

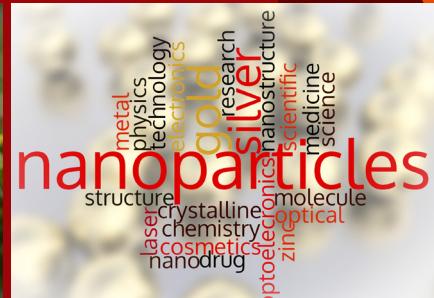
Notiziario

dell'Istituto Superiore di Sanità

Il *Tribulus Terrestris*, concluso il Progetto pilota: nessun effetto su aumento testosterone e prestazioni sportive

La proteina batterica CNF1 migliora le alterazioni molecolari e cellulari dei fibroblasti provenienti da pazienti affette da sindrome di Rett

Innovazione scientifica e ricerca etica: uno studio *in vitro* sull'assorbimento cutaneo dei nanomateriali per la tutela della salute pubblica e a sostegno della ricerca senza animali



Inserto "RariSS"

**Ippocrate e la nascita
dell'Arte Medica Razionale**

www.iss.it

SOMMARIO

Gli articoli

Il <i>Tribulus Terrestris</i> , concluso il Progetto pilota: nessun effetto su aumento testosterone e prestazioni sportive	3
La proteina batterica CNF1 migliora le alterazioni molecolari e cellulari dei fibroblasti provenienti da pazienti affette da sindrome di Rett	7
Innovazione scientifica e ricerca etica: uno studio <i>in vitro</i> sull'assorbimento cutaneo dei nanomateriali per la tutela della salute pubblica e a sostegno della ricerca senza animali	11

Le rubriche

Visto... si stampi	16
Nello specchio della stampa. In Italia in dieci anni rilevate 776 morti materne entro un anno dalla fine gravidanza, il Sistema di sorveglianza italiano ItOSS tra le eccellenze europee	18
TweetISSimi del mese	19

RarISS (Inserto)

Ippocrate e la nascita dell'Arte Medica Razionale	i
---	---



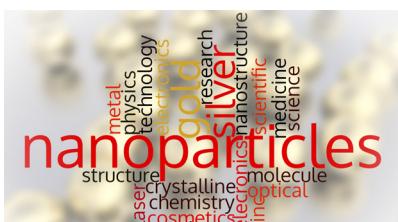
Interessanti risultati del progetto pilota dell'Istituto Superiore di Sanità sull'uso e abuso di integratori, prodotti salutistici, farmaci di automedicazione dichiarati efficaci nel migliorare le performance sportive

pag. 3



Una ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità apre la strada a studi futuri per sviluppare strategie terapeutiche innovative per malattie neurologiche a oggi senza cura

pag. 7



Valutazione dell'esposizione a sostanze chimiche potenzialmente pericolose utilizzando metodologie non animali

pag. 11

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
- Sicurezza acque
- Sangue
- Trapianti

Centri di riferimento

- Medicina di genere
- Scienze comportamentali e salute mentale

Organismo notificato

Legale rappresentante e Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità: Rocco Bellantone

Direttore responsabile: Antonio Mistretta

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

Redattore capo: Antonio Mistretta

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

Progetto grafico: Alessandro Spurio

Impaginazione e grafici: Giovanna Morini

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

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 2025

Numero chiuso in redazione il 22 dicembre 2025



Stampato in proprio

IL *TRIBULUS TERRESTRIS*, CONCLUSO IL PROGETTO PILOTA: NESSUN EFFETTO SU AUMENTO TESTOSTERONE E PRESTAZIONI SPORTIVE



Gerolama Maria Ciancio¹, Emilia Marchei¹, Adele Minutillo¹, Maria Concetta Rotolo¹,
Manuela Pellegrini¹, Simona Pichini¹, Antonella Bacosi¹, Simonetta Di Carlo¹,
Giulia Bambagiotti², Francesco Paolo Busardò², Jeremy Carlier²,
Paolo Berretta¹, Laura Martucci¹, Michele Sciotti¹ e Chiara Fraioli¹

¹Centro Nazionale Dipendenze e Doping, ISS

²Università Politecnica delle Marche, Ancona

RIASSUNTO - È giunto a termine il Progetto pilota “Uso e abuso di integratori, prodotti salutistici, farmaci di automedicazione e comunque non vietato, impiegati per migliorare le prestazioni sportive” condotto dal Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell’Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con l’Università Politecnica delle Marche. Il Progetto, iniziato alla fine di gennaio 2024 e concluso alla fine di luglio 2025, si poneva l’obiettivo di verificare, attraverso l’analisi di campioni di urina, eventuali alterazioni del profilo ormonale degli atleti partecipanti al Progetto. Le indagini preliminari non hanno rilevato alterazioni significative nel metabolismo degli steroidi. Tuttavia, serviranno altri studi per confermare questi dati. Nell’ambito del Progetto è stata avviata anche una campagna di comunicazione per veicolare il messaggio di rivolgersi sempre al proprio medico o a uno specialista prima di assumere qualsiasi tipo di integratore.

Parole chiave: *Tribulus Terrestris*; integratori; controindicazioni; efficacia; sport; atleti

SUMMARY (*Tribulus Terrestris, pilot project concluded: no effect on increased testosterone and sports performance*) - The pilot project titled “Use and misuse of supplements, health products, self-medication, and non-prohibited substances aimed at enhancing sports performance”, conducted by the National Centre for Addiction and Doping of the Istituto Superiore di Sanità (Italian National Institute of Health in Italy, ISS) in collaboration with the Università Politecnica delle Marche, has concluded. Running from January 2024 to July 2025, the project aimed to assess, through the analysis of urine samples, any potential alterations in the hormonal profiles of the participating athletes. Preliminary investigations did not reveal significant changes in steroid metabolism; however, further studies are required to confirm these findings. As part of the initiative, a communication campaign was also launched to promote a key message: always consult your doctor or a qualified healthcare professional before taking any kind of supplement.

Key words: *Tribulus Terrestris*; integratori; controindicazioni; efficacia; sport; atleti

gerolmina.ciancio@iss.it

L’estratto di Tribolo o Gokhru è un integratore erboristico e nutrizionale, preparato dalle foglie e dalle radici del *Tribulus Terrestris*, una pianta erbacea della famiglia delle Zygophyllaceae che cresce nelle zone subtropicali di tutto il mondo. Produce piccoli fiori gialli che diventano frutti spinosi, all’interno dei quali è presente la protodioscina, una saponina steroidea farmacologicamente attiva. Il *Tribulus Terrestris* è stato utilizzato

per molti anni nella medicina tradizionale cinese e ayurvedica per migliorare la vitalità e la funzione sessuale. Negli ultimi anni è diventata popolare anche tra gli sportivi, grazie alla sua presunta capacità di aumentare i livelli di testosterone e migliorare la performance fisica (1). Ma queste affermazioni sono supportate da evidenze scientifiche? Lo studio (2) appena concluso e realizzato dal Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell’Istituto Superiore ►

di Sanità (ISS) in collaborazione con l'Università Politecnica delle Marche ha cercato di rispondere a questa domanda analizzando gli effetti di un'assunzione a breve termine di *Tribulus Terrestris* sul profilo steroideo urinario di 15 atleti che hanno dichiarato di averlo preso quotidianamente. I campioni di urina sono stati raccolti nell'arco di due mesi. Nonostante alcune variazioni nei livelli di testosterone e altri steroidi, non sono emerse differenze statisticamente significative tra i campioni raccolti prima e durante l'assunzione dell'integratore. I risultati suggeriscono che il *Tribulus Terrestris*, almeno nel breve periodo e nelle condizioni dello studio, non altera significativamente il metabolismo degli steroidi e la sua efficacia come stimolatore naturale della sintesi di testosterone endogeno è quindi discutibile. Servono ulteriori studi, più ampi e duraturi, per confermare questi dati preliminari. Come tutti gli integratori, l'indicazione è sempre quella di consultare il proprio medico di base, il medico dello sport o il nutrizionista prima di assumere qualsiasi sostanza.

Per veicolare questo messaggio è stato inserito tra gli obiettivi del Progetto un'iniziativa di comunicazione mirata a tutti, ma in particolare agli sportivi amatoriali e ai frequentatori di palestre. La campagna è stata diffusa attraverso la realizzazione e la diffusione di 10 video con esperti e atleti che sono stati pubblicati sulle pagine social (facebook, instagram e youtube) del Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'ISS. È stato anche realizzato un opuscolo informativo sul *Tribulus Terrestris* inviato in versione digitale a diversi circuiti di palestre italiane (circa 300 palestre) con una copertura in tutte le Regioni e anche in formato cartaceo a circa 200 palestre. Proprio queste ultime hanno avuto un ruolo significativo nella raccolta di informazioni sull'uso degli integratori tra gli sportivi grazie alla diffusione di un questionario che ha permesso di raccogliere le informazioni necessarie.

Il questionario

Una fase del Progetto ha previsto la diffusione presso le palestre di tutte le Regioni di un questionario con lo scopo di raccogliere dati socio anagrafici (sesso, fascia di età); dati antropometrici (peso e altezza); tipologia di allenamento, alimentazione e assunzione di integratori. I questionari sono stati anonimizzati nel rispetto del regolamento generale sulla protezione

dei dati in materia di trattamento dei dati personali e di privacy. A ogni partecipante è stato attribuito un codice alfanumerico assegnato in modo randomizzato. Dopo la compilazione del questionario, è stato selezionato il Gruppo pilota, composto da coloro che avevano indicato di assumere integratori contenenti *Tribulus Terrestris* e/o protodioscina. Successivamente, a questi soggetti è stato richiesto di raccogliere un campione di urina, al quale è stato assegnato lo stesso codice alfanumerico, per garantire la corrispondenza tra il questionario e il campione raccolto. I dati emersi hanno permesso anche di rilevare il profilo di coloro che svolgono attività sportiva con o senza assunzione di integratori. In totale i questionari validi sono stati 496 (241 uomini e 255 donne), con un'età media di 32,5 anni, un'altezza media di 165,4 cm e un peso medio di 64,5 kg.

Alla domanda "Pratichi sport?", 59 intervistati hanno dichiarato di fare attività sportiva a livello agonistico, 220 si allenano regolarmente e 119 in modo discontinuo.

Negli ultimi 6 mesi, circa il 45% degli intervistati (233 persone) ha dichiarato di aver utilizzato integratori e, tra questi il 5,1% ha affermato di avere utilizzato integratori contenenti *Tribulus Terrestris*, mentre l'11,7% non sapeva se fosse contenuto tra gli integratori assunti.

Metodo e risultati

Lo studio ha coinvolto 15 atleti amatoriali (8 uomini e 7 donne) che hanno assunto un estratto di *Tribulus Terrestris* per 60 giorni (1.800 mg/giorno per gli uomini e 1.200 mg/giorno per le donne). Le urine



dei partecipanti sono state raccolte in tre momenti: all'inizio dello studio, dopo 30 giorni e dopo 60 giorni di integrazione. In ciascun campione sono stati analizzati, tramite gaschromatografia-spettrometria di massa tandem (GC-MS/MS), i livelli di 11 ormoni steroidei e i relativi rapporti metabolici (3).

Nei soggetti maschili si è osservato un lieve incremento nel tempo di testosterone, epitestosterone e 4-androstene-3,17-dione, ma senza raggiungere significatività statistica rispetto ai valori iniziali. Nelle donne, i livelli di tutti gli ormoni monitorati sono inizialmente aumentati per poi ridursi, ma anche in questo caso senza variazioni significative. I principali rapporti metabolici (come T/E, A/T, 5 α -diol/5 β -diol ecc.) sono rimasti stabili e all'interno dei limiti fisiologici.

Nonostante la variabilità individuale, i dati suggeriscono che l'assunzione a breve termine di *Tribulus Terrestris* non altera significativamente il metabolismo degli ormoni steroidei. Un dato rilevante anche dal punto di vista antidoping: il *Tribulus Terrestris* non sembra influenzare il rapporto testosterone/epitestosterone, che è uno dei principali indicatori usati dalla World Anti-Doping Agency (WADA, Agenzia mondiale antidoping) per rilevare l'uso di steroidi anabolizzanti.

Lo studio sulla protodioscina

L'Università Politecnica delle Marche, seconda unità operativa del Progetto, ha condotto uno studio, con l'obiettivo di capire come la protodioscina viene



metabolizzata, concentrandosi in particolare sul ruolo del fegato, che è l'organo principale per la trasformazione delle sostanze chimiche. Per farlo, sono state usate tecniche avanzate di laboratorio per analizzare il comportamento della protodioscina in cellule epatiche umane e sono stati esaminati anche campioni di urine di soggetti che avevano assunto integratori di *Tribulus Terrestris*.

I risultati hanno mostrato che, nelle condizioni testate, la protodioscina non viene trasformata in modo significativo dal fegato e non sono stati rilevati metaboliti nelle urine degli individui studiati. Questo suggerisce che la protodioscina potrebbe non essere elaborata dal fegato, ma potrebbe subire trasformazioni in altre parti del corpo, ad esempio attraverso l'azione del microbiota intestinale.

Questi risultati aiutano a chiarire come la protodioscina viene trasformata nel nostro organismo e indicano la necessità di ulteriori ricerche per capire completamente il suo destino metabolico. Tuttociò, è fondamentale per valutare la sicurezza e l'efficacia degli integratori a base di *Tribulus Terrestris*, specialmente in ambiti come lo sport, dove l'uso di queste sostanze può avere implicazioni sia per la salute che per le normative vigenti.

La campagna di comunicazione

La seconda parte del Progetto è stata dedicata alla divulgazione di materiale informativo, arricchito dai contributi di specialisti in medicina dello sport, sul corretto utilizzo e sul consumo degli integratori. La campagna di comunicazione ha lanciato un ►



messaggio chiaro e diretto al mondo degli sportivi: prima di assumere integratori, meglio consultare un medico. L'attività, che ha affiancato la parte scientifica del Progetto, ha previsto la realizzazione di 10 brevi video pillole informative diffuse sotto forma di reels sui canali social dell'ISS e delle palestre aderenti. I video, della durata di circa un minuto, sono stati realizzati in studi medici, sedi istituzionali e palestre, con l'obiettivo di promuovere un uso consapevole del *Tribulus Terrestris* e di altri integratori comunemente utilizzati in ambito sportivo. Il messaggio chiave, ricorrente in tutti i video, è l'importanza di consultare un professionista sanitario prima di iniziare l'assunzione di qualsiasi integratore, per evitare effetti collaterali o controindicazioni. Tra i professionisti e i testimonial coinvolti hanno partecipato anche un medico dello sport, un allenatore e nutrizionista, un osteopata, il Direttore del Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'ISS, un maestro di karate, due frequentatrici di palestre, il Rettore dell'Università degli Studi di Roma "Foro Italico", una fisiatra del CONI e, infine, è stato realizzato un video informativo direttamente dal Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'ISS. Il target di riferimento comprende atleti professionisti e amatoriali, allenatori, preparatori atletici e appassionati di fitness e salute. Il messaggio centrale è la promozione di un consumo moderato e personalizzato degli integratori, sempre in accordo con il medico. Sui canali social del Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'ISS sono state raggiunte quasi 10.000 visualizzazioni.

A completamento del lavoro di comunicazione è stato prodotto un opuscolo divulgativo cartaceo e digitale dal titolo "*Tribulus Terrestris*, proprietà fitoterapiche e uso consapevole", in formato trittico illustrato, con l'obiettivo di raggiungere palestre, allenatori, preparatori atletici e semplici appassionati di fitness in tutta Italia. L'opuscolo è stato strutturato in forma di domande e risposte. Tra i quesiti affrontati: cos'è il *Tribulus Terrestris*, perché è pubblicizzato, come viene assunto, se è considerato dopante e cosa dice la scienza sulle sue reali proprietà. Il trittico informativo è stato distribuito via email a numerose catene di palestre raggiungendo oltre 300 strutture. A queste se ne aggiungono altre 135 dislocate in tutta Italia e raggiunte per via postale con il formato cartaceo.

Un messaggio chiaro: informarsi prima di assumere

La campagna si rivolge a un pubblico ampio, ma con un messaggio semplice e univoco: non esistono scorciatoie per la forma fisica o la performance sportiva. Gli integratori possono avere un ruolo, ma solo se inseriti in un percorso consapevole e personalizzato, sempre con la guida di un professionista della salute. ■

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 inappropriate lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

Riferimenti bibliografici

1. Garcia JF, Seco-Calvo J, Arribalzaga S, et al. *Tribulus Terrestris* and Sport Performance: A Quantitative and Qualitative Evaluation of Its Advertisement and Availability via Online Shopping in Six Different Countries. *Nutrients* 2024;16(9):1320 (doi: 10.3390/nu16091320).
2. Ciancio GM, Marchei E, Minutillo A, et al. Il *Tribulus Terrestris*, efficacia e controindicazioni: il nuovo progetto dell'Istituto superiore di sanità. *Not Ist Super Sanità* 2025;38:8-10.
3. Minotti L, Marchei E, Biava M, et al. Impact of *Tribulus Terrestris* Supplementation on Urinary Steroid Profiles: A Short Term Pilot Study. *J Pharm Biomed Anal* 2026;267:117160 (doi: 10.1016/j.jpba.2025.117160).

TAKE HOME MESSAGES

- L'articolo descrive i risultati raggiunti dal Progetto relativamente all'uso e al consumo del *Tribulus Terrestris*, un integratore molto usato dagli sportivi, ma di cui non c'erano ancora evidenze scientifiche.
- Attraverso il Progetto sono stati rilevati i primi dati preliminari: il *Tribulus Terrestris* non altera significativamente il metabolismo degli steroidi e la sua efficacia come stimolatore naturale della sintesi di testosterone endogeno è, quindi, discutibile.
- L'articolo illustra la campagna di comunicazione e veicola il messaggio importante: mai assumere sostanze senza prima confrontarsi con un medico o un esperto della salute.

LA PROTEINA BATTERICA CNF1 MIGLIORA LE ALTERAZIONI MOLECOLARI E CELLULARI DEI FIBROBLASTI PROVENIENTI DA PAZIENTI AFFETTE DA SINDROME DI RETT



Elena Angela Pia Germinario¹, Camilla Cittadini², Sara Travaglione¹, Chiara Fallerini³, Alessandra Renieri³, Laura Ricceri⁴, Bianca De Filippis⁴, Zaira Maroccia¹ e Alessia Fabbri¹

¹Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, ISS

²Centro di Riferimento per la Medicina di Genere, ISS

³Genetica Medica, Università degli Studi di Siena

⁴Centro di Riferimento per le Scienze Comportamentali e la Salute Mentale, ISS

RIASSUNTO - La sindrome di Rett (RTT) è una malattia genetica rara del neurosviluppo che colpisce le bambine, causando regressione delle capacità acquisite e gravi deficit cognitivi e motori. Studi recenti su modelli animali di questa sindrome hanno evidenziato alterazioni nei mitocondri, organelli cellulari coinvolti nella produzione di energia. Lo studio condotto dagli autori di questo articolo conferma gli effetti benefici sul mitocondrio indotti dal CNF1, una proteina batterica (classificata come tossina) che migliora i sintomi cognitivi e motori caratteristici dei modelli animali, dimostrandone che tali effetti benefici sono osservabili anche in cellule derivate da pazienti RTT. Questa ricerca apre la strada a studi simili in altre patologie neurologiche con disfunzioni mitocondriali.

Parole chiave: sindrome di Rett; CNF1; mitocondri

SUMMARY (*The bacterial toxin CNF1 improves the molecular and cellular alterations in fibroblasts from patients with Rett syndrome*) - Rett syndrome is a rare genetic neurodevelopmental disorder that primarily affects girls, leading to a regression of acquired skills and severe cognitive and motor deficits. Recent studies on Rett animal models have highlighted alteration of mitochondria, organelles involved in cellular energy production. The study conducted by the authors of this article confirms the beneficial effects on mitochondria by CNF1, a bacterial toxin that restores energy alterations and improves the cognitive and motor symptoms in Rett animal models, and demonstrates that its beneficial effects are also detectable in human cells obtained from Rett patients. This study paves the way for similar studies in other neurological disorders with mitochondrial dysfunctions.

Key words: Rett syndrome; CNF1; mitochondria

alessia.fabbri@iss.it

La sindrome di Rett (RTT) è una malattia rara, progressiva e complessa del neurosviluppo, per la quale attualmente non esistono terapie risolutive. Rappresenta la seconda causa di ritardo mentale grave e colpisce principalmente le bambine, con un'incidenza di 1 su 10.000/15.000 nascite, mentre i maschi, il cui quadro clinico è molto più severo, raramente sopravvivono oltre l'infanzia. I sintomi caratteristici della RTT appaiono tra i 6 e i 18 mesi di vita. Fino a quella età, la crescita delle bambine è in apparenza fisiologica, ma viene violentemente interrotta da una regressione che porta alla perdita delle capacità motorie, comunicative e cognitive fino ad allora acquisite. L'intensità dei sintomi clinici è di fatto imprevedibile e molto variabile (Tabella)

(1). Anche l'aspettativa di vita delle pazienti affette da RTT mostra significative variazioni. Il supporto familiare e i follow-up di équipe mediche specializzate e multidisciplinari mirano a garantire il controllo delle crisi convulsive, quando presenti, il mantenimento della deambulazione e un'adeguata nutrizione, tutti elementi che possono contribuire, a loro volta, al miglioramento della qualità di vita delle pazienti. Tuttavia, nonostante questi sforzi, la malattia continua ad avere un impatto devastante, non solo per le pazienti, ma anche per i caregiver e per la società nel suo complesso (2).

L'origine di questa patologia è genetica: nella maggioranza dei casi, la RTT è causata da mutazioni nel gene MECP2 situato sul cromosoma X. Il gene ►

Tabella - Descrizione dei sintomi della sindrome di Rett

Sintomo	Descrizione
Rallentamento dello sviluppo cerebrale	Riduzione della crescita della circonferenza cranica dopo i primi mesi di vita
Perdita delle capacità motorie	Difficoltà a coordinare i movimenti e perdita delle abilità motorie acquisite
Movimenti ripetitivi delle mani	Movimenti stereotipati come lavare, strizzare o battere le mani
Problemi di comunicazione	Difficoltà nel linguaggio
Convulsioni	Talvolta episodi di convulsioni che possono variare in frequenza e intensità
Problemi respiratori	Respirazione irregolare, iperventilazione o apnea
Scoliosi	Curvatura anomala della colonna vertebrale
Problemi di alimentazione	Difficoltà a masticare e a deglutire, che possono portare a malnutrizione

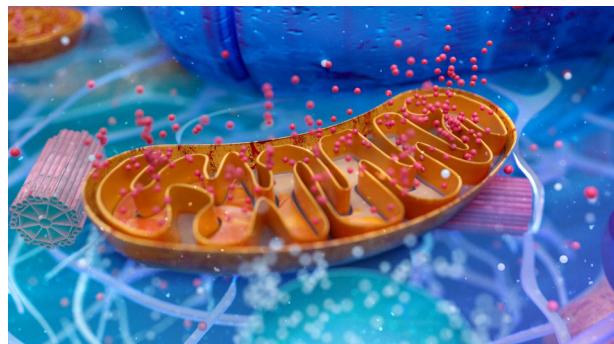
MECP2 è espresso principalmente a livello cerebrale ed è un regolatore di altri geni. Sebbene i meccanismi molecolari che portano dalle mutazioni del gene MECP2 allo sviluppo e alla progressione della malattia non siano ancora completamente chiariti, alcune evidenze suggeriscono che il coinvolgimento di mitocondri disfunzionali sia alla base del processo patologico. I mitocondri sono organelli cellulari di forma allungata che hanno un ruolo importantissimo per le funzioni vitali delle cellule, in quanto producono l'energia fondamentale per lo svolgimento delle attività cellulari (Figura 1). Oltre a essere la centrale energetica della cellula, essi giocano un ruolo cruciale nell'attivazione dell'autofagia, processo che porta alla rimozione selettiva di componenti cellulari danneggiati non più in grado di svolgere le loro funzioni e che devono, quindi, essere eliminati.

Negli ultimi anni, è stato dimostrato come mitocondri disfunzionali, con struttura e attività enzimatica alterata, compromettono la funzionalità di processi fondamentali per il funzionamento del sistema nervoso centrale, portando all'insorgenza di patologie del neurosviluppo. In linea con queste evidenze, i mitocondri sono risultati alterati e disfunzionali in cellule e tessuti derivati da pazienti RTT portatori di muta-

zioni nel gene MECP2, suggerendo la disfunzione mitocondriale come un possibile fattore contributivo nella patogenesi della RTT.

Nuove prospettive da una proteina batterica

Numerosi studi sulla RTT si fondano su modelli animali. Sfruttando questi modelli ampiamente validati, il Gruppo di lavoro, grazie a lunghe e fruttuose collaborazioni interdipartimentali, ha realizzato numerosi studi *in vivo* per approfondire i meccanismi alla base di questa patologia, utilizzando il fattore citotossico necrotizzante 1 (CNF1), oggetto delle ricerche da anni. Il CNF1 è una tossina proteica prodotta dal batterio *Escherichia coli* e identificata nel 1983 nei laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Nonostante abbia un nome "negativo" (citotossico e necrotizzante), il CNF1 migliora l'aspettativa di vita e i sintomi clinici in un modello murino di RTT (3). Esso svolge la sua azione primaria su un gruppo di proteine, le Rho GTPasi (4, 5) coinvolte in meccanismi essenziali per la regolazione di numerosi processi cellulari inclusi quelli neuronali. In particolare, l'interazione del CNF1 con le Rho GTPasi porta al rimodellamento del citoscheletro, una struttura dinamica costituita da vari tipi di filamenti, che funziona da "impalcatura" della cellula e come tale è coinvolto in diverse funzioni essenziali per la cellula stessa, tra cui il mantenimento della sua forma, la motilità, il trasporto interno e la divisione cellulare. Agendo sul citoscheletro, il CNF1 svolge, quindi, un ruolo chiave nel miglioramento della trasmissione di segnali fra i neuroni e della plasticità cerebrale dei topi, con conseguenti effetti positivi sui processi cognitivi (3). Il recupero dei deficit cognitivi nella RTT è anche dovuto al ripristino dell'attività energetica cellulare, grazie all'abilità del CNF1 di intervenire sulle alterazioni funzionali e morfologiche

**Figura 1** - Rappresentazione di un mitocondrio



dei mitocondri riscontrate nei modelli murini di RTT (6-8). D'altra parte, il CNF1 si è dimostrato essere un potenziale agente terapeutico anche in altri modelli di patologia caratterizzati da alterazioni energetiche delle cellule, come l'epilessia, la malattia di Alzheimer e le malattie mitocondriali (9).

Sulla base dei dati ottenuti su modelli murini dal Gruppo di ricerca, sono stati confermati i risultati su cellule di pazienti RTT. Grazie ai finanziamenti provenienti dalla Fondazione Jérôme Lejeune, dalla Fondazione Internazionale Sindrome di Rett, dal Ministero della Salute e dalla Fondazione Peretti, è stato possibile condurre uno studio pilota su colture *in vitro* di fibroblasti primari. I fibroblasti provenivano da quattro pazienti RTT portatrici di quattro diverse mutazioni e sono stati forniti dalla biobanca "Linee cellulari e banca del DNA della sindrome di Rett, ritardo mentale legato all'X e altre malattie genetiche", che fa parte della Biobanca Genetica e COVID-19 di Siena, membro della infrastruttura per la ricerca BBMRI-IT, della Rete Telethon di Biobanche Genetiche (Progetto n. GTB18001), di EuroBioBank e di D-Connect. L'obiettivo principale della ricerca è stato quello di traslare i risultati ottenuti in modelli murini su cellule umane di pazienti RTT. In particolare, sono stati studiati i meccanismi molecolari e cellulari alla base degli effetti benefici della tossina osservati nei modelli murini di RTT, per confermare, questa volta direttamente in cellule di pazienti, l'efficacia del CNF1 nel contrastare i deficit energetici di origine mitocondriale tipici della RTT e le modificazioni del citoscheletro di actina. I risultati dello studio sono stati pubblicati nel 2023 (10).

L'effetto del CNF1 è stato studiato sia sui fibroblasti di controllo che sui fibroblasti delle pazienti RTT attraverso l'utilizzo di varie tecniche disponibili nei laboratori del Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento dell'ISS.

I risultati dello studio

I risultati ottenuti, in linea con quelli già osservati nel modello murino RTT (6), indicano che il CNF1 è in grado di attivare i suoi diretti bersagli intracellulari, ossia le proteine RhoA e Rac1 appartenenti alla famiglia delle Rho GTPasi, e di riorganizzare, di conseguenza, il citoscheletro di actina nei fibroblasti RTT. Infatti, il trattamento con il CNF1 ha migliorato la struttura del citoscheletro portando alla formazione di fibre di actina spesse e ben definite (Figura 2). I fibroblasti RTT non trattati, invece, contenevano pochi filamenti di actina, sottili e mal organizzati. L'aumentata attivazione delle Rho GTPasi indotta dal CNF1 nei fibroblasti può, quindi, migliorare la funzionalità di quelle vie metaboliche necessarie per lo sviluppo delle capacità cognitive, perché legate alla plasticità strutturale della cellula.

Un dato ancora più interessante è stato osservato per i mitocondri. Infatti, la letteratura recente ha documentato sia una struttura mitocondriale alterata che carenze nell'attività degli enzimi mitocondriali in diverse cellule o tessuti di modelli animali RTT, come anche un accumulo di mitocondri danneggiati in fibroblasti da pazienti con RTT. I dati hanno mostrato che i mitocondri presenti nei fibroblasti RTT sono prevalentemente molto allungati e formano una rete interconnessa, presumibilmente poco plastica e funzionale (Figura 3). Il trattamento con il CNF1 ▶

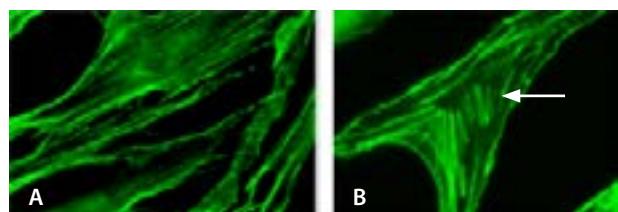


Figura 2 - Immagini in fluorescenza di fibroblasti RTT prima (A) e dopo (B) trattamento con CNF1: i filamenti di actina appaiono più spessi e definiti

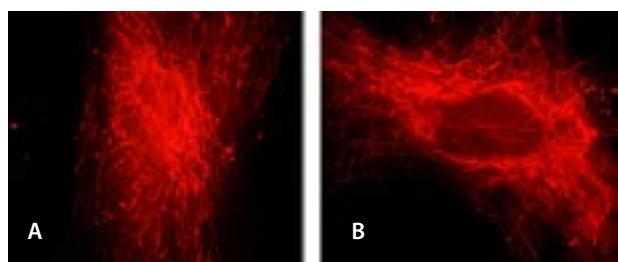


Figura 3 - Immagini in fluorescenza di mitocondri in fibroblasti RTT prima (A) e dopo (B) trattamento con CNF1: si osserva riduzione della massa mitocondriale

sembra aver apportato modifiche morfologiche che evidenziano una riduzione della massa mitocondriale nei fibroblasti RTT. Questa perdita di massa potrebbe essere dovuta alla rimozione dei mitocondri danneggiati. Infatti, dal punto di vista funzionale, nei fibroblasti RTT trattati con il CNF1 è stato osservato un aumento della quantità di proteine coinvolte nei processi che portano alla mitofagia (“mito” è un’abbreviazione di mitocondrio e “fagia” deriva dal verbo greco “φαγεῖν - phagein”, che significa “mangiare”), un evento cellulare di autofagia usato dalla cellula per rimuovere selettivamente i mitocondri disfunzionali. In generale, le cellule possiedono una sorta di sistema di controllo della qualità mitocondriale (MQC), un processo fisiologico fondamentale per il mantenimento dell’omeostasi cellulare. In questo contesto patologico, il trattamento con il CNF1 si è rivelato in grado di indurre l’attivazione dell’MQC, con conseguente stimolazione della mitofagia, e successiva rimozione dei mitocondri disfunzionali per il ripristino di una funzionalità mitocondriale ottimale.

L’ipotesi più plausibile è che il CNF1, attraverso la sua azione di modulazione delle Rho GTPasi, abbia contribuito all’attivazione di specifici meccanismi molecolari coinvolti nella risposta cellulare al mal funzionamento del sistema di MQC. Questi sono meccanismi essenziali per il mantenimento dell’integrità e dell’efficienza della rete mitocondriale, e il loro ripristino rappresenta un potenziale approccio terapeutico per le disfunzioni mitocondriali associate alla RTT come anche ad altre patologie potenzialmente affini.

Pur necessitando di ulteriori studi di conferma, gli effetti positivi del CNF1, osservati in questo studio e di interesse anche per altre patologie neurodegenerative legate a disfunzioni mitocondriali, potranno aprire nuove prospettive terapeutiche per molte malattie a oggi ancora senza cura. ■

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. Lopes Gonçalez J, Shen J, Li W. Molecular Mechanisms of Rett Syndrome: Emphasizing the Roles of Monoamine, Immunity, and Mitochondrial Dysfunction. *Cell* 2024;24(13):2077 (doi.org/10.3390/cells13242077).
2. Kaufmann WE, Percy AK, Neul JL, et al. Burden of illness in Rett syndrome: initial evaluation of a disorder-specific caregiver survey. *Orphanet J Rare Dis* 2024;19(1):296 (doi: 10.1186/s13023-024-03313-8).
3. De Filippis B, Fabbri A, Simone D, et al. Modulation of RhoGTPases Improves the Behavioral Phenotype and Reverses Astrocytic Deficits in a Mouse Model of Rett Syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2012;37(5):1152 (doi: 10.1038/npp.2011.301).
4. Flatau G, Lemichez E, Gauthier M, et al. Toxin-induced activation of the G protein p21 Rho by deamidation of glutamine. *Nature* 1997;387(6634):729 (doi: 10.1038/42743).
5. Schmidt G, Sehr P, Wilm M, et al. Gln 63 of Rho is deamidated by Escherichia coli cytotoxic necrotizing factor-1. *Nature* 1997;387(6634):725 (doi: 10.1038/42735).
6. De Filippis B, Valentini D, Chiodi V, et al. Modulation of Rho GTPases rescues brain mitochondrial dysfunction, cognitive deficits and aberrant synaptic plasticity in female mice modeling Rett syndrome. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(6):889 (doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.03.012).
7. Urbinati C, Cosentino L, Germinario EAP, et al. Treatment with the Bacterial Toxin CNF1 Selectively Rescues Cognitive and Brain Mitochondrial Deficits in a Female Mouse Model of Rett Syndrome Carrying a MeCP2-Null Mutation. *Int J Mol Sci* 2021;22(13):6739 (doi: 10.3390/ijms22136739).
8. De Filippis B, Valentini D, de Bari L, et al. Mitochondrial free radical overproduction due to respiratory chain impairment in the brain of a mouse model of Rett syndrome: protective effect of CNF1. *Free Radic Biol Med* 2015;83:167 (doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.02.014)
9. Maroccia Z, Loizzo S, Travaglione S, et al. New therapeutics from Nature: The odd case of the bacterial cytotoxic necrotizing factor 1. *Biomed Pharmacother* 2018;101:92 (doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.140).
10. Cittadini C, Germinario EAP, Maroccia Z, et al. Effects of the Rho GTPase-activating toxin CNF1 on fibroblasts derived from Rett syndrome patients: A pilot study. *J Cell Mol Med* 2023;27(10):1315 (doi: 10.1111/jcmm.17624).

TAKE HOME MESSAGES

Perché questo studio è utile?

Questo studio, utilizzando cellule di pazienti affette da sindrome di Rett (RTT), conferma il potenziale terapeutico del CNF1 per patologie con coinvolgimento mitocondriale.

Che ricaduta avrà sulla salute?

Il presente studio identifica una strategia terapeutica innovativa basata sulla possibilità di ripristinare una efficace funzionalità mitocondriale, da cui dipendono molte malattie neurologiche a oggi senza cura.

Quali nuove prospettive apre questo studio?

Questa ricerca apre la strada a studi futuri che hanno il potenziale di sviluppare nuovi farmaci in grado di migliorare la qualità di vita delle pazienti affette da RTT.

Ippocrate e la nascita dell'Arte Medica Razionale



Hippocrates (ca. 460-ca. 370 a.C.). *Opera quae extant Graece et Latine...*, 1588

Ippocrate di Cos è universalmente riconosciuto come il fondatore della medicina razionale. La sua figura, tuttavia, non è giunta a noi integra e storicamente verificabile in ogni dettaglio, ma è il risultato di una elaborazione di biografie e leggende che hanno contribuito a costruire un profilo immaginario. Nonostante ciò, l'importanza storica del suo insegnamento è ineguagliabile, essendosi imposto come il padre della medicina greca.

Il poco che sappiamo sulla sua vita dipende da una serie di testimonianze, la più antica delle quali è quella di Platone (428/427-348/347 a.C.) che lo cita come esempio di grande medico in due dei suoi dialoghi: *Protagora* e *Fedro*, entrambi del IV secolo a.C.

Ippocrate nacque a Cos (Coo), una piccola isola del Mare Egeo, nel 460 ca. a.C. da una famiglia aristocratica della stirpe degli Asclepiadi, o discendenti di Asclepio, a indicare l'appartenenza per nascita alla corporazione dei medici. Morì a Larissa, in Tessaglia, intorno al 370 a.C. Della sua vita sappiamo per certo che fu a capo della scuola medica di Cos, la più avanzata del V secolo a.C., che viaggiò molto nell'esercizio della sua professione, che insegnò

medicina ad Atene e che già durante il IV secolo era considerato il più importante medico greco. La medicina, fino a quel momento, era stata fortemente influenzata da credenze religiose e soprannaturali; infatti, si pensava che le malattie fossero per lo più punizioni divine o interventi di forze superiori e trascendenti. Il medico "laico", pertanto, per conquistarsi un proprio spazio professionale autonomo, ha dovuto combattere fin dagli inizi della sua storia su due fronti: da un lato, contro i sacerdoti guaritori legati ad antichi rituali magico-religiosi; dall'altro, contro indovini e stregoni profondamente radicati nella tradizione delle campagne.

Ippocrate (Figura 1), erede della razionalità filosofica ionica, insieme al suo contemporaneo Anassagora di Clazomene (499-428 a.C.), contribuì a spostare l'attenzione dalla dimensione esclusivamente mistica e filosofica a un approccio razionale e naturale, sottolineando che le malattie derivano da cause interne alla persona unitamente all'ambiente e al suo stile di vita, e non da interventi soprannaturali come si era creduto fino ad allora. Questa visione rappresentò una vera e propria rivoluzione nel modo di concepire le malattie. ▶

Ippocrate introdusse e sistematizzò un metodo medico basato sull'esperienza e sul ragionamento, gettando così le basi della medicina come settore autonomo del sapere scientifico e prima fra tutte le scienze della natura. L'esperienza era proprio quella concreta che si guadagnava attraverso la percezione sensoriale e l'osservazione nel rapporto con il corpo del malato, con il suo ambiente, con la sua alimentazione, e con l'analisi accurata dei sintomi; mentre il ragionamento era un momento propriamente metodico che permetteva di interpretare l'esperienza organizzandola scientificamente, per riconoscere il significato dei sintomi, le tendenze della malattia e giungere, attraverso un'attenta anamnesi, alla diagnosi, alla prognosi e alla conseguente terapia.

Il corpo era al centro dell'indagine di Ippocrate (Figura 2), per lui rappresentava un tutt'uno, un insieme organico alla cui salute partecipavano tutti gli organi con le loro funzioni (Figura 3), ed era, inoltre, inserito in un determinato ambiente geografico e climatico al quale era strettamente connesso. Nelle sue valutazioni il medico doveva considerare il malato complessivamente, includendo anche l'ambito sociale a cui apparteneva, la dieta, lo stress a cui era sottoposto e le sue abitudini di vita; ad esempio, egli sosteneva che un paziente schiavo era sicuramente diverso da uno libero. Ippocrate introdusse così il concetto di anamnesi, nozione a tutt'oggi fondamentale nella medicina, e compì un ulteriore importante passo in avanti teorizzando la prognosi, essenza della medicina ippocratica, che permetteva di prevedere l'evoluzione della malattia e di determinare il più adeguato trattamento terapeutico.

“Descrivere il passato, comprendere il presente, prevedere il futuro: questo il compito” così scriveva Ippocrate per definire il ruolo del medico come colui che osserva e registra la storia della malattia (il passato), analizza la condizione attuale del paziente (il presente) e, sulla base di queste informazioni, formula la prognosi su come si evolverà la malattia (il futuro). Il metodo medico ippocratico pertanto riconosce l'anamnesi, l'osservazione del quadro clinico e la capacità prognostica quali elementi fondamentali per



Figura 1 - Hippocrates (ca. 460-ca. 370 a.C.), *Opera omnia...*, 1736-1739

curare efficacemente un paziente, e rappresenta un precetto fondamentale ancora attuale nella pratica medica moderna.

Sotto il nome di Ippocrate sono arrivate un gran numero di opere, che costituiscono la maggiore collezione di testi scientifici antichi



Figura 2 - Hippocrates (ca. 460-ca. 370 a.C.), *Opera quae extant Graece et Latine...*, 1588

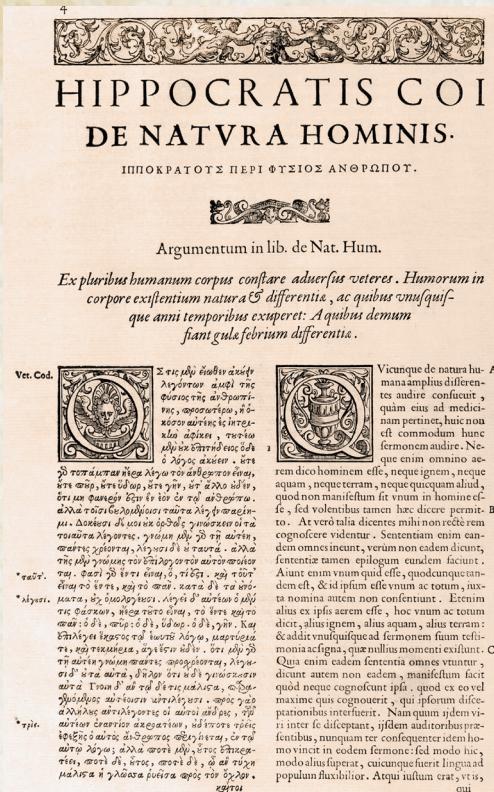


Figura 3 - Hippocrates (ca. 460-ca. 370 a.C.). *Opera quae extant Graece et Latine...*, 1588

che sia mai pervenuta. Si tratta di circa 70 trattati in lingua greca, talvolta anche stilisticamente disomogenei tra loro, sui quali gli studiosi sono concordi nell'affermare che solo una parte di essi è attribuibile al noto medico greco, mentre i restanti sarebbero stati scritti dai suoi allievi o da medici a lui succeduti. Infatti, la fama in vita di Ippocrate indusse i bibliotecari della Biblioteca di Alessandria a raccogliere e a organizzare tutte le opere mediche greche - dalla metà V alla metà del IV secolo a.C. - sotto il suo nome, dando vita al cosiddetto *Corpus Hippocraticum*.

Il *Corpus* affronta una grande varietà di temi, tra cui: la filosofia, l'anatomia, la fisiologia, la chirurgia, la ginecologia, la dietetica, la prognosi, l'etica medica. Tra i trattati attribuiti a Ippocrate si ricordano: "Antica medicina", testo polemico che contesta l'astrattismo dei filosofi; "Il male sacro" opera in cui si definiscono ciarlatane le pratiche guaritrici utilizzate per l'epilessia; "Sulle arie, le acque e i luoghi", dove si analizza l'influenza dell'ambiente e del clima sulla salute; "Aforismi",

raccolta di massime brevi e pratiche, tra cui la celebre "*La vita è breve, l'arte è lunga*" a significare che la vita umana non è sufficientemente lunga per raggiungere la conoscenza completa in nessuna arte, con particolare riferimento all'*ars medica*; "Epidemie", una serie di osservazioni cliniche su malattie e sintomi; "Prognostico" e "Sulle crisi", dove si spiega come riconoscere l'evoluzione di una malattia; "Sul giuramento", noto come *il Giuramento di Ippocrate*, uno dei testi etici più influenti della storia della medicina, che definisce in maniera dettagliata i doveri del medico.

In uso da oltre 2400 anni, *Il Giuramento* ha un significato profondo e rappresenta insieme un impegno etico, professionale e morale per i medici. Esso sancisce i valori fondamentali alla base della professione medica, come il rispetto per la vita, la responsabilità nelle cure e l'impegno a evitare qualsiasi comportamento dannoso promuovendo la dignità del paziente. Pur essendo stato adattato nel tempo, il suo significato principale rimane quello di stabilire i principi morali e professionali che devono guidare chi esercita la professione medica.

Le opere che compongono il *Corpus Hippocraticum* non costituiscono un sistema coerente nel senso moderno, ma esprimono una comune visione della medicina come arte (*téchne*) fondata sull'osservazione, sull'esperienza e sul rispetto per il malato. Questa vasta collezione divenne il punto di riferimento per i medici che operavano nell'area del Mediterraneo in periodi successivi, fornendo una base scientifica e dottrinale.

La medicina ippocratica, nel suo insieme, rappresenta una profonda rivoluzione del sapere occidentale. Essa ha trasformato la pratica medica, distaccandola dalla superstizione e inserendola nel razionalismo del suo tempo.

Probabilmente la più grande eredità che ha lasciato Ippocrate, al di là delle sue conoscenze mediche, è stata l'introduzione di un metodo scientifico basato sul rapporto tra osservazione empirica e teoria, tra esperienza e pensiero. La medicina, come ogni scienza, procede e si migliora nel tempo attraverso nuove scoperte e teorie; le esperienze del passato, così come gli errori (da considerarsi esperienze) rappresentano acquisizioni che, ►

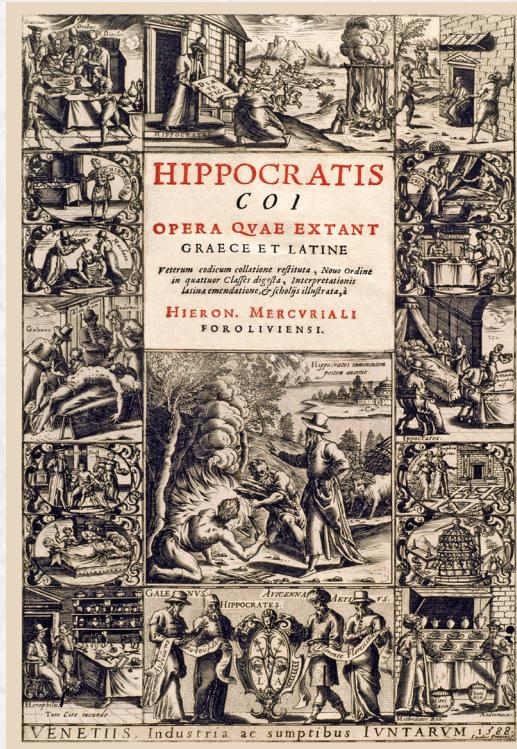


Figura 4 - Hippocrates (ca. 460-ca. 370 a.C.). *Opera quae extant Graece et Latine...*, 1588

se adeguatamente interpretate, saranno in grado di guidare verso una pratica più sicura. Questa idea della scienza come un processo storico progressivo e cumulativo è diventata parte integrante della concezione stessa della scienza nel pensiero occidentale.

Di Ippocrate il Fondo Rari della Biblioteca ISS possiede: *Opera quae extant Graece et Latine...* stampata a Venezia in 2 volumi nel 1588 (Figura 4); *Aphorismorum sectiones septem...* del 1546, stampata anch'essa a Venezia; *Libro d'Ippocrate dell'ulcere...* edizione fiorentina del 1690; l'*Opera omnia...* in 3 volumi, stampata a Venezia tra il 1736 e il 1739 (Figura 5); *Speculum Hippocraticum notae et praesagia morborum...* prima edizione "italica", stampata a Firenze nel 1760. ■

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 inappropriate lo svolgimento e i risultati di questo lavoro.

HIPPOCRATIS

OPERA OMNIA

EX JANI CORNARII VERSIONE

UNA CUM

JO. MARINELLI COMMENTARIIS

AC

PETRI MATTHÆI PINI INDICE.

SINGULA SINGULIS TOMIS.

NOVA ET ACCURATISSIMA EDITIO

In qua quid præstum fit, ad Tomum Primum

Præfatio docebit.

TOMUS PRIMUS

HIPPOCRATES.



Figura 5 - Hippocrates (ca. 460-ca. 370 a.C.). *Opera omnia...*, 1736-1739

Bibliografia

Enciclopedia Treccani. *Storia della scienza*. Vol. 1. Roma: Treccani; 2001.

Gazzaniga V. *Ippocrate: la nascita dell'arte medica*. In: Eco U, Fedriga R (Ed.). *La filosofia e le sue storie: l'antichità e il Medioevo*. Bari: Laterza; 2014.

Geymonat L. *Storia del pensiero filosofico e scientifico. V.1: L'antichità, il Medioevo*. Milano: Garzanti; 1975.

Jouanna J. *Ippocrate*. In: Brunschwig J, Lloyd GER (Ed.). *Il sapere greco. Dizionario critico V.2*. Ed. italiana a cura di ML Chiesara. Torino: Einaudi; 2005.

Lloyd GER. *Ippocrate e la medicina greca*. Roma: Laterza; 1997.

Maria S. Graziani, Donatella Gentili,
Ornella Ferrari, Paola Ferrari, Luigi Nicoletti
Servizio Comunicazione Scientifica, ISS

Coordinamento redazionale Inserto RarISS

Antonio Mistretta, Giovanna Morini

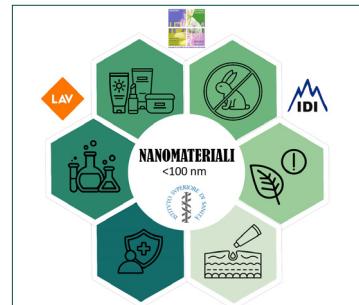
Servizio Comunicazione Scientifica, ISS

Anna Maria Gammarioli, Centro Nazionale Salute Globale

Fotografie di Luigi Nicoletti

Servizio Comunicazione Scientifica, ISS

INNOVAZIONE SCIENTIFICA E RICERCA ETICA: UNO STUDIO *IN VITRO* SULL'ASSORBIMENTO CUTANEO DEI NANOMATERIALI PER LA TUTELA DELLA SALUTE PUBBLICA E A SOSTEGNO DELLA RICERCA SENZA ANIMALI



Beatrice Battistini¹, Stefano Caimi¹, Isabella De Angelis²,

Cristina Maria Failla³, Michela Kuan⁴ e Beatrice Bocca¹

¹Dipartimento di Ambiente e Salute, ISS

²Piattaforma Italiana sui Metodi Alternativi

³Istituto Dermopatico dell'Immacolata

⁴Lega Anti Vivisezione

RIASSUNTO - Il Progetto "Valutazione dell'assorbimento cutaneo di nanomateriali: uso di metodi *in vitro* alternativi alla sperimentazione animale", sostenuto dalla Lega Antivivisezione (LAV), coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) in collaborazione con l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI -IRCCS) e la Piattaforma Italiana sui Metodi Alternativi (IPAM), rappresenta un esempio significativo di come i metodi *in vitro* possano contribuire al progresso scientifico, in linea con la normativa europea che promuove attivamente l'uso di approcci non animali. La sperimentazione *in vitro* condotta ha permesso di studiare l'esposizione umana a nanomateriali metallici e plastici ancora poco studiati in Italia, soprattutto per quanto riguarda l'assorbimento cutaneo di prodotti di uso quotidiano e il loro rilascio nell'ambiente. Oltre a vantaggi quali l'elevata riproducibilità, rapidità di esecuzione ed economicità, l'assenza di sperimentazione animale conferisce a questa ricerca una forte valenza etica, rafforzandone ulteriormente la rilevanza scientifica per la tutela della salute pubblica e dell'ambiente.

Parole chiave: nuovi approcci metodologici; nanomateriali; esposizione dell'uomo

SUMMARY (*Scientific Innovation and ethical research: an in vitro study on the skin absorption of nanomaterials for public health protection and in support of animal-free research*) - The project "Evaluation of Skin Absorption of nanomaterials: use of *in vitro* methods as alternatives to animal testing," supported by the Lega Antivivisezione (LAV) and coordinated by the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy, ISS) in collaboration with the Istituto Dermopatico dell'Immacolata (IDI-IRCCS) and the Italian Platform on Alternative Methods (IPAM), is a significant example of how *in vitro* methods can advance scientific research in line with European regulations promoting non-animal approaches. The *in vitro* experiments conducted allowed the study of human exposure to emerging nanomaterials, particularly metallic and plastic ones, which are still rarely investigated in Italy, especially regarding skin absorption from everyday products and their environmental release. In addition to advantages such as high reproducibility, speed of execution, and cost-effectiveness, the absence of animal testing gives this research strong ethical value, further enhancing its scientific relevance for public health and the environment.

Key words: New approach methodologies; nanomaterials; human exposure

beatrice.bocca@iss.it

Innanmateriali (NM), secondo la definizione della Raccomandazione della Commissione Europea 2022/C 229/01, sono sostanze chimiche organiche o inorganiche, naturali o di sintesi con dimensioni estremamente ridotte, comprese tra 1 e 100 nanometri. Hanno proprietà chimiche, fisiche, elettriche e meccaniche uniche che li rendono particolarmente interessanti per l'innovazione e l'applicazione in vari settori indu-

striali, quali il settore farmaceutico, medico, cosmetico, alimentare, agrario o tessile. In molti prodotti cosmetici di uso comune, come creme solari, deodoranti, dentifri- ci, shampoo, scrub e smalti, gli NM vengono aggiunti intenzionalmente per migliorare alcune proprietà del prodotto quali il colore, la trasparenza, la stabilità, la texture e la sensazione sulla cute. Tra gli NM metallici più impiegati nei cosmetici, spiccano argento (Ag) e ►

oro (Au) ad azione idratante, anti-aging e antimicrobica, e biossido di titanio (TiO_2) e ossido di zinco (ZnO) usati nelle creme solari per la loro comprovata efficacia come filtri UV (1). Negli ultimi anni, inoltre, anche le nanoplastiche e le microplastiche hanno trovato largo impiego, sostituendo spesso gli esfolianti naturali in numerosi prodotti cosmetici (2). Se da una parte gli NM rappresentano un mercato in rapida crescita con grandi vantaggi e potenzialità, dall'altra emergono incertezze sui possibili effetti e rischi per la salute umana e per l'ambiente dall'uso di queste sostanze (3). Sebbene la ricerca continui a indagare sugli effetti a lungo termine e sulla sicurezza degli NM (4), evidenze recenti indicano una tossicità dose-dipendente delle particelle di ossido di rame (CuO) e ZnO su linee cellulari cutanee (5). L'applicazione di prodotti contenenti NM sulla cute potrebbe consentire la penetrazione di queste sostanze attraverso la barriera cutanea, e la preoccupazione riguardo al possibile assorbimento sistemico degli NM è sostenuta da alcune fonti scientifiche e regolatorie (6). Gli NM presenti nei prodotti cosmetici possono, inoltre, essere rilasciati nell'ambiente attraverso il risciacquo con acqua, con potenziali effetti negativi su flora e fauna acquatiche, generando rischi per l'ambiente ancora poco conosciuti.

Nanomateriali e implicazioni sanitarie

Il Comitato Scientifico Europeo per la Sicurezza dei Consumatori (CSSC), in diversi pareri pubblicati nel 2021, ha sottolineato come caratteristiche quali dimensioni, forma, solubilità e persistenza possano influenzare significativamente la biodisponibilità e il rischio di accumulo sistemico. Alla luce di queste evidenze, il Regolamento UE 2024/858 ha vietato l'uso di diversi NM metallici - tra cui Ag, Au, rame (Cu) e platino (Pt) - nei cosmetici, per i possibili rischi per la salute dei consumatori. Inoltre, il Regolamento (CE) n. 1223/2009 sui prodotti cosmetici stabilisce che TiO_2 e ZnO possono essere utilizzati come filtri UV nei cosmetici fino a una concentrazione massima del 25% in peso, a condizione che non comportino alcun rischio di esposizione per inalazione. Parallelamente, l'attenzione si è estesa alle microplastiche e nanoplastiche, sempre più presenti nei prodotti di largo consumo. Recentemente sono state introdotte dal Regolamento (UE) 2023/2055 restrizioni sull'uso intenzionale di microplastiche nei cosmetici, con l'obiettivo di limitarne i potenziali rischi

per la salute e la dispersione nell'ambiente. Soprattutto le nanoplastiche destano particolare preoccupazione per la loro capacità di interagire con cellule e tessuti, agendo anche come vettori di contaminanti come i metalli pesanti. Le interazioni tra particelle plastiche e metalliche complicano la valutazione del rischio, poiché gli effetti combinati possono intensificare le risposte biologiche con implicazioni ancora poco esplorate per la salute umana e dell'ambiente (7).

Legislazione sulla protezione degli animali nella ricerca scientifica

La legislazione europea promuove attivamente l'adozione di metodi alternativi alla sperimentazione animale per la valutazione della sicurezza delle sostanze chimiche, inclusi gli NM. Al centro di questa evoluzione si colloca il principio delle 3R - Replacement (sostituzione), Reduction (riduzione) e Refinement (perfezionamento) - che rappresenta il fondamento etico e scientifico degli approcci alternativi. Anche la Direttiva 2010/63/UE stabilisce che l'impiego di animali a fini scientifici debba essere limitato al minimo indispensabile e sostituito, ove possibile, da metodi alternativi. In linea con questo orientamento, il Regolamento (UE) 2024/858 vieta esplicitamente la sperimentazione animale per la valutazione della sicurezza dei cosmetici destinati al mercato europeo. A supporto di questa transizione, organismi come l'European Food Safety Authority (EFSA) e il Ministero della Salute promuovono attivamente l'adozione di approcci alternativi (DLvo n. 26, 4 marzo 2014). Il laboratorio di riferimento dell'UE European Union Reference Laboratory-European Centre for the Validation of Alternative Methods (EURL-ECVAM), è incaricato della validazione di nuovi metodi, garantendone l'affidabilità e l'accettazione normativa. In Italia, la Piattaforma Italiana sui Metodi Alternativi (Italian Platform on Alternative Methods, IPAM) si dedica alla ricerca, formazione e sviluppo di nuove metodologie, contribuendo alla diffusione di pratiche più etiche e sostenibili nella sperimentazione scientifica.

Obiettivi del Progetto

In questo contesto, si inserisce il Progetto "Valutazione dell'assorbimento cutaneo di nanomateriali: uso di metodi *in vitro* alternativi alla sperimenta-

zione animale”, sostenuto dalla Lega Anti Vivisezione e coordinato dal Dipartimento Ambiente e Salute dell’ISS, responsabile scientifico Beatrice Bocca, in collaborazione con l’Istituto Dermopatico dell’Immacolata e l’IPAM. L’obiettivo è valutare la sicurezza per l’uomo e per l’ambiente correlata all’impiego degli NM in prodotti destinati al contatto con la cute, promuovendo l’uso di metodi *in vitro* alternativi alla sperimentazione animale in linea con i principi etici e scientifici dell’UE. Questi metodi, oltre a essere rispettosi del benessere animale, rappresentano soluzioni avanzate e sostenibili per la ricerca tossicologica.

I risultati dello studio contribuiranno a chiarire se l’esposizione cutanea a NM comporti rischi concreti per la salute umana e per l’ambiente, favorendo una gestione più consapevole e responsabile di questi nuovi ingredienti.

Metodi alternativi sviluppati

Nel rispetto dell’obbligo di adottare metodi *in vitro* per la valutazione dell’assorbimento cutaneo degli NM, il protocollo sperimentale del Progetto ha previsto l’impiego di modelli di cute sintetica e di cute umana ottenuti da donazione di campioni cutanei in seguito a interventi di chirurgia plastica:

- **membrane cutanee sintetiche:** progettate per simulare la struttura multistrato della cute umana (epidermide, derma e tessuto sottocutaneo) e la sua composizione lipidica. Queste membrane offrono vantaggi quali disponibilità commerciale, facilità d’uso e di conservazione e riproducibilità. Tuttavia, rappresentano solo una simulazione parziale, non replicando totalmente la complessità biologica della cute;
- **cute umana da espianti chirurgici:** consente una valutazione più realistica della penetrazione cutanea, grazie alla conservazione dell’architettura tissutale originale, inclusi microcircolo, ghiandole pilosebacee, cellule immunitarie e matrice extracellularare. Questo approccio valorizza il riutilizzo di tessuti altrimenti destinati allo smaltimento, riducendo lo spreco di risorse biologiche e l’uso di animali da laboratorio, in linea con la Legge 10 febbraio 2020, n. 10. Presenta però criticità come la disponibilità limitata, la variabilità interindividuale e la necessità di protocolli rigorosi per conservazione e manipolazione.



Il protocollo sperimentale ha seguito la linea guida dell’Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) TG 428, considerata il principale riferimento per la valutazione dell’assorbimento cutaneo delle sostanze chimiche, che prevede l’utilizzo della cella di Franz, un sistema a due compartimenti (donatore e ricevente) separati dalla membrana cutanea. La formulazione contenente NM metallici viene applicata nel compartimento donatore a diretto contatto con la membrana cutanea, mentre nel compartimento ricevente viene inserita una soluzione tampone. Al termine del tempo di esposizione, i fluidi dei due compartimenti vengono raccolti e analizzati tramite spettrometria di massa Single Particle (SP-ICP-MS) per verificare l’eventuale passaggio transcutaneo di NM metallici (8) (Figura 1).

Primi risultati del Progetto

Gli esperimenti condotti su diversi NM metallici certificati hanno mostrato che alcuni di essi - come Ag, ossido di cerio (CeO_2), CuO , TiO_2 e ossido di zirconio (ZrO_2) - possono attraversare, anche se in quantità limitata, la cute sintetica utilizzata nei test. Questo risultato è stato più marcato per le particelle più piccole, in particolare quelle con diametro inferiore a 50 nanometri, evidenziando che la dimensione è un fattore chiave nella capacità degli NM di penetrare la cute (Figura 2).

Sono stati analizzati anche diversi prodotti cosmetici di uso quotidiano, come creme solari, idratanti, anti-aging, fondotinta e deodoranti (Figura 3) e in alcuni di essi sono state determinate nanoparticelle di Ag, Au e TiO_2 . In particolare, nanoparticelle di ▶

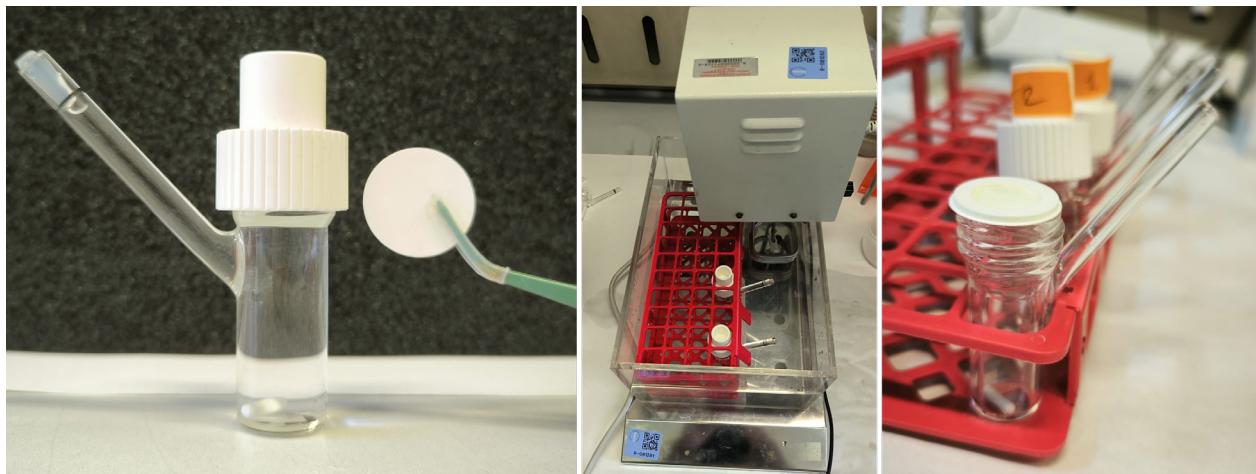


Figura 1 - Cella di Franz e membrana sintetica utilizzate per gli esperimenti *in vitro* di assorbimento cutaneo

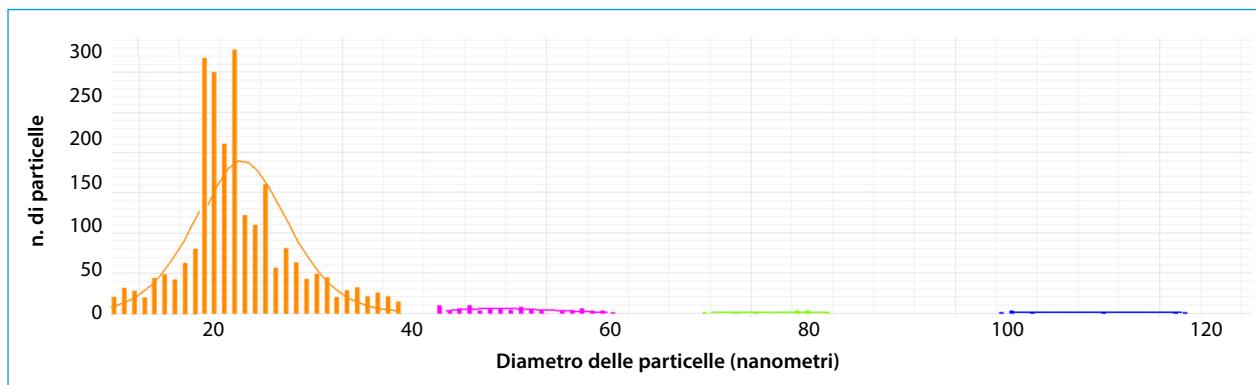
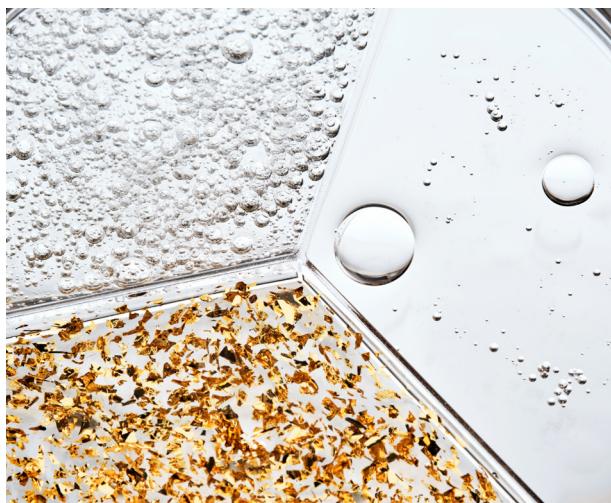


Figura 2 - Permeabilità cutanea dei nanomateriali di Ag



Figura 3 - Prodotti cosmetici analizzati



TiO₂ sono state determinate in creme per bambini, in formulazioni spray dove può verificarsi il rischio di inalazione accidentale. Inoltre, le analisi hanno confermato che le nanoparticelle di Ag e TiO₂ presenti nelle creme idratanti e solari possono attraversare la cute sintetica, soprattutto se molto piccole.

Prospettive future

I risultati ottenuti avvalorano la possibilità di applicare i metodi alternativi alla sperimentazione animale per la valutazione dell'esposizione dell'uomo a NM. I metodi sviluppati nell'ambito di questo Progetto saranno adattati per studiare l'esposizione a NM in altri ambiti della ricerca scientifica e per analizzare l'esposizione ad altre sostanze potenzialmente pericolose. L'utilizzo di un modello di cute umana permetterà di corroborare i dati preliminari ottenuti con le membrane cutanee sintetiche. Inoltre, lo studio sarà esteso alla valutazione del rilascio in ambiente da prodotti contenenti NM, fornendo dati preziosi per la stima del rischio ambientale associato alle nanotecnologie. ■

Studio realizzato nell'ambito del Progetto "Valutazione dell'assorbimento cutaneo di nanomateriali: uso di metodi *in vitro* alternativi alla sperimentazione animale", finanziato dalla Lega Anti Vivisezione (LAV).

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. Gupta V, Mohapatra S, Mishra H, et al. Nanotechnology in Cosmetics and Cosmeceuticals-A Review of Latest Advancements. *Gels* 2022;8(3):173 (doi: 10.3390/gels8030173).
2. Piotrowska A, Czerwińska-Ledwig O, Serdiuk M, et al. Composition of scrub-type cosmetics from the perspective of product ecology and microplastic content. *Toxicol Environ Health Sci* 2020;12(1):75-81 (doi: 10.1007/s13530-020-00051-9).
3. Saweres-Argüelles C, Ramírez-Novillo I, Vergara-Barberán M, et al. Skin absorption of inorganic nanoparticles and their toxicity: A review. *Eur J Pharm Biopharm* 2023;182:128-40 (doi: 10.1016/j.ejpb.2022.12.010).
4. Bocca B, Battistini B. Biomarkers of exposure and effect in human biomonitoring of metal-based nanomaterials: their use in primary prevention and health surveillance. *Nanotoxicology* 2024;18(1):1-35 (doi: 10.1080/17435390.2023.2301692).
5. Battistini B, Lulli D, Bocca B, et al. Tattoo Ink Metal Nanoparticles: Assessment of Toxicity In Vitro and with a Novel Human Ex Vivo Model. *Nanomaterials* 2025;15(4):270 (doi: 10.3390/nano15040270).
6. Larese Filon F, Mauro M, Adami G, et al. Nanoparticles skin absorption: New aspects for a safety profile evaluation. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015;72(2):310-22 (doi: 10.1016/j.yrtph.2015.05.005).
7. Maity S, Biswas C, Banerjee S, et al. Interaction of plastic particles with heavy metals and the resulting toxicological impacts: a review. *Environ Sci Pollut Res Int* 2021;28(43):60291-307 (doi: 10.1007/s11356-021-16448-z).
8. Bocca B, Battistini B, Petrucci F. Silver and gold nanoparticles characterization by SP-ICP-MS and AF4-FFF-MALSUV-ICP-MS in human samples used for biomonitoring. *Talanta* 2020;220:121404 (doi: 10.1016/j.talanta.2020.121404).

TAKE HOME MESSAGES

- I metodi alternativi alla sperimentazione animale si dimostrano efficaci e più eticamente corrette nella valutazione dell'esposizione a sostanze chimiche potenzialmente pericolose come i nanomateriali (NM).
- La presenza di NM nei prodotti di uso quotidiano richiede le opportune valutazioni di sicurezza sia per l'uomo sia per l'ambiente.
- Nei prossimi anni, ci si aspetta un crescente sviluppo e adozione dei metodi non-animali in molti contesti scientifici e regolatori.

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

Annali dell'Istituto Superiore di Sanità - Vol. 61, n. 4, 2025

Gli *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità* sono disponibili all'indirizzo www.iss.it/annali



Editorial

At the heart of life: the Italian National Transplant Centre's enduring commitment
G. Feltrin and P. Di Ciaccio

Original articles and reviews

Psychoeducational group for acute psychiatric care. The Italian experience and suggestions for future needs
F. Veltro, G. Latte, U. Serafini, L. Zappone and A. Gigantesco

Organization and functioning of the Italian Departments of Mental Health in the pandemic and post-pandemic period
L. Camoni, F. Mirabella, A. Gigantesco, E. Medda, M. Ferri, D. Del Re, I. Cascavilla, C. D'ippolito, N. Francia, A. Picardi, G. Calamandrei and the Italian Study Group of Departments of Mental Health

Integrated care pathways for people with dementia in Italy assessing key elements for quality of care in a nationwide evaluation
D. Marconi, S.M. Pani, S. Salemme, G. Lazzeri, C. Sardu, P. Lorenzini, F. Della Gatta, E. Fabrizi, I. Bacigalupo, N. Vanacore and G. Bellomo

EpiCHILD assessment tool: identifying exposure to witnessed violence in children and adolescents
A. Carannante, M. Giustini, E. Caredda, V. Montanaro, S. Gaudi and M.G. Foschino Barbaro

Comparing results from a traditional multivariable model and seven propensity score-based models for estimating COVID-19 vaccine effectiveness

D. Petrone, C. Sacco, A. Mateo-Urdiales, E.A. Fotakis, M. Alfò, P. Pezzotti and M. Fabiani

Lymphedema and psychosocial well-being: a mixed-methods exploration of resources and challenges in the Italian context
S. Fantinelli, T. Galanti, M. Cortini, P. Zolesio and C. Buldrini

Examining the "worried-well" phenomenon: insights from Italy's AIDS and STIs Helpline
M. Schwarz, P. Gallo, A. Colucci, E. Fanales Belasio, R. Valli, R. Dalla Torre, C. Gallo and A. D'Agostini

Worldwide prevalence of tattoos with a focus on younger age groups: a literature review
F. Palese and F. Valent

Sodium oxybate and acamprosate association for maintenance of alcohol abstinence: a case series
F. Caputo, M. Lombardi, C. Trevisan, A. Loffreda, A. Casabianca, L. Lungaro, A. Costanzini, G. Caio, G. Testino, S. Volpato and R. De Giorgio

Book Reviews, Notes and Comments

Edited by F. Napolitani Cheyne

Publications from International Organizations on Public Health

Edited by A. Barbaro

Acknowledgement to Referees

I *Rapporti ISTISAN* sono disponibili all'indirizzo www.iss.it/rapporti-istisan

Rapporti ISTISAN 25/16

Risultati di una indagine sulle esperienze di teleconsulto cardiologico in Italia e proposta di modelli organizzativi.

A cura di M. Bocchino, E. Agazio, F. Censi, C. Moretti, G. Limongelli, M. Silano. 2025, 71 p.

Si analizza il teleconsulto cardiologico come strumento per migliorare l'accesso e la continuità delle cure. Viene esaminata la letteratura scientifica che ne evidenzia l'efficacia clinica. Si passa in rassegna il quadro normativo nazionale, con riferimento agli Accordi Stato-Regioni e alle Delibere Regionali e delle Province Autonome. Il documento propone un modello organizzativo sostenibile e una proposta di modalità di rendicontazione e tariffazione che valorizzi l'atto medico. L'obiettivo è favorire una diffusione omogenea del servizio, garantendo qualità, sicurezza e tracciabilità.



AREA TEMATICA
TECNOLOGIE
E SALUTE

manuela.bocchino@iss.it



AREA TEMATICA
FORMAZIONE
E INFORMAZIONE

Rapporti ISTISAN 25/17

Prevenzione della violenza contro le donne e della violenza assistita da minori: linee di indirizzo operative per lo sviluppo di programmi di formazione.

A cura di R. Dalla Torre, A. Di Pucchio, D. Barbina, C. Pagliara, V. Doretti, A. Mazzaccara, A. Colucci. 2025, vi, 182 p.

Le linee di indirizzo operative propongono un modello, basato sulla metodologia del Problem Based Learning – competence oriented, per lo sviluppo di programmi di formazione rivolti a personale di salute, sul tema della prevenzione della violenza contro le donne e della violenza assistita da minori. Il modello formativo è stato sperimentato nel Progetto #IspaziaCCM2021 ed è stato rielaborato affinché possa essere “adottato e adattato” nelle sue diverse componenti (metodologiche, di contenuti evidence-based e di procedure) ed essere operativamente implementato a livello nazionale, regionale e/o locale. Il documento è strutturato in tre parti: la prima sulle metodologie formative; la seconda su contenuti tecnico-scientifici; la terza su tematiche specifiche e trasversali presentate come schede di approfondimento. Un glossario della terminologia legata alla violenza di genere completa il documento.

anna.colucci@iss.it

Rapporti ISTISAN 25/18

Assicurazione di qualità nella radioterapia ad intensità modulata.

Gruppo di studio “Assicurazione di qualità in radioterapia”. 2025, x, 108 p.

La radioterapia oncologica rappresenta una terapia fondamentale nella cura dei tumori e nel risparmio delle funzioni degli organi prossimi alla (o coinvolti dalla) neoplasia. La sua efficacia si avvale moltissimo dell’innovazione tecnologica ed è in continuo sviluppo. In questo documento, vengono analizzati gli aspetti operativi che al momento sembrano più rilevanti di una di queste innovazioni, come la radioterapia a intensità modulata (Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT), al fine di favorire l’appropriatezza di indicazione, la qualità ottimale nel suo utilizzo e l’ingaggio dei pazienti, per evidenziarne i benefici nella moderna oncologia. Il documento è il frutto di un lavoro multidisciplinare, che ha coinvolto diverse figure professionali in tutte le fasi, dal disegno alla stesura e revisione. Radioterapisti oncologi, specialisti in fisica medica, tecnici di radiologia medica hanno collaborato per garantire una visione completa e dettagliata di questa innovazione tecnologica e delle sue implicazioni cliniche.



AREA TEMATICA
TECNOLOGIE
E SALUTE

Rapporti ISTISAN 25/19

Risultati dell'esercizio interlaboratorio sui prodotti fitosanitari nel 2024.

A. Santilio, R. Cammarata, S. Girolimetti. 2025, v, 42 p. (in inglese)



AREA TEMATICA
AMBIENTE
E SALUTE

LNel 2024 è stato organizzato il settimo esercizio inter-laboratorio su prodotti fitosanitari disponibili sul mercato nazionale. L'esercizio riguardava la determinazione del contenuto di principio attivo presente in prodotti fitosanitari di diversa formulazione. Sono stati invitati a partecipare 7 laboratori italiani preposti al controllo dei prodotti fitosanitari e 13 laboratori europei interessati ai controlli sui prodotti fitosanitari. La partecipazione è su base volontaria e tutti i laboratori invitati hanno aderito. La maggior parte dei laboratori hanno ottenuto risultati con valori di z-score entro i limiti definiti $-3,5 \leq Z \leq +3,5$.

angela.santilio@iss.it

Gli *ISTISAN Congressi* sono disponibili in italiano all'indirizzo www.iss.it/istisan-congressi

ISTISAN Congressi 25/C2

Farmaci Veterinari: Valutazione del Rischio Ambientale tra Normativa e Ricerca.

Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28 maggio 2025. Riassunti.



A cura di I. Lacchetti, L. Mancini e M. Carere. 2025, v, 25 p.

L'uso dei medicinali veterinari rappresenta un ambito di grande rilevanza per la sanità pubblica, in particolare per le implicazioni legate al loro rilascio nell'ambiente. Il convegno, organizzato dall'Istituto Superiore di Sanità con il Ministero della Salute, ha rappresentato un'occasione di approfondimento tecnico-scientifico e normativo sulla tematica. In un contesto in cui la salute animale, umana e dell'ambiente sono sempre più interconnesse, è necessario rivolgere maggiore attenzione alle criticità operative e agli impatti sull'ecosistema con un approccio interdisciplinare one health. Durante la giornata sono stati presentati sia aggiornamenti in ambito regolatorio sia esperienze concrete attraverso l'esposizione di casi studio, con l'obiettivo di stimolare la sinergia tra istituzioni, tecnici e professionisti del settore.

ines.lacchetti@iss.it

Nello specchio della stampa



In Italia in dieci anni rilevate 776 morti materne entro un anno dalla fine gravidanza, il Sistema di sorveglianza italiano ItOSS tra le eccellenze europee

Sono 776 le morti materne rilevate tra il concepimento e un anno dall'esito della gravidanza in dieci anni, tra il 2011 e il 2021. Le principali cause sono il suicidio materno, le patologie cardiovascolari e l'emorragia ostetrica. Il 42% dei decessi è stato classificato come evitabile, confermando che in Italia, come in tutti i Paesi ad avanzato sviluppo economico, circa la metà delle morti materne può essere prevenuta. È quanto emerge dagli ultimi dati disponibili relativi alla sorveglianza ItOSS, coordinata dal Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva del Centro Nazionale per la Prevenzione delle Malattie e la Promozione della Salute (CNAPPS) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), presentati in un Convegno che si è tenuto il 2 dicembre 2025 all'ISS.



"L'Italia - sottolinea Serena Donati, direttrice del reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva del CNAPPS - è uno degli otto Paesi europei dotati di un Sistema avanzato di sorveglianza ostetrica che, analizzando le cause dei decessi tanto drammatici quanto inattesi che colpiscono le donne durante la gravidanza, il parto o il puerperio, mira a ridurre le morti materne evitabili e a migliorare la qualità dell'assistenza alla nascita". In collaborazione con tutte le Regioni, a eccezione del Molise, ItOss coordina una rete di referenti clinici attivi in ogni struttura sanitaria dove può avvenire un decesso materno (punti nascita, terapie intensive, *stroke unit* e unità coronariche). Ogni morte materna viene segnalata e sottoposta a revisione critica attraverso audit intraospedalieri e indagini confidenziali regionali e nazionali.

ItOSS cura, inoltre, la stima retrospettiva del rapporto di mortalità materna, grazie all'integrazione di flussi sanitari a livello regionale e nazionale.

Questa procedura ha permesso di evidenziare come, prima dell'introduzione della sorveglianza, il 60% delle morti materne non venisse rilevato. Negli anni ItOss ha condotto studi sui cosiddetti *near miss ostetrici*, situazioni in cui le donne hanno affrontato un'emergenza medica acuta e potenzialmente letale durante la gravidanza, il parto o fino a 42 giorni dopo la nascita, ma sono sopravvissute.

Dal 2014 a oggi, ItOSS ha coordinato 4 studi prospettici approfondendo le principali cause di mortalità identificate dalla sorveglianza. Uno di questi, di cui sono stati diffusi i dati, riguarda l'isterectomia, cioè l'intervento di rimozione dell'utero. Per questa procedura a distanza di 10 anni da una precedente rilevazione si è evidenziato un miglioramento dell'appropriatezza dell'assistenza medica e chirurgica in caso di emorragia ostetrica con una riduzione del 50% della frequenza dell'intervento chirurgico, che, come tassi, si avvicina adesso a quello di altri Paesi europei. Un altro studio ha invece riguardato la laparotomia dopo il taglio cesareo.

Il tema della re-laparotomia è stato approfondito al Convegno grazie a un confronto tra i dati italiani e quelli del Regno Unito presentati da Marian Knight, responsabile del Sistema di sorveglianza ostetrica MBRRACE-UK. I risultati preliminari riportano una prevalenza della condizione pari 0,28 re-interventi ogni 100 cesarei che corrispondono alla necessità di tornare in sala operatoria per un nuovo intervento chirurgico ogni 363 tagli cesarei.

Primo piano pubblicato il 2 dicembre 2025, ripreso da:

Ansa, Giornale di Vicenza, L'Edicola Edizione Nazionale, Gazzetta del Mezzogiorno, Gazzetta di Parma, ansa.it, corriere.it, quotidiano-sanita.it, panoramadellasanita.it, ilsole24ore.com, dire.it, agensir.it, nursindsanita.it, agenparl.eu, demografica.adnkronos.com

a cura di Pier David Malloni¹, Cinzia Bisegna², Asia Cione¹, Patrizia Di Zeo¹, Antonio Granatiero¹, Luana Penna¹, Paola Prestinaci¹, Anna Mirella Taranto¹

¹*Ufficio Stampa, ISS*

²*Presidenza, 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

Parliamo di **#sicurezza** alimentare in casa: i dati del questionario **"#Mangiasticuro!"** dell'**#ISS** hanno mostrato che molti **#italiani** non conoscono alcune regole fondamentali legate alla conservazione e preparazione dei **#cibi**.
Approfondisci: tinyurl.com/3rhunjnb
#istsupsan

10 REGOLE PER PASTI SICURI E SANI DA PREPARARE IN CASA



www.iss.it

<https://x.com/istsupsan/status/1992148545982398802>

Istituto Superiore di Sanità
@istsupsan

E' online **#RaraMente**, newsletter sulle **#malattierare**. In questo numero:
Giornata contro la **#violenza** sulle donne, le barriere architettoniche limitano chi ha una **#disabilità**
#inclusione a **#scuola** dei ragazzi con **#disabilità**
shorturl.at/aoC2u

#RARAMENTE LA NEWSLETTER DEDICATA ALLE MALATTIE RARE

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
CENTRO NAZIONALE
MALATTIE RARE
UNIAMO

<https://x.com/istsupsan/status/1993615737165123820>

Istituto Superiore di Sanità
@istsupsan

#Oggi, Giornata Mondiale della lotta contro l'**#Aids**, ricordiamo l'importanza di informazione corretta e della **#prevenzione**. Il Telefono Verde Aids e Infezioni Sessualmente Trasmesse dell'**#ISS** sarà oggi attivo con apertura straordinaria, dalle 9 alle 19
shorturl.at/eIXAW

1 DICEMBRE



è disponibile un servizio online per richiedere informazioni



in Italia per il **test HIV** e infezioni sessualmente trasmesse



Se hai dubbi e vuoi più informazioni contatta il Telefono Verde AIDS e IST.
800-861061
che amplierà l'attività dalle 9 alle 19

<https://x.com/istsupsan/status/1995387390903341389>

Istituto Superiore di Sanità
@istsupsan

#Oggi, Giornata internazionale delle persone con **#disabilità**, condividiamo i dati più recenti della sorveglianza **#PASSI** d'Argento dell'**#ISS**.
In Italia 16 persone over 65 su 100 risultano **#fragili** e 14 anziani su 100 presentano una disabilità
tinyurl.com/2hua3zr

GIORNATA INTERNAZIONALE DELLE PERSONE CON DISABILITÀ

3 DICEMBRE

3 over 65 su 10 vivono una condizione di **fragilità o disabilità**



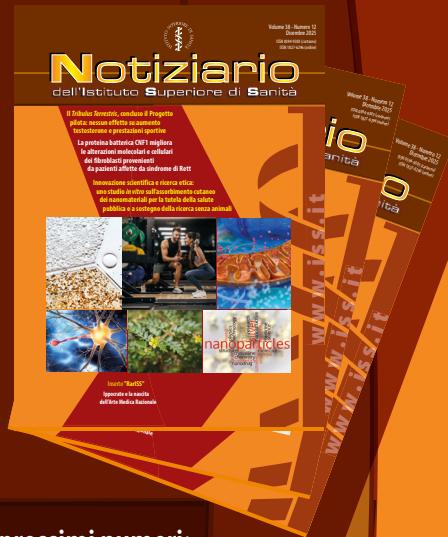
Online i dati **PASSI d'Argento ISS**

<https://x.com/istsupsan/status/1996112164948680898>

a cura di Pier David Malloni¹, Cinzia Bisegna², Asia Cione¹, Patrizia Di Zeo¹, Antonio Granatiero¹, Luana Penna¹, Paola Prestinaci¹, Anna Mirella Taranto¹

¹Ufficio Stampa, ISS

²Presidenza, ISS



Nei prossimi numeri:

Origami: comprendere l'epigenetica a tutte le età

Applicazione dell'analisi di rischio alla sicurezza delle acque potabili e risultati

I disinfettanti nel periodo pre- e post- pandemia da COVID-19 in Italia

Istituto Superiore di Sanità

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

a cura del Servizio Comunicazione Scientifica