti dalla volontà dei curanti seppur strettamente connesse tra loro. È il caso, ad esempio, dei tempi di attesa che sono fortemente condizionati dalla disponibilità degli organi, così come lo è la mortalità in lista (4). Inoltre, c'è il fattore non trascurabile della ►

soggettività dei pazienti che, inevitabilmente, risente della situazione che gli stessi vivono e del contesto in cui questa avviene (5). Le sensazioni che i pazienti sperimentano con i loro vissuti (siano essi in lista d'attesa o nel post trapianto) sono spesso sovrapponibili (per citarne solo alcune: paura, speranza, ansia, fiducia), i momenti in cui le vivono sono diversi, così come sono differenti le cause che li generano.

È quanto evidenzia questo studio, in cui la "percezione di professionalità" è solo un aspetto di un progetto di ricerca più ampio, nato dalla collaborazione tra l'Associazione Trapiantati di Cuore (ATCOM) e il Centro Nazionale Trapianti (CNT) dell'Istituto

Superiore di Sanità (ISS) con l'intento di approfondire le conoscenze sulle principali esigenze dei pazienti in attesa di trapianto o trapiantati, al fine di individuare le azioni necessarie in grado di aiutarli maggiormente nel loro percorso di cura.

Per raggiungere tale scopo è stato necessario predisporre due specifici questionari: uno per i pazienti in lista d'attesa, l'altro per i pazienti trapiantati (Figura 1 e Figura 2), entrambi realizzati in forma cartacea e in versione informatizzata in modo da renderli fruibili anche on line, considerata l'emergenza sanitaria per il COVID-19 e le relative restrizioni agli spostamenti.

**Scheda rilevazione  
bisogni del paziente  
IN LISTA D'ATTESA**

1. Per favore indica la tua fascia di età
2. Indica il tuo genere
3. Indica il tuo gruppo sanguigno
4. Indica la tua Regione di residenza
5. Sei in attesa di trapianti di:
6. Indica la tipologia di trapianto
7. Indica la Regione d'iscrizione in lista
8. Da quanto tempo sei in lista d'attesa?
9. Hai incontrato problemi nel tuo percorso di cura?
10. Se Sì, quali tra i seguenti?
11. Quanta professionalità hai percepito finora?
12. Tra le seguenti situazioni logistiche, quali sono quelle che destano maggiore preoccupazione se dovessi recarti fuori Regione per il trapianto o gli accertamenti richiesti?
13. Qual è lo stato d'animo o il pensiero che ricorre più spesso in questo periodo d'attesa?
14. Cosa ti preoccupa di più del trapianto?
15. Tra le seguenti opportunità, qual è quella o quelle che ti potrebbero essere maggiormente d'aiuto?
16. Ritieni che le Associazioni di volontariato che si occupano di trapianti svolgano un ruolo di sostegno importante per i pazienti?
17. Attualmente come valuti il tuo stato di salute?
18. Quanto influisce la tua condizione clinica nel quotidiano e nei rapporti sociali?
19. Osservazioni (esprimi qualsiasi pensiero o situazione non previsti dal questionario)

**Figura 1** - Questionario per i pazienti in lista d'attesa (<https://www.surveio.com/survey/d/P3B6Y3K4S8P8A8H4X>)

**Scheda rilevazione  
bisogni del paziente  
TRAPIANTATO**

1. Per favore indica la tua fascia di età
2. Indica il tuo genere
3. Indica il tuo gruppo sanguigno
4. Indica la tua Regione di residenza
5. Specifica il trapianto ricevuto
6. Indica la tipologia del donatore
7. Riporta il nome della Regione dove è avvenuto il trapianto
8. Quanto tempo sei stato/a in lista d'attesa prima del trapianto?
9. Quale tra le seguenti situazioni ti ha maggiormente angosciato quando eri in lista?
10. Quanta professionalità hai percepito nel tuo percorso di cura?
11. Hai incontrato problemi nel tuo percorso di cura?
12. Se Sì, quali tra i seguenti?
13. Quale tra le seguenti situazioni ti preoccupa o ti amareggia maggiormente ora?
14. Dai un giudizio sulla chiarezza delle informazioni ricevute per la gestione del post trapianto
15. Tra i seguenti stati d'animo, qual è quello o quelli che più spesso percepisci?
16. Tra le seguenti opportunità qual è quella o quelle che potrebbero esserti maggiormente d'aiuto ora?
17. Ritieni che le Associazioni di volontariato che si occupano di trapianti svolgano un ruolo di sostegno importante per i pazienti?
18. Attualmente come valuti il tuo stato di salute?
19. Osservazioni (esprimi qualsiasi pensiero o situazione non previsti dal questionario)

**Figura 2** - Questionario per i pazienti trapiantati (<https://www.surveio.com/survey/d/O4K3E9S4E1H2X8R8C>)

Questo studio fa riferimento ai questionari pervenuti da aprile 2020 al 31 marzo 2021 e relativi a 5.313 partecipanti, di cui 2.041 pazienti in lista d'attesa e 3.272 trapiantati, età media 55,7 anni per lo più uomini (57,9%).

Al momento i questionari sono sempre on line e attivi, pertanto quello che si osserva ora è da ritenersi una situazione dinamica che potrebbe modificare qualsiasi considerazione derivata dall'analisi del dato attuale.

Nonostante l'analisi non includa i questionari pervenuti dopo il 31 marzo (-900), quanto emerge appare di grande interesse sia per il suo valore intrinseco, sia per le potenziali ricadute gestionali.

Infatti, sono diversi gli spunti di riflessione che offre, non ultima la propensione manifestata in buona parte degli intervistati, di interagire con il sistema attraverso la testimonianza della propria esperienza e dei propri vissuti. Testimonianze e vissuti che sono profondamente differenti tra chi è in attesa del trapianto e chi invece l'ha già ricevuto. In generale, tra i primi prevale il senso di sconforto e di sfiducia per le condizioni cliniche e, soprattutto, per i lunghi tempi di attesa; per quelli già trapiantati prevalgono, invece, sentimenti di gratitudine e di riconoscenza, come se il trapianto avesse cancellato di colpo i vissuti di quando erano in lista.

Non a caso alla domanda “Quanta professionalità hai percepito nel tuo percorso di cura?”, i trapiantati rispondono “estremamente professionali” (55,7%) o “molto professionali” (37,7%) e, quindi, mostrano in totale un giudizio complessivo molto positivo, indicato dal 93,5% dei partecipanti. Il dato è comune a tutti i tipi di trapianto ed è particolarmente evidente in quelli salvavita come il cuore, dove i partecipanti riferiscono un'elevata percezione di professionalità nel 95,5% dei casi, o come nei trapiantati di fegato (97,2%) o di polmone 98,9% (Tabella 1). Tale giudizio non sembra risentire del genere essendo comune al 94,1% dei maschi e al 92,5% delle femmine.

Completamente diversa è la percezione riferita dai pazienti in lista d'attesa: solo il 7,7% ritiene il comportamento dei curanti “estremamente professionale” e il 35,1% “molto professionale”. Complessivamente dunque la percezione di professionalità scende al 42,8% e diminuisce ancor di più (32,5%) tra i pazienti nefropatici, spesso logorati dai lunghi tempi di attesa (Tabella 2).

Tra i pazienti in lista si riscontra anche una maggiore differenza nella percezione di professionalità nel genere femminile, più critico nel valutarla positivamente (38,2%), rispetto al 46,7% di quello maschile (Tabella 3). ▶

**Tabella 1** - Percezione di professionalità tra i pazienti trapiantati

Quanta professionalità hai percepito nel tuo percorso di cura?	Tutto il campione %	Tx. rene %	Tx. cuore %	Tx. fegato %	Tx. polmone %
Estremamente professionali	55,7	42,3	64,1	67,6	71,2
Molto professionali	37,7	46,6	31,4	29,5	27,7
Moderatamente professionali	4,5	7,1	3,8	2,1	0,7
Sufficientemente professionali	1,7	3,2	0,5	0,7	0,4
Per nulla professionali	0,4	0,8	0,2	0,1	-

**Tabella 2** - Percezione di professionalità tra i pazienti in lista d'attesa

Quanta professionalità hai percepito nel tuo percorso di cura?	Tutto il campione %	Lista rene %	Lista cuore %	Lista fegato %	Lista polmone %
Estremamente professionali	7,7	6,1	14,5	7,0	4,8
Molto professionali	35,1	26,4	56,8	47,2	44,3
Moderatamente professionali	36,5	42,0	19,5	31,8	35,8
Sufficientemente professionali	12,6	14,9	6,9	9,8	10,4
Per nulla professionali	8,1	10,6	2,3	4,2	4,7

Tabella 3 - Percezione di professionalità per genere

	Trapiantati		In lista d'attesa	
	Maschi %	Femmine %	Maschi %	Femmine %
Elevata percezione di professionalità	94,1	92,5	46,7	38,2
Bassa percezione di professionalità	5,9	7,5	53,3	61,8

In generale, la diversa percezione che si evidenzia tra gli uomini e le donne, affiora anche in altri passaggi del sondaggio. Ad esempio, alla domanda “Ritieni che le Associazioni di volontariato che si occupano di trapianti, svolgano un ruolo di sostegno importante per i pazienti?” i trapiantati rispondono Sì nel 64,1% dei casi, mentre i pazienti in lista ne sono meno convinti (50,6%) o danno un giudizio persino negativo (21,1%).

Pur essendo tante le componenti che concorrono alla percezione di professionalità, ciò che appare determinante è il risultato, ossia la cura risolutiva che consente il ripristino del benessere.

In pratica il buon esito del trapianto, appagando quello che è il principale bisogno del paziente, da solo sembra indirizzare in positivo il percepito, così come i lunghi tempi di attesa sembrano influenzare in negativo il percepito di quelli in lista (soprattutto nefropatici), anche quando dal punto di vista assistenziale la gestione risulta impeccabile. È come se il ritrovato benessere facesse percepire in maniera differente tutto ciò che li circonda.

In realtà alcune sensazioni vissute durante l'attesa permangono anche dopo il trapianto. L'ansia e la paura, ad esempio, sono sentimenti comuni a tutti i pazienti

in lista e particolarmente frequenti tra coloro che aspettano un rene (60,1%) e tra chi ha sperimentato una lunga durata di attesa che è tra le preoccupazioni più ricorrenti essendo indicata da oltre il 65% dei pazienti in tutti i tipi di trapianto (Figura 3).

Ma gli stessi stati d'animo si riscontrano anche tra i trapiantati che, pur manifestando gratitudine e riconoscenza nel 65% dei casi, vivono ugualmente stati d'ansia (42,1%) o di paura (21,9%) a testimonianza di un sentimento di angoscia comune al 64,0% degli intervistati (Figura 4).

Ciò avvalorava quanto detto in precedenza, ossia che le sensazioni che i pazienti sperimentano con i loro vissuti sono spesso comuni sia agli uni che agli altri, cambiano solo i momenti in cui le vivono e le cause da cui discendono.

D'altra parte il paziente, che sia in lista o trapiantato, oltre che provato fisicamente è anche emozionalmente fragile, esposto, spaventato, consapevole che la sua vita dipende, oltre che dalla competenza dei curanti, da tanti altri fattori imponderabili (disponibilità di organi per chi è in attesa, rigetto e complicanze per i trapiantati). Si tratta di condizioni imprevedibili di cui sono perfettamente consapevoli e alle quali pensano continuamente.

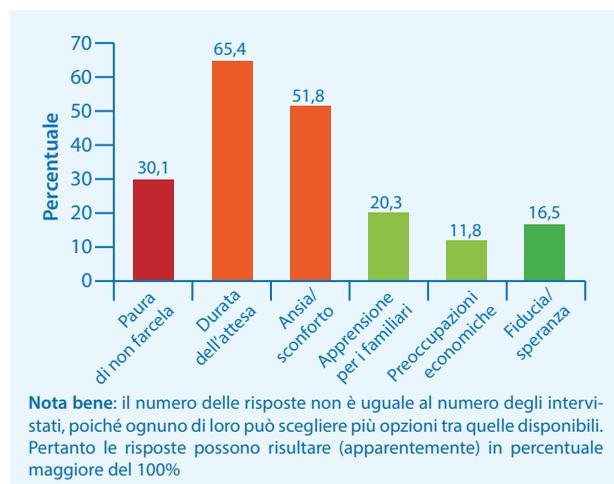


Figura 3 - Stati d'animo dei pazienti in lista d'attesa

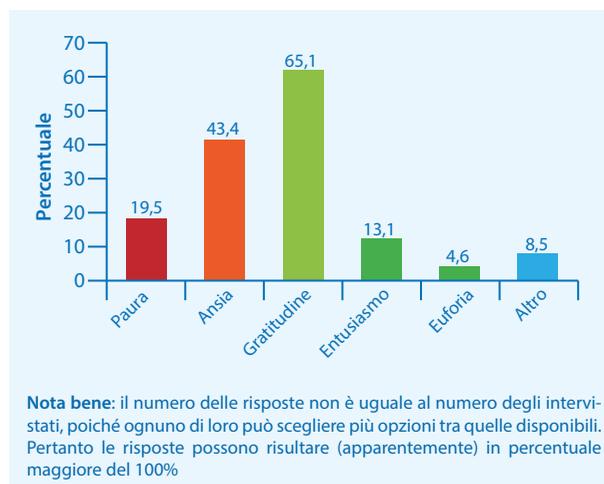
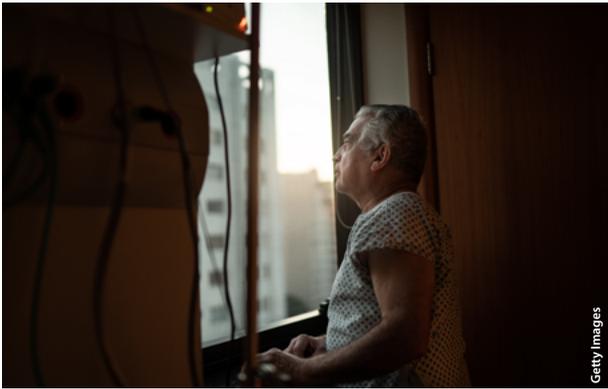


Figura 4 - Stati d'animo dei pazienti trapiantati



Non è un caso che, tra le opportunità ritenute maggiormente d'aiuto, il sostegno psicologico sia indicato da oltre il 60% dei partecipanti anche se è una necessità spesso non soddisfatta dal sistema, ma soltanto attraverso l'iniziativa personale dei pazienti. Resta il fatto che, sulla percezione di professionalità, c'è una sostanziale differenza tra chi è in lista e chi invece è trapiantato.

## Conclusioni

Da cosa può nascere questa differente percezione? È possibile che il solo risultato possa far dimenticare al paziente le sofferenze e le angosce della malattia? Sembrerebbe di sì! Eppure molte delle paure permangono anche dopo il trapianto. Quindi oltre al risultato c'è bisogno di qualche altra componente e per capire quale, forse bisognerebbe chiedersi cosa sia davvero la professionalità, come la si esprime, ovvero come la si dimostra concretamente sul campo, al di là di ogni concetto teorico (6). Certamente presuppone il "sapere", ma anche il "saper fare", in cui emergono le conoscenze, le competenze, l'esperienza. Dunque, non è una qualità innata, ma si può progressivamente acquisire e rafforzare con l'impegno, la passione e soprattutto con le capacità relazionali, costruendo un'empatia che è una delle qualità più importanti e irrinunciabili nella costruzione del rapporto medico-paziente (7). Per il medico è particolarmente importante creare la consapevolezza che davanti a sé, si ha sempre a che fare con una "persona", la quale prima di essere paziente è un essere umano con le proprie aspettative e problemi che vanno attentamente compresi, rispettati e possibilmente soddisfatti.

Aver riscontrato un'elevata percezione di professionalità tra i pazienti trapiantati è indubbiamente un merito dei Centri di trapianto e dei servizi ambulatoriali a questi collegati, ma ci sono le potenzialità per

fare ancora meglio se si comprendesse che la qualità percepita in ambito sanitario, molto più che in altri settori, passa anche attraverso una buona comunicazione tra chi usufruisce della prestazione e chi la fornisce (8). Il modo migliore per curare un paziente è prendersene cura riconoscendone la centralità (9).

Questi risultati devono pertanto essere uno stimolo a supportare meglio i pazienti nella fase di attesa del trapianto: una maggiore frequenza delle visite di controllo e una più ampia collaborazione del Centro trapianti con le strutture del territorio, che garantisca una corretta ripartizione dei carichi di lavoro, sono iniziative che potrebbero contribuire al raggiungimento di questo obiettivo. ■

## Dichiarazione sui conflitti di interesse

*Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.*

## Riferimenti bibliografici

1. Tay KT, Ng S, Hee JM, *et al.* Assessing professionalism in medicine - a scoping review of assessment tools from 1990 to 2018. *J Med Educ Curric Dev* 2020;7:2382120520955159.
2. Kelley JM, Kraft-Todd G, Schapira L, *et al.* The influence of the patient-clinician relationship on healthcare outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9(4):e94207.
3. Wekerle T, Segev D, Lechler R, *et al.* Strategies for long-term preservation of kidney graft function. *Lancet* 2017;389(10084):2152-62.
4. Yuan Q, Haque O, Coe TM, *et al.* The heterogenous effect of COVID-19 on liver transplantation activity and waitlist mortality in the United States. *Front Surg* 2021;8:669129 (doi: 10.3389/fsurg.2021.669129).
5. Ju A, Chow BY, Ralph AF, *et al.* Patient-reported outcome measures for life participation in kidney transplantation: A systematic review. *Am J Transplant* 2019;19(8):2306-17.
6. Medical Professionalism Project. Medical professionalism in the new millennium: a physicians' charter. *Lancet* 2002;359(9305):520-2 (doi: 10.1016/S0140-6736(02)07684-5).
7. Kim SS, Kaplowitz S, Johnston MV. The effects of physician empathy on patient satisfaction and compliance. *Eval Health Prof* 2004;27(3):237-51.
8. Teutsch C. Patient-doctor communication. *Med Clin North Am* 2003;87(5):1115-45.
9. Jha AK, Orav EJ, Zheng J, *et al.* Patients' perception of hospital care in the United States. *N Engl J Med* 2008;359:1921-31.

# Il Convegno nazionale - Online IN-FERTILITÀ: UN APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE



Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita, ISS  
e Dipartimento di Psicologia Dinamica, Clinica e Salute, Sapienza Università di Roma  
Roma, 21 maggio 2021

Fabiola Fedele<sup>1</sup>, Roberta Spoletini<sup>1</sup>, Lucia Speziale<sup>1</sup>, Alessia Renzi<sup>2</sup>, Michela Di Trani<sup>2</sup> e Giulia Scaravelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita, ISS

<sup>2</sup>Dipartimento di Psicologia Dinamica, Clinica e Salute, Sapienza Università di Roma

**RIASSUNTO** - L'infertilità può avere un impatto negativo considerevole sulla salute psicofisica dell'individuo e della coppia; ricorrere a un trattamento di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) può rappresentare un percorso fisicamente ed emotivamente molto impegnativo. In ragione di ciò, l'Istituto Superiore di Sanità, attraverso le attività del Registro Nazionale della PMA, in collaborazione con il Dipartimento di Psicologia Dinamica, Clinica e Salute della Sapienza Università di Roma, ha organizzato un Convegno con l'obiettivo di offrire un'occasione di dialogo e riflessione sulle tematiche dell'infertilità e dei trattamenti PMA, con particolare riferimento all'attuale periodo di emergenza sanitaria da COVID-19. Il Convegno ha avuto, inoltre, l'intento di promuovere il confronto interdisciplinare tra le diverse professionalità che operano nel settore, come possibilità di pensare congiuntamente a nuovi modelli di intervento e di cura.

**Parole chiave:** Procreazione Medicalmente Assistita; interdisciplinarietà; modelli di intervento

**SUMMARY** (2nd Online National Conference. In-fertility: a multidisciplinary approach) - Infertility could have a meaningful negative impact on individuals and couples' psychophysical health; Assisted Reproductive Technology (ART) could represent a very demanding process both physically and emotionally. For this reason, the Italian National Institute of Health, through the activities of the Italian Assisted Reproductive Technology Register, in collaboration with the Department of Dynamic, Clinical and Health Psychology of the Sapienza University, organized a Conference aiming to offer an opportunity of dialogue and reflection on infertility issues and ART treatments, with particular reference to the current period of health emergency due to Covid-19. The conference also aimed to promote interdisciplinary dialogue among the various professionals working in the field, as an opportunity to think together about new models of intervention and care.

**Key words:** Assisted Reproductive Technology; interdisciplinarity; models of intervention

fabiola.fedele@iss.it

Il 21 maggio 2021, in presenza presso la Facoltà di Medicina e Psicologia della Sapienza Università di Roma per i relatori disponibili, e in modalità da remoto per i restanti partecipanti, si è tenuto il secondo Convegno nazionale sul tema dell'infertilità e della Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) dal titolo "In-Fertilità: un approccio multidisciplinare", organizzato dal Registro Nazionale della Procreazione Medicalmente Assistita dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dal Dipartimento di Psicologia Dinamica, Clinica e Salute della Sapienza Università di Roma. Hanno concesso il loro patrocinio all'iniziativa: il Consiglio Nazionale dell'Ordine degli Psicologi (CNOP), la Società Italiana di

Psicologia della Salute (SIPSA), la Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), l'Associazione Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani (AOGOI), l'Associazione Ginecologi Universitari Italiani (AGUI), la Società Italiana Embriologia Riproduzione e Ricerca (SIERR). Il Convegno ha visto una cospicua partecipazione, con 130 iscritti, in prevalenza studenti dei corsi di Laurea Magistrale e della Scuola di Specializzazione di Psicologia della Salute dell'Università Sapienza di Roma, accademici ed esperti del settore.

La finalità del Convegno è stata quella di promuovere un confronto interdisciplinare tra diversi professionisti, in particolare ginecologi e psicologi che si occupano di infertilità e di tecniche di PMA.

All'interno di una prospettiva che vede la Psicologia come scienza di promozione della salute, durante il Convegno sono state affrontate tematiche che riguardano la tutela della fertilità, i riferimenti normativi del ricorso alle tecniche di PMA, l'impegno istituzionale nel diffondere informazione sul tema della preservazione della fertilità e dei trattamenti PMA e l'impatto dell'attuale situazione di emergenza sanitaria da COVID-19 sulla riproduzione e sull'attività dei Centri PMA. Partendo dalle Linee Guida italiane della Legge 40/2004 (1, 2), che sottolineano la necessità di garantire alle coppie un servizio di supporto psicologico e di consulenza durante il percorso PMA, e dalla letteratura internazionale che ne evidenzia l'efficacia, è stato promosso il dibattito sul ruolo dell'assistenza psicologica, presentando un'indagine condotta sul territorio nazionale sulle caratteristiche della stessa offerta alle coppie infertili in trattamento di PMA. Il confronto tra le diverse esperienze di medici e psicologi che lavorano in quest'ambito, infine, ha evocato riflessioni interessanti sulla possibilità di pensare un modello di intervento psicologico condiviso e sulla capacità di innovazione del ruolo della Psicologia in quest'ambito.

## Introduzione delle autorità

Ad apertura dell'evento sono intervenuti tre rappresentanti istituzionali che hanno condiviso le loro riflessioni sulla problematica oggetto del Convegno: come rappresentanti del mondo accademico, Fabio Lucidi (Presidente della Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma) e Anna Maria Speranza (Direttore del Dipartimento di Psicologia Dinamica, Clinica e Salute, Sapienza Università di Roma); e come rappresentante del Ministero della Salute, Cristina Tamburini (Direttore del Dipartimento di Tutela della



Salute della Donna, dei Soggetti Vulnerabili e Contrasto alle Diseguaglianze, Roma). Ognuno di loro ha portato un prezioso contributo dal vertice di osservazione della propria istituzione di riferimento, fornendo un quadro complesso del tema della ricerca della genitorialità e della tutela della fertilità nel nostro Paese, così come della condizione inerente il futuro della PMA in Italia.

## Apertura dei lavori

Ad aprire i lavori è stata Michela Di Trani (Dipartimento di Psicologia Dinamica, Clinica e Salute, Sapienza Università di Roma), che ha ricordato come in Italia l'intervento integrato, medico e psicologico, nel trattamento dell'infertilità e nei percorsi di PMA, sia fortemente raccomandato dalle Linee Guida in materia di PMA, che fanno riferimento alla Legge 19 febbraio 2004, n. 40. Ha suggerito come nell'ambito della PMA, la Psicologia potrebbe partecipare, insieme alla Medicina, al processo di presa in carico della persona e della coppia fin dalla fase decisionale, fornendo uno spazio di pensiero in cui permettere l'espressione dei vissuti relativi alla ricerca di genitorialità e alla richiesta di trattamento, al fine di contribuire alla creazione di una proposta di cura condivisa. ▶



A seguire, l'intervento di Giulia Scaravelli (Direttore del Registro Nazionale della PMA dell'ISS,) che ha evidenziato l'impegno del Registro nel corso degli anni nel fornire alla popolazione informazioni sul tema della fertilità, della sua preservazione, e dei trattamenti PMA, con l'obiettivo di incrementare la cultura riproduttiva all'interno del nostro Paese. Sono stati presentati, inoltre, i principali risultati ottenuti dalle tecniche di PMA nell'anno 2018, che hanno fatto luce sulle possibilità e sulle difficoltà a cui si va incontro quando si intraprende un percorso PMA.

Maurizio Mori (Università degli Studi di Torino, ha proposto, infine, una prospettiva etica del tema della riproduzione umana e del ricorso alle tecniche di PMA, soffermandosi sul concetto di "responsabilità genitoriale", in termini di attenzione primaria e prioritaria al benessere del nato.

## Prima sessione

### COVID-19 e PMA tra azioni e riorganizzazioni

La sessione, moderata da Giulia Scaravelli e Roberta Spoletini (Registro Nazionale della PMA dell'ISS) è stata aperta dall'intervento di Roberto De Luca (Registro Nazionale della PMA dell'ISS), che ha presentato i risultati dell'indagine condotta dal Registro sull'impatto della pandemia da COVID-19 sull'attività dei Centri PMA, sulla sua eventuale sospensione e sulle modalità con cui la comunicazione della stessa è stata proposta ai pazienti, evidenziando l'esiguo coinvolgimento della figura dello psicologo. L'impatto negativo, che tale interruzione da COVID-19 ha avuto sullo stile di vita e sullo stato emotivo nelle donne in trattamento PMA, è stato descritto invece da Cinzia Fatini e Michela Cirillo (Struttura Organizzativa Dipartimentale di

PMA, Università degli Studi di Firenze, Azienda Ospedaliera Careggi). In seguito, l'indagine preliminare presentata da Astra De Luca e da Rino De Stefano (Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale, AORN San Giuseppe Moscati di Avellino), ha fatto luce su come il periodo di emergenza sanitaria da COVID-19 abbia influenzato la sessualità delle coppie infertili, riducendo la frequenza dei rapporti intimi tra i partner.

Lo studio presentato da Roberta Venturella (Azienda Ospedaliera Pugliese-Ciaccio di Catanzaro), ha mostrato, infine, un elevato livello di disagio e la presenza di vissuti ansiosi e depressivi delle coppie, specialmente tra le donne, che avevano dovuto interrompere il percorso di PMA durante il periodo di emergenza sanitaria da COVID-19.

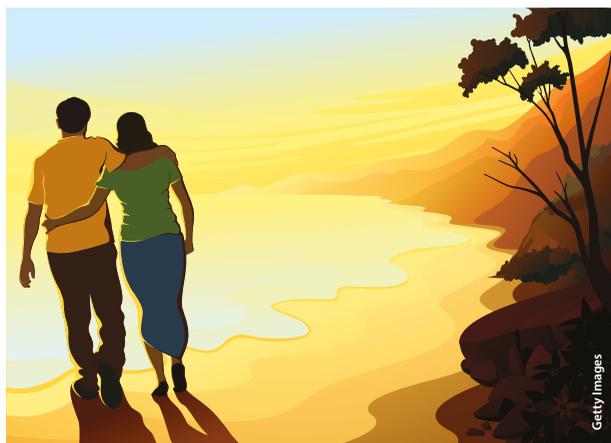
### Linee Guida in materia di PMA

L'intervento condotto da Michela Di Trani (Dipartimento di Psicologia Dinamica, Clinica e Salute, Sapienza Università di Roma), partendo da una rilettura delle Linee guida in materia di PMA rispetto all'intervento psicologico, ha presentato i risultati dell'indagine sulle rappresentazioni che guidano le attività degli psicologi che lavorano presso i Centri di PMA. Dall'indagine è emerso il tentativo della Psicologia di definire il proprio ruolo all'interno dei Centri di PMA e di identificare modelli di intervento che permettano di integrarsi proficuamente e sinergicamente con le altre professionalità del settore, specialmente attraverso il confronto e la costruzione di un lavoro di rete con gli altri professionisti psicologi che lavorano in quest'ambito (3).

### Indagine sulle caratteristiche dell'assistenza psicologica offerta alle coppie infertili che eseguono trattamenti di PMA sul territorio nazionale

Roberta Spoletini e Alessia Renzi (Dipartimento di Psicologia Dinamica, Clinica e Salute, Sapienza Università di Roma), hanno descritto i risultati dell'indagine sullo stato attuale dei servizi di assistenza psicologica offerta nei Centri di PMA sul territorio nazionale, che ha mostrato come la Psicologia si configuri più come un "bene aggiunto" ai processi di cura, che non come parte integrante del percorso terapeutico. Inoltre, sono stati presentati i risultati preliminari dell'indagine ancora in corso volta a esplorare i bisogni emozionali dei pazienti che ricorrono alle tecniche di PMA (4).





## Seconda sessione

### Medicina e Psicologia nella PMA: verso un modello di intervento

La sessione, moderata da Michela Di Trani è stata aperta da Maurizio Bini e da Elisa Cesaratto (Dipartimento Materno Infantile, Ospedale Niguarda di Milano), con alcune riflessioni sulla valutazione psicologica di donatori/trici e riceventi di gameti presso una banca di gameti italiani. È seguito l'intervento di Teresa Cocchiario (UOC Fisiologia della Riproduzione-Presidio Ospedaliero Sandro Pertini di Roma), che ha presentato delle riflessioni teoriche sull'impatto emotivo dell'infertilità e sull'approccio interdisciplinare in questo campo. Daniela Pietrangeli e Fabiola Fedele (UOC SMUC C03 Infertilità e Fivet-AOU Policlinico Umberto I di Roma), hanno condiviso la loro esperienza di integrazione dell'intervento psicologico all'interno del percorso di cura. Sulla stessa linea, Carlo Alvinggi e Marzia Duval (Dipartimento di Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II), si sono focalizzati sul modello organizzativo di collaborazione tra Medicina e Psicologia sperimentato nel loro Centro PMA. Infine, hanno concluso la sessione Francesco Fusi e Maria Antonietta Spada (Centro Fisiopatologia della Riproduzione, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII di Bergamo), che hanno condiviso la loro storia di integrazione nell'équipe multidisciplinare e le loro aree di interesse e ampliamento nel campo della fecondazione con donazione di gameti e della prevenzione dell'infertilità (5-7).

## Conclusioni

Nonostante la modalità online, la partecipazione al Convegno è stata alta durante tutta la giornata, si sono create occasioni stimolanti di discussione e confronto con i partecipanti, che hanno evidenziato la viva e condivisa attenzione sul tema, confermandone la rilevanza sociale. Il Convegno ha rappresentato uno spazio di confronto interessante tra i diversi professionisti che operano in questo settore, sostenendo un dialogo multidisciplinare dove poter maturare e riflettere congiuntamente su nuovi modelli e nuove prassi di intervento. Inoltre, il coinvolgimento degli psicologi in formazione ha rappresentato una possibilità di sensibilizzazione dei futuri professionisti verso l'ambito in oggetto, e una possibilità di costruire una cultura sull'intervento multidisciplinare nei temi che riguardano la salute pubblica. ■

### Dichiarazione sui conflitti di interesse

*Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.*

### Riferimenti bibliografici

1. Italia. Decreto Ministeriale 1° luglio 2015. Linee guida contenenti le indicazioni delle procedure e delle tecniche di procreazione medicalmente assistita. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana* n. 161, 14 luglio 2015.
2. Italia. Legge 19 febbraio 2004, n. 40. Norme in materia di procreazione medicalmente assistita. *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana - Serie Generale* n. 45, 24 febbraio 2004.
3. Di Trani M, Spoletini R, Renzi A, et al. Psychologists' representations about their professional functions within assisted reproductive multidisciplinary teams. *Prof Psychol Res Pract* 2021 (doi: 10.1037/pro0000355).
4. Renzi A, Spoletini R, Di Trani M, et al. Characteristics of psychological services for couples undergoing ART in Italy. ESHRE virtual 37th Annual Meeting, European Society of Human Reproduction and Embryology, 26 giugno-1° luglio 2021, Poster.
5. Gameiro S, Boivin J, Dancet E, et al. ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction-a guide for fertility staff. *Hum Reprod* 2015;30(11):2476-85.
6. Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgård NG, et al. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5(1):e006592.
7. Ying L, Wu LH, Loke AY. The effects of psychosocial interventions on the mental health, pregnancy rates, and marital function of infertile couples undergoing *in vitro* fertilization: a systematic review. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33(6):689-701.

NEWS

## Bando di ricerca "startingGrant" per giovani ricercatori e ricercatrici

Selezioni online ISS

Scadenza 17 gennaio 2022

L'Istituto Superiore di Sanità ha lanciato il bando di ricerca "startingGrant" per attrarre giovani ricercatori e ricercatrici, italiani e stranieri, per portare avanti un progetto di ricerca della durata di 30 mesi. È rivolto a giovani in possesso del titolo di dottorato di ricerca o, nel caso di laureati in Medicina e Chirurgia, del titolo di specializzazione e che non abbiano compiuto 33 anni alla data di scadenza del bando. Per i vincitori è previsto un trattamento economico lordo di 40.000 euro per ogni annualità del progetto. Non sono identificate specifiche tematiche di ricerca, ma viene lasciato spazio a iniziative progettuali relative alle aree strategiche di ricerca dell'Ente (<https://www.iss.it/documents/20126/0/Being+a+researcher+at+ISS.pdf/c916341b-c7a1-ead2-2e5a-6e63ee693414?t=1638810382880>) consentendo di finanziare fino a un massimo di 4 progetti con un contributo massimo alla ricerca di 100.000 euro per ogni progetto.

Le proposte dovranno essere inviate entro il 17 gennaio 2022 (<https://seleziononline.iss.it>)

Per informazioni: [ricerca.cori@iss.it](mailto:ricerca.cori@iss.it)



NEWS

## Firmato l'Accordo di collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità e l'Agenzia Italiana per la Cooperazione e lo Sviluppo

Roma, 11 novembre 2021

L'11 novembre 2021 presso la sala multimediale dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è stato siglato un importante accordo di collaborazione inter-istituzionale tra l'ISS e l'Agenzia Italiana per la Cooperazione e lo Sviluppo (AICS). In rappresentanza dell'ISS erano presenti sia il Presidente Silvio Brusarferro che il Direttore Generale (DG) Andrea Piccioli, mentre per l'AICS ha apposto la firma il DG Luca Maestripieri. L'evento si è svolto in modalità mista con alcuni ricercatori ISS e AICS in presenza e altri da remoto. Prima dell'ufficialità della firma, è stato ricordato da Maestripieri che l'AICS ha il compito principale di convertire l'indirizzo politico determinato dal Ministero degli Affari Esteri e della Cooperazione Internazionale (MAECI) in attività di carattere tecnico-operativo. L'AICS si avvale di sedi a livello nazionale (Roma e Firenze) e di una rete di 19 sedi estere per la gestione di iniziative di cooperazione allo sviluppo nei Paesi di competenza.

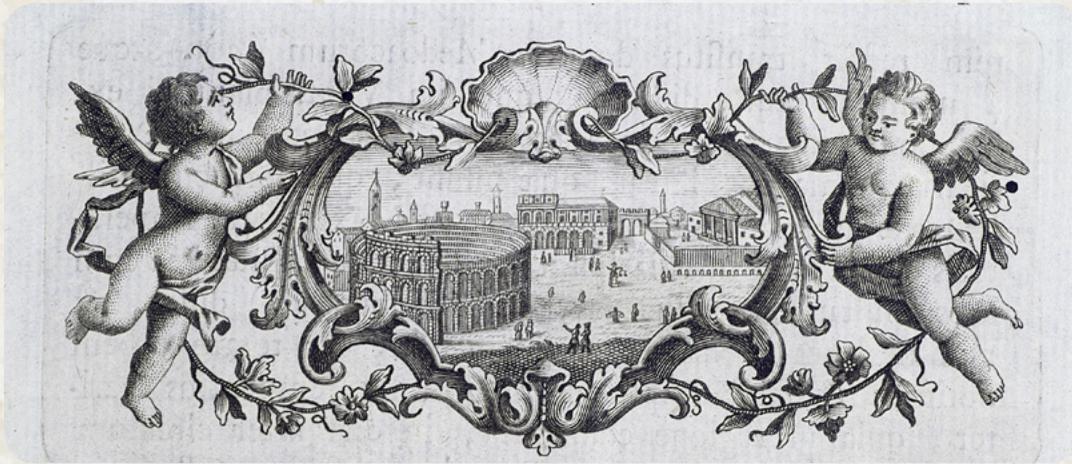
L'Accordo di collaborazione ha inteso rafforzare e ulteriormente sviluppare un rapporto di collaborazione inter-istituzionale teso al perseguimento degli obiettivi generali e specifici previsti dalla legislazione italiana in materia di cooperazione internazionale, e in particolare, nel settore di intervento definito "salute globale". Prevede che l'ISS fornisca, previa espressa richiesta dell'AICS, supporto tecnico-scientifico sia alla sede AICS di Roma che alle sedi estere, collaborando su innumerevoli iniziative e attività sulla base delle competenze e professionalità presenti nell'Istituto. La giornata si è conclusa con la visita al Museo ISS che sfrutta le più recenti tecnologie digitali per spiegare il valore della ricerca scientifica e i progressi della medicina.



# Benvenuto "RarISS"



Al via un nuovo inserto per conoscere e valorizzare il *Fondo dei Libri Rari* e di pregio della Biblioteca e il prezioso patrimonio storico-culturale dell'ente



Domenico Vandelli (ca.1730-1816). *Tractatus de thermis Agri Patavini ...*, 1760-1761

Il *Fondo Rari* della Biblioteca è costituito da oltre mille esemplari di libri antichi a stampa pubblicati tra il 1504 e il 1830, con alcune tra le opere più rappresentative del pensiero medico e scientifico di tutti i tempi di autori prestigiosi quali Ippocrate, Galeno, Avicenna, Mercuriale, Vesalio, Morgagni, Redi, Vallisneri, Lancisi. La ricchezza di questo patrimonio è merito di Direttori illuminati che hanno voluto investire in cultura, attraverso l'acquisto di libri rari e di pregio, disegni, sculture e dipinti. Ieri come oggi è importante **riconoscere il valore dell'arte e della storia anche all'interno di un ente di ricerca**, la cui vocazione è la scienza, ma che nella cultura si alimenta e cresce, secondo un approccio multidisciplinare e trasversale che stimola la curiosità, lega la scienza all'arte, allarga gli orizzonti della cultura e promuove la salute anche attraverso iniziative di divulgazione scientifica.

Se la presenza di un patrimonio culturale tanto ricco è dovuta principalmente a investimenti fatti nel secolo scorso, è del presente invece la volontà di valorizzare e rendere fruibile tale patrimonio, espo-

sto con orgoglio istituzionale in grandi eventi organizzati dall'ISS, ma per lo più "tenuto al sicuro" nei locali della Biblioteca o nelle sale di rappresentanza dell'ente. Con la (ri)nascita del Museo ISS nel 2017, e parallelamente allo sviluppo di eventi di comunicazione rivolti al grande pubblico e agli studenti, si apre una stagione nuova nella valorizzazione del patrimonio storico-scientifico culturale dell'ISS, e questo inserto va proprio in tale direzione: far conoscere il patrimonio culturale dell'Istituto per valorizzarlo, avvicinando il pubblico al mondo della ricerca per la salute anche attraverso la storia e l'arte. Benvenuto dunque al numero 0 dell'inserto "culturale" del *Notiziario*, idealmente "staccabile" per formare, alla fine di ogni anno, un prezioso compendio di testi e immagini che potranno viaggiare anche separatamente dal *Notiziario* stesso. Buona lettura e buona visione delle belle immagini del prezioso *Fondo Rari* che potrete vedere anche dal vero. ■

Paola De Castro, *Direttore Servizio Comunicazione Scientifica e del Servizio Conoscenza (Documentazione, Biblioteca)*



## Il Progetto e la divulgazione del Fondo

Il Fondo Rari (<https://www.iss.it/biblioteca-chi-siamo-fondo-rari>) della Biblioteca dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dopo esser stato per lunghi anni "nascosto" nella struttura che lo custodiva, ha conosciuto dal 2008 diverse importanti iniziative che ne hanno determinato la giusta valorizzazione. Si tratta di una pregevole collezione di libri antichi a carattere prettamente scientifico: medicina, patologia generale, igiene e sanità, farmacia, farmacologia, botanica medica, scienze fisiche, naturali e applicate (1). A questa collezione si affiancano alcuni volumi di argomento storico-letterario, 92 esemplari appartenenti alla raccolta *Acque Minerali d'Italia* e 17 tavole di studio anatomico di Antonio Canova (1757-1822).

Ruolo determinante nella costituzione di tale preziosa raccolta fu quello svolto da Domenico Marotta, illustre chimico e scienziato italiano nonché direttore dell'ISS (1935-1961). Fu lui a prestare particolare attenzione alla cura della parte artistica e pregiata della letteratura scientifica, operando numerose acquisizioni nell'antiquariato librario di edizioni originali e delle tavole canoviane.



Pierre André Latraille (1762-1833). *Histoire naturelle, générale et particulière, des crustacés et des insectes ...*, 1804-1805

Grazie al Progetto (2) (2008-2010) *Il Fondo dei libri rari (XVI-XIX sec.) di ambito medico-sanitario della Biblioteca dell'Istituto Superiore di Sanità dalla versione a stampa a quella online: una nuova risorsa a disposizione della comunità scientifica nazionale ed internazionale* la Biblioteca ottenne un'importante occasione per la divulgazione e rivalutazione del Fondo grazie a un cofinanziamento da parte dell'ISS e del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR).

Le sommarie e incomplete descrizioni esistenti sui cataloghi cartacei evidenziarono, sin dall'inizio, la necessità di catalogare online *ex novo* le opere antiche collegandole alle corrispondenti immagini digitalizzate, così da offrirne una descrizione normalizzata, approfondita e attuale.

Digitalizzare parti selezionate del Fondo fu un punto di forza del Progetto con l'obiettivo centrale di riuscire a rendere fruibile in formato elettronico l'intera collezione. Tale processo venne avviato e completato nel corso del 2016, grazie all'accordo con il Sistema Bibliotecario Sapienza Università di Roma che autorizzava la riproduzione digitale integrale dei volumi del Fondo tramite la piattaforma Google Books, con l'ambizioso obiettivo di condividere e salvaguardare testi antichi, rari e di pregio favorendone la diffusione e la conoscenza (3).

Oggi i volumi del Fondo Rari sono consultabili sul catalogo online (<https://catalogobiblio.iss.it/SebinaOpac.do>) della Biblioteca dove, tramite un link a Google Books, si accede alla copia a testo completo in formato pdf. La sfida del digitale ha offerto la possibilità di accedere in tempo reale a contenuti utili ad arricchire e ad approfondire la conoscenza di documenti del passato, spesso di difficile reperibilità e consultazione, oltre che a soddisfare la pressante esigenza di preservare il materiale antico e di pregio, riducendo sensibilmente i costi elevati degli interventi di restauro.

L'utilizzo di nuove forme di comunicazione, con l'ausilio di strumenti tecnologicamente avanzati, hanno concorso ad accrescere il bagaglio di conoscenza riaffermando al contempo l'utilità sociale, oltre che culturale, dell'istituzione bibliotecaria.

La Biblioteca ha, inoltre, intrapreso ulteriori attività per salvaguardare, valorizzare e condividere il Fondo: restauro di alcuni volumi, spol-



Félix Vicq D'Azyr (1748-1794). *Traité d'anatomie et de physiologie ...*, 1786

veratura e disinfestazione degli armadi lignei, dotazione nella Sala Rari di condizionamento e controllo dell'umidità dell'aria atti a garantirne una corretta conservazione. Inoltre, è iniziato un percorso per far conoscere questo patrimonio attraverso la diffusione di pubblicazioni (4-6), calendari (<https://www.iss.it/documents/20126/0/Calendario+ISS+Rari+2022.pdf/655cf3d9-be36-323f-d1ab-93cfb6ca818e?t=1639386371768>), organizzazione di visite guidate, mostre tematiche, partecipazione a convegni nazionali e internazionali presentando poster e relazioni.

### **Collaborazione con i musei**

La collaborazione tra biblioteche e musei rappresenta una nuova opportunità e un'ulteriore sfida per diffondere e valorizzare il patrimonio di queste importanti istituzioni culturali a beneficio del grande pubblico.

Oggi molti musei, con l'ausilio della realtà multimediale, si stanno trasformando in una sorta di "contenitori" di informazioni reali e/o virtuali a cui il visitatore può avvicinarsi in maniera

dinamica e interattiva. In questo panorama si inseriscono le biblioteche che, interagendo sempre più spesso con i musei, rendono disponibile il proprio patrimonio documentario, proponendo nuove forme di fruizione digitale e di comunicazione multimediale con l'utente-visitatore.

Anche la Biblioteca dell'ISS ha colto questa accattivante occasione collaborando, finora, con tre importanti realtà museali: il Museo di Storia della Medicina - MUSME a Padova, il Museo dell'ISS, la Mostra *Magister Canova* a Venezia, 2018. Per la collaborazione con i due Musei, il Gruppo di lavoro ha realizzato un prodotto multimediale interattivo (*Libro Bianco*) che, grazie a proiezioni mappate su un libro di pesante carta bianca e a un touchscreen, offre l'opportunità di "sfogliare" le pagine più significative di alcuni volumi antichi posseduti dalla nostra Biblioteca accompagnando il visitatore in un affascinante percorso a ritroso nel tempo.

La mostra virtuale e multimediale *Magister Canova* ha offerto invece l'opportunità di mostrare, per la prima volta all'esterno dell'Istituto, la raccolta completa delle tavole canoviane proiettate in formato digitale.

Alcuni dei temi affrontati nelle opere della Collezione dei libri antichi posseduti dall'Istituto, possono fornire curiosi parallelismi e ►



Johannes Munnicks (1652-1711). *Cheirurgia, ad praxin hodiernam adornata ...*, 1689



interessanti spunti di riflessione a chi opera nel settore della scienza e al contempo offrire, a chiunque lo desideri, l'opportunità di arricchire la propria cultura. ■

#### Dichiarazione sui conflitti di interesse

*Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.*

#### Riferimenti bibliografici

1. Ferrara R, Falcone MA, Ferrari O, et al. Il Fondo dei libri antichi dell'Istituto Superiore di Sanità. *Biblioteche oggi* 2013;XXXI(4 maggio):43-9.
2. Ferrara R, Falcone MA, Ferrari O, et al. Il Fondo dei Libri Rari della Biblioteca dell'Istituto Superiore di Sanità: realizzazione di un Progetto. *Not Ist Super Sanità* 2011;24(12):11-5.
3. Ferrara R, Falcone MA, Ferrari O, et al. Dalla musealizzazione alla digitalizzazione a testo completo. *Biblioteche oggi* 2018;36(4):21-8.
4. Ferrara R (Ed.). *Immagini botaniche dalla raccolta del Fondo Rari della Biblioteca dell'Istituto Superiore di Sanità*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010



Camillus Eucherius de Quintiis (1675-1733). *De balneis Pithecusarum ...*, 1726



Francisco Javier Balmis (1753-1819). *Specifico antivenerico ...*, 1795

- (<https://www.iss.it/documents/20126/45616/FONDORARI.pdf/61289c80-1978-090c-349b-35970c53dec5?t=1581097087776>).
5. Gruppo di Lavoro per la Valorizzazione e la Conservazione del Fondo Rari della Biblioteca dell'Istituto Superiore di Sanità. Catalogo del Fondo Rari della Biblioteca. Vol. 1: edizioni dei secoli XVI-XVII. 103 p. *I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità - Quaderno 6*;2010 (<https://www.iss.it/documents/20126/45616/QUADERNOSEI.pdf/7544fd51-189e-f0f6-ff9e-09a7af3a9bef?t=1581099532669>).
  6. Gruppo di Lavoro per la Valorizzazione e la Conservazione del Fondo Rari della Biblioteca dell'Istituto Superiore di Sanità. Catalogo del Fondo Rari della Biblioteca. Vol. 2: edizioni dei secoli XVIII-XIX. 245 p. *I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità - Quaderno 7*;2010 (<https://www.iss.it/documents/20126/45616/quad7.pdf/700ec4ee-84ba-b7cc-fe49-8bfc51aeb00d?t=1581099515216>).

*A cura del Gruppo di Lavoro per la Valorizzazione e la Conservazione del Fondo Rari della Biblioteca dell'Istituto Superiore di Sanità (M. Alessandra Falcone, Ornella Ferrari, Paola Ferrari, Donatella Gentili, Maria S. Graziani)*  
Servizio Conoscenza - Biblioteca, ISS

*Fotografie illustrate a cura di Luigi Nicoletti*  
Servizio Comunicazione Scientifica, ISS

# LA VARIABILITÀ UMANA NELLA RISPOSTA AGLI AGENTI TOSSICI NELLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO: COME PREDIRLA ATTRAVERSO METODOLOGIE *IN VITRO* E MODELLI *IN SILICO* NEI RISULTATI DI UN PROGETTO EFSA



Nicoletta Santori, Franca M. Buratti, Emma Di Consiglio, Emanuela Testai, Laura Turco e Susanna Vichi  
Dipartimento di Ambiente e Salute, ISS

**RIASSUNTO** - La popolazione umana mostra un elevato grado di variabilità tra gli individui nella risposta a sostanze estranee all'organismo, siano esse farmaci o sostanze tossiche, dovuta a fattori diversi, sia legati al destino della sostanza nell'organismo (cinetica), che alle interazioni con i possibili bersagli (dinamica). L'European Food Safety Authority (EFSA) ha finanziato un Progetto coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità con l'obiettivo di sviluppare metodologie, strategie sperimentali e modelli che integrassero i dati di cinetica e dinamica per predire la variabilità umana. Il Progetto, della durata di quattro anni, ha raccolto informazioni su enzimi del metabolismo e trasportatori, su diversi meccanismi di azione, creato diversi data-base, prodotto dati sperimentali utilizzando metodologie indicate come New Approach methodologies (NAMs) su diverse sostanze tra cui pesticidi, tossine naturali, additivi alimentari, polifenoli e farmaci e sviluppato modelli fisiologici in cui sono stati integrati i dati di cinetica e dinamica (PBK-(D)). I risultati ottenuti rappresentano un ulteriore passo nelle strategie EFSA per migliorare la valutazione del rischio, diminuendo l'incertezza e aumentando la trasparenza.  
**Parole chiave:** valutazione del rischio; fattori di incertezza; tossicocinetica; variabilità umana; modelli fisiologici cinetici (PBK)

**SUMMARY** (Results of an EFSA Project on how to make predictions about human variability in the risk assessment of toxic substances by involving *in vitro* methods and *in silico* models) - The human population is characterized by a high degree of variability between individuals in response to xenobiotics (drugs or toxic substances), due to different factors, related to both the destination of the substance in the organism (kinetics), and the interactions with possible targets (dynamics). EFSA funded a project coordinated by the Italian National Institute of Health with the aim to develop methodologies, experimental strategies and models that integrate kinetics and dynamics data to predict human variability. The 4 years project collected information on transporters and metabolic enzymes, and on different mechanisms of action; furthermore, the project created databases, produced experimental data using NAMs (New Approach Methodologies) on pesticides, natural toxins, food additives, polyphenols, pharmaceuticals; moreover, it developed physiological models in which the data of kinetics and dynamics (PBK- (D)) were integrated. The obtained results represent a further step in EFSA's strategies to improve risk assessment, decreasing uncertainty and increasing transparency.

**Key words:** risk assessment; uncertainty factors; toxicokinetics; human variability; physiologically-based kinetic model (PBK)

nicoletta.santori@iss.it

Nel processo di valutazione dei rischi per la salute associati all'esposizione a contaminanti ambientali e presenti nella dieta, si sta sempre più affermando l'importanza di considerare dati meccanicistici (vale a dire i meccanismi precoci che portano a un effetto) e tossicocinetici. La tossicocinetica è essenzialmente l'insieme di processi normalmente denominati ADME (assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione), attraverso i quali una sostanza

entra nell'organismo mediante processi di trasporto passivo o attivo (cioè mediato da trasportatori), si distribuisce attraverso il circolo sanguigno e, raggiunti gli organi deputati, viene trasformata da enzimi del metabolismo per facilitarne l'eliminazione, evitando il suo accumulo. La sostanza viene quindi escreta (ad esempio, attraverso urine, feci, sudore) come tale o come prodotti della sua trasformazione. Durante la sua permanenza nell'organismo la sostanza o i suoi ►

metaboliti possono interagire con recettori specifici o macromolecole cellulari o geni, inducendo un effetto: l'insieme di questi fenomeni viene denominato tossicodinamica (Figura 1).

Nel processo di valutazione del rischio ai valori di riferimento ottenuti attraverso la caratterizzazione della curva dose-risposta (No Observed Adverse Effect Level - NOAEL la dose più alta a cui non si osservano effetti; Low Observed Adverse Effect Level - LOAEL cioè il livello più basso a cui si osservano effetti o la Benchmark Dose, estrapolazione matematica dei dati sperimentali o meglio il limite inferiore del suo intervallo di confidenza - BMDL) si applicano Fattori d'Incertezza (Uncertainty factor, UF), spesso indicati anche come SF (Safety Factor) o AF (Assessment Factor). Tali fattori, oltre alla variabilità tra le specie (quando i dati siano ottenuti da modelli animali) e alla qualità dei dati disponibili, tiene conto anche della variabilità interindividuale. Infatti, la popolazione umana mostra un elevato grado di variabilità tra gli individui, dovuta a fattori fisiologici (genere, età, gravidanza), alla presenza di patologie (disfunzioni epatiche o renali che influenzano l'eliminazione), a fattori genetici (polimorfismi enzimatici o dei trasportatori) o acquisiti (variazioni nell'espressione genica per induzione dovuta a esposizione ad altre sostanze).

La conoscenza dell'andamento di tale variabilità, che è fortemente influenzato dalla cinetica di una sostanza, è fondamentale perché permette di identificare i gruppi di soggetti a rischio maggiore e di mettere in atto le misure di mitigazione dei rischi per proteggere proprio i gruppi più suscettibili.

Grazie al progresso scientifico e tecnologico è oggi possibile ottenere queste informazioni attraverso metodologie *in vitro* e *in silico*, indicate anche come New Approach Methodologies (NAM) di cui fanno parte anche i modelli fisiologici cinetici (PBK models) attraverso i quali è possibile stimare, mediante previsioni matematiche, le concentrazioni circolanti di una sostanza per valutarne l'esposizione interna.

## Il Progetto EFSA

I metodi *in vitro* e i modelli PBK integrati con i dati di dinamica sono stati identificati come priorità da EFSA per progredire, nell'area della sicurezza alimentare, verso la riduzione del numero di animali utilizzati nei test tossicologici e una comprensione degli effetti basata sul meccanismo di azione.

In questo contesto l'EFSA ha lanciato una call per un Progetto (art. 36) su questi argomenti, il cui obiettivo principale era lo sviluppo di metodologie, strategie sperimentali e modelli che integrassero i dati di

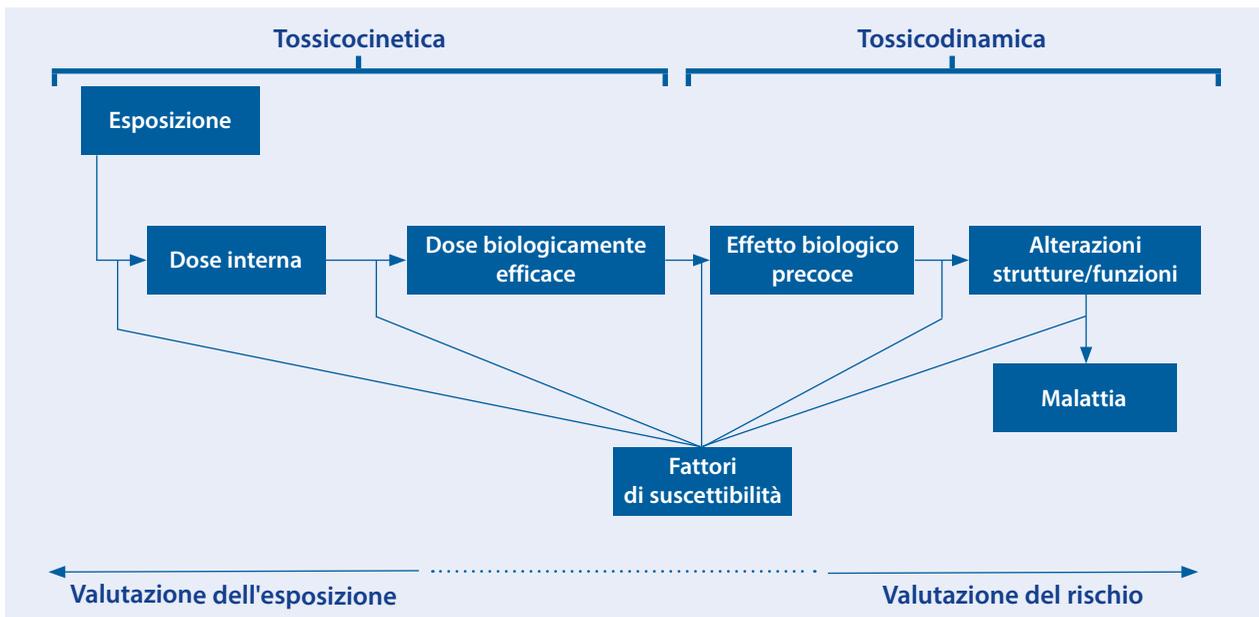


Figura 1 - I processi cinetici e dinamici nella valutazione del rischio

cinetica e dinamica per predire la variabilità umana, da utilizzare nella valutazione della sicurezza alimentare. Lo scopo era fondamentalmente quello di aumentare la robustezza e la trasparenza delle attività condotte da EFSA, diminuendo le incertezze associate alla valutazione dei rischi dovute alla variabilità interindividuale.

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS), in particolare il Gruppo di ricerca nel reparto Meccanismi, Biomarcatori e Modelli (Dipartimento di Ambiente e Salute), ha risposto alla call in qualità di coordinatore e responsabile scientifico del Progetto che è stato selezionato e finanziato. Al Progetto dal titolo: "Modelling human variability in toxicokinetic and toxicodynamic processes using Bayesian meta-analysis, physiologically-based (PB) modelling and *in vitro* systems", hanno partecipato come partners la French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES) e le Università di Utrecht, Brest e Salonicco. Il Progetto partito alla fine del 2016, inizialmente della durata di 42 mesi, ha usufruito di una proroga per poter mitigare gli effetti relativi alla pandemia da COVID-19 e si è concluso a novembre 2020. Oltre ai numerosi articoli scientifici pubblicati nel corso del Progetto, la descrizione completa delle metodologie utilizzate, dei risultati ottenuti e delle prospettive future sono state descritte nel Report finale approvato e pubblicato da EFSA (1).

Il Progetto ha raggiunto lo scopo principale dividendo le attività in 4 obiettivi specifici:

- 1) quantificare la variabilità umana nei processi tossicocinetici mediante ricerche bibliografiche, creazione di data-base e meta-analisi riguardanti gli enzimi coinvolti nel metabolismo degli xenobiotici (principali isoforme del citocromo P450-CYP, paraoxonasi, carbossilesterasi, UDP-glucuroniltransferasi, glutatione-S-trasferasi, sulfotransferasi) e trasportatori (Glicoproteina P-PgP, Trasportatori cationi organici -OCT, Trasportatori anioni organici-OAT, Trasportatori polipeptidi anioni organici-OATP);
- 2) quantificare la variabilità umana nei processi tossicodinamici mediante ricerche bibliografiche, creazione di data-base e meta-analisi per alcuni specifici meccanismi di azione tra cui stress ossidativo, steatosi, inibizione dell'acetilcolinesterasi;
- 3) produrre dati sperimentali per colmare i gap dei dati di letteratura impiegando NAMs sul metabolismo isoforma-specifico e migliorare le informa-

zioni dinamiche per substrati specifici degli enzimi studiati al punto 1) e caratterizzati dai meccanismi studiati al punto 2), come input specifici per il modello PBK (Figura 2). I dati sono stati prodotti su una serie di sostanze rilevanti dal punto di vista di sicurezza alimentare (pesticidi, contaminanti, additivi, tra cui chlorpyrifos, phosmet, triflumuron, amiodarone, microcistine e micotossine, resveratrolo);

- 4) sviluppare un modello PBK generico, calibrato e validato per la singola sostanza chimica, integrando le informazioni tossicodinamiche nel modello.

L'interazione tra i vari obiettivi è descritta nella Figura 3.

## Risultati del Progetto

Il Gruppo di ricerca, oltre che del coordinamento generale del Progetto, si è occupato in prima persona della ricerca bibliografica e della creazione dei database che raccogliessero i dati presenti in letteratura sull'attività di alcuni enzimi e trasportatori (obiettivo 1) e della produzione di nuovi dati *in vitro* (obiettivo 3) relativi ai processi di cinetica. ▶

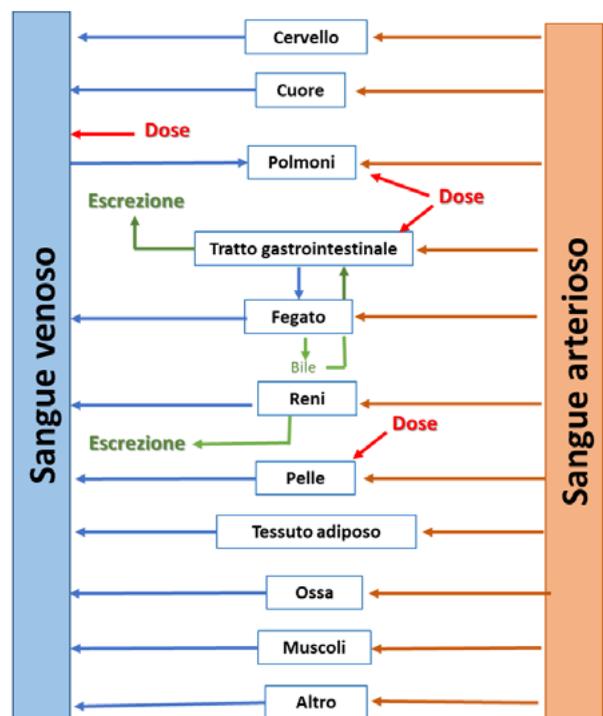


Figura 2 - Schema di un modello generico di PBK costituito da una serie di compartimenti rappresentanti gli organi/tessuti del corpo umano, connessi mediante flusso sanguigno

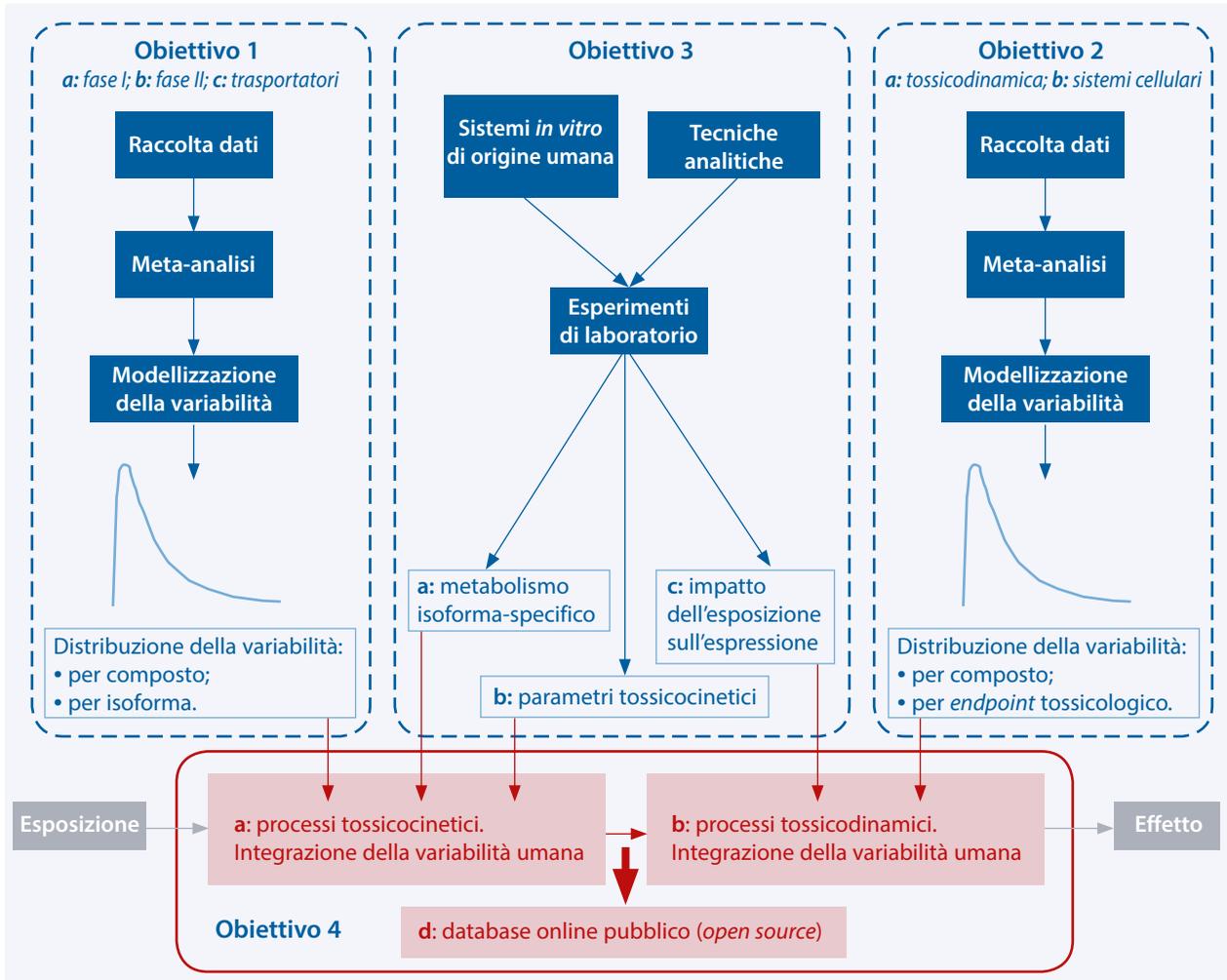


Figura 3 - Interazione tra i 4 obiettivi del Progetto

La ricerca bibliografica sistematica è stata effettuata utilizzando le principali piattaforme bibliografiche, quali Scopus, PubMed e Web of Science. Gli articoli raccolti sulle attività degli enzimi e dei trasportatori selezionati, misurate *in vivo* nell'uomo, sono stati analizzati criticamente con stringenti criteri di esclusione, inclusione e qualità dei dati. Quelli considerati validi sono stati importati in un database il cui formato è compatibile con gli altri database dell'EFSA (in modo da permettere una fruizione immediata). È stata, inoltre, effettuata una standardizzazione dei dati relativi ai parametri cinetici raccolti, necessaria per eseguire una meta-analisi in modo armonizzato per ciascun parametro. I dati raccolti si riferiscono alla popolazione sana, non esposta ad agenti chimici o farmaci; per lo più in età adulta, dal momento che spesso i dati raccolti relativi a specifiche fasce di età

(anziani, bambini e neonati) sono risultati limitati. È stata riportata anche la frequenza dei polimorfismi enzimatici.

Sulla base dei dati ottenuti, relativamente alla variabilità legata a differenze in tossicocinetica per specifici enzimi e substrati, il Progetto è stato in grado di effettuare una ri-valutazione del fattore di incertezza usato di default per tenere conto della variabilità interindividuale nell'attuale processo di valutazione del rischio. Tale fattore pari a 10 è costituito dal prodotto delle due componenti di cinetica e dinamica di uguale importanza ( $10^{0,5} = 3,16$ ) come mostrato in Figura 4.

La necessità di suddividere le due componenti (cinetica e dinamica) nacque originariamente per distinguere il loro contributo, in modo da poter modificare il fattore di incertezza (UF maggiore o minore) quan-

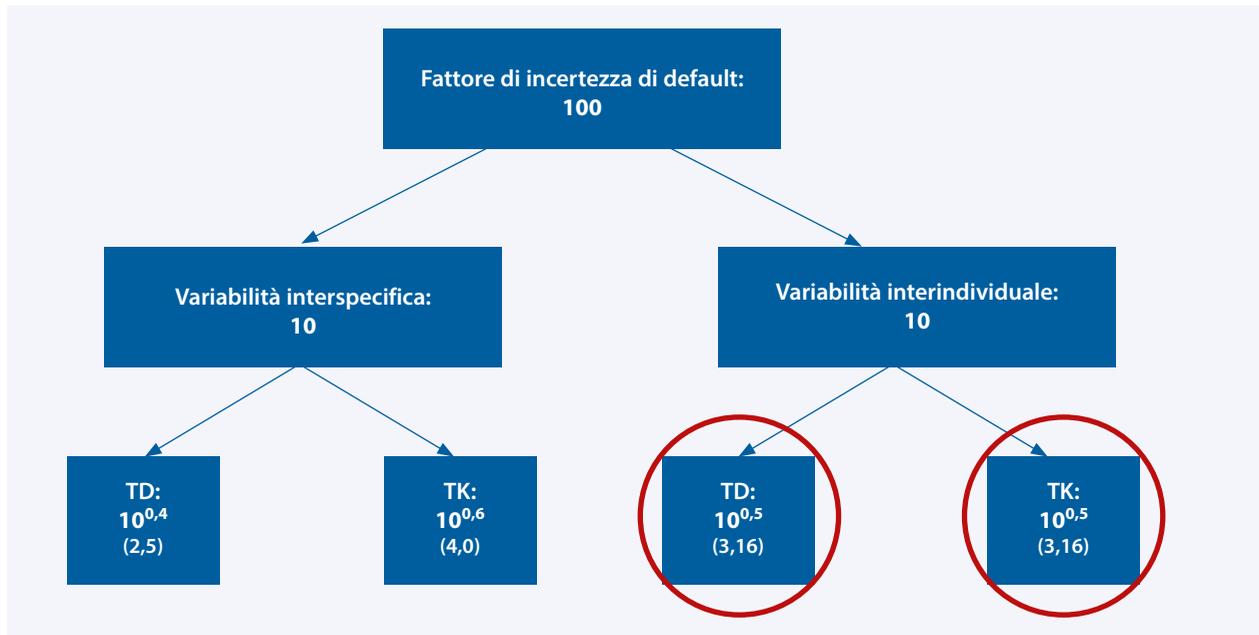


Figura 4 - La composizione dei fattori di incertezza di default usati nella valutazione del rischio

do fossero disponibili dati specifici per la sostanza. Alla fine del secolo scorso, fu proposta la possibilità di usare un fattore di incertezza legato al pathway metabolico, in assenza di dati cinetici specifici sulla sostanza (2), purché si conoscesse quale enzima fosse coinvolto. I dati del Progetto hanno permesso di rivalutare gli UF per alcuni degli enzimi studiati (CYP3A4, CYP2D6, paroxonasi, glucuroniltransferasi) (3-6) e per alcuni trasportatori (7), per i quali la base di dati si è dimostrata sufficientemente robusta per l'applicazione del modello bayesiano.

Nel caso del CYP3A4, ad esempio, la meta analisi dei dati ha mostrato che la variabilità interindividuale negli adulti sani è limitata quando l'esposizione delle sostanze metabolizzate avviene per la via intravenosa (coefficiente di variabilità - CV= 1,7-1,8), ma che aumenta se la sostanza è ingerita (CV 2,5-3,0): in ogni caso i CV per coprire il 95° o il 97,5° percentile della popolazione sono compresi nell'UF di default pari a 3,16 (3).

Relativamente alle paroxonasi, gli UF calcolati risultavano essere al di sopra del valore di default (3,16), solo per due genotipi specifici. Tuttavia, l'integrazione delle frequenze genotipiche e la distribuzione delle attività enzimatiche hanno eliminato queste differenze. Mediante la valutazione dei dati disponibili è stato comunque possibile dimostrare, come differenze nelle

attività enzimatiche misurate per le paroxonasi, rivestono un ruolo fondamentale nella valutazione del rischio per specifiche classi di composti, come i pesticidi organofosforici (4).

I database e l'analisi dei dati sono stati condotti anche per gli altri CYP e per le carbossilesterasi e le glutazione trasferasi (GST), anche se a causa dei dati limitati, non è stato possibile fare comparazioni con l'UF di default (8-10).

Relativamente all'obiettivo 3, le attività sperimentali sono state focalizzate alla caratterizzazione *in vitro* delle diverse isoforme umane di CYP ed esterasi, coinvolte nel metabolismo di pesticidi (phosmet e triflumuron) a livello epatico e intestinale (11, 12) e sono state studiate le possibili interazioni a livello cinetico tra pesticidi organofosforici (ad esempio, clorpyrifos e phosmet), evidenziando la possibilità di inibizione reciproca in condizioni di esposizione reale (12).

Il potenziale effetto neurotossico per lo sviluppo del clorpyrifos, è stato investigato in un sistema sperimentale *in vitro*, utilizzando cellule staminali pluripotenti umane (hiPSC), in grado di crescere e differenziarsi in neuroni, cellule gliali e astrociti, mimando i processi chiave dello sviluppo neurologico del cervello umano. Tali studi, condotti in collaborazione con il Joint Research Centre della Commissione Europea, ►

hanno evidenziato come l'integrazione del comportamento cinetico di una sostanza con alterazioni di specifici endpoint neurologici sia un elemento chiave per una caratterizzazione quantitativa della neurotossicità dello sviluppo (13).

È stata, inoltre, studiata la detossificazione di vari congeneri delle microcistine (MCs) a carico delle varie isoforme di GST e della reazione di coniugazione spontanea con il glutatone in varie condizioni sperimentale (14) e il ruolo delle proteine di trasporto (efflusso e influsso) che regolano l'assorbimento intestinale delle tossine utilizzando un modello *in vitro* 3D, EpiIntestinal, ricostituito da cellule umane.

Per le altre sostanze alcune delle informazioni erano presenti in letteratura e sono state organizzate in modo tale che potessero essere utilizzate nella validazione dei modelli PBK generici nei quali sono state inserite le informazioni sulla variabilità individuale relativa alla cinetica e sviluppati nell'obiettivo 4. Le sostanze per cui sono stati sviluppati i modelli sono: Chlorpyrifos, Diazinon, Phosmet, Triflumuron, Amiodarone, Microcistina-LR, Microcistina-RR, Resveratrolo, Zea-ralenone. Un modello è stato sviluppato anche in relazione allo studio di interazione binaria tra clorpyrifos e phosmet.

L'integrazione della variabilità tossicodinamica è avvenuta utilizzando dati ottenuti sulla inibizione dell'attività della acetilcolinesterasi (AChE) dopo esposizione al clorpyrifos come caso studio. Tuttavia, l'analisi dei dati di variabilità umana in dinamica (Obiettivo 3) ha dimostrato che la variabilità, in questo ambito, è difficile da stimare e questo deriva da diverse ragioni:

- la variabilità in cinetica contribuisce alla variabilità dinamica e agisce come fattore confondente, particolarmente per i composti estesamente metabolizzati;



- spesso i dati di letteratura non presentano dati dose-risposta, per cui non è possibile fare confronti;
- i biomarcatori e le unità di misura con cui sono espressi possono essere molto diversi e non si possono riportare in modo armonico;
- i tessuti e i livelli di biomarcatori possono essere altamente eterogenei e spesso ignoti.

## Conclusioni

L'identificazione della variabilità legata all'età e alle differenze inter-fenotipiche può permettere la caratterizzazione della distribuzione della variabilità della popolazione umana per quanto riguarda i processi di tossicocinetica. Le attività del Progetto hanno permesso di ottenere e pubblicare informazioni riguardo la variabilità legata alla cinetica nella popolazione umana in formato *open source*, e di fornire all'EFSA dei database adatti all'integrazione con quelli già esistenti.

Un'informazione interessante emersa con la ricerca bibliografica sistematica è che, contrariamente a quanto ci si potesse aspettare, e data la mole di dati apparentemente disponibili, informazioni di qualità riguardo la maggior parte degli enzimi e dei trasportatori sono ancora limitate. Le metodologie, i substrati e le condizioni sperimentali sono spesso diverse e non consentono un confronto tra i dati. I dati sull'uomo, come atteso, si riferiscono principalmente ai prodotti farmaceutici, ma per alcuni enzimi (ad esempio, GST) non sono stati identificati ancora dei substrati specifici *in vivo*. Lo stesso vale e in maniera ancora più evidente anche per alcuni trasportatori, a causa della rilevante sovrapposizione della specificità del substrato. Un discorso analogo e forse anche con un impatto maggiore vale per la variabilità dinamica.

I nostri dati sottolineano la rilevanza dei dati di cinetica *in vitro* così come quelli sul metabolismo isoforma-specifico, che sono in grado di:

- migliorare la valutazione del rischio per singola sostanza o miscele con indicazione di potenziali differenze inter-individuali;
- supportare lo sviluppo di modelli di estrapolazione quantitativa *in vitro* *in vivo* (QIVIVE) e PBK(D), in un approccio valutativo *animal free*;
- fornire informazioni chiave sulle differenze di specie;
- identificare UF correlati al pathway metabolico.

I modelli generici PBK mirano a predire la cinetica *in vivo* nell'uomo, integrando la variabilità e le informazioni sostanza-specifiche. I risultati ottenuti dai nostri casi studio hanno prodotto risultati soddisfacenti: i risultati stimati dal modello differivano dai valori sperimentali al massimo per un fattore 2, confermando la bontà della previsione.

I risultati ottenuti sono in linea con le priorità dell'EFSA, comprese le attività relative all'implementazione di nuovi metodi di approccio (NAM) per la valutazione del rischio. La necessità di sviluppare database *open source* su dati di cinetica e dinamica e modelli PBK(D) per l'integrazione dei dati di esposizione, sono stati identificati come passaggi chiave per tale processo. Con i risultati di questo Progetto, il lavoro di EFSA, per definire un processo sempre più accurato nella valutazione del rischio, non è da considerarsi concluso. Infatti sono numerose le prospettive future che prevedono l'integrazione dei dati ottenuti in database *open source* (ad esempio, Open Food Tox), e l'integrazione delle distribuzioni statistiche della variabilità correlata al pathway metabolico in una piattaforma in via di sviluppo in EFSA (TK-plate); il miglioramento del modello generico sviluppato per permettere l'integrazione dei dati di cinetica e dinamica per la valutazione del rischio per l'uomo, ma anche per gli animali non limitandosi a una singola sostanza ma includendo miscele di sostanze, valutandone le possibili interazioni, soprattutto a livello cinetico. ■

#### Dichiarazione sui conflitti di interesse

Gli autori dichiarano che non esiste alcun potenziale conflitto di interesse o alcuna relazione di natura finanziaria o personale con persone o con organizzazioni, che possano influenzare in modo inappropriato lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

#### Riferimenti bibliografici

1. Testai E, Bechaux C, Buratti FM, *et al.* Modelling human variability in toxicokinetic and toxicodynamic processes using Bayesian meta-analysis, physiologically-based modelling and *in vitro*. *EFSA J* 2021;18(4)EN-6504 (doi: 10.2903/sp.efsa.2021.EN-6504).
2. Renwick AG, Lazarus NR. Human variability and noncancer risk assessment - An analysis of the default uncertainty factor." *Regul Toxicol Pharmacol* 1998;27(1 Pt 2):3-20 (doi: 10.1006/rtph.1997.1195).
3. Darney K, Testai E, Buratti FM, *et al.* Inter-ethnic differences in CYP3A4 metabolism: a Bayesian meta-analysis for the refinement of uncertainty factors in chemical risk assessment. *Comput Toxicol* 2019;12(2):100092 (doi: 10.1016/j.comtox.2019.100092).
4. Darney K, Kasteel EEJ, Buratti FM, *et al.* Bayesian meta-analysis of inter-phenotypic differences in human serum paraoxonase-1 activity for chemical risk assessment. *Environ Int* 2020;138:105609 (doi: 10.1016/j.envint.2020.105609).
5. Darney K, Lautz LS, Bechaux C, *et al.* Human variability in polymorphic CYP2D6 metabolism: implications for the risk assessment of chemicals in food and emerging designer drugs. *Environ Int* 2021;156:106760 (doi: 10.1016/j.envint.2021.106760).
6. Kasteel EEJ, Darney K, Kramer NI, *et al.* Human variability in isoform-specific UDP-glucuronosyltransferases: markers of acute and chronic exposure, polymorphisms and uncertainty factors. *Arch Toxicol* 2020;94(8):2637-61 (doi:10.1007/s00204-020-02765-8).
7. Darney, K, Turco L, Buratti FM, *et al.* Human Variability in influx and efflux transporters in relation to uncertainty factors for chemical risk assessment. *Food Chem Toxicol* 2020;140:111305 (doi: 10.1016/j.fct.2020.111305).
8. Buratti FM, Darney K, Vichi S, *et al.* Human variability in glutathione-S-transferase activities, tissue distribution and major polymorphic variants: meta-analysis and implication for chemical risk assessment. *Toxicol Lett* 2021;337:78-90 (doi: 10.1016/j.toxlet.2020.11.007).
9. Vichi S, Buratti FM, Di Consiglio E, *et al.* OpenCYP: an open source database exploring human variability in activities and frequencies of polymorphisms for major cytochrome P-450 isoforms across world populations. *Toxicol Lett* 2021;350:267-82 (doi: 10.1016/j.toxlet.2021.07.019).
10. Di Consiglio E, Darney K, Buratti FM, *et al.* Human variability in carboxylesterases and carboxylesterase-related uncertainty factors for chemical risk assessment. *Toxicol Lett* 2021;350:162-70 (doi: 10.1016/j.toxlet.2021.07.005).
11. Timoumi R, Buratti FM, Abid-Esefi S, *et al.* Metabolism of triflumuron in the human liver: contribution of cytochrome P450 isoforms and esterases. *Toxicol Lett* 2019;312:173-80 (doi: 10.1016/j.toxlet.2019.05.009).
12. Santori N, Buratti FM, Dorne JCM, *et al.* Phosmet bioactivation by isoform-specific cytochrome P450s in human hepatic and gut samples and metabolic interaction with chlorpyrifos. *Food Chem Toxicol* 2020;143:111514 (doi: 10.1016/j.fct.2020.111514).
13. Di Consiglio E, Pistollato F, Mendoza-De Gyves E, *et al.* Integrating biokinetics and *in vitro* studies to evaluate developmental neurotoxicity induced by chlorpyrifos in human iPSC-derived neural stem cells undergoing differentiation towards neuronal and glial cells. *Reprod Toxicol* 2020;98:174-88 (doi: 10.1016/j.reprotox.2020.09.010).
14. Santori N, Buratti FM, Scardala S, *et al.* *In vitro* detoxication of microcystins in human samples: variability among variants with different hydrophilicity and structure. *Toxicol Lett* 2020;322:131-9 (doi: 10.1016/j.toxlet.2020.01.007).

## Visto... si stampi

a cura di Giovanna Morini

Servizio Comunicazione Scientifica, ISS



Tutte le pubblicazioni edite da questo Istituto sono disponibili online.

Per ricevere l'avviso e-mail su ogni nuova uscita, scrivete a: [pubblicazioni@iss.it](mailto:pubblicazioni@iss.it)

I **Rapporti ISTISAN** sono disponibili all'indirizzo [www.iss.it/rapporti-istisan](http://www.iss.it/rapporti-istisan)

### Rapporti ISTISAN 21/15

#### Registro Nazionale Coagulopatie Congenite. Rapporto 2019.

F. Abbonizio, R. Arcieri, Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE) e A. Giampaolo. 2021, iii, 50 p.

Il Registro Nazionale Coagulopatie Congenite raccoglie i dati dei pazienti affetti da malattie emorragiche congenite, con attenzione alle complicanze della terapia e al fabbisogno dei prodotti necessari per il trattamento. Nel 2019, non sono stati trasmessi i dati relativi all'anagrafica dei pazienti, alla diagnosi e agli eventi avversi correlati alla terapia; sono pervenuti i piani terapeutici sui farmaci prescritti per le terapie domiciliari; i piani terapeutici hanno riguardato circa il 45% dei pazienti con emofilia A e B gravi: la profilassi è stato il regime più adottato nei pazienti con emofilia A (92,1%) e B (89,8%) grave. Il 65,5% dei pazienti con inibitore corrente era sotto i 18 anni di età. Il 29,1% dei pazienti con inibitore è stato trattato con la combinazione di due diverse terapie. Il FVIII prescritto nel 2019 è stato di circa 360.000.000 Unità Internazionali (UI), il FIX è stato di circa 28.500.000 UI. La quantità di emicizumab (Hemlibra®) è stata di circa 49.000 mg. I fattori a emivita prolungata Elocta® e Alprolix® hanno avuto un incremento del 12,8 e del 6,9%, rispettivamente.

[adele.giampaolo@iss.it](mailto:adele.giampaolo@iss.it)



AREA TEMATICA  
EPIDEMIOLOGIA  
E SANITÀ PUBBLICA



AREA TEMATICA  
AMBIENTE  
E SALUTE

### Rapporti ISTISAN 21/16

#### Infezione da virus dell'epatite E nei donatori di sangue in Italia: un'indagine epidemiologica a livello regionale e nazionale.

E. Spada, S. Taffon, M. Simeoni, A. Martina, I. Pati, U. Villano, D. Adriani, A. D'Angiò, E. Tritarelli, S. Bellino, S. Boros, R. Urciuoli, F. Masiello, G. Marano, R. Bruni, P. Pezzotti, A.R. Ciccaglione, S. Pupella, V. De Angelis, G. Pisani. 2021, 49 p.

Nei Paesi sviluppati l'infezione da virus dell'epatite E (HEV) è essenzialmente una zoonosi di origine alimentare, sebbene possa essere trasmessa col sangue per via trasfusionale. Durante il 2017-2019 determinammo la prevalenza dell'infezione da HEV in 7.172 donatori di sangue italiani; di essi 6.235 compilarono un questionario sui fattori di rischio per l'infezione. La prevalenza di anti-HEV IgG, IgM e HEV RNA fu rispettivamente dell'8,3%, 0,5% e 0%. La prevalenza anti-HEV IgG mostrava un'ampia variabilità regionale (1,3-30,0%) e in alcune province di Abruzzo e Sardegna si riscontravano tassi iperendemici (>40%). L'età avanzata, la nazionalità straniera, la caccia, l'assunzione di certi alimenti di origine suina (salame e salicce di fegato di maiale, salicce artigianali) erano tutti predittori indipendenti di infezione da HEV. La prevalenza nei donatori di sangue italiani era dunque moderata/bassa in confronto ad altri Paesi. Nelle aree ad alta prevalenza, sarebbero opportune misure preventive individuali e ambientali.

[enea.spada@iss.it](mailto:enea.spada@iss.it)

### Rapporti ISTISAN 21/17

#### Risultati del circuito interlaboratorio su residui di antiparassitari in olio di oliva nel 2020.

T. Generali, P. Stefanelli, V. Picardo, S. Girolimetti, D. Attard Barbini. 2021, v, 41 p. (in inglese)

Nel 2020, come ogni anno, il Laboratorio Nazionale di Riferimento italiano per i residui di pesticidi nei prodotti di origine animale e materie prime ad alto contenuto di grasso ha organizzato insieme al Consiglio Oleicolo Internazionale (COI), un nuovo test di competenza in olio d'oliva chiamato COIPT-20. I laboratori invitati a partecipare sono laboratori mediterranei del COI e laboratori europei (NRL, laboratori di controllo ufficiali e laboratori privati), coinvolti nei programmi di monitoraggio nazionali ed europei per i residui di pesticidi negli alimenti. L'esercizio consisteva nella determinazione di sei diversi pesticidi sconosciuti in un campione di olio d'oliva, scelti da una lista prestabilita di ventotto composti. Trentacinque laboratori partecipanti hanno fornito risultati; ventisette hanno analizzato tutti i composti addizionati. La maggior parte dei partecipanti ha ottenuto una soddisfacente prestazione (z-score) per tutti gli antiparassitari oggetto del test.

[tiziana.generali@iss.it](mailto:tiziana.generali@iss.it)



AREA TEMATICA  
AMBIENTE  
E SALUTE

## Rapporti ISTISAN 21/18

### Identificazione Precoce e Intervento Breve (IPIB) per i disturbi da uso di alcol e da gioco d'azzardo: il progetto di formazione e di attivazione aziendale e istituzionale della rete IPIB della ASL Salerno.

C. Gandin, A. Baselice, C. Acconcia, C. Armenante, S. Ghirini, A. Grandinetti, L. Iuliano, C. Lamanna, A. Matone, G. Napolitano, S. Palumbo, M.R. Sorrentino, A. De Luna, E. Scafato. 2021, iv, 82 p.

Il progetto "Rete IPIB - Rete Aziendale per l'Identificazione Precoce e l'Intervento Breve su alcol, gioco d'azzardo e altre Addiction" è un accordo di collaborazione promosso dal Dipartimento Dipendenze della ASL Salerno e implementato in partnership con l'Osservatorio Nazionale Alcol del Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'ISS, che è Centro Collaborativo della WHO per la promozione della salute e la ricerca sull'alcol e le problematiche alcol-correlate (ONA-WHO CC, ISS, ITA-79). Il progetto, della durata di 4 anni, concluso di recente, è nato con la finalità di creare le condizioni per la realizzazione di uno staff aziendale abilitato al Programma di Identificazione Precoce e Intervento Breve-IPIB, originariamente EIBI-Early Identification and Brief Intervention della WHO. Questo rapporto include i principali risultati del progetto e rappresenta la sintesi dell'esperienza condotta sulla formazione e sulla rete IPIB delle attività del suddetto accordo di collaborazione con la Regione Campania. emanuele.scafato@iss.it - claudia.gandin@iss.it



AREA TEMATICA  
FORMAZIONE  
E INFORMAZIONE



AREA TEMATICA  
AMBIENTE  
E SALUTE

## Rapporti ISTISAN 21/19

### Risultati dell'esercizio interlaboratorio sui prodotti fitosanitari nel 2021.

A. Santilio, R. Cammarata, V. Picardo. 2021, v, 33 p. (in inglese)

Nel 2021 è stato organizzato il quarto esercizio interlaboratorio su prodotti fitosanitari relativo alla determinazione del contenuto di principio attivo nei prodotti fitosanitari di diversa formulazione. Hanno aderito 4 laboratori italiani e 13 europei e hanno ottenuto risultati con valori di z-score entro i limiti definiti  $-3.5 \leq Z \leq +3.5$ .

angela.santilio@iss.it

## Rapporti ISTISAN 21/20

### Mitigazione del cambiamento climatico e prevenzione sanitaria in Italia: la politica dei co-benefici.

A cura di P. Vineis, R. Alfano, C. Ancona, L. Carra, F. de' Donato, I. Iavarone, L. Mangone, M. Martuzzi, P. Michelozzi, L. Petiti, A. Ranzi, M. Romanello, A. Silenzi, M. Stafoggia. 2021, iii, 64 p. (in inglese)

Le evidenze scientifiche dimostrano che il cambiamento climatico, principalmente dovuto alla combustione di combustibili fossili, sta accelerando. Le proiezioni mostrano che, senza una drastica riduzione delle emissioni, le temperature medie globali aumenteranno di oltre 2 gradi rispetto ai livelli preindustriali. Considerare le implicazioni per la salute può aiutare a identificare e attuare politiche per la mitigazione e l'adattamento ai cambiamenti climatici, a livello globale e locale. Alcune politiche possono determinare molteplici benefici per la salute, al contempo riducendo le emissioni. Azioni di pianificazione urbana e dei trasporti, ampliamento degli spazi verdi, miglioramento della qualità dell'aria, cambiamenti nella produzione e nel consumo del cibo possono mitigare i cambiamenti climatici e portare a sostanziali co-benefici per la salute. marco.martuzzi@iss.it



AREA TEMATICA  
AMBIENTE  
E SALUTE

Gli *ISTISAN Congressi* sono disponibili in italiano all'indirizzo [www.iss.it/istisan-congressi](http://www.iss.it/istisan-congressi)

## ISTISAN Congressi 21/C3

### 14° Convegno. Il contributo dei Centri per i Disturbi Cognitivi e le Demenze nella gestione integrata dei pazienti (in teleconferenza). Roma, 18-19 novembre 2021. Riassunti.

A cura di N. Vanacore, A. Ancidoni, P. Piscopo e P. Ruggeri. 2021, ix, 110 p.

La popolazione mondiale sta invecchiando e le malattie legate all'età come la demenza sono sempre più una priorità per la salute pubblica. L'OMS nel 2017 ha presentato il Piano Mondiale delle Demenze. Dal 2014 l'Italia si è dotata del Piano Nazionale Demenze che ha ridenominato le Unità di Valutazione Alzheimer come "Centri per i Disturbi Cognitivi e Demenze (CDCD)" e ha sottolineato la necessità di organizzarli insieme agli altri servizi sanitari e socio-sanitari. Il Convegno documenta le più rilevanti attività di prevenzione, trattamento, assistenza e ricerca condotte a livello nazionale presso le strutture del SSN deputate all'assistenza dei pazienti con demenza e dei loro familiari e assistenti. nicola.vanacore@iss.it



## Nello specchio della stampa



### Testo Unico sulle malattie rare. Brusafarro: "un punto fermo da cui non si torna indietro"

Il Testo Unico sulle malattie rare è finalmente Legge. Votato all'unanimità e pubblicato in *Gazzetta Ufficiale*, ora attende di entrare nel vivo, nel quotidiano dei pazienti, tramite i decreti attuativi. Il Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), Silvio Brusafarro, ha dedicato alla Legge l'editoriale di uno dei numeri di *RaraMente* (newsletter delle malattie rare), sottolineando il valore che la nuova normativa assume per pazienti, famiglie e caregiver, in quanto rende uniformi, su tutto il territorio nazionale, la prevenzione, la diagnosi precoce e il trattamento delle patologie rare. Brusafarro ha anche evidenziato il ruolo dell'ISS che, in quest'ambito, ha il suo perno nel Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) diretto da Domenica Taruscio. Il Testo conferma e rafforza le attività del CNMR in tre articoli (art. 7 che ne definisce le attività di ricerca, consulenza e documentazione; art. 8 che istituisce il Comitato Nazionale per le Malattie Rare, includendovi i rappresentanti dell'ISS; art. 10 che conferma il CNMR come ultimo destinatario del flusso di dati e informazioni dalle Regioni). Inoltre nei mesi scorsi, lo stesso Presidente dell'ISS ha aderito all'iniziativa di UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare, volta a garantire il diritto alla salute per tutti i bambini, a prescindere dal Paese di nascita, tramite lo Screening Neonatale Esteso (SNE). Un semplice test che, effettuato a poche ore dalla nascita, permette la diagnosi precoce di circa 50 patologie rare e l'immediata presa in carico del neonato eventualmente positivo. Brusafarro ha accettato il ruolo, proposto dalla Federazione, di Ambassador del programma di SNE, di cui peraltro l'Italia è leader in Europa. ■



Silvio Brusafarro, Presidente dell'ISS

News pubblicata il 17 novembre 2021 ripresa da:

*Ansa, Taranto Buonasera, agenparl.eu, quotidianosanita.it, panoramasanita.it*

### Violenza contro le donne: l'ISS celebra la Giornata internazionale

Una panchina rossa permanente nei giardini dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per ricordarci che siamo tutti chiamati a rompere il silenzio in cui sono strette le donne vittime di violenza. È questo il messaggio dell'ISS in occasione della Giornata internazionale contro la violenza sulle donne istituita il 25 novembre dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite. "La panchina rossa installata nei giardini dell'ISS - ha detto Andrea Piccioli, Direttore Generale - è il simbolo di una presenza viva e ci ricorda che tutti siamo chiamati a spezzare il cerchio della solitudine e del silenzio. Di fronte a un atto di violenza dobbiamo indignarci, dove cessa l'indignazione nasce il delitto dell'indifferenza". Ottantanove donne ogni giorno solo nel nostro Paese sono vittime di atti persecutori e aggressioni, e 109 sono finora state uccise in questo anno. "In questo istituto ci sono oltre 1.300 donne - ha continuato ancora Piccioli - ed è a loro che voglio esprimere il mio ringraziamento e il riconoscimento di tanta parte dei risultati raggiunti". L'iniziativa della panchina nasce su proposta del CUG ISS (Comitato Unico di Garanzia) a testimonianza dell'impegno dell'Ente nella prevenzione e nel contrasto contro ogni forma di violenza fisica e psicologica, di molestia e di discriminazione e nella promozione della parità e pari opportunità nei luoghi di lavoro. Il CUG ha anche attivato uno sportello di ascolto dedicato al personale ISS che ritenga di avere subito atti o comportamenti considerati lesivi della dignità della persona o che cagionino disagio psicologico sul lavoro. ■



Andrea Piccioli, Direttore Generale dell'ISS

Primo Piano del 25 novembre 2021 ripreso da:

*ANSA, Corriere della Sera-Roma, Metropolis, lastampa.it, sanita24.ilsole24ore.com, quotidianosanita.it, agensir.it*

a cura di Gerolama Maria Ciancio, Cinzia Bisegna, Daniela De Vecchis, Patrizia Di Zeo,  
Paola Prestinaci, Pier David Malloni, Asia Cione, Anna Mirella Taranto  
Ufficio Stampa, ISS

## TweetISSimi del mese



Documentiamo i tweetISS (@istsupsan) perché rimanga traccia di questa attività fondamentale per la diffusione di informazioni corrette e il contrasto alle fake news.

**Istituto Superiore di Sanità** @istsupsan

#covid19 nell'ultimo mese:  
 - il tasso di terapie intensive nei non vaccinati è 6,7 ogni 100mila  
 - nei vaccinati da meno di sei mesi 0,54x100mila, !! 12 volte più basso !!  
 Per tutti gli altri dati sull'efficacia dei vaccini consulta il report esteso ➔ [bit.ly/3cPPdV7](https://bit.ly/3cPPdV7)

<https://twitter.com/istsupsan/status/146450748959449603>

**Istituto Superiore di Sanità** @istsupsan

GRAZIE AI #VACCINI 22MILA MORTI #COVID19 IN MENO IN ITALIA

Studio ISS su @Eurosurveillanc conferma efficacia vaccinazione (dati gennaio-settembre)  
 79mila ricoveri evitati  
 in Europa 470mila decessi in meno (dati @who gennaio-novembre)

Leggi [bit.ly/StudioVacciniC...](https://bit.ly/StudioVacciniC...)

<https://twitter.com/istsupsan/status/1463930263407316993>

**Istituto Superiore di Sanità** @istsupsan

Giovedì #25novembre meeting scientifico ISS per approfondire il #TestoUnico su #malattierare e #farmaciorfani  
 Interverranno Presidente Brusaferrò, @paolabinetti, Fabiola Bologna, @DTaruscio - @cnmr\_ISS e @AScopinaro - @uniamofimronlus  
 Partecipa su [meet.starleaf.com/4484251285/app](https://meet.starleaf.com/4484251285/app)

<https://twitter.com/istsupsan/status/1463164779913170955>

**Istituto Superiore di Sanità** @istsupsan

#HIV: IN PANDEMIA DIMEZZATE NUOVE DIAGNOSI DI INFEZIONE

- incidenza inferiore a media europea
- rapporti MSM ed eterosessuali causa principale
- più colpiti giovani tra i 25 e i 29 anni
- ritardo nella diagnosi pregiudica l'efficacia degli antivirali

[bit.ly/NotiziaHiv2020](https://bit.ly/NotiziaHiv2020)

<https://twitter.com/istsupsan/status/1460916050682388480>

a cura di Gerolama Maria Ciancio, Cinzia Bisegna, Daniela De Vecchis, Patrizia Di Zeo, Paola Prestinaci, Pier David Malloni, Asia Cione, Anna Mirella Taranto  
 Ufficio Stampa, ISS



### Nei prossimi numeri:

Microplastiche nelle acque potabili

Intossicazioni da prodotti chimici

Donare è una scelta naturale

Istituto Superiore di Sanità

Viale Regina Elena, 299 - 00161 Roma  
Tel. +39-0649901 Fax +39-0649387118

*a cura del Servizio Comunicazione Scientifica*