ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2005

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
06/51

Istituto Superiore di Sanità
Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2005.
2006, ix, 397 p. Rapporti ISTISAN 06/51

La relazione contiene un quadro di riferimento sul contesto organizzativo e normativo dell'attuale assetto dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e ne illustra sinteticamente le sue attività di ricerca, controllo, prevenzione, consulenza e formazione suddivise per Dipartimenti (e relativi Reparti), Centri e Servizi, seguito da una panoramica sui Progetti Speciali. A conclusione si riportano in elenco le pubblicazioni prodotte nel 2005.
Parole chiave: Istituto Superiore di Sanità, Relazioni annuali, Sanità pubblica

Istituto Superiore di Sanità
Report of the Istituto Superiore di Sanità on the activities carried out in 2005.
2006, ix, 397 p. Rapporti ISTISAN 06/51 (in Italian)

The document contains an overview of the present structure and rules of the Istituto Superiore di Sanità (ISS, the Italian National Institute of Health). A brief report of its research, control, prevention, advice and training activities is given for each Department (and Unit), Centre and Service, followed by an outlook on its "Progetti speciali". Finally, a list of publications produced in 2005 is included.
Key words: Annual reports, Istituto Superiore di Sanità, Public health

Questa relazione è stata realizzata con la preziosa collaborazione di Cristina D'Addazio, Fabiola Giuliano (Presidenza) e Paolo Roazzi (Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali).

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione*: Paola De Castro, Sara Modigliani* e *Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© *Istituto Superiore di Sanità 2006*

INDICE

Lista degli acronimi vii

Prefazione ix

Parte 1
QUADRO DI RIFERIMENTO

Evoluzione organizzativa dell'Istituto 3
Profilo storico 3
Struttura organizzativa 4
Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo 5
L'Istituto Superiore di Sanità: dalla sanità alla salute 7
Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale 8
Accordi di collaborazione 11
Politica della ricerca in ISS 12
Attività di controllo, prevenzione, consulenza 18
Attività di formazione 21
Missione formativa dell'ente 23
Scelte programmatiche 24
Risorse e capacità dell'ente 25
Attività internazionali 28

Parte 2
ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI

Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria 37
Reparto Ambiente e traumi 39
Reparto Antiparassitari 39
Reparto Bioelementi e salute 39
Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale 40
Reparto Chimica tossicologica 40
Reparto Epidemiologia ambientale 40
Reparto Epidemiologia molecolare 41
Reparto Esposizione e rischio da materiali 41
Reparto Igiene dell'aria 41
Reparto Igiene delle acque interne 42
Reparto Igiene degli ambienti di vita 42
Reparto Meccanismi di tossicità 42
Reparto Qualità ambientale ed ittiocoltura 43
Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione 43
Reparto Sostanze e preparati pericolosi 44
Reparto Suolo e rifiuti 44
Reparto Tossicologia genetica 44

Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze 45
Reparto Biochimica 46
Reparto Fisiopatologia dei radicali 47
Reparto Imaging molecolare e cellulare 48
Reparto Immunoregolazione 50
Reparto Immunoterapia sperimentale 51
Reparto Malattie rare 53
Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare 54
Reparto Neurobiologia molecolare 55

Reparto Neuroscienze comportamentali ... 56
Reparto Patologie neurologiche, degenerative e infiammatorie ... 57
Reparto Terapia genica e cellulare ... 59

Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare ... 62
Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica ... 65
Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche ... 66
Reparto Cellule staminali ed endotelio ... 66
Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi ... 67
Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche ... 67
Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate ... 67
Reparto Lipidi ed arteriosclerosi ... 67
Reparto Metodologie trasfusionali ... 68
Reparto Oncologia medica ... 68
Reparto Oncologia molecolare ... 69

Dipartimento del Farmaco ... 70
Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping ... 74
Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali ... 74
Reparto Farmacologia biochimica e unità di coordinamento dell'attività di consulenza tecnico-scientifica ... 75
Reparto Farmacologia dei processi degenerativi e dell'invecchiamento ... 76
Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale ... 77
Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus ... 77
Reparto Farmacologia molecolare e cellulare ... 78
Reparto Farmacologia per la salute del bambino e della donna ... 78
Reparto Farmacologia pre-clinica ... 79
Reparto Farmacopea e qualità dei medicinali ... 80
Reparto Medicine complementari, naturali e tradizionali. Sicurezza dei prodotti cosmetici ... 81
Reparto Qualità dei farmaci di origine chimica ... 81
Reparto Ricerca clinica e farmacologia sperimentale ... 82

Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate ... 84
Reparto AIDS ... 85
Reparto Epatiti virali ... 85
Reparto Epidemiologia ... 85
Reparto Immunità antinfettiva ... 85
Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche ... 86
Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche ... 86
Reparto Malattie immunomediate ... 86
Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali ... 86
Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale ... 86
Reparto Malattie virali e vaccini attenuati ... 86
Reparto Malattie virali e vaccini inattivati ... 86
Reparto Micosi superficiali e sistemiche ... 86
Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica) ... 87
Reparto Prodotti biologici ... 87
Reparto Vaccini batterici ... 87

Dipartimento di Sanità alimentare e animale ... 88
Reparto Alimentazione, nutrizione e salute ... 90
Reparto Encefalopatie spongiformi trasmissibili e malattie infettive emergenti degli animali ... 90
Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche e igiene zootecnica ... 91
Reparto Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo ... 91
Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti ed epidemiologia veterinaria ... 91

Dipartimento di Tecnologie e salute ... 92
Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti e fisica biomedica ... 100
Reparto Bioingegneria cardiovascolare ... 100
Reparto Biomateriali e biosistemi ... 100
Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative ... 101
Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti ... 101
Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute ... 101

Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali ... 102
Reparto Modelli di sistemi complessi ed applicazioni alla stima dei rischi ... 102
Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale ... 102
Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute ... 103
Reparto Radiazioni non ionizzanti ... 103
Reparto Ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali ... 103
Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche ... 104

Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute ... 105
Reparto Epidemiologia clinica e linee guida ... 110
Reparto Epidemiologia dei tumori ... 112
Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari ... 114
Reparto Epidemiologia delle malattie infettive ... 115
Reparto Epidemiologia genetica ... 117
Reparto Farmacoepidemiologia ... 118
Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva ... 120
Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti ... 122
Reparto Salute mentale ... 129
Ufficio di statistica ... 131

Centro nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari ... 134
Reparto Additivi, aromi, coloranti e qualità degli alimenti ... 137
Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica ... 138
Reparto Alimentazione ... 139
Reparto Contaminanti chimici ... 139
Reparto Dietetica ... 139
Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina ... 140
Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti ... 140

Centro Nazionale Trapianti ... 141

Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale ... 144
Settore Biologico ... 145
Settore Sperimentazione animale ... 146

Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali ... 147
Settore I - Informatica ... 149
Settore II - Documentazione ... 150
Settore III - Biblioteca ... 150
Settore IV - Attività Editoriali ... 150

Uffici della Presidenza ... 151
Segreteria del Presidente ... 151
Ufficio per le Relazioni Esterne ... 153
Ufficio Stampa ... 158

Direzione Generale ... 160

Parte 3
PROGETTI SPECIALI

Accordo di collaborazione Italia-USA ... 177
Malattie rare ... 177
Oncologia ... 178
Malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica ... 181
Progetti tra Istituto Superiore di Sanità e National Institutes of Health ... 182
Accordo ISS-Chiron per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS ... 183
AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP) ... 186
Archivi sostanze e preparati pericolosi ... 189
Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale ... 190

Attività ispettiva ad officine farmaceutiche per la verifica delle Buone Pratiche di Fabbricazione delle specialità medicinali, delle materie prime degli eccipienti ad uso farmaceutico ... 192
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I ... 195
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia ... 197
Controllo dei dispositivi medici ... 199
Coordinamento e controllo sangue ed emovigilanza ... 201
Elaborazione di un modello per l'istituzione del Registro nazionale degli interventi di protesi d'anca ... 202
European AIDS Treatment Network (NEAT) ... 205
European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases (EDCTP) ... 206
Incidenti in ambienti di civile abitazione ... 208
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali ... 209
Lotta al doping sportivo ... 215
Organismo responsabile del riconoscimento dei laboratori (ORL) preposti al controllo dei prodotti alimentari ... 217
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga ... 219
Osservatorio sugli indicatori di qualità dei servizi e sui modelli di continuità assistenziale per l'anziano fragile ... 221
Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie ... 226
Potenziamento della rete di sorveglianza virologica dell'influenza umana e del network per l'implementazione della diagnostica delle polmoniti virali ... 227
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta ... 228
Prodotti fitosanitari ... 229
Progetto europeo: strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla (NeuroproMiSe) ... 231
Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS ... 232
Programma nazionale di ricerca sulle cellule staminali umane post-natali ... 235
Programma nazionale per la sorveglianza delle infezioni batteriche gravi in ambito comunitario e ospedaliero ... 237
Programma Oncotecnologico ... 237
Promozione dell'allattamento materno ... 240
Raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue ed emocomponenti e di una sempre maggiore sicurezza in campo trasfusionale ... 241
Registro nazionale AIDS (RAIDS) ... 242
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita ... 243
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori ... 245
Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC) ... 247
Registro nazionale della legionellosi ... 249
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate ... 251
Registro nazionale delle strutture autorizzate all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita, degli embrioni formati e dei nati a seguito dell'applicazione delle tecniche medesime ... 253
Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma ... 255
Registro nazionale gemelli ... 256
Registro nazionale malattie rare ... 258
SARS ... 259
Sicurezza stradale ... 260
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) ... 261
Sistema per l'assicurazione della qualità ... 263
Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo ... 265
Sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS ... 266
Studio sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli esiti delle tecniche di procreazione medicalmente assistita ... 269
Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario ... 270
Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir ... 272
Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio ... 274
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiochirurgia ... 275
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti ... 276
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita ... 278

Valutazione su base di popolazione degli esiti della radioterapia nel trattamento del carcinoma mammario 281
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini 282

Parte 4
ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI

Articoli di rivista 287
Monografie e contributi in monografie 351
Rapporti tecnici 356
Atti di congresso 367

LISTA DEGLI ACRONIMI

Dipartimenti

AMPP	Ambiente e connessa prevenzione primaria
BCN	Biologia cellulare e neuroscienze
EOMM	Ematologia, oncologia e medicina molecolare
FARM	Farmaco
MIPI	Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate
SAAN	Sanità alimentare e animale
TES	Tecnologie e salute

Centri

CNE (o CNESPS)	Centro Nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute
CNRA (o CNQRA)	Centro Nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari
CNT	Centro Nazionale Trapianti
CNAIDS	Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro l'HIV/AIDS

Servizi

SBGSA	Servizio biologico per la gestione della sperimentazione animale
SIDBAE	Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali
URE	Ufficio per le Relazioni Esterne

PREFAZIONE

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha osservato una tradizione costante di rendicontazione e programmazione delle proprie attività fin dalla legge di riforma 7 agosto 1973 n. 519, la prima legge organica dall'emanazione del decreto istitutivo del 1934. La legge 519/1973 prevede infatti, all'art. 25, la compilazione di una "relazione sul programma dell'Istituto per il futuro esercizio finanziario e sui risultati dell'attività svolta nel precedente esercizio" che il Ministro della sanità presenta annualmente al Parlamento. Nel Regolamento emanato con DPR 754/1994 si fa esplicito riferimento a una "relazione sull'attività svolta dall'Istituto nell'anno precedente".

L'anno 2005 vede l'Istituto emergere nei ruoli tradizionali di promozione delle attività di ricerca e di sperimentazione, nella sempre maggiore incidenza delle funzioni di controllo, vigilanza, certificazione e nelle iniziative di formazione, suo terzo pilastro.

Ricerca, innanzitutto. Attuata attraverso programmi di studio e sperimentazioni cliniche effettuate in collaborazione con gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e le Aziende Ospedaliere, essa è attestata dalle circa 900 pubblicazioni ospitate da riviste scientifiche di prestigio, tra cui *Lancet*, *New England Journal of Medicine*, *Science*. La ricerca scientifica è al centro della missione dell'Istituto, è il suo cuore e batte al ritmo delle collaborazioni estere e dei riconoscimenti ottenuti in ambito internazionale, tra i quali l'accordo con i *National Institutes of Health* (NIH) americani, il primo del genere ad essere siglato con un istituto americano. Ma è anche una ricerca saldamente radicata al tessuto connettivo del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), del quale l'Istituto, in qualità di organo tecnico-scientifico, valuta gli esiti delle applicazioni terapeutiche in modo da stimolare la qualità nei servizi sanitari. È, infine, una ricerca ricca e articolata che apre il suo ventaglio a una molteplicità di collaborazioni con enti e istituzioni private nelle aree di eccellenza proprie dell'Istituto: la lotta all'AIDS, la ricerca contro il cancro, lo studio delle cellule staminali, la lotta alle malattie infettive, la malattia di Creutzfeldt-Jakob, il mantenimento e lo sviluppo delle reti epidemiologiche e di sicurezza alimentare e ambientale.

L'attività dell'ISS, molteplice e variegata, è distribuita in sette Dipartimenti e due Centri Nazionali che si occupano della salute a trecentosessanta gradi: dagli aspetti biomedici a quelli ambientali ed epidemiologici. I sette Dipartimenti sono strutture tecnico-scientifiche che realizzano, gestiscono e sviluppano attività omogenee di ricerca, controllo, consulenza e formazione nel quadro delle funzioni istituzionali attribuite all'Istituto e in conformità ai suoi obiettivi programmatici. Articolati a loro volta in Reparti, essi sono: Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria; Biologia Cellulare e Neuroscienze; Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare; Farmaco; Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate; Sanità Alimentare ed Animale; Tecnologie e Salute. Ad essi si aggiungono due Centri: il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute e il Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e per i Rischi Alimentari. Anch'essi articolati in Reparti, sono strutture tecnico-scientifiche che, come i Dipartimenti, realizzano, gestiscono e sviluppano attività di ricerca, controllo, consulenza e formazione, anche a carattere interdipartimentale con funzione di coordinamento con le istituzioni esterne. Va inoltre menzionato il Centro Nazionale Trapianti, una struttura autonoma che coordina tutte le attività di donazione, prelievo e trapianto effettuate a livello nazionale.

La presentazione dei dati relativi all'attività 2005 rispecchia la varietà e la ricchezza delle competenze delle varie strutture scientifiche dell'Istituto.

PARTE 1
Quadro di riferimento

EVOLUZIONE ORGANIZZATIVA DELL'ISTITUTO

Profilo storico

Si ritiene utile delineare un profilo sintetico degli eventi che hanno contrassegnato l'ordinamento e lo svolgimento dei compiti dell'Istituto fin dalla sua costituzione.

L'Istituto Superiore di Sanità è il principale centro di ricerca, controllo e consulenza scientifico-tecnica in materia di sanità pubblica in Italia. Istituito nel 1934 come Istituto di Sanità Pubblica con compiti di ricerca e controllo sui servizi sanitari pubblici, l'Istituto ha afferito per lungo tempo alla Direzione generale della sanità pubblica del Ministero dell'interno per poi prendere l'attuale denominazione nel 1941.

Nel 1952 viene sottolineata la sua natura di organo di ricerca grazie alla creazione di un proprio Comitato scientifico e l'attribuzione della ricerca scientifica tra i suoi compiti istituzionali.

Nel 1958, con la creazione del Ministero della sanità, l'Istituto viene a dipendere dal Ministro della sanità. Sin dai primi anni l'ISS condensa la sua attività sui due fronti della ricerca e dei controlli sanitari nei settori originari di intervento: malariologia, fisica, chimica, batteriologia. Intorno al 1960 amplia notevolmente il suo raggio di attività, soprattutto nel campo della chimica terapeutica e microbiologica, grazie anche alla costituzione di un apparato organizzativo evoluto rispetto a quello dei primi anni.

A partire dalla legge 25 agosto 1973, n. 519 che reca "modifiche ai compiti, all'ordinamento ed alle strutture" dell'Istituto è possibile seguire storicamente l'evoluzione dell'ordinamento interno dell'Istituto, grazie a un'azione sistematica di rilevazione dell'attività scientifica prodotta e di programmazione di quella avvenire. Con regolamento interno approvato con DM 30 aprile 1976 l'ISS si va progressivamente affrancando da una configurazione interna ancora di impronta ministeriale, legata in origine al Ministero dell'interno, per assumere un'articolazione più confacente ai rinnovati compiti istituzionali.

Con la riforma sanitaria del 1978 (L 23 dicembre 1978 n. 833) l'Istituto diventa organo tecnico-scientifico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) "dotato di strutture e ordinamenti particolari e di autonomia scientifica". L'Istituto dipende dal Ministro della sanità ed è chiamato a regolare i propri rapporti con le Regioni, le università e le altre istituzioni pubbliche nell'ambito delle funzioni di indirizzo e coordinamento esercitate dallo Stato.

Con la legge 833/1978 il legislatore ha voluto prevedere per l'Istituto la possibilità di attuare con la massima flessibilità le ristrutturazioni interne, di fronte alle urgenti necessità sanitarie del Paese e in adesione alle nuove finalità di raccordo tra l'Istituto e le istituzioni del SSN. Lo strumento di modifica dell'ordinamento viene individuato dalla legge in un provvedimento ministeriale ed è infatti con DM 21 novembre 1987 n. 528 che, ad opera di un regolamento interno, si attua la seconda modifica strutturale dell'ISS dopo la legge di riforma del 1973.

Rispetto alle soluzioni organizzative formulate nell'attuale fase di riordino, il decreto del 1987 prefigura un'impronta dipartimentale dell'assetto interno, a testimonianza di una volontà costante di razionalizzazione delle varie componenti dell'Istituto.

Un fattore qualificante nell'evoluzione dei profili professionali del personale dell'ISS è stata la rideterminazione della pianta organica intervenuta ai sensi del DPR 12 febbraio 1991 n. 171 che ha consentito di incrementare la dotazione dell'Istituto con unità di personale fortemente specializzato. Oltre alla figura del ricercatore volta ad indirizzare l'attività dell'Istituto verso il naturale corso dell'evoluzione tecnico-scientifica, assume rilievo determinante quella di tecnologo, indispensabile per accrescere i livelli di efficacia dei compiti di supporto affidati ai servizi tecnici.

Ancora una volta, con il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 267, vengono riformulate natura, funzioni e criteri di organizzazione dell'Istituto, con interventi mirati a costituire per l'ISS un'effettiva agilità operativa confacente agli obiettivi di un'istituzione di ricerca.

Il Decreto sancisce per l'Istituto il duplice ruolo di ente strumentale ed ente di ricerca, conferendo ad esso autonomia gestionale e contabile al fine di snellire le procedure necessarie alla promozione, al coordinamento e al finanziamento delle ricerche sperimentali in campo sanitario.

Il Regolamento di riordino che ne segue (emanato con DPR 21 settembre 1994, n. 754) inaugura una gestione amministrativa più fluida e interviene a potenziare gli strumenti di valutazione di merito dell'attività scientifica, sia di ricerca che di controllo, sulla base di criteri in uso nella comunità scientifica internazionale. Questo decreto ha previsto inoltre una revisione dell'articolazione interna modellata in dipartimenti che coordinano il lavoro svolto da più laboratori e servizi, al fine di un migliore utilizzo delle risorse da riservare a specifici programmi di attività scientifica.

A seguito dell'ultimo regolamento di organizzazione, il DPR n. 70 del 2001, l'Istituto ha assunto la veste di ente di diritto pubblico dotato di autonomia scientifica, organizzativa, amministrativa e contabile ed è sottoposto alla vigilanza del Ministro della sanità. La missione dell'Istituto è quella di esercitare nelle materie di competenza dell'area sanitaria del Ministero della sanità funzioni e compiti tecnico-scientifici e di coordinamento tecnico; in particolare la missione è quella di svolgere funzioni di ricerca, di sperimentazione, di controllo e di formazione per quanto concerne la salute pubblica.

Grazie alla nuova configurazione interna, strutturata in Dipartimenti, Centri nazionali e Servizi tecnico-scientifici, l'Istituto svolge le sue funzioni nel contesto di una amministrazione pubblica della sanità rinnovata nei suoi fondamenti e orientata sempre più alle istanze del decentramento.

Il regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina di lavoro dei dipendenti dell'ISS (decreto del Presidente dell'ISS 24/01/2003) detta, come principi generali, fra gli altri, la funzionalità rispetto ai compiti e ai programmi di attività, per il perseguimento degli obiettivi di efficienza, efficacia ed economicità; l'ampia flessibilità, garantendo adeguati margini alle determinazioni operative relative all'organizzazione degli uffici e alla gestione dei rapporti di lavoro; la rispondenza dell'azione amministrativa al pubblico interesse; il collegamento delle attività delle strutture organizzative; la garanzia dell'imparzialità e della trasparenza dell'azione amministrativa; la separazione delle funzioni di indirizzo politico dalle funzioni di gestione; la garanzia della libertà di ricerca dei ricercatori e tecnologi dell'Istituto; la garanzia della non ingerenza della dirigenza amministrativa nella gestione della ricerca; la tutela della libertà e dell'attività sindacale nelle forme previste dalle disposizioni normative in materia.

Struttura organizzativa

La nuova disciplina di riordino delle funzioni e dell'articolazione interna dell'Istituto è riportata nei regolamenti di esecuzione del DPR 70/2001 e inaugura un processo di innovazioni sostanziali nella politica istituzionale dell'ISS.

Gli interventi di riorganizzazione previsti dalla normativa hanno investito infatti l'intera ossatura degli organi dell'Istituto e ne hanno determinato un rinnovato impianto strutturale sia nell'area tecnico-amministrativa che in quella tecnico-scientifica.

Il fine ultimo di questo generale processo di trasformazione coincide con la volontà di semplificare le procedure di governo dell'Ente e di promuoverne l'azione e la competitività in adesione a una moderna concezione dell'intervento pubblico a sostegno della salute.

Un elemento propulsivo della visibilità dell'Istituto in un contesto di azione nazionale e internazionale è costituito dalle funzioni di staff alla Presidenza rivolte alla comunicazione istituzionale sia sul fronte delle attività culturali e di cooperazione tecnico–scientifica (Ufficio relazioni esterne) sia sul piano dell'informazione ai mezzi di comunicazione sociale (Ufficio stampa). Anche sul versante della comunicazione agli operatori esterni l'Istituto si è voluto dotare di una struttura in grado di assicurare la massima trasparenza e fluidità dei flussi informativi nei confronti di tutti i soggetti che vengono in contatto con l'attività dell'Ente (Ufficio relazioni con il pubblico).

Altro settore portante della nuova intelaiatura funzionale dell'ISS è rappresentato dall'attività di verifica degli atti di gestione tecnico-scientifica e amministrativa rispetto a quelli di indirizzo, attraverso analisi degli obiettivi prescelti in rapporto alle risorse assegnate e in base alla predisposizione di indicatori di qualità dell'azione amministrativa (Servizio valutazione e controllo strategico in raccordo con Ufficio programmazione e controllo di gestione).

Un'ulteriore espressione dell'autonomia gestionale dell'Istituto nella sua veste di ente pubblico è l'istituzione di una struttura deputata a fornire consulenza giuridica e a patrocinare gli interessi dell'Istituto in sede giurisdizionale (Ufficio affari legali).

Quanto alla nervatura tecnico-scientifica dell'Istituto, la caratteristica emergente del nuovo modello organizzativo è l'individuazione di strutture riferite ad attività omogenee (Dipartimenti), in stretta correlazione con altre componenti (Centri nazionali) aventi funzioni di coordinamento tra le unità intramurali e le istituzioni esterne, e con una rete di unità (Servizi tecnico-scientifici) riservate all'espletamento di attività strumentali alle finalità dell'Ente.

Lo sforzo di razionalizzazione dell'originaria impalcatura dell'Istituto su singoli laboratori e servizi si risolve dunque, con il nuovo ordinamento, nella convergenza di attività interdisciplinari preordinate a risultati comuni a determinate aree di intervento nella realtà sanitaria.

La ripartizione delle attività istituzionali in grandi aree disciplinari corrispondenti a Dipartimenti e Centri nazionali ha espresso la volontà di convogliare gli interventi dell'ISS sui settori ritenuti di prioritario interesse strategico per la tutela della salute pubblica.

Inoltre, la concentrazione in ciascun Dipartimento di molteplici finalità di intervento definisce nettamente il carattere interdisciplinare degli ambiti di ricerca e, al tempo stesso, la trasversalità degli indirizzi di ricerca perseguiti dalle singole aree.

In questo quadro di fitta interconnessione di funzioni si colloca un fattore di estrema agilità normativa che consente, previa delibera del Consiglio di amministrazione, la creazione di eventuali nuovi Centri, anche a carattere temporaneo, di fronte a necessità contingenti collegate alle attività istituzionali.

Trasformazioni legislative a livello nazionale ed europeo

Le modificazioni legislative intervenute in Italia nel 2001 (modifica del titolo V, cap. II della Costituzione) e l'approvazione da parte del Governo del disegno di legge sulla devoluzione, con i conseguenti nuovi poteri attribuiti alle Regioni determineranno, nei mesi e negli anni a venire, importanti trasformazioni nella sanità italiana.

È quindi naturale che anche il PSN (Piano Sanitario Nazionale) si ponga in coerenza con questi cambiamenti legislativi (descritti in seguito con maggiore dettaglio).

La missione del Ministero della Salute si è significativamente modificata: da "organizzazione e governo della sanità" a "garanzia della salute" per ogni cittadino. Il ruolo

dello Stato in materia di sanità si trasforma, quindi, da una funzione preminente di organizzatore e gestore di servizi a quella di garante dell'equità sul territorio nazionale.

In tale contesto i compiti del Ministero della Salute saranno quelli di:

- garantire a tutti l'equità del sistema, la qualità, l'efficienza e la trasparenza anche con la comunicazione corretta e adeguata;
- evidenziare le disuguaglianze e le iniquità e promuovere le azioni correttive e migliorative;
- collaborare con le Regioni per valutare le realtà sanitarie per migliorarle;
- tracciare le linee dell'innovazione e del cambiamento e fronteggiare i grandi pericoli che minacciano la salute pubblica.

Vengono di seguito riportati i testi legislativi che hanno orientato le trasformazioni in atto nell'Istituto:

- DL.vo 29 ottobre 1999, n. 419, art. 9: trasformazione dell'ISS in ente
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 268 del 15 novembre 1999);
- DPR 20 gennaio 2001, n. 70: statuto ISS
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 71 del 26 marzo 2001);
- Decreto Presidente ISS 27 giugno 2002: Regolamento sulle modalità di funzionamento del consiglio di amministrazione e del comitato scientifico
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 213 dell'11 settembre 2002);
- Decreto Presidente ISS 27 giugno 2002: Regolamento concernente la disciplina e le modalità dell'attività brevettale
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 213 dell'11 settembre 2002);
- Decreto Presidente ISS 3 ottobre 2002: Regolamento recante norme per il reclutamento del personale dell'ISS e sulle modalità di conferimento degli incarichi e delle borse di studio
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 259 del 5 novembre 2002);
- Decreto Presidente ISS 24 gennaio 2003: Regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'ISS
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 33 del 10 febbraio 2003);
- Decreto Presidente ISS 24 gennaio 2003: Regolamento concernente la disciplina amministrativa contabile dell'ISS
  (*Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario* n. 33 del 4 marzo 2003);
- Decreto Presidente ISS 30 gennaio 2003: Regolamento recante norme concernenti la stipula di convenzioni, contratti e accordi di collaborazione e per la costituzione o partecipazione a consorzi, fondazioni o società dell'ISS
  (*Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario* n. 33 del 4 marzo 2003);
- Decreto Presidente ISS 16 settembre 2004: Regolamento concernente l'attività e l'organizzazione del servizio di valutazione e controllo strategico dell'Istituto Superiore di Sanità
  (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 234 del 5 ottobre 2004);
- Decreto Presidente ISS 16 settembre 2004: Regolamento concernente il funzionamento dell'Ufficio per la gestione del contenzioso del lavoro presso l'Istituto Superiore di Sanità
  (Gazzetta Ufficiale – Serie Generale n. 234 del 5 ottobre 2004);
- Decreto Presidente ISS 16 settembre 2004: Regolamento concernente le modalità di funzionamento dell'Ufficio per le relazioni con il pubblico presso l'Istituto Superiore di Sanità
  (Gazzetta Ufficiale – Serie Generale n. 234 del 5 ottobre 2004).

– Decreto Presidente ISS 9 novembre 2005: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto Superiore di Sanità, con l'istituzione del "Centro nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS"
(Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 271 del 21 novembre 2005).

A livello europeo, la competenza dell'Unione Europea (UE) in materia sanitaria è stata ulteriormente rafforzata dal Trattato di Amsterdam del 1997, entrato in vigore nel 1999, secondo il quale il Consiglio dell'UE, deliberando con la procedura di co-decisione, può adottare provvedimenti per fissare i livelli di qualità e sicurezza per organi e sostanze di origine umana, sangue ed emoderivati nonché misure nei settori veterinario e fitosanitario, il cui obiettivo primario sia la protezione della sanità pubblica.

Con l'inizio dell'anno 2002, poi, è entrato in vigore il nuovo Programma di Azione Comunitario nel settore della sanità pubblica 2001-2006, che individua, tra le aree orizzontali d'azione comunitaria:

– la lotta contro i grandi flagelli dell'umanità, le malattie trasmissibili, quelle rare e quelle legate all'inquinamento;
– la riduzione della mortalità e della morbilità correlate alle condizioni di vita e agli stili di vita;
– l'incoraggiamento ad una maggiore equità nella sanità dell'UE, da perseguire attraverso la raccolta, l'analisi e la distribuzione delle informazioni;
– la reazione rapida a pericoli che minaccino la salute pubblica;
– la prevenzione sanitaria e la promozione della salute.

L'Istituto Superiore di Sanità: dalla sanità alla salute

La nuova visione della transizione dalla "sanità" alla "salute" è fondata, in particolare, sui seguenti principi essenziali per l'SSN, che rappresentano altresì i punti di riferimento per l'evoluzione prospettata:

– il diritto alla salute;
– l'equità all'interno del sistema;
– la responsabilizzazione dei soggetti coinvolti;
– la dignità e il coinvolgimento "di tutti i cittadini";
– la qualità delle prestazioni;
– l'integrazione socio-sanitaria;
– lo sviluppo della conoscenza e della ricerca;
– la sicurezza sanitaria dei cittadini.

L'ISS segue pienamente la trasformazione del sistema pubblico italiano e infatti, negli ultimi anni, ha vissuto un'intensa fase di trasformazione normativa e giuridica, cambiando profondamente il proprio assetto organizzativo e strutturale.

Resta invariata la missione principale che è quella di agire come organo tecnico-scientifico del Ministero della Salute e dell'SSN, virtuale aggregazione degli autonomi servizi sanitari regionali.

Principio di fondo nella missione dell'ISS è la simbiosi operativa tra attività di ricerca e attività di servizio. Infatti, è soltanto con l'eccellente livello di qualificazione scientifica che è possibile fornire servizio adeguato all'evoluto livello della domanda di salute nel nostro Paese.

Questa è la caratteristica della "unicità" dell'ISS: un organo che unisce l'eccellente livello di ricerca con adeguato servizio allo Stato, all'UE, ma soprattutto alle Regioni e alle Aziende Sanitarie Locali.

Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale

Gli obiettivi strategici attraverso i quali realizzare i principi fondamentali dell'SSN sono inclusi nei seguenti progetti-obiettivo:

1. attuare l'accordo sui Livelli Essenziali e appropriati di Assistenza (LEA), mantenerli e proporzionare i tempi di attesa e la facilità d'accesso alle necessità degli utenti;
2. creare una rete integrata di servizi sanitari e sociali per l'assistenza ai malati cronici, agli anziani e ai disabili;
3. garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria e delle tecnologie biomediche;
4. potenziare i fattori di sviluppo (o "capitali") della sanità;
5. realizzare una formazione permanente di alto livello in medicina e sanità;
6. ridisegnare la rete ospedaliera e i nuovi ruoli per i Centri di eccellenza e per gli altri ospedali;
7. potenziare i Servizi di urgenza ed emergenza;
8. promuovere la ricerca biomedica e biotecnologica e quella sui servizi sanitari;
9. promuovere gli stili di vita salutari, la prevenzione e la comunicazione pubblica sulla salute;
10. promuovere un corretto uso dei farmaci e la farmacovigilanza.

Una parte consistente delle attività dell'ISS presenta ricadute orizzontali sugli obiettivi del PSN. Si tratta di ricerche di base, propedeutiche ed essenziali per una qualificata risposta ai problemi di salute, ma anche di una gran quantità di attività di servizio riconducibili a funzioni regolatorie permanenti, che non devono essere necessariamente oggetto di programmi a breve termine di politica sanitaria. Infine vi sono tematiche ambientali, di rischio fisico e di rischio chimico, che vedono l'Istituto interagire con numerosi settori non sanitari del Paese (dall'industria all'ambiente, dagli interni ai trasporti, dal *welfare* all'istruzione e alla ricerca). Senza dimenticare il ruolo internazionale ed europeo che l'Istituto svolge, che è documentato da molte forme di collaborazione e cooperazione scientifica.

Senza pretendere quindi un'esaustiva menzione della considerevole mole di attività di ricerca e servizi che viene qui descritta, appare opportuno segnalare alcune linee che sono direttamente in relazione agli obiettivi del PSN:

- *Obiettivo 1*
  Per l'obiettivo 1 sull'attivazione dei LEA, l'ISS offre un impegno sia sugli studi utili a definire livelli appropriati ed equi, che sul disegno di sistemi di indicatori sanitari, elementi costitutivi del necessario sistema di monitoraggio e valutazione dell'applicazione appropriata ed equa dei LEA. Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute ha avviato da tempo un ventaglio di attività di ricerca applicata su aree strategiche per permettere a Regioni e Aziende di applicare e monitorare i LEA: i modelli di sistemi integrati di indicatori sanitari di assistenza, insieme a numerosi studi sugli esiti dell'assistenza, correlati da attività sulla verifica di qualità dell'assistenza sanitaria, forniranno ai servizi sanitari utili indicazioni tecniche, sviluppate anche in un contesto di collaborazione internazionale con centri di eccellenza, quali la *Mac Mastern University* del Canada e la *Jefferson University* di Philadelphia.

Il Dipartimento di Tecnologie e Salute sviluppa indicatori di esito su applicazioni biotecnologiche ma anche metodi e strumenti per la valutazione dei rischi fisici; l'appropriatezza delle emergenti nuove tecnologie biomediche potrà essere meglio studiata grazie alle verifiche e alle indagini già attive in questo Dipartimento.

- *Obiettivo 2*
  Vede l'ISS in prima linea sia con rilevanti ricerche sull'invecchiamento e sulle malattie croniche, che con studi longitudinali di coorti che permettono tanto la definizione dei fattori di rischio di malattia che la definizione dei bisogni di salute delle popolazioni di anziani e malati cronici. L'Istituto è impegnato sul fronte della malattia di Alzheimer e negli studi sulla disabilità dell'anziano; inoltre, l'Istituto fornisce gli elementi costruttivi del rischio cardiovascolare e di alcuni fattori di rischio del cancro. Diversi Dipartimenti sono impegnati su questo obiettivo: il Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze conduce studi su malattie degenerative del sistema nervoso, dalla sclerosi a placche all'Alzheimer. Ricerche di base sui meccanismi di degenerazione della cellula nervosa hanno un potenziale impatto sia sulla diagnosi che sull'assistenza dell'anziano. Anche il Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare affronta temi pertinenti le malattie croniche e la disabilità: le ricerche sulle cellule staminali vedono un impegno molto consistente dell'ISS in un settore assolutamente strategico per la salute di questi gruppi di popolazione. Il Dipartimento del Farmaco è impegnato su questo obiettivo su diversi fronti, la cui dimensione è già desumibile dalla semplice considerazione che oltre tre quarti del totale del consumo dei farmaci è a carico della popolazione e dei malati cronici. Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute gestisce importanti studi longitudinali di coorte sul paziente anziano ma anche su specifiche famiglie di pazienti quali i diabetici, i cardiopatici, gli ammalati di tumore. Lo stesso Centro, inoltre, esegue indagini trasversali di popolazione HIS (*Health Information Survey*) e HES (*Health Examination Survey*) in collaborazione con ISTAT, Regioni e Aziende Sanitarie focalizzate ai bisogni assistenziali di queste popolazioni.

- *Obiettivo 3*
  Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, in collaborazione con altri Dipartimenti dell'Istituto, è fortemente impegnato in attività pertinenti l'obiettivo 3 relativamente alla qualità dell'assistenza e delle tecnologie: dallo sviluppo e valutazione delle nuove tecniche di *imaging*, ai sistemi di classificazione della qualità percepita e allo sviluppo di nuovi indicatori di qualità oggettiva. Un fronte recente per la valutazione di qualità di procedure assistenziali e per innovativi metodi di accreditamento è quello degli studi sugli esiti. Quattro progetti nazionali sono partiti e hanno dato i primi risultati: 1) il *bypass* aorto-coronarico viene studiato per l'esito di mortalità a trenta giorni dall'intervento e per l'incidenza di infezioni in buona parte delle 80 strutture di cardiochirurgia italiane; 2) i trapianti d'organo vedono la sopravvivenza quale esito confrontabile tra strutture, correggendo per rischio individuale del paziente; 3) da alcuni registri tumori esistenti in Italia sarà possibile valutare l'impatto della radioterapia nel cancro del seno, mentre 4) infezioni e sopravvivenza ci faranno vedere le differenze tra strutture che eseguono protesi d'anca: una frontiera di questi nuovi studi che potranno mettere a punto metodologie innovative di grande fruibilità per tutti quelli che prendono decisioni nell'ambito della salute pubblica ma anche per migliorare la capacità decisionale del singolo cittadino. L'Istituto investirà risorse importanti in questa attività perché c'è profonda convinzione che la valutazione corretta degli esiti potrà migliorare la qualità dell'assistenza.

- *Obiettivo 4*
  Tale obiettivo non trova finora oggettivamente linee di ricerca sostenute in ISS; vede nelle due entità citate nell'obiettivo 3 un potenziale sviluppo di attività per il confronto di efficacia ed efficienza per diversi modelli di gestione della sanità orientati al potenziamento dei fattori di sviluppo.

- *Obiettivo 5*
  La formazione vede ogni anno in ISS operatori dei servizi regionali che frequentano vari corsi intensivi di alta formazione e *master* universitari per operatori dell'SSN. I ricercatori dell'ISS continueranno a dare un considerevole contributo a Regioni e Aziende per lo sviluppo e la conduzione di attività di formazione. Mentre l'apposito Ufficio presidenziale continuerà ad erogare attività di formazione per l'SSN, l'impegno di formazione delegato anche a ciascun Dipartimento e Centro dovrebbe vedere uno sviluppo notevole dell'offerta di formazione in aree specialistiche della salute: è infatti radicata convinzione dei ricercatori dell'ISS che la formazione sia componente fondamentale per permettere un utile e veloce trasferimento delle conoscenze scientifiche nell'offerta di salute ai cittadini, come dettato dalla missione istituzionale.

- *Obiettivo 6*
  La ricerca scientifica di base vede l'ISS in stretto collegamento con gli IRCCS e con le Università per la costruzione di reti e centri di eccellenza: le nuove bioterapie antitumorali e l'AIDS, la post-genomica, le malattie rare sono solo alcuni esempi di questa realtà in cui si registra il vantaggio della simbiosi esistente tra ricerca e assistenza. La costituzione di centri di eccellenza nelle strutture sanitarie periferiche apre la possibilità di estendere la missione dell'Istituto a tante componenti scientifiche fondamentali non necessariamente disponibili *intra moenia*: il modello dei *Collaborating Centers* della *World Health Organization* (WHO: Organizzazione Mondiale della Sanità, OMS) può esserne un esempio; l'Istituto già da tempo sostiene e finanzia progetti collaborativi di ricerca di base e applicata con centri di eccellenza non soltanto accademici ma anche inseriti nel tessuto delle strutture sanitarie regionali, spesso in collegamento con altri Paesi europei. Questo obiettivo quindi trova l'entusiasmo dei ricercatori dell'ISS e anche la valorizzazione delle migliori forze scientifiche disponibili nel nostro Paese.

- *Obiettivo 7*
  Tale obiettivo non trova impreparato l'ISS: i servizi di urgenza e di emergenza sono di particolare interesse per l'ISS, non solo per il loro potenziale informativo già utilizzato dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute per la rilevazione di incidenti stradali e domestici, dei suicidi e degli episodi di violenza, ma anche per le recenti attività di ricerca applicata sul terrorismo chimico e biologico che vede l'Istituto in prima linea. I recenti risultati di studi dell'ISS sull'urgenza della risposta all'epidemia, ma anche sull'urgenza vitale della risposta agli accidenti acuti cerebrovascolari, sposano con evidente fattualità questo specifico obiettivo. Relativamente a questo obiettivo operano il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, ma anche il Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e per i Rischi Alimentari insieme al Dipartimento di Tecnologie e Salute e al Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute.

- *Obiettivo 8*
  Vede l'ISS in prima linea: dalla ricerca di base a quella applicata, dalla ricerca sulla diagnostica a quella sulla terapia, con particolare riguardo alla ricerca applicata e alla

prevenzione, filone privilegiato nell'impegno dei ricercatori dell'Istituto. Tutti i Dipartimenti e i Centri sono fortemente impegnati su questo obiettivo. Si ricorda solo l'attività sulle cellule staminali, prevalente nel Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare; su nuovi vaccini, incluso il vaccino anti HIV, prevalente nel Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate; sui tumori e sulla genomica avanzata, prevalente nel Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, perché su queste linee è stato possibile attrarre risorse consistenti.

- *Obiettivo 9*
  Se l'obiettivo 8 è decisamente tagliato per l'ISS, l'obiettivo 9 ne vede impegnata una parte molto consistente; infatti negli ultimi vent'anni l'ISS ha sviluppato un forte impegno nella prevenzione anche individuale, indirizzato a stili di vita salubri; l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga del Dipartimento del Farmaco congiunge attività di ricerca con attività di comunicazione e formazione; analoghe considerazioni possono essere fatte per l'attività di epidemiologia portata avanti dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute: il Bollettino Epidemiologico Nazionale e un portale web sono divenuti molto popolari tra gli operatori dei servizi sanitari. Nel settore materno infantile è appena partito un programma di informazione e formazione per migliorare le condizioni di nascita: dalle condizioni di parto all'allattamento al seno. La sicurezza degli alimenti è argomento centrale sia del Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale sia del Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e per i Rischi Alimentari dove operano ricercatori che sono stati pesantemente coinvolti in problematiche di comunicazione alla popolazione del rischio alimentare anche connesso a problemi emergenti quali l'Encefalopatia Spongiforme Bovina (BSE) e altre analoghe malattie del mondo animale.

- *Obiettivo 10*
  Vede l'Istituto impegnato su diversi fronti, gestiti dal Dipartimento del Farmaco: dalle tradizionali attività regolatorie sui farmaci al nuovo programma di linee guida, fino alle numerose attività di farmacoepidemiologia dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute in stretto coordinamento con l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Accordi di collaborazione

Una delle svolte più innovative dell'attuale riassetto dell'Istituto investe l'espressione della sua autonomia privata in azioni condivise con altri enti. Nella missione istituzionale dell'Ente acquista infatti rilevante spessore la partecipazione e la costituzione di fondazioni, consorzi e società con soggetti pubblici e privati in campo nazionale e internazionale, soprattutto in vista di una valorizzazione economica dei risultati della ricerca.

Nei nuovi modelli di adesione ad iniziative comuni è auspicata per l'Istituto una sensibilità crescente ai temi del trasferimento tecnologico dell'attività di ricerca e delle applicazioni industriali che possono derivare da una più stretta complementarità tra ricerca scientifica e ricerca tecnologica.

Nella nuova politica di coinvolgimento dell'ISS in programmi di collaborazione, diviene essenziale la valutazione di tutti gli elementi utili a determinare l'adeguatezza delle iniziative comuni cui l'Istituto partecipa, in rapporto ai suoi interessi istituzionali.

Un'attenta valutazione della compatibilità con i propri fini istituzionali viene messa in atto dall'Istituto anche in occasione di attività finanziate sulla base di convenzioni, contratti e accordi di collaborazione con enti e istituzioni italiani, esteri e internazionali. La cooperazione per la realizzazione di progetti finanziati sul proprio bilancio o su quello di altri organismi rappresenta, tradizionalmente, uno degli aspetti più consolidati degli obiettivi dell'ISS. La nuova normativa dell'Istituto rilancia le attività in collaborazione, soffermandosi ad accentuare in particolar modo, attraverso l'espressione di pareri da parte del Comitato scientifico, la validità scientifica di tali iniziative per l'avanzamento delle conoscenze biomediche e la tutela della salute.

Politica della ricerca in ISS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tali aree sono così identificate:

Area 1: Farmaci
Area 2: Tecnologie biomediche
Area 3: Disturbi mentali e neurologici
Area 4: Tumori
Area 5: Malattie infettive e parassitarie
Area 6: Malattie metaboliche, cronico-degenerative e cardiovascolari
Area 7: Genetica umana
Area 8: Sangue
Area 9: Salute della popolazione e servizi sanitari
Area 10: Salute e ambiente
Area 11: Radiazioni
Area 12: Alimenti, nutrizione e sanità pubblica veterinaria
Area 13: Garanzia della qualità
Area 14: Valorizzazione delle risorse tecniche (già Altro: formazione, bioetica, ecc.)

I progetti afferenti alle aree hanno come requisito quello di presentare un insieme coerente di attività, allo scopo di apportare soluzioni a problematiche generali di interesse sanitario e di

raccogliere una massa critica di personale e risorse adeguata al raggiungimento dell'obiettivo proposto.

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

Sulla scia del processo di razionalizzazione del SSN promosso dai decreti legislativi di riforma 502/1992 e 229/1999, l'Istituto ha elaborato piani di ricerca in linea con le finalità del PSN e con gli obiettivi del Programma nazionale per la ricerca (PNR). In particolare, in risposta ai fabbisogni operativi della sanità pubblica e quindi allo scopo di dare attuazione diretta degli obiettivi del PSN, l'ISS partecipa ai programmi della ricerca sanitaria finalizzata ed è tra i destinatari istituzionali dei finanziamenti del Ministero della salute.

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

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

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

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

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

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

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

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

Le ricerche sul cancro, originate in seguito all'accordo Italia-USA, siglato nel marzo 2003 dal Ministro della salute e dal Segretario del Dipartimento della sanità e dei servizi umani degli Stati Uniti, rappresentano una delle frontiere più promettenti e avanzate della ricerca contro i tumori. La collaborazione ha sortito importanti risultati sia nei termini di un sistema nazionale che agisce in maniera coordinata sia nei termini di obiettivi scientifici che fanno intravedere dallo studio dei MiR la generazione di una nuova famiglia di farmaci ad attività antineoplastica e dallo studio della siero- e fosfo-proteomica la possibilità di identificare nuovi marcatori precoci di diagnosi dei tumori.

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

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

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

Un'altra importante ricerca svolta dall'Istituto si è rivolta alla caratterizzazione dei differenti ceppi virali dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE), lo stesso ceppo virale che causa la variante umana della malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD): tra i risultati c'è stato anche un brevetto dell'ISS di un test diagnostico capace di inattivare i prioni nei cibi precotti.

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

Una menzione particolare meritano poi le attività svolte a livello internazionale, in quanto l'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche e promuove e realizza progetti finanziati da enti multilaterali (es. WHO, UNICEF, Unione Europea) o dal Governo

italiano (Ministero degli affari esteri, MAE) in paesi prioritari per il Governo stesso. Tra le attività internazionali c'è anche quella della formazione di quadri dirigenti manageriali a livello internazionale, con il finanziamento del MAE e un'importante presenza della WHO, di cui l'Istituto è Centro collaborativo. L'ISS, inoltre, contribuisce fattivamente alla progettazione e alla realizzazione di iniziative scientifiche e divulgative in vari paesi attraverso la rete degli addetti scientifici italiani.

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

L'attività di ricerca effettuata in Istituto, dunque, oltre a tradursi in un diretto investimento sociale grazie ai suoi risvolti applicativi, continua a garantire l'acquisizione di rigore metodologico e competenza professionale mirati a una sempre migliore qualificazione tecnico-scientifica dei ricercatori dando luogo a una considerevole produzione di articoli su riviste scientifiche nazionali e internazionali, di comunicazioni a congressi, di rapporti tecnici, di opere monografiche e capitoli di monografie. La Figura 1 riporta il numero di pubblicazioni indicizzate nel *Science Citation Index* nel 2005.

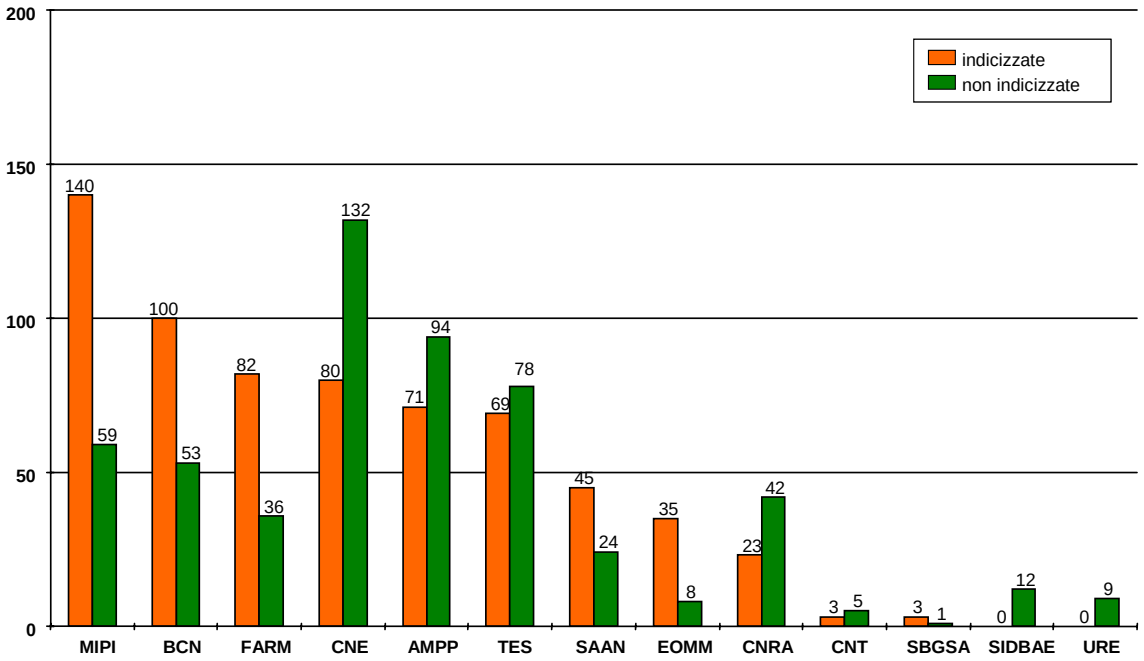

Figura 1. Numero di pubblicazioni prodotte nel 2005 suddivise per struttura

La Figura 2 riporta i dati relativi alle pubblicazioni con Impact Factor (IF), così come definito dall'ISI (Institute for Scientific Information), e lIF "normalizzato" (secondo quanto riportato nella Circolare del Ministero della Salute del 30 maggio 2002 (Prot. RS.3°-ICS/RC-120, Punto 1: Punteggio attribuibile per i prodotti scientifici e produttività scientifica).

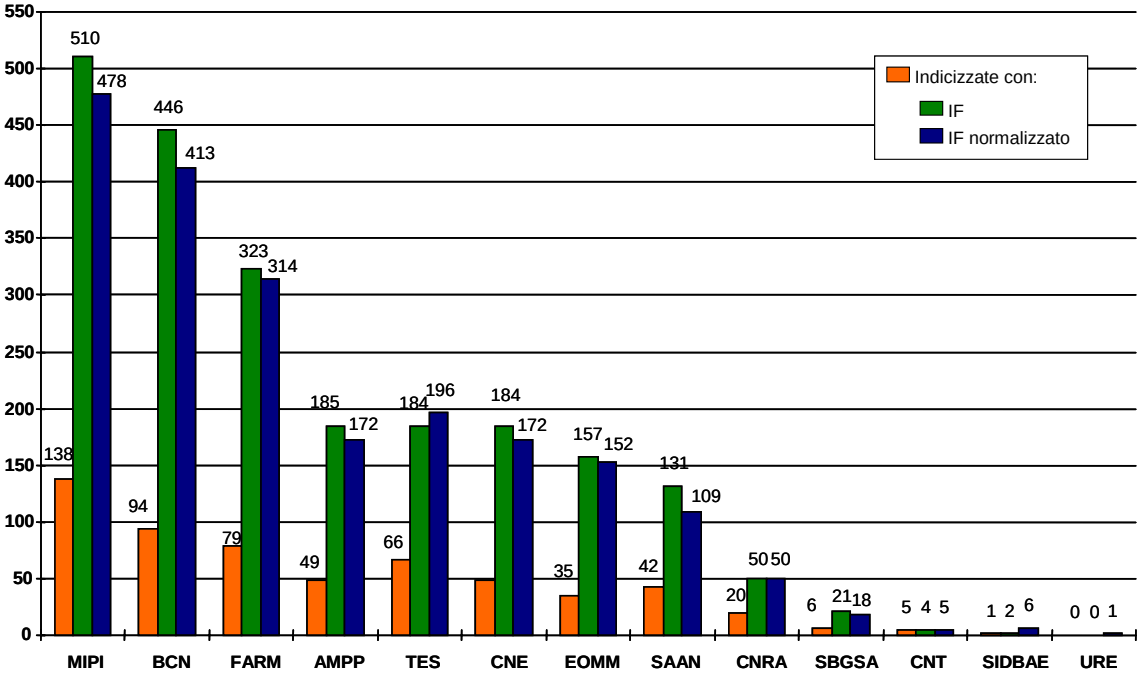

Figura 2. Pubblicazioni 2005 indicizzate con i valori di IF e IF normalizzato per struttura

L'andamento delle pubblicazioni ISS con IF negli anni 2000-2005 è riportato in Figura 3.

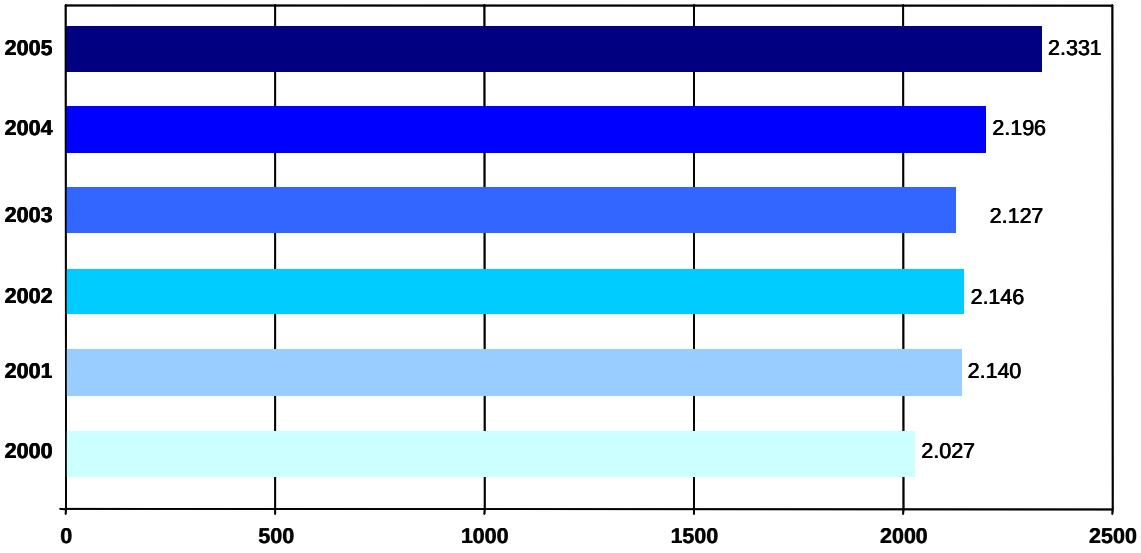

Figura 3. IF totale delle pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS dal 2000 al 2005

Attività di controllo, prevenzione, consulenza

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

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

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

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

Tutti i Dipartimenti/Centri/Servizi, in misura maggiore o minore, erogano attività di controllo, valutazione e parere (Figura 4), alcune volte anche in conseguenza alla partecipazione di esperti ISS a commissioni, gruppi di studio, gruppi di lavoro, ecc. (Figura 5).

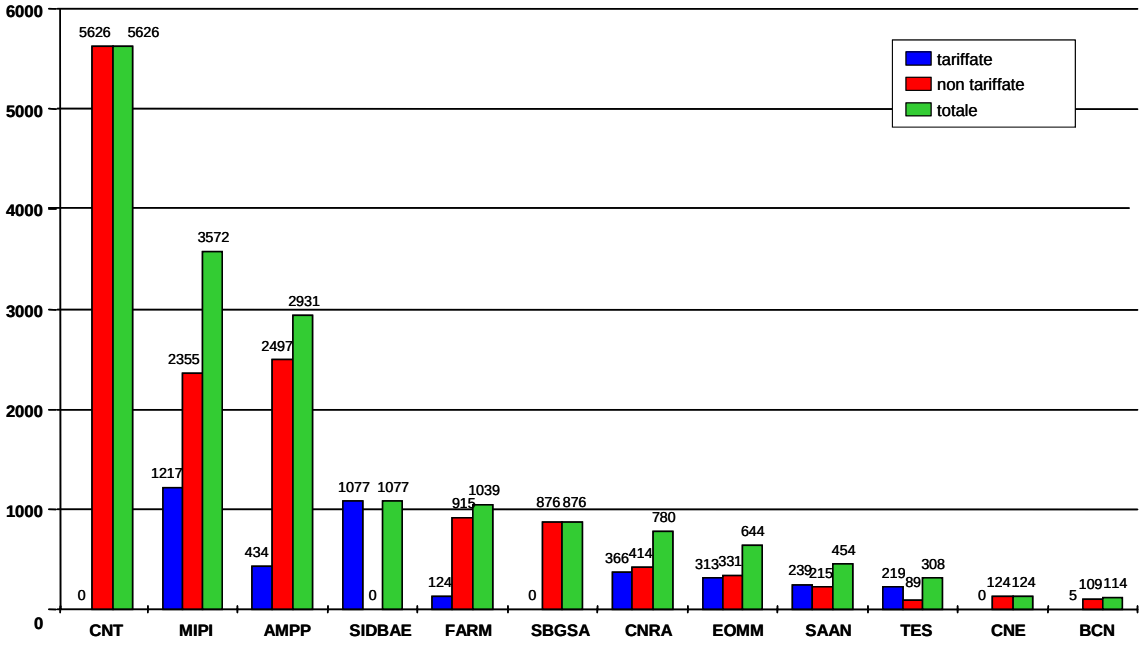

Figura 4. Controlli, valutazioni e pareri effettuati dall'ISS divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

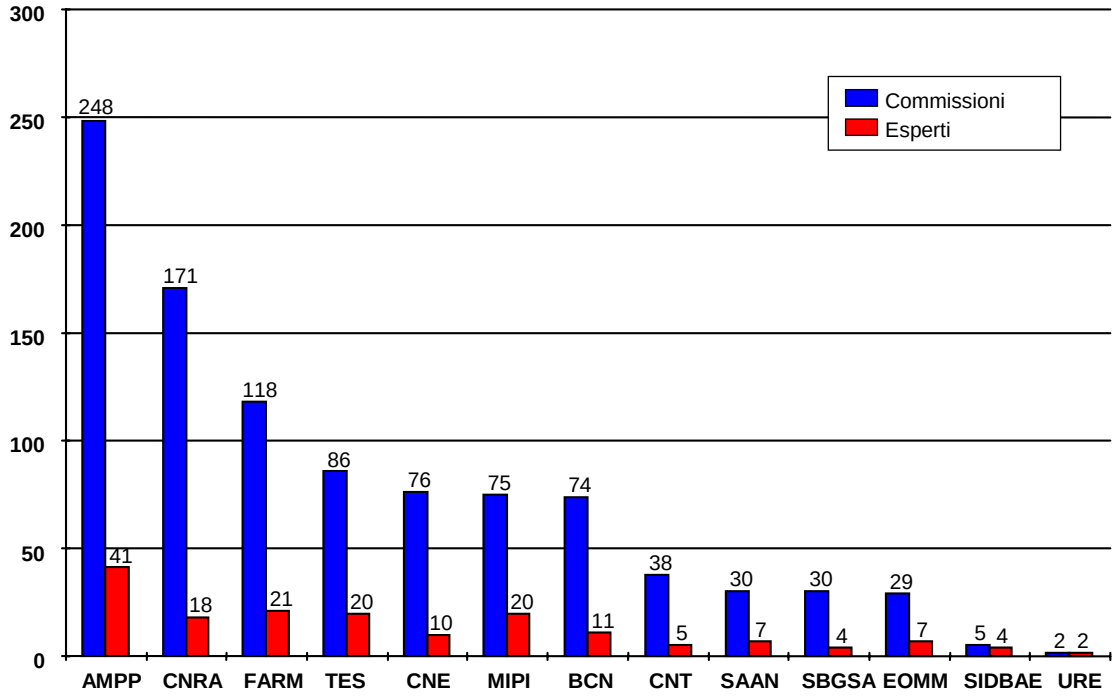

Figura 5. Esperti dell'ISS per Commissioni, Gruppi di studio, Sopralluoghi, ecc. divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Attività di formazione

Fin dalla sua istituzione l'Istituto ha sviluppato e condotto attività di formazione continua rivolta agli operatori della sanità pubblica. Tale attività didattica si è esplicata sia su base nazionale, a favore del personale delle strutture sanitarie pubbliche, sia nell'ambito del Piano nazionale di formazione sull'AIDS, sia sul versante dei rapporti internazionali, in collaborazione con il Ministero degli Affari Esteri (MAE) tramite corsi per *manager* sanitari dei paesi in via di sviluppo, emergenti e in transizione.

L'attività formativa si è notevolmente potenziata a seguito della Legge di riforma sanitaria 833/1978 che impegna l'Istituto nell'organizzazione di un'articolata attività didattica in collaborazione con le Regioni, le università e le altre istituzioni pubbliche a carattere scientifico. Le iniziative sono pianificate a livello annuale e, unitamente alle esigenze di formazione del personale del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), si basano sull'attività di ricerca dei Dipartimenti e dei Servizi tecnici dell'ISS e si avvalgono del contributo di organismi internazionali, di altre istituzioni di ricerca e di associazioni professionali.

Le attività formative sono caratterizzate dall'interdisciplinarietà degli argomenti e dall'attenzione alla appropriatezza dei metodi didattici rispetto ai contenuti. In particolare, vengono favoriti i metodi mirati allo scambio e all'utilizzazione di esperienze dei partecipanti tramite discussioni e lavori di gruppo, mentre, in altri casi, sono privilegiate esercitazioni all'uso di moderne tecnologie volte ad uniformare i metodi di laboratorio a livello nazionale. In ogni caso, viene fatto riferimento ai moderni principi di formazione dell'adulto (andragogia).

L'impegno che l'ISS ha assunto nel campo della formazione ha posto la necessità di rivalutare la tematica formativa nell'ambito della sanità pubblica, privilegiando tematiche di portata innovativa, quali l'epidemiologia e la valutazione e organizzazione dei servizi. Investito del compito di fondare, su tali presupposti, una nuova cultura della formazione, l'Istituto si è avvalso del contributo della WHO in termini di metodologie per l'auto-apprendimento e dei *Centers for Disease Control and Prevention* di Atlanta come referente scientifico, puntando all'acquisizione, da parte degli operatori sanitari, di competenze epidemiologiche estese su tutto il territorio.

A partire dall'anno 1982 l'organizzazione e la gestione delle attività formative dell'Istituto si sono tradotte in piani didattici annuali che hanno notevolmente stimolato le capacità di coordinamento tra le varie componenti dell'Istituto, consentendo anche lo svolgimento di corsi a carattere intersettoriale.

Nel quadro delle attività di respiro internazionale, dal gennaio 1988 il MAE (Direzione generale per la cooperazione allo sviluppo), l'ISS e la WHO hanno promosso lo svolgimento di un *International Course for Health Management* (ICHM, Corso internazionale per la gestione dei servizi sanitari) di durata annuale, con sede presso l'Istituto. Sempre nell'ambito dei rapporti con la WHO, l'Istituto ha attivato corsi di formazione per medici e veterinari in Italia e all'estero, organizzati dal Centro di collaborazione WHO per la ricerca e la formazione nell'ambito della sanità pubblica veterinaria.

L'Istituto ha direttamente promosso e realizzato specifici corsi di formazione del personale delle aziende sanitarie, allo scopo di approfondire principi e metodi finalizzati alla progettazione, realizzazione e valutazione di progetti didattici. L'esperienza consolidata in questo ambito si è sviluppata anche in termini di attenzione ai problemi della didattica quale disciplina, ponendo le basi per l'uso di un linguaggio e di modelli di analisi comuni nella formazione. In questo settore l'Istituto si avvale di metodi didattici innovativi, tra i quali figura preminentemente il PBL (*Problem-Based Learning*), un approccio metodologico solidamente acquisito dall'ISS che, per diversi anni, ha ricoperto il ruolo di centro collaborativo WHO relativamente all'apprendimento per problemi nella formazione delle professioni sanitarie

(*WHO Collaborating Centre for Problem-Based Learning in Health Professions Education*). Nell'ambito delle iniziative di lotta all'AIDS disposte dalla Legge 135/1990, l'Istituto è stato incaricato dall'apposita Commissione nazionale di formare il personale dei reparti di ricovero per malattie infettive e degli altri reparti di cura per malati di AIDS. L'attività svolta dall'Istituto ha sollevato l'attenzione scientifica internazionale e ha procurato all'ente un coinvolgimento da protagonista nella stesura delle linee guida WHO per la formazione alla lotta e al controllo della diffusione dell'infezione da HIV. Inoltre, la Comunità Europea ha invitato l'Istituto a divenire centro di collaborazione CEE per la formazione in materia di AIDS e tossicodipendenze, e AIDS e scuola.

La recente attribuzione all'Istituto della nuova veste giuridica di ente di diritto pubblico dotato di autonomia scientifica, organizzativa, amministrativa e contabile (DPR n. 70 del 20/01/2001) prevede, tra le quattro funzioni principali dell'ente, quella della formazione, unitamente alla ricerca, alla sperimentazione e al controllo in materia di salute pubblica. Ne consegue che le attività di formazione vengono ad assumere un valore preminente nel ruolo di supporto tecnico-scientifico che l'Istituto svolge nel contesto del SSN. Non a caso il Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 cita la formazione tra le strategie utili all'attuazione dei processi di cambiamento e riorganizzazione del SSN.

L'attività formativa dell'ISS è stata quindi estesa al fine di abbracciare nuove tematiche quali: l'economia sanitaria, la gestione e il *management* dei servizi sanitari, la formazione del personale degli uffici di formazione, l'organizzazione e la gestione degli Uffici per le Relazioni con il Pubblico, la comunicazione scientifica e la formazione per dirigenti e formatori di *hospice*. In particolare, a partire dal 1999, si è dato avvio a un percorso formativo per la sperimentazione di modelli avanzati di comunicazione pubblica, sempre più adeguati alla soddisfazione di specifiche esigenze.

La produzione normativa più recente (DPR 484/97 e DL.vo 229/99), il PSN 1998-2000 e il PSN 2002-2004 identificano con chiarezza obiettivi e strategie di sviluppo della formazione del personale sanitario e le necessità, sia istituzionali che professionali, di accreditamento degli enti e degli operatori, mediante un attento rapporto con le amministrazioni regionali e aziendali, oltre che con tutti i *partner* tecnici e scientifici che operano nel sistema, dalle società scientifiche agli ordini professionali.

L'ISS, contestualmente al proprio mandato definito dalla normativa di riforma, ha attivato con risorse intramurarie un progetto speciale che mira a definire l'architettura e i processi operativi di una Scuola Nazionale di Salute Pubblica. La Scuola completerà l'offerta formativa nazionale, al momento riconducibile alle seguenti tipologie:

- corsi di specializzazione quadriennali in igiene e medicina preventiva, offerti da molte facoltà di Medicina;
- corsi di perfezionamento annuali o biennali in gestione dei servizi sanitari, epidemiologia o economia sanitaria, curati analogamente dalle facoltà di medicina, sempre più spesso in collaborazione con facoltà di economia;
- corsi brevi di addestramento e aggiornamento (tra cui alcuni curati anche dall'ISS);
- corsi *master* offerti da varie entità, pubbliche e private, che si presentano con dizioni di vario tipo, per lo più a offrire formazione specifica in ambiti settoriali quali l'epidemiologia, la direzione sanitaria, il controllo di gestione nelle Aziende Sanitarie, la gestione e il miglioramento continuo della qualità e similari.

La normativa di riferimento è la seguente:

- DL.vo 502/92, art. 7;
- DPR 484/97, art. 4, art. 7;
- DL.vo 229/99, art. 16-bis, art. 16-quinquies;

– PSN 2002-2004 progetto 4 (che prevede il potenziamento dei fattori di sviluppo della sanità) e progetto 5 (che propone la realizzazione di una formazione permanente di alto livello in medicina e in sanità).

Missione formativa dell'ente

L'obiettivo che l'ISS intende realizzare consiste nella promozione dell'interesse sociale e collettivo attraverso la formazione di operatori scientificamente, tecnicamente ed eticamente qualificati, competenti, orientati al miglioramento sistematico della qualità della vita, capaci di utilizzare in maniera ottimale le risorse economiche e finanziarie del sistema, dialogando in maniera efficace con il cittadino e con gli altri settori della società civile e dell'organizzazione pubblica e privata che interagiscono con il sistema sanitario.

L'ambito di formazione, ricerca e intervento a cui l'ISS si ispira è rappresentato dall'azione concertata, inter e multi-disciplinare, che identifica e corregge i problemi di natura fisica, mentale, ambientale e sociale dell'individuo e della comunità, particolarmente dei gruppi più vulnerabili e marginali rispetto al sistema formale di erogazione dei servizi. Si tratta, pertanto, di formare operatori che abbiano la capacità di diagnosticare la patologia del sistema e delle sue componenti, oltre che degli individui e delle comunità che ne rappresentano i beneficiari; di definire e utilizzare strumenti promotivi e correttivi nel rispetto dei vincoli etici, economico-finanziari e tecnologici più appropriati; di formare gli altri operatori ed educare i cittadini a un bagaglio comportamentale rilevante per la persecuzione dei fini di salute che rappresentano la giustificazione dell'esistenza stessa del SSN, contribuendo al miglioramento continuo della qualità della vita, attraverso l'affinamento sistematico della qualità dei servizi.

In Figura 6 sono riportati i dati sull'attività di formazione svolta nel 2005 (corsi e docenti).

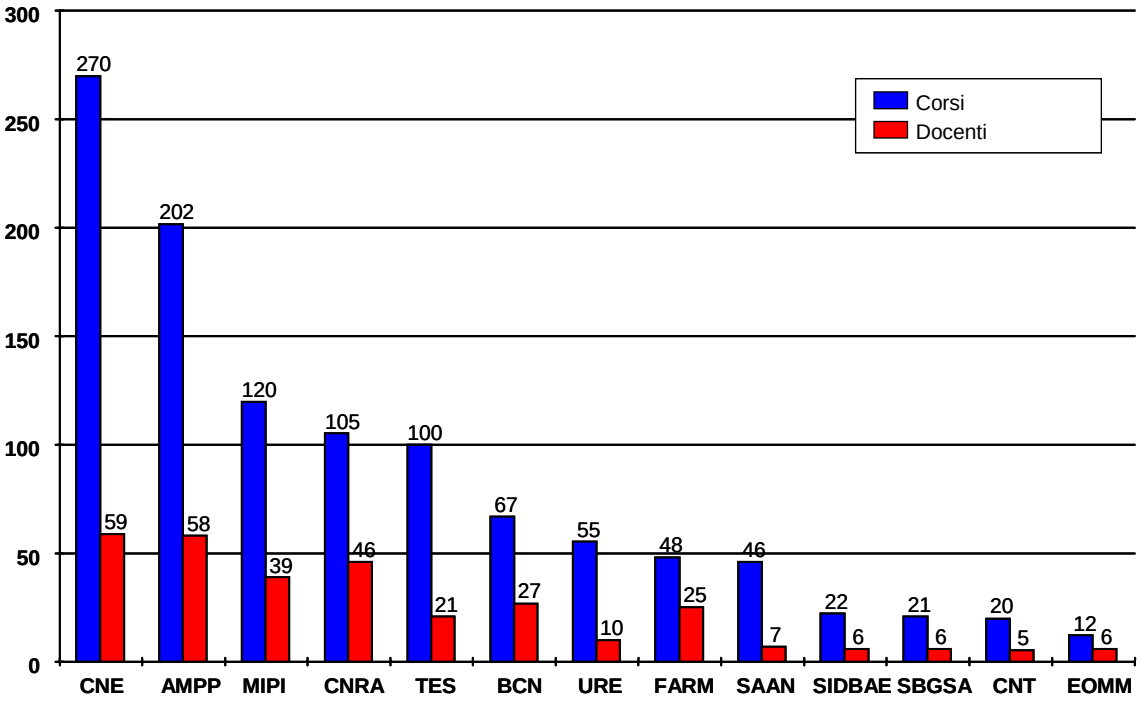

Figura 6. Ricercatori dell'ISS come docenti a corsi e numero dei corsi stessi divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

Scelte programmatiche

Nell'impostazione che l'ISS intende perseguire per razionalizzare e riorganizzare la propria offerta formativa contano quattro dimensioni essenziali:

- il rapporto con la committenza, rappresentata da un lato dal Ministero della Salute e dalle strutture tecniche, scientifiche e formative centrali e, dall'altro, dalle amministrazioni periferiche del sistema sanitario, rappresentate a loro volta dalle Regioni e, nel nuovo ruolo che la riforma costituzionale attribuisce loro, dalle Aziende Sanitarie territoriali e ospedaliere, dalle società scientifiche e dagli enti accreditati per l'erogazione di formazione continua;
- la concertazione e le sinergie attivabili con gli enti formativi per eccellenza, ovvero le Università, nella loro articolazione dipartimentale e consortile;
- l'utenza individuale, a cui è necessario garantire un percorso culturalmente e scientificamente aggiornato, volto a precorrere e interpretare le istanze organizzative e tecnico-cognitive richieste dal sistema sanitario, secondo i paradigmi della nuova sanità pubblica definiti dalla WHO e dagli Stati membri;
- la proiezione nazionale e internazionale del sistema.

Entità di riferimento

La Scuola Superiore della Pubblica Amministrazione rappresenta l'entità di riferimento per definire e formalizzare la struttura gestionale della formazione istituzionale dell'ISS. Ai sensi del DL.vo 287/99 e della Delibera organizzativa del 9 dicembre 1999, la Scuola si presenta come organismo di alta formazione per i dirigenti pubblici, con un percorso legislativo già avviato, da cui è possibile derivare le metodologie richieste per l'attivazione di una Scuola di Salute Pubblica che mantiene, in ogni caso, le proprie caratteristiche e peculiarità di contesto tecnico e professionale.

Un'ulteriore possibilità è fornita dallo Statuto e dai Regolamenti dell'ISS in merito alla costituzione di consorzi, che nella fattispecie potrebbero prevedere l'associazione con strutture universitarie o altre scuole dirette, a fini speciali, con mandato simile a quello dell'ISS. Con il mondo universitario l'ISS intende costruire un rapporto di completamento reciproco e profonda collaborazione, tale da produrre un *continuum* formativo non sovrapposto, ma sinergico. Il rispetto delle reciproche attribuzioni, ma soprattutto la distribuzione territoriale delle Università, la grande disponibilità di esperienze, capacità, professionalità e risorse rilevanti per la didattica rappresentano i valori a cui ci si intende ispirare e valorizzare, sia nella proiezione nazionale che in quella internazionale, in cui l'ISS è presente e impegnato ai massimi valori. La rete di collaborazione che si configura è, anche dal punto di vista strategico, un importante valore aggiunto a supporto di un progetto veramente nazionale, che superi vincoli e rischi di autoreferenzialità da cui l'ente rifugge.

Contesto formativo e metodologia didattica

È indubbio che il concetto di sanità pubblica sia in fase di cambiamento dinamico, determinato da mutamenti demografici (con il progressivo invecchiamento della popolazione), da opportunità sempre maggiori di attraversare confini internazionali in tempi brevissimi, da fenomeni migratori di popolazioni con culture altamente differenziate, da mutamenti ambientali con conseguenze più o meno dirette sulla salute dei cittadini. È altrettanto vero che il cittadino, nella sua riconosciuta doppia valenza di utente e di beneficiario del SSN, è sempre più conscio del proprio diritto alla salute e al benessere e richiede al sistema prestazioni "ottime" dal punto di vista della qualità, il cui razionale sia anche comunicato adeguatamente in un contesto di piena informazione e partecipazione alle scelte terapeutiche e riabilitative che lo riguardano.

Tutto ciò rappresenta l'ambito applicativo a cui il progetto dell'ISS intende rispondere, fornendo al personale sanitario quegli strumenti di conoscenza e capacità, ma anche di cultura e

di atteggiamento, che il corso tradizionale di studi non ha permesso di acquisire in modo coordinato e continuativo precedentemente al conseguimento della laurea o della specializzazione. Si tratta, pertanto, di armonizzare aree cognitive e applicative che riguardano i quattro grandi segmenti dell'epidemiologia e della biostatistica da cui derivano i nuovi paradigmi della medicina dell'evidenza e della medicina predittiva; della comunicazione individuale e di comunità, del *marketing* sociale e della promozione della salute; della gestione e dell'organizzazione dei servizi sanitari, con il bagaglio cruciale di conoscenze che l'economia sanitaria e l'applicazione delle tecniche di economia aziendale ai sistemi sanitari propongono; infine, della prevenzione classica, sintetizzata nel sistema sanitario italiano dalle attribuzioni dei dipartimenti di prevenzione delle Aziende sanitarie.

Per quanto concerne le metodologie didattiche, è chiaro come il complesso e articolato bagaglio culturale proposto dalla nuova sanità pubblica richieda anche il ripensamento dei metodi didattici utilizzati. L'apprendimento per problemi, lo studio in piccoli gruppi, l'integrazione delle discipline, l'auto-apprendimento, lo studio sul lavoro e la formazione a distanza con l'ausilio delle moderne tecnologie multimediali sono le indicazioni che l'ISS ha sperimentato nel corso degli anni, sia a livello nazionale che internazionale.

I metodi innovativi citati vanno accompagnati dall'introduzione di strategie aggiornate, quali l'utilizzazione di tele/video conferenze e, soprattutto, di reti informatiche, anche satellitari, secondo quanto viene ormai sperimentato con successo soprattutto in altri paesi dell'UE e del Nord America, in armonia con il piano europeo e il piano nazionale per l'*e-government* che costituiscono due fondamentali linee di sviluppo per il prossimo quinquennio.

Risorse e capacità dell'ente

L'ISS è Centro collaborativo della WHO per la formazione di risorse umane in sanità. Il Centro organizza dal 1988 il "*Master* Internazionale di gestione dei servizi sanitari", primo corso a livello internazionale ad applicare l'Apprendimento per Problemi nel campo dei servizi sanitari pubblici. Il corso ha formato oltre trecento operatori apicali, provenienti da più di cinquanta paesi. Sul versante nazionale, con lo scopo di rendere sempre più pertinente la propria offerta didattica rispetto al bisogno formativo del personale del SSN, l'ISS ha condotto, tra il 1995 e il 1997, un'iniziativa di consultazione di Aziende Sanitarie a livello nazionale (REFAS, ovvero il progetto sperimentale di "Rete nazionale per la formazione sul lavoro nelle aziende sanitarie"), recentemente rilanciata e approfondita in collaborazione con il FORMEZ. L'iniziativa ha anche prodotto una documentazione di riferimento utile all'organizzazione e alla gestione delle attività di formazione continua nelle Aziende sanitarie (Rapporti Istisan 03/9). I membri del gruppo tecnico REFAS sono continuativamente consultati e informati sulle attività formative istituzionali dell'ISS per assicurarne la rispondenza alle esigenze e richieste del territorio.

Nell'anno 1999 è stata compiuta una ricognizione del fabbisogno formativo nell'area della sanità pubblica attraverso un'indagine telefonica alla quale ha aderito la totalità delle Aziende Sanitarie del Paese.

Nello stesso anno è stata censita l'offerta formativa disponibile presso agenzie specializzate, strutture universitarie, amministrazioni regionali e locali, privati accreditati e società scientifiche, contribuendo fattivamente alla costituzione del programma di formazione continua gestito dal Ministero della Salute (ECM).

Dall'anno 2000 tutti i corsi brevi che l'ISS offre al sistema sanitario sono stati sottoposti a un processo di razionalizzazione e riorganizzazione per aree tematiche e per categorie funzionali e valutati, sia relativamente al processo produttivo didattico che alla rilevanza e all'impatto di breve termine esercitato nei confronti degli oltre duemila partecipanti all'anno.

I criteri guida che si intendono perseguire per la realizzazione delle attività formative nel prossimo triennio derivano da un processo di *benchmarking* internazionale che, seguendo le

linee guida elaborate congiuntamente dal Governo Federale USA e dall'Associazione medica canadese, variamente ripresi da altri organi, hanno portato all'individuazione delle *best practices* per la formazione dell'adulto, relativamente ai profili professionali su cui si articola l'area della sanità pubblica. In questo campo l'ISS possiede una già consolidata esperienza, con l'appartenenza al *Network* Internazionale delle scuole mediche che promuovono l'innovazione didattica (TUFH, *Towards Unity for Health*), l'adesione all'Associazione delle Scuole di Sanità Pubblica europee (ASPHER, *Association of Schools of Public Health in the European Region*), al programma della Commissione Europea Europhamili, e ai rapporti di collaborazione scientifica e tecnologica per la produzione di risorse umane destinate alla ricerca e alla sanità pubblica che da tempo legano l'ISS alle maggiori scuole statunitensi, canadesi e australiane.

La ormai consolidata struttura organizzativa dell'ente prevede che i singoli Dipartimenti, Centri e Servizi su cui l'ente stesso si articola curino le attività di propria pertinenza, inclusa quella formativa, che si concretizza a questo livello come azione di aggiornamento e addestramento per un pubblico specializzato e addetto ai lavori. Ciò non implica la produzione di un *curriculum* articolato, essendo di durata limitata e non certificante, con obiettivi formativi eminentemente cognitivi, assai specifici e valutabili in modo quantitativo non complesso. Le attività svolte verranno sottoposte a un processo di certificazione ISO, che guiderà le unità operative a una produzione di qualità chiara e dimostrabile. Le attività svolte dalle unità operative si configureranno come moduli tematici, che entreranno nella *warehouse* formativa istituzionale che, secondo lo schema modulare previsto, potrà garantire anche percorsi di apprendimento più articolati, complessi e prolungati, secondo quanto previsto dalla struttura della Scuola Nazionale di Salute Pubblica, che si articolerà come descritto di seguito.

SCUOLA NAZIONALE DI SALUTE PUBBLICA

Servizi di governo

- Centro direzionale e amministrativo presso l'ISS;
- Unità di metodologia didattica e valutazione presso l'ISS;
- Unità di gestione della formazione residenziale presso le sedi periferiche, universitarie o accreditate che collaboreranno alla rete di erogazione;
- Unità di gestione della formazione a distanza e centro servizi presso l'ISS;
- Sistema informativo e di manutenzione e gestione informatica e delle telecomunicazioni.

Funzioni

- Direzione strategica, negoziazione e rappresentanza, sede del centro di responsabilità e del centro di costo relativo alla scuola.
- Formazione dei formatori, omogeneità e sviluppo didattico, innovazione metodologica, docimologia e valutazione interna ed esterna.
- Formazione in aula, disegno e sviluppo del materiale didattico, valutazioni ed esami in sede;
- Amministrazione, manutenzione e gestione della comunicazione, sviluppo, disegno e disseminazione del materiale didattico, valutazioni a distanza.
- Gestione dell'informazione, elaborazione dati, gestione tecnologica, stazioni informatiche e *mirror*.

Obiettivi

- Fornire agli operatori sanitari aggiornati strumenti di conoscenza e capacità, ma anche di cultura e di orientamento, che il corso tradizionale di studi non ha permesso di acquisire in modo coordinato e continuativo.
- Permettere ai partecipanti di acquisire e applicare tecniche preventive, promotive, curative e gestionali che contribuiscano al miglioramento sistematico della qualità della vita attraverso l'uso ottimale delle risorse disponibili.

Destinatari

Operatori sanitari dell'SSN con incarico di:

- dirigenza strategica di azienda Usl, azienda ospedaliera e presidio ospedaliero;
- dirigenza di struttura complessa ovvero distretto e Dipartimento di prevenzione;
- dirigenti di ufficio e/o servizio con collocazione strategica all'interno dell'ente aziendale sanitario (es. ufficio infermieristico, ufficio epidemiologico, ufficio di piano, controllo di gestione);
- giovani professionisti che desiderino qualificarsi in un ambito professionale rilevante all'interno dell'offerta formativa della Scuola.

L'offerta formativa prevede un *core curriculum* costituito da 14 moduli obbligatori, che forniscono le conoscenze fondamentali sui temi della sanità pubblica, e da moduli specialistici che consentono di esplorare in dettaglio aspetti inerenti le quattro aree di concentrazione su cui il *curriculum* viene organizzato, ovvero: l'epidemiologia e la biostatistica finalizzate al governo del sistema; la comunicazione, l'informazione e il *marketing* sociale per la promozione della salute; il *management* e la direzione strategica dei servizi; il Dipartimento di sanità pubblica aziendale e le funzioni inerenti. I moduli specialistici saranno fruibili anche in sequenza non rigida con gli altri moduli e verranno valutati attraverso un sistema di crediti formativi europei, per garantire la spendibilità degli stessi anche in altri Stati membri, in conformità con il nuovo sistema valutativo dell'università italiana. Ciò permetterà utili interazioni con l'università e una maggiore integrazione dei percorsi didattici dei *master* di secondo livello di argomento affine, con cui sarà possibile concertare l'erogazione di moduli didattici reciprocamente validati.

Il partecipante, con il supporto tutoriale fornito dalla Scuola, potrà costruire un piano di studi individuale selezionando i moduli che garantiscono il raggiungimento della finalità didattica relativa al proprio profilo professionale e al proprio bisogno formativo e la sequenza degli stessi più confacente alle proprie conoscenze pregresse e ai limiti di tempo e di lavoro che inevitabilmente ne condizionano la disponibilità allo studio e alla frequenza. Il completamento del percorso formale avverrà in un periodo massimo compreso tra i dodici e i ventiquattro mesi, secondo il tempo dedicato allo studio e alla frequenza delle occasioni didattiche residenziali intensive che ciascun partecipante è in grado di garantire.

La proposta organizzativa dell'ISS si basa sul concetto della "scuola senza mura", potenziato ed espanso attraverso l'uso della tecnologia più avanzata a supporto di un'impostazione metodologica e docimologia innovativa e coerente. Non si tratta, infatti, di una scuola con sede fisica unitaria e con corpo docente costante e residenziale, a provenienza da un'unica istituzione. Si tratta, viceversa, di una rete di erogatori istituzionali e individuali accreditati, sia universitari che di altra ragione sociale, che collaborano in modo flessibile e coordinato alla gestione e manutenzione di un progetto formativo unitario, di cui l'ISS come centro promotore costituisce il *server* paritetico, con caratteristiche funzionali precise e specifiche e con analogo livello gerarchico rispetto alle altre entità collegate. L'ISS ritiene che in questo modo, in assoluta coerenza con il PSN, utilizzando al meglio la tecnologia e le capacità tecniche e scientifiche del sistema sanitario e formativo reperite in tutto il Paese, si possa effettivamente concretizzare la metafora di una scuola nazionale a copertura territoriale completa, ancorché virtuale. Le specificità regionali che conseguono necessariamente al processo di devoluzione previsto dalla nuova legislazione italiana potranno altresì trovare un chiaro riscontro, con l'opportuna addizione di moduli regionali, comunque fruibili a scopo di documentazione o di *benchmarking* da cui derivare e aggiornare le *best practices* tecniche e gestionali da parte di tutti gli utenti della Scuola, secondo modalità di accesso che verranno regolamentate in modo da garantire la sostenibilità anche economico-finanziaria della Scuola stessa.

Nell'anno 2005 l'azione formativa dell'ISS è stata progettata facendo riferimento, come negli anni passati, agli obiettivi prioritari di formazione a livello nazionale indicati dal progetto ECM, al Piano Sanitario Nazionale e al Programma Nazionale di Prevenzione 2005-2007.

In relazione alle indicazioni del progetto ECM è stata mantenuta la certificazione ISO per le attività formative residenziali e a distanza istituzionali e per i progetti speciali in convenzione. La stessa norma è stata indicata come riferimento alle attività di formazione dei dipartimenti in previsione di ottemperare a futuri criteri di accreditamento dell'ente come *provider* ECM. È stata sviluppata e testata la nuova piattaforma gestionale per la formazione a distanza, integrata con la strumentazione e il parco *hardware* necessari per l'erogazione di corsi in modalità sincrona (videoteleconferenza e videotelefonia). La proposta formativa a distanza è stata costruita in base ai requisiti indicati nel progetto di sperimentazione ECM realizzato con

successo nell'anno 2004. È stato inoltre sviluppato un sistema di gestione delle attività formative (gestione delle iscrizioni e pagamento quote di iscrizione) completamente informatizzato e predisposto alla consultazione e utilizzo tramite il sito web dell'Istituto.

È stata condotta la valutazione del corso in *management* sanitario erogato a favore del personale dirigente del Ministero della Salute concluso nell'anno 2004.

Si è conclusa con successo la prima edizione del Corso di Specializzazione biennale per formatori socio-sanitari organizzato in convenzione con l'Università Pontificia Salesiana.

Si è assicurata collaborazione tecnico-scientifica e opera di consulenza a varie amministrazioni decentrate, regionali e aziendali, e universitarie (Regione Lombardia, Regione Veneto, Regione Friuli-Venezia Giulia, Regione Marche; aziende sanitarie locali e ospedaliere di varia collocazione geografica; università pubbliche – La Sapienza, Tor Vergata – e private – LUISS, C. Cattaneo di Castellanza).

Attività internazionali

L'ISS nel suo nuovo ordinamento si presenta come l'ente di servizio del SSN, a cui fornisce supporto tecnico-scientifico e di cui può promuovere la proiezione competitiva in ambito internazionale, proponendosi come il catalizzatore della collaborazione sui vari livelli in cui tale proiezione può concretizzarsi.

Si tratta di quattro linee di azione: collaborazione e assistenza tecnica alle agenzie delle Nazioni Unite (NU) e agli uffici specializzati dell'UE; ricerca evoluta con paesi occidentali e Stati membri dell'UE e partecipazione a commissioni di studio comunitarie e globali in sede OCSE, G8, Banca Mondiale, WHO; assistenza tecnica e ricerca collaborativa con paesi in transizione economico-sociale; assistenza e trasferimento culturale, scientifico e tecnologico nella cooperazione con i paesi in Via di Sviluppo (PVS).

Le strategie sin qui promosse hanno utilizzato le metodologie seguenti:

- cooperazione scientifica e tecnologica: l'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche;
- cooperazione allo sviluppo: l'Istituto promuove e realizza progetti che ricevono finanziamenti da enti multilaterali (Banca Mondiale, UE, WHO, OCSE, UNICEF, Banche di Sviluppo Regionali) o dal Governo italiano MAE in paesi prioritari per il Governo italiano;
- collaborazione istituzionale, formazione, sviluppo delle risorse umane: l'Istituto partecipa con propri operatori a commissioni strategiche internazionali e realizza da quindici anni a Roma un corso *master* annuale di formazione di quadri dirigenti manageriali a livello internazionale, con il finanziamento del MAE e un'importante presenza della WHO, di cui è Centro Collaborativo.

Le attività nel 2005 hanno riguardato le seguenti aree:

a. Progetti di cooperazione con paesi in transizione e paesi in via di sviluppo

È stato prorogato il progetto di assistenza tecnica per la formazione dei quadri dirigenti medici cinesi.

Si è concluso nel primo semestre 2005 il progetto di assistenza tecnica alla divisione di formazione delle risorse umane del Governo eritreo.

Nel quadro del progetto di assistenza all'UNDP in Hebron e al Consolato generale italiano a Gerusalemme in tema di riforma sanitaria e formazione della dirigenza medica ospedaliera e sanitaria territoriale in Palestina (concluso con successo nel 2004), è stato attivato un contratto di consulenza istituzionale con l'Autorità Nazionale Palestinese.
È stato attivato un programma di supporto e assistenza tecnica al settore sanitario in Palestina (West Bank e Gaza) Il programma viene realizzato in collaborazione con IRIS "*Conseil Santè*" (Francia) e "*Health Development Information and Policy*" (Palestina), i due *partner* che, insieme all'ISS, hanno presentato il progetto esecutivo approvato e finanziato dalla Commissione Europea. Il progetto si propone di contribuire al miglioramento delle politiche di sviluppo e dei processi di pianificazione del Ministero della Sanità palestinese con l'obiettivo di implementare misure di primo, secondo e terzo livello di assistenza e di prevenzione.
La strategia del progetto consiste nella promozione delle capacità e competenze locali, nel coinvolgimento a livello manageriale di esperti del settore sanitario e nello sviluppo di livelli ottimali di riferimento e gestione di pazienti affetti da patologie prevalenti nei territori palestinesi.
Sono continuate le attività relative ai progetti di supporto alla funzione direzionale strategica del Dipartimento sanitario nazionale sudafricano e il progetto di lotta all'HIV/AIDS nella regione dei Grandi Laghi. Le attività includono: l'equipaggiamento del nuovo laboratorio dell'Università di Mbarara, la programmazione di studi congiunti con ricercatori ISS e dell'Università di Mbarara sulla prevalenza e incidenza dell'infezione HIV e sulla terapia anti-retrovirale.
È ugualmente in corso d'opera il progetto di ricerca/intervento sull'HIV/AIDS in Swaziland.
È stata sviluppata una complessa proposta di progetto per il sostegno al Ministero della Sanità del Sud Africa, finalizzata alla realizzazione del programma nazionale di risposta globale all'HIV/AIDS nelle zone di confine tra Sud Africa e paesi circostanti e in regioni di sviluppo selezionate. Il progetto prevede la realizzazione della sperimentazione clinica di fase 2 e 3 con il vaccino Tat sviluppato dall'ISS nelle aree geografiche identificate; il potenziamento di tutte le strutture di laboratorio necessarie alla gestione diagnostica e terapeutica secondo gli schemi e gli standard predisposti dai paesi collaboranti e alla sperimentazione clinica del vaccino; lo sviluppo delle capacità del personale coinvolto nelle fasi di preparazione e conduzione di *trial* clinici e sperimentazione dei vaccini (dalla gestione del laboratorio alla clinica); sviluppo e/o potenziamento di una rete di siti clinici localizzati nelle aree di progetto sufficienti per garantire l'erogazione di assistenza sanitaria qualificata a favore dei residenti, dei lavoratori stagionali, degli immigrati e delle loro famiglie; sviluppo delle risorse umane impegnate nella gestione delle problematiche tecniche, scientifiche, tecnologiche e operative (in ambito medico, laboratoristico e socio-economico) legate all'epidemia di HIV/AIDS. Tale proposta di progetto, che ha ottenuto un primo parere favorevole da parte del Ministero degli Affari Esteri – Direzione Generale Cooperazione Sviluppo nel dicembre 2005, dovrà essere completata con un dettagliato piano di intervento da svilupparsi nel 2006, per la definitiva approvazione.
Sono continuate le attività relative al progetto di assistenza tecnica all'ospedale di Bengasi.
In collaborazione con le autorità locali e con la commissione europea, è stato disegnato il nuovo progetto europeo di supporto alla lotta all'HIV/AIDS in Namibia e un possibile progetto di intervento nei corridoi di sviluppo sudafricani (che dovrebbe potere garantire

anche l'esecuzione delle fasi 2 e 3 del vaccino HIV/AIDS italiano) con il supporto del MAE.

In collaborazione con l'ONG Movimondo è stata vinta una gara comunitaria per un progetto triennale di ricerca e intervento sull'HIV/AIDS in Malawi.

A seguito dell'"emergenza tsunami" in Sri Lanka, nel 2005, sono stati affidati all'ISS due progetti finanziati rispettivamente dal Dipartimento della Protezione Civile e dal MAE, attualmente in corso di implementazione. Il primo progetto è finalizzato all'identificazione e caratterizzazione del rischio a livello sia individuale che ambientale: a tal fine è stata disegnata un'indagine campionaria che descrive lo stato socio-economico e sanitario in distretti selezionati del Paese, di pertinenza del Dipartimento della Protezione Civile Italiana; il progetto prevede una componente di potenziamento delle funzioni di laboratorio di sanità pubblica, con supporto alle strutture laboratoristiche responsabili delle analisi da effettuare sui campioni di cibo e acqua. Il progetto di *capacity building* per la gestioni di disastri ed emergenze complesse, finanziato dal MAE, prevede il potenziamento delle capacità formative nazionali per la gestione di disastri ed emergenze complesse tramite il supporto allo sviluppo curriculare e al disegno di un corso in gestione delle emergenze presso la struttura nazionale di riferimento per la formazione del personale sanitario (*National Institute of Health Sciences*).

In Sud Sudan è in corso un programma di sviluppo di risorse umane, finanziato dalla WHO, con la finalità di potenziare la formazione del personale sanitario del Paese attraverso il supporto al Dipartimento delle Risorse Umane e/o lo sviluppo di un corso di formazione per i quadri sanitari di livello intermedio ed apicale. Nel 2005 è stata effettuata la valutazione dei bisogni formativi delle categorie identificate.

In Yemen si è fornito supporto e assistenza tecnica nell'ambito del progetto in gestione diretta MAE di "Sviluppo organizzativo del sistema sanitario distrettuale e dell'assistenza sanitaria di base in Yemen". Il potenziamento delle capacità formative del principale centro di formazione nazionale in gestione dei servizi sanitari ha previsto la revisione della metodologia e l'aggiornamento dei contenuti dei moduli formativi sviluppati nel corso del Diploma in gestione dei servizi sanitari dal centro di formazione manageriale di Sana'a.

b. Cooperazione tecnico-scientifica con paesi industrializzati e in transizione

Sono proseguite le attività relative al progetto biennale di particolare rilevanza scientifica sulla valutazione dell'impatto delle nuove tecnologie formative sui profili di competenza del personale medico in collaborazione con l'università McGill di Montreal (Canada). È stato sottoposto alla firma della Presidenza la proposta di rinnovo di collaborazione tecnico-scientifica per il triennio 2006-2008.

Con il finanziamento dell'Istituto Fogarty /NIH USA per progetti di particolare rilevanza e competitività in ambito scientifico, è stato avviato il programma triennale (scadenza 2008) di collaborazione con l'Università di Harvard finalizzato all'istituzione di un laboratorio congiunto per lo studio e la formazione professionale di operatori qualificati sulle emergenze complesse nei paesi in conflitto e vittime di disastri e calamità naturali.

È in fase conclusiva di realizzazione il progetto di cooperazione scientifica con la Repubblica popolare cinese relativamente all'uso di tecnologie informatiche e di telemedicina.

Si è garantita la partecipazione dell'ente alle attività del MAE per la valutazione del finanziamento dei capitali di rischio della cooperazione scientifica e tecnologica tra Italia e Israele.

Le Figure 7-11 danno una visione d'insieme delle attività di collaborazione internazionale nei diversi continenti.

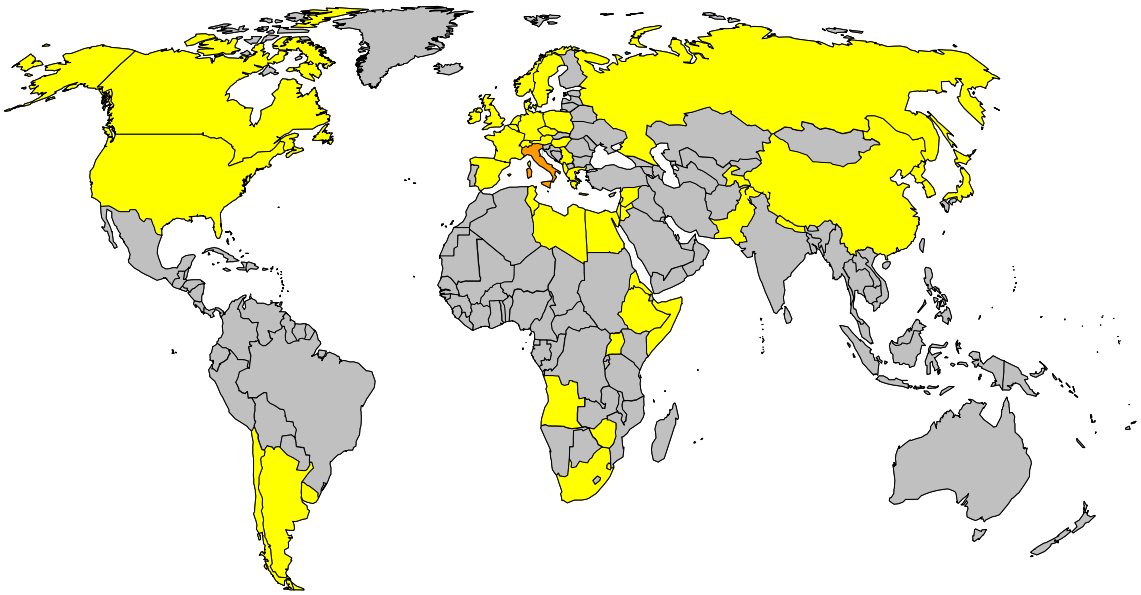

Figura 7. Paesi con cui l'ISS intrattiene rapporti formali (istituzionalizzati) di cooperazione scientifica e tecnologica, ovvero di assistenza tecnica

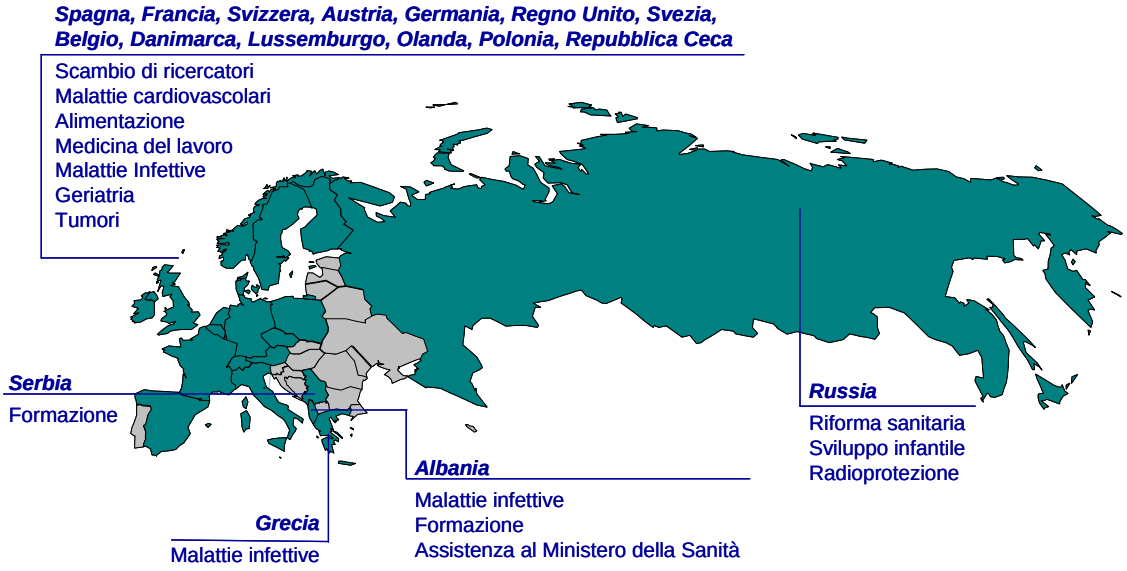

Figura 8. Paesi europei presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

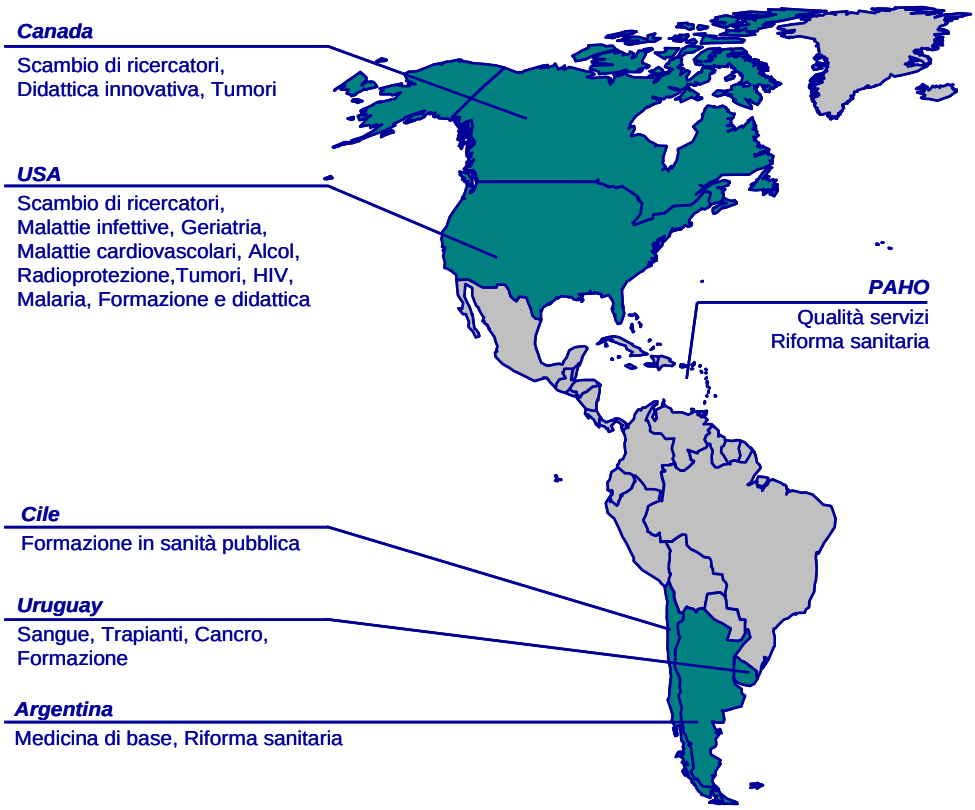

Figura 9. Paesi dell'America presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

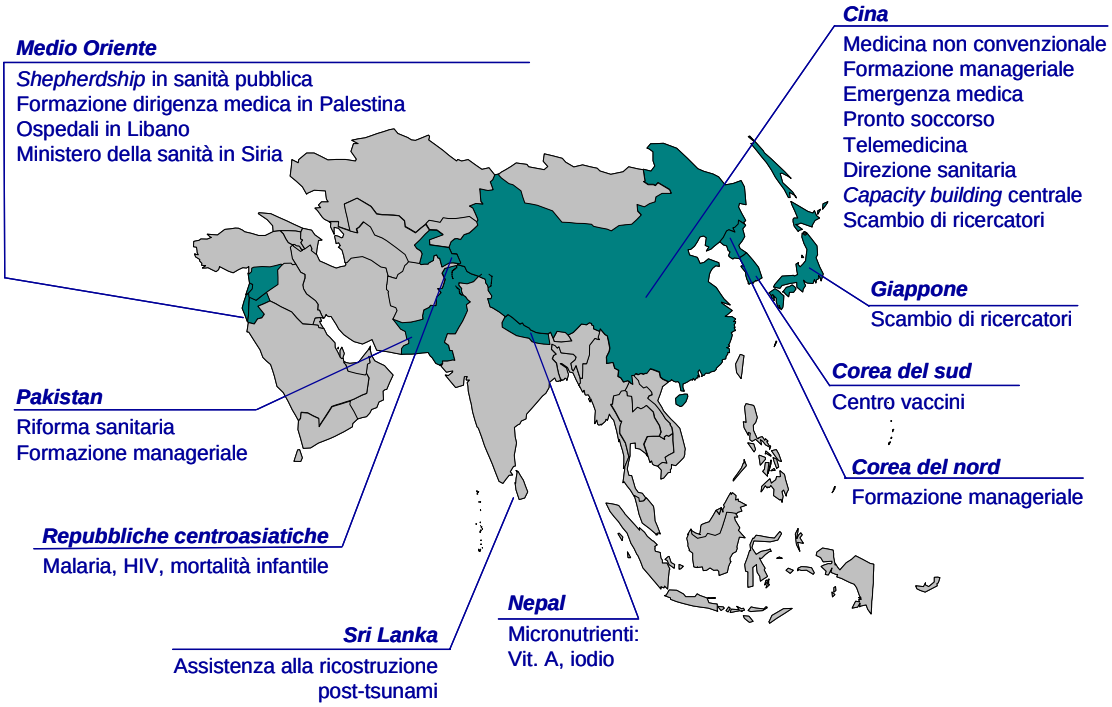

Figura 10. Paesi dell'Asia presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

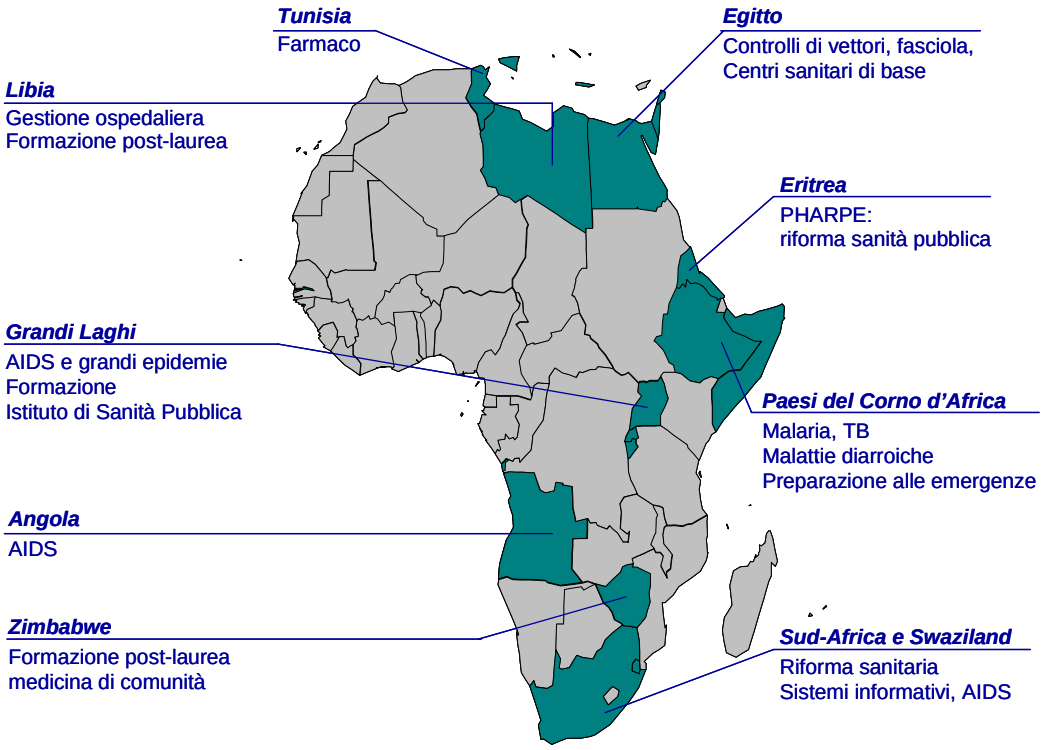

Figura 11. Paesi dell'Africa presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

PARTE 2
Attività di Dipartimenti, Centri e Servizi

DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA

Il Dipartimento definisce e attua piani di (bio)monitoraggio della popolazione e dell'ambiente e identifica misure preventive per la gestione e la riduzione dei rischi. L'attività scientifica include studi di esposizione ad agenti chimici, fisici, biologici e degli effetti sulla salute e sull'ambiente (acqua, aria, suolo). Sono oggetto di particolare considerazione: contaminanti persistenti (es. IPA, "diossine", PCB, ritardanti di fiamma); fitofarmaci e residui; biocidi; metalli; polveri e fibre; tossine naturali; sostanze ad attività endocrina, mutagena e cancerogena; cosmetici; materiali a contatto con alimenti e oggetti per l'infanzia; rifiuti. La ricerca dei meccanismi di tossicità, mediante tecnologie avanzate, metodi alternativi, studi di chemiobiocinetica e identificazione di biomarcatori, è finalizzata alla caratterizzazione del rischio nella popolazione, in gruppi vulnerabili (es. bambini, donne in gravidanza) e in gruppi a rischio per fattori genetici e/o acquisiti. Il Dipartimento svolge attività ispettiva e di controllo, di documentazione (es. Inventario Nazionale Sostanze Chimiche), formazione e marcatura CE per dispositivi medici non attivi. Elabora valutazioni e consulenze scientifiche in ambito nazionale e internazionale (es. IARC, NATO, OECD, UNEP, WHO) e contribuisce ad attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie. Il Dipartimento include inoltre il coordinamento nazionale di attività dell'OECD *Environment Directorate* e attività connesse al Laboratorio Comunitario e Nazionale di Riferimento per i residui.

Resoconto attività 2005

Le attività del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria hanno continuato ad essere articolate nelle medesime aree tematiche dipartimentali dell'anno precedente. Ha proseguito quanto intrapreso in merito alle attività di ricerca, controllo, servizi a terzi, formazione ed elaborazione documenti tecnici, nelle seguenti grandi aree di interesse del Dipartimento: Aria, Acqua, Suolo, Ambienti di vita, Rifiuti, Rischio Chimico, Rischio Biologico e Traumi. In particolare, le attività hanno riguardato:

- *Ricerca*
  L'attività sperimentale e di ricerca è stata realizzata nell'ambito delle materie previste dal Piano Sanitario Nazionale attraverso progetti di ricerca a carattere nazionale e internazionale, anche con accordi di collaborazione con enti, istituti e organismi pubblici o privati. Sono state presentate proposte di progetto di ricerca ad altri enti per ottenerne il supporto finanziario. È proseguito lo svolgimento dei Progetti Speciali concernenti 1) sostanze e preparati pericolosi, 2) la sicurezza d'uso di prodotti fitosanitari, 3), la sicurezza stradale, 4), lo studio degli incidenti in ambiente domestico e 5) la valutazione dei *dossier* dei fitofarmaci e dei biocidi.
  In particolare quest'anno sono state affrontate tematiche relative a: sicurezza dello smaltimento e riutilizzo dei rifiuti; rischio alimentare da inquinanti ambientali; rischio da esposizione a materiali; acquacoltura; reti di distribuzione delle acque; qualità (chimico-microbiologica) delle acque di balneazione; mutagenicità del condensato del fumo; allergeni occupazionali emergenti; rischio ambientale di prodotti fitosanitari e biocidi; rischio per i bambini da esposizione a pesticidi; aspetti ambientali nella neurodegenerazione; epidemiologia molecolare del cancro gastrico; cancerogeni

ambientali; fattori genetici ed esposizione a chemioterapici nella suscettibilità ai tumori; esposizione urbana a microinquinanti; biomonitoraggio della popolazione per inquinanti ambientali; sicurezza dei dispositivi medici; incidenti (stradali, in ambienti domestici, incidenti sugli sci e altri ambienti); relazione struttura/attività e bioinformatica.

- *Controllo*
  Nell'ambito dell'attività di vigilanza, accertamenti ispettivi, indagini igienico-sanitarie, controlli e valutazioni di tipo chimico, microbiologico, biotossicologico ed epidemiologico sono state espletate circa 1500, mentre le verifiche con tariffe (in base al Decreto del 30/4/2004) sono state circa 500, includendo analisi di revisione, analisi dei residui, ispezioni e valutazioni per la certificazione per il marchio CE e dei dispositivi medici, valutazione dei presidi medico-chirurgici.

- *Servizi*
  Sono state eseguite consulenze e pareri, su richiesta, in particolare, del Ministero della Salute, del Ministero delle Attività Produttive, Ministero dell'Ambiente, NAS, Autorità Giudiziaria, Consiglio Superiore di Sanità, ecc. Più in particolare l'attività consulenziale ha riguardato materie quali l'esposizione a materiali, la sicurezza dei giocattoli, l'innocuità dei prodotti farmaceutici inclusi i prodotti con biotecnologie (per quel che attiene ai meccanismi di cancerogenesi), l'idoneità dei materiali in contatto con alimenti incluse le acque per consumo umano, la sicurezza igienico-sanitaria delle apparecchiature per il trattamento delle acque potabili, e aspetti relativi all'ambiente e agli stili di vita nei diversi comparti aria, acqua e suolo.
  Rientrano in questa tipo di attività le partecipazioni a gruppi di lavoro e commissioni presso gli Enti sopraccitati e altri quali l'OCSE, OECD, CSS, Agenzia del Farmaco, EFSA. Sono continuate le riunioni delle 13 diverse Commissioni presso il Ministero della Salute cui il personale del Dipartimento è solito dare il proprio contributo professionale.

- *Formazione*
  L'offerta formativa, indirizzata sia ad operatori nazionali di sanità pubblica sia a categorie professionali più ampie anche a livello internazionale, è stata esplicata attraverso l'organizzazione di eventi (congressi, conferenze, *workshop* e seminari) sulle tematiche di competenza. In particolare sono stati organizzati due Corsi/Seminari sulle acque potabili e sulla validazione delle metodiche analitiche, sulle problematiche analitiche della quantificazione dei metalli in matrici biologiche e ambientali, sulle acque ricreazionali, sull'aggiornamento delle linee guida OCSE e sull'esposizione a materiali.

- *Formazione interna*
  Con l'intento di curare particolarmente l'aggiornamento professionale del personale del Dipartimento, anche quest'anno sono stati effettuati corsi formativi interni. Sono stati già effettuati: 1) corso di aggiornamento sui Sistemi di qualità (quattro giorni, con la partecipazione di tutto il personale); 2) corso di formazione su Dispositivi medici (sette giorni); 3) corso Lavorare in *team* (quattro giorni); 4) corso di Comunicazione ambientale (due sessioni di cinque giorni ciascuna).

- *Documenti tecnico-scientifici*
  Oltre a quanto già predisposto sono stati resi disponibili atti normativi, informazioni tecnico-scientifiche, linee guida, metodi e altra documentazione elaborata dal Dipartimento su tematiche ambientali con ricadute sulla salute pubblica. C'è stato un

consistente incremento delle informazioni tecniche messe a disposizione del pubblico *online*. Sono state prodotte 207 pubblicazioni a carattere tecnico-scientifico e 55 *abstract*.

– *Basi di dati*
  Alle basi di dati già realizzate e rese disponibili *online* (Banca Dati Cancerogeni, Archivio Preparati Pericolosi, Classificazione ed Etichettatura delle Sostanze Pericolose, Inventario Nazionale Sostanze Chimiche) se ne è aggiunta una quinta "Cancerogeni Chimici: strutture e dati sperimentali". Questa base di dati contiene una serie di informazioni su sostanze chimiche saggiate in esperimenti di cancerogenesi chimica a lungo termine su roditori (ratti e topi). Oltre a costituire un archivio di informazioni, essa è specificamente pensata per essere uno strumento di supporto alle decisioni di esperti. A tale scopo durante l'anno la base dati è stata ampliata e resa interattiva.

Descrizione dei reparti

Reparto Ambiente e traumi

L'attività primaria del reparto consiste nello studio dei traumi in relazione agli ambienti di vita. Ciò comporta la descrizione e l'analisi delle tipologie di trauma, l'individuazione e la quantificazione dei loro fattori di rischio e dei determinanti, ai fini della definizione e della verifica di specifiche azioni di prevenzione. In questo ambito, il Reparto cura in particolare lo sviluppo di modelli previsionali e valutativi, sia di carattere statistico-matematico, sia in termini di simulazione

Reparto Antiparassitari

Il Reparto svolge le seguenti attività:
- individuazione dei rischi sanitari e ambientali derivanti dall'uso di preparati a base di principi attivi tecnici non corrispondenti ai requisiti di qualità stabiliti all'atto della registrazione;
- sviluppo e validazione di metodi analitici per l'individuazione e il dosaggio di impurezze e coformulanti tossicologicamente significativi in preparati commerciali;
- organizzazione di saggi interlaboratorio per il controllo di qualità tra laboratori selezionati del Servizio Sanitario Nazionale;
- valutazione dei rischi connessi all'impiego di pesticidi e all'esposizione a residui di antiparassitari;
- evidenziazione di eventuali situazioni di interesse sanitario e ambientale;
- sviluppo di metodologie analitiche multiresiduo e organizzazione di circuiti interlaboratorio nell'ambito del Laboratorio Nazionale di Riferimento;
- preparazione di materiali di riferimento per l'analisi di residui di antiparassitari.

Reparto Bioelementi e salute

Il Reparto svolge le seguenti attività:
- studio degli elementi chimici nella salute umana attraverso la valutazione dell'esposizione da fonti convenzionali e non convenzionali, l'individuazione di

bioindicatori di esposizione e di effetto, il monitoraggio biologico della popolazione sana e patologica, l'accertamento di valori di riferimento e la valutazione dei fattori di rischio;
- individuazione dei rischi sanitari connessi con la presenza di elementi chimici a maggiore impatto e correlazione con le principali fonti di apporto;
- studio di indicatori biomedici nella valutazione olistica di fisiopatologie umane *stress*-correlate;
- sviluppo di metodologie analitiche avanzate e loro applicazione a programmi di monitoraggio;
- organizzazione di saggi interlaboratorio per il controllo di qualità tra laboratori del Servizio Sanitario Nazionale.

Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale

Il Reparto studia i meccanismi molecolari di mutagenesi e cancerogenesi con modelli biologici e computazionali. In particolare: a) ruolo dei meccanismi di riparazione del danno al DNA e di regolazione del ciclo cellulare nel controllo della stabilità del genoma e nella eziopatogenesi dei tumori; b) genomica strutturale e funzionale dei processi molecolari di cancerogenesi; c) sviluppo di metodi innovativi per l'analisi dei dati biologici e di strategie di indagine del proteoma; d) struttura e dinamica di acidi nucleici, con particolare riguardo agli effetti di agenti fisici e chimici e alle interazioni tra macromolecole; e) relazioni quantitative tra struttura chimica e attività biologica, inclusa la predizione di tossicità; f) valutazione del potenziale genotossico e cancerogeno di sostanze chimiche (farmaci, pesticidi, ecc.).

Reparto Chimica tossicologica

Il Reparto svolge le seguenti attività:
- rilevamento di contaminanti tossici persistenti (PTS/POP) in matrici varie;
- definizione di procedure analitiche *ad hoc* (ad esempio, rilevamento di *biomarker*);
- analisi di PCB, PCDD, e PCDF in alimenti d'origine zootecnica nell'ambito di attività di riferimento;
- studi di chemiobiocinetica in organismi acquatici in laboratorio e *in situ*;
- saggi di ecotossicità;
- ricerca di correlazioni tra il carico corporeo di contaminanti (ad esempio, *endocrine disrupters*) e patologie specifiche nell'essere umano;
- individuazione delle specie chimiche attive;
- analisi/valutazione dell'impatto ambientale, dell'esposizione umana, e del rischio tossicologico associati alla presenza di PTS/POP; criteri di gestione/riduzione del rischio;
- caratterizzazione chimica e tossicologica delle emissioni autoveicolari e valutazione del loro contributo all'esposizione della popolazione.

Reparto Epidemiologia ambientale

Il Reparto esegue studi mirati a stimare l'associazione fra determinate esposizioni ambientali e l'incidenza di particolari patologie nelle popolazioni in esame, nonché la valutazione sia di tale associazione sul piano del nesso causale, con prioritario interesse per le aree ad elevato rischio di crisi ambientale sia dei siti di interesse nazionale per le bonifiche. Il Reparto collabora inoltre con diversi istituti di ricerca nazionali e internazionali, con i Ministeri della Salute e

dell'Ambiente e svolge attività di consulenza e formazione per i Dipartimenti di prevenzione delle ASL e per le agenzie del sistema APAT-ARPA.

Reparto Epidemiologia molecolare

Il Reparto ha come obiettivo principale lo studio dell'interazione gene-ambiente nell'insorgenza di patologie per una migliore valutazione del rischio e lo sviluppo di misure di prevenzione primaria. In particolare:

- uso di biomarcatori (indicatori di esposizione, marcatori precoci di patogenesi e/o suscettibilità genetica) in studi di popolazione, incluse le implicazioni bioetiche;
- studi di genomica ambientale (identificazione di polimorfismi in geni di suscettibilità ambientale, analisi funzionale dei polimorfismi e sviluppo di tecnologie per analisi di genomica funzionale);
- studi di risposta infiammatoria in cellule trattate con inquinanti ambientali;
- validazione di nuovi biomarcatori e mediatori di infiammazione e ricerca di base per studiarne il ruolo biologico;
- valutazioni e pareri nel campo del rischio tossicologico da agenti ambientali per la popolazione umana.

Reparto Esposizione e rischio da materiali

Il Reparto si interessa dello studio delle interazioni fra materiale e organismo umano ai fini della protezione dell'uomo e del suo *habitat*. L'attività è finalizzata a valutare dal punto di vista quali-quantitativo se l'esposizione ai materiali e/o alle sostanze da essi cedute possa costituire un rischio per l'uomo. I settori coinvolti riguardano i materiali a contatto con gli alimenti, i giocattoli, i materiali e oggetti per l'uso personale, gli articoli per puericultura e i dispositivi medici. L'introduzione continua di materiali e tecnologie innovative rende indispensabile il continuo sviluppo di attività di ricerca, come lo studio del comportamento di nuovi materiali, di materiali tradizionali nei confronti di nuove tecnologie, di materiali di riciclo e di quelli biodegradabili. Il reparto svolge inoltre attività di certificazione CE dei dispositivi medici.

Reparto Igiene dell'aria

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e valutazione di inquinanti dell'aria a maggiore impatto per la salute umana, con particolare attenzione a: materiale particellare, fibre, silice cristallina, metalli pesanti, microinquinanti organici;
- determinazione delle possibili correlazioni tra i diversi inquinanti al fine di stimare l'apporto delle principali sorgenti, quale supporto decisionale per appropriate azioni di prevenzione e mitigazione;
- valutazione dell'esposizione della popolazione umana ad inquinanti atmosferici in aree urbane e industriali ai fini della valutazione e gestione del rischio;
- rilevamento di macroinquinanti e microinquinanti in emissioni industriali, al fine di valutare il carico inquinante di cicli tecnologici e stimare, mediante modelli di ricaduta, le relative aree di impatto;
- valutazione di rischi connessi con il rilascio accidentale di sostanze pericolose da attività industriali e da vettori adibiti alla loro movimentazione;

- messa a punto e validazione di metodi per la determinazione di inquinanti in aria ambiente e in emissioni industriali, in collaborazione con altri enti di ricerca, normatori e unificatori, nazionali e internazionali;
- studio di indicatori di percezione dei rischi ambientali, per la definizione di modelli di comunicazione del rischio finalizzato alla prevenzione e riduzione dell'esposizione.

Reparto Igiene delle acque interne

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio e valutazione dei rischi igienico-sanitari relativi alla qualità microbiologica, chimica e chimico-fisica delle acque da destinare e destinate al consumo umano, delle acque superficiali e profonde, delle acque reflue urbane e industriali anche in relazione al loro riuso, delle acque di impianti a uso ricreativo, dei materiali risultanti da dragaggi e rinascimenti;
- studio della ricrescita microbica e della cessione di microinquinanti nelle acque distribuite mediante reti acquedottistiche;
- elaborazione e valutazione di metodi analitici dei parametri chimici e microbiologici delle acque potabili, con assicurazione e controllo di qualità dei laboratori interessati, ai sensi delle normative vigenti;
- applicazione di biotecnologie e bioinformatica al rischio microbiologico nelle acque;
- tassonomia molecolare di virus e batteri;
- interventi relativi alle emergenze idriche.

Reparto Igiene degli ambienti di vita

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio e valutazione dell'esposizione a inquinanti di evidente impatto sulla salute umana prodotti nell'ambito di attività lavorative, domestiche e di altre attività svolte negli ambienti di vita;
- caratterizzazione delle fonti emissive dovute ai diversi processi di combustione e ai processi evaporativi e loro interazione con la qualità dell'aria indoor;
- studio del ruolo delle caratteristiche microclimatiche indoor in relazione al benessere e all'esposizione della popolazione ad agenti inquinanti;
- definizione e controllo delle sorgenti di rischio chimico;
- studio e valutazione dell'esposizione a microinquinanti chimici di alcune categorie di lavoratori in ambito urbano;
- interventi per la valutazione dell'esposizione chimica del personale ISS nell'ambito dell'attività lavorativa e professionale;
- collaborazione con altri enti per l'applicazione di normative per il miglioramento della qualità dell'aria indoor;
- messa a punto di metodologie di campionamento e di tecniche di indagine analitica per la caratterizzazione di inquinanti anche in traccia;
- studio e messa a punto di metodi matematici e statistici di tipo previsionale.

Reparto Meccanismi di tossicità

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e valutazione degli aspetti bio-tossicologici associati alla esposizione a sostanze chimiche naturali e di sintesi, attraverso l'individuazione dei loro effetti avversi a breve e lungo termine e del loro meccanismo di azione;
- studio dei processi di assorbimento, biotrasformazione e tossicocinetica;
- individuazione di biomarcatori di esposizione, effetto e suscettibilità;
- studio degli effetti combinati e delle interazioni tra sostanze chimiche e con agenti fisici in esposizioni multiple;
- sviluppo di metodologie in vitro applicabili come metodi alternativi a studi meccanicistici e loro introduzione in ambito regolatorio;
- identificazione di gruppi di popolazione a rischio per patologie ad eziologia ambientale per caratteristiche genetiche e/o acquisite, utilizzando modelli sperimentali avanzati e tecniche analitiche e di biologia molecolare ad alta specificità e sensibilità;
- valutazioni e pareri nel settore del rischio tossicologico.

Reparto Qualità ambientale ed ittiocoltura

Il Reparto cura le seguenti attività:

- studio della correlazione tra la qualità igienico sanitaria dell'ittiofauna in allevamento e il suo impatto con l'ambiente mediante indagini chimiche, chimico-fisiche, batteriologiche, virologiche, algali e tossicologiche;
- identificazione dei fattori di rischio ambientale e umano legati alle attività e alle terapie utilizzate negli impianti di piscicoltura;
- localizzazione degli impianti sul territorio mediante tecnologie GPS e trasposizione degli stessi su mappe georeferenziate;
- valutazione della qualità delle acque con metodi cartografici (GIS);
- controllo della qualità delle acque afferenti agli impianti di piscicoltura;
- controllo dell'impatto ambientale e delle variazioni apportate alla fauna bentonica, anche destinata ad uso alimentare, dall'azione di tossine algali, e dai farmaci utilizzati negli impianti;
- monitoraggio delle ittiopatologie e studio di nuove metodologie per la produzione di vaccini che garantiscano una lunga protezione anticorpale.

Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione

Il Reparto cura gli interventi legati alle seguenti attività e studi:

- sorveglianza, prevenzione e previsione del rischio associato alla balneazione;
- destino nell'ambiente acquatico e significato sanitario di pesticidi e metaboliti, composti ad attività endocrina e farmaci;
- indagini di ecotossicologia: studio degli effetti di contaminanti singoli o in miscela; messa a punto, applicazione e validazione di test. Definizione di standard di qualità ambientali: acque superficiali, biota, sedimenti;
- studio delle implicazioni sanitarie associate ai fenomeni eutrofici e a carenze idriche;
- uso sostenibile delle risorse: salute degli ecosistemi, bacini idrografici, indici e indicatori di qualità ecologica.

Reparto Sostanze e preparati pericolosi

Il Reparto svolge le seguenti attività:
- valutazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente di sostanze e preparati pericolosi;
- gestione dell'inventario nazionale delle sostanze chimiche;
- funzioni in qualità di unità di notifica per le nuove sostanze chimiche;
- valutazione del rischio di sostanze chimiche ad alto volume di produzione;
- classificazione di pericolo di sostanze e preparati;
- esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche;
- gestione dell'archivio dei preparati pericolosi;
- gestione e controllo delle attività dei centri antiveleni nazionali;
- individuazione dei presidi medico chirurgici disinfestanti e classificazione dei presidi disinfettanti;
- studio degli aspetti tecnici relativi all'applicazione della normativa sui biocidi.

Reparto Suolo e rifiuti

Il Reparto svolge le seguanti attività:
- individuazione dei fattori di rischio e della potenziale esposizione della popolazione connessi alla gestione dei suoli contaminati e dei rifiuti;
- elaborazione di criteri con cui effettuare la valutazione del rischio-specifica;
- individuazione dei meccanismi di diffusione della contaminazione;
- confronto e messa a punto di metodiche analitiche per la ricerca di inquinanti dei suoli e di sostanze pericolose nei rifiuti;
- individuazione di contaminanti e relativa definizione di concentrazione limite;
- individuazione del rischio connesso a rilasci di sostanze pericolose dai rifiuti;
- individuazione e valutazione dei rischi igienico-sanitari per la popolazione in ogni fase di gestione dei rifiuti (raccolta, trasporto, stoccaggio, recupero, smaltimento);
- gestione dei rifiuti generati all'interno dell'ISS (pericolosi e non; radioattivi, assimilabili ai rifiuti urbani, ecc.) a seguito delle attività di ricerca e controllo.

Reparto Tossicologia genetica

Il Reparto cura le seguenti attività:
- valutazione dell'attività mutagena e genotossica di agenti chimici ambientali in sistemi sperimentali in vitro e in vivo;
- studio dei meccanismi di mutagenesi;
- valutazione degli effetti tossici e genotossici di sostanze chimiche ambientali sulla linea germinale;
- analisi di biomarcatori di esposizione, suscettibilità ed effetto in popolazioni umane esposte ad agenti genotossici ambientali;
- attività consultiva ai fini della identificazione e caratterizzazione del rischio di effetti genotossici e di danni trasmissibili.

DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE E NEUROSCIENZE

Il Dipartimento si occupa dello studio delle malattie genetiche, endocrino-metaboliche, neurologiche (con particolare riguardo alle malattie rare) e delle immunoterapie

L'attività di ricerca, intervento e formazione del Dipartimento è dedicata a patologie e nuovi mezzi terapeutici, individuati come prioritari dal Piano Sanitario Nazionale (PSN), quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, le malattie genetiche rare, l'immunoterapia dei tumori. L'attività di ricerca del Dipartimento svolge una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione di fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante il coordinamento di specifici Registri Nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di numerose patologie. I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali sono oltre 70. Tra questi vi sono numerosi studi tra i quali: lo studio dei processi patogenetici e riparativi della malattia di Alzheimer; lo studio della vulnerabilità psico-fisica allo *stress*; gli studi sulla BSE (*Bovine Spongiform Encephalopathy*) e sulle malattie umane ad essa correlate; lo studio della fisiopatologia dello *stress* ossidativo nelle malattie degenerative e quello dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori. Il Dipartimento ha il compito di valutare la qualità dei prodotti per terapia genica e terapia cellulare. Al Dipartimento fa capo la rete europea sulle malattie rare.

Resoconto attività 2005

La missione del Dipartimento consiste nello studio delle malattie genetiche, endocrino-metaboliche e neurologiche, con particolare riguardo alle malattie rare, e delle immunoterapie.

L'attività di ricerca, intervento e formazione del Dipartimento è dedicata a patologie, quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, le malattie rare, allo sviluppo di nuovi mezzi terapeutici e all'immunoterapia dei tumori.

Tale attività di ricerca svolge una funzione di supporto per la sorveglianza degli eventi patologici sul territorio e l'individuazione dei fattori di rischio familiari e/o ambientali anche mediante la gestione di appositi registri nazionali per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento di alcune patologie (Registro Nazionale della malattia di Creutzfeld-Jakob e sindromi correlate: Registro Nazionale dell'ipotiroidismo congenito; Registro Nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita; Registro Nazionale delle malattie rare; Registri Nazionali dei farmaci orfani Salagen, Somavert, Zavesca, Aldurazyme, Carbaglu, Ventatis, Busilvex, Lysodren, Wilzin, Glivec, Trisenox e Fabrazyme).

Particolarmente significativi nell'ambito della direzione del progetto di ricerca finalizzata "Sviluppo di nuove strategie di immunoterapia e terapie combinate conto i tumori", è stato lo studio clinico di fase I-II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia. Lo studio, eseguito presso l'IFO "Regina Elena" e il Policlinico di Tor Vergata, ha già concluso l'arruolamento della maggior parte dei pazienti e completato l'analisi di una parte dei parametri ematochimici e immunologici previsti. È stato, altresì, completato nello "Studio clinico di fase I/II per la valutazione dell'effetto adiuvante di Interferone-alfa nella vaccinazione di pazienti affetti da melanoma stadio IV" il monitoraggio

necessario presso l'Istituto Nazionale per lo studio e la Cura dei Tumori di Milano e l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata di Roma.

I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali, sono oltre 70. Tra questi vi sono: lo studio dei processi patogenetici della malattia di Alzheimer; lo studio della vulnerabilità psicofisica allo *stress*; allo studio di disordini e patologie dello sviluppo neurocomportamentale umano in età evolutiva; gli studi sulla malattia di Creutzfeld-Jakob e sindromi correlate; lo studio della fisiopatologia dello *stress* ossidativo nelle malattie degenerative; lo studio dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori mediante tecniche di *imaging* e spettroscopia a risonanza magnetico nucleare, i cui risultati hanno consentito il varo di un progetto di interesse nazionale "Valutazione comparativa multicentrica di tecniche di mammografia a risonanza magnetica e di *imaging* convenzionale nella diagnosi precoce di tumori mammari in soggetti a rischio genetico"

Descrizione dei reparti

Reparto Biochimica

Meccanismi patogenetici delle immunodeficienze primitive

Le patologie oggetto di studio sono state l'Immunodeficienza Comune Variabile (ICV) e la Sindrome Linfoproliferativa Autoimmune (ALPS). In particolare, sono stati condotti studi riguardanti:

- L'omeostasi T cellulare in pazienti affetti da ICV, malattia che comprende un gruppo eterogeneo di sindromi, ancora non ben differenziabili tra loro, ad eziologia sconosciuta, in cui può essere presente un difetto combinato del comparto B e T cellulare. I dati da noi ottenuti suggeriscono un ruolo chiave svolto dal compartimento T cellulare nella patogenesi di questa immunodeficienza primitiva e la necessità di considerare questo aspetto per una classificazione della malattia in gruppi più omogenei di pazienti.
- L' apoptosi T linfocitaria in pazienti affetti da ALPS, immunodeficienza caratterizzata da un difetto dell'apoptosi Fas-indotta. Nell'ambito di questo progetto è stato inoltre condotto uno studio *in vitro* sulla suscettibilità dei linfociti umani all'apoptosi indotta da un anti-folato, la pirimetamina (pyr), e sui meccanismi molecolari responsabili dell'effetto proapoptotico di questo farmaco. I risultati ottenuti suggeriscono che: i) il trattamento di pazienti affetti da ALPS con pyr induce un aumento dell'apoptosi Fas-indotta associato a un miglioramento del quadro clinico e dei parametri ematologici in assenza di significativi effetti collaterali; 2) la pyr è in grado di indurre apoptosi dei linfociti attivati attraverso una cascata enzimatica che almeno in parte è comune a quella attivata dalla stimolazione di Fas (es. caspasi 8 e caspasi 10) ma senza coinvolgere il recettore di per sé. Sulla base di questi risultati stiamo effettuando studi *in vitro* per valutare l'effetto proapoptotico della pyr in malattie autoimmuni caratterizzate da una aumentata e cronica proliferazione linfocitaria (i.e. sindrome di Sjogren) e più in generale l'attività antitumorale del farmaco su linee non linfocitarie. A riguardo, risultati preliminari ottenuti in vitro in linee cellulari umane di melanoma, sia primitive che metastatiche indicano che la pyr sia in grado di indurre livelli significativi di apoptosi e un arresto della fase S del ciclo cellulare con conseguente inibizione della crescita cellulare, suggerendo un potenziale ruolo terapeutico della pyr nel trattamento del melanoma.

A latere di questa linea di ricerca principale sono stati condotti studi *in vitro* sulla modulazione dell'apoptosi da parte degli inibitori delle proteasi (IP) e sui meccanismi responsabili dell'effetto proapoptotico di questa classe di farmaci.

Approcci di proteomica e biologia computazionale

Precedentemente è stato sviluppato un *software* applicativo, denominato PROFALIGN, in grado di allineare due sequenze proteiche in base al loro contenuto idrofobico. Poiché le somiglianze sono definibili in termini quantitativi è possibile stabilire una graduatoria di somiglianza tra le diverse zone individuate da PROFALIGN. L'idea è che se due proteine non hanno omologia di sequenza ma hanno una stessa struttura 3D il contenuto di idrofobicità tra le due proteine deve essere conservato almeno nei punti importanti per il *folding*. Si è scelto di verificare questa ipotesi sul dominio SH3 sul quale i dati sperimentali sono numerosi ed esaustivi. Dei nove residui idrofobici importanti nel *folding* proteico PROFALIGN è stato capace d'individuarne cinque, dimostrando che l'ipotesi iniziale ha una qualche validità.

Caratterizzazione strutturale e funzionale di immunomarcatori proteici correlati con il carcinoma del colon-retto. Il marcatore in oggetto di studio è stato l'antigene COA-1 che precedentemente è stato prodotto e purificato per produrre anticorpi. Gli anticorpi sono stati utilizzati per visualizzare la sintesi e il *processing* dell'antigene sia in cellule normali che in linee derivate del carcinoma del colon retto.

Ruolo del colesterolo nel processo di fusione del virus Sendai

In uno studio precedente era emerso che l'attività fusogena del virus Sendai era compatibile fino a un'estrazione del 96% del colesterolo mentre un'abolizione progressiva dell'attività fusogena risultava quando si tentava di estrarre il colesterolo residuo. È attualmente in corso uno studio volto a definire il ruolo di questo *pool* di colesterolo. Particolarmente importante sarà definire se esista un legame diretto ai domini di transmembrana delle glicoproteine del virus Sendai.

Reparto Fisiopatologia dei radicali

In questi ultimi 10-15 anni i radicali liberi hanno conquistato un posto di grande rilevanza in medicina. Questo interesse è legato ad alcune scoperte fondamentali, avvenute nella seconda metà del '900. Molti studi hanno dimostrato che i radicali sono prodotti negli esseri viventi non solo per "errore" o come sostanze "indesiderate" ma svolgono funzioni essenziali di messaggero con reazioni di tipo *redox*. Questa doppia anima – modulatori dei segnali cellulari/agenti citotossici – è oggi considerata una costante dell'attività biologica dei radicali. Gli studi effettuati nel 2005 sulla fisiopatologia dei radicali e dello *stress* ossidativo sono stati:

- Meccanismi biochimici e di *signaling* del perossinitrito (ONOO-), un ossidante fisiologico derivato dalla reazione tra i radicali ossido nitrico (NO) e superossido (O_2-). In questo anno abbiamo dimostrato che il trattamento con perossinitrito di eritrociti umani induce la formazione di marcatori cellulari caratteristici della senescenza e dell'apoptosi.
- Effetti dell'inserzione di acidi polinsaturi nelle membrane cellulari, caratteristica di alcune patologie neurodegenerative a carattere demielinizzante del sistema nervoso centrale (i.e., l'adrenoleucodistrofia). Abbiamo osservato che questi acidi grassi sono in grado di promuovere la produzione di NO e O_2-, di ridurre i livelli di glutatione e di indurre l'attivazione di chinasi correlate con il *signaling* cellulare; questi effetti possono essere inibiti in presenza di antiossidanti.
- Produzione di specie reattive dell'azoto con attività nitrosante/nitrante a livello gastrico quando i nitriti della saliva incontrano il pH acido dello stomaco. I nitriti della saliva producono a pH acido ossidi di azoto potenzialmente tossici insieme all'NO che, a livello

gastrico, svolge importanti attività fisiologiche (vasodilatazione, attività antimicrobica, produzione del muco, motilità gastrica). Abbiamo evidenze che alcuni antiossidanti presenti in alimenti ricchi in polifenoli riducono la produzione di specie potenzialmente tossiche e possono favorire le attività fisiologiche dall'NO sopra riportate.

- Ad oggi sono stati poco studiati i meccanismi che regolano l'attività delle varie forme del cotrasportatore K/Cl, ma numerosi lavori evidenziano che l'attività di questi canali è dipendente sia dalla fosforilazione in serina/treonina e/o in tirosina sia dallo stato *redox*. Negli eritrociti, dove è espressa una isoforma del cotrasportatore (*volume-sensitive* KCC1), abbiamo dimostrato che la sua attività è elevata in seguito a trattamento con agenti ossidanti quali il perossido di idrogeno, l'etilmaleimide o il perossinitrito. Abbiamo inoltre dimostrato che la stimolazione indotta dal perossinitrito è SH-dipendente e fosfatasi-indipendente.

Reparto *Imaging* molecolare e cellulare

Nell'ambito degli obiettivi istituzionali del Reparto, nel 2005 sono stati condotti studi sperimentali nelle seguenti aree di ricerca:

Identificazione di segnali di Risonanza Magnetica (MR) come biomarcatori di progressione tumorale, a fini di diagnosi, prognosi e monitoraggio terapeutico.

Nell'era della post-genomica è ormai evidente che, oltre all'analisi di espressione genica e allo studio dell'attività proteica, è necessario caratterizzare le alterazioni metaboliche proprie della cellula tumorale, come possibili marcatori di progressione neoplastica ed *endpoint* di risposta a terapie mirate.

Il carcinoma ovarico è una patologia a bassa incidenza la cui curabilità è ancora limitata a causa della difficoltà di diagnosi in fase precoce e dell'insorgenza di meccanismi di farmaco-resistenza. È quindi necessario sviluppare metodi di *imaging* non invasivo per una diagnosi più tempestiva, per il monitoraggio della risposta al trattamento e per l'identificazione precoce di possibili ricadute. La spettroscopia a risonanza magnetica (MRS) in alta risoluzione consente la valutazione di profili metabolici cellulari con possibilità di distinguere tessuti tumorali da tessuti sani e ha quindi una elevata potenzialità diagnostica non invasiva. Presso il Reparto sono state per la prima volta identificate, tramite MRS, importanti alterazioni metaboliche a carico del ciclo della fosfatidilcolina (PC), durante la progressione del carcinoma ovarico umano, da cellule epiteliali della superficie dell'ovaio sano a varianti cellulari immortalizzate, a linee di carcinoma di tipo sieroso, isolate e stabilizzate da tumori solidi o ascitici.

I risultati ottenuti sul significato di segnali MRS di metaboliti della PC come nuovi marcatori di progressione tumorale, hanno stimolato nuove ricerche di biologia cellulare volte a 1) stabilire le relazioni tra alterazioni spettrali e attività enzimatiche nelle vie di biosintesi *de novo* e catabolismo della PC, in relazione all'attivazione di *pathway* di trasduzione del segnale, in carcinomi di origine epiteliale (ovaio, mammella, colon-retto); 2) approfondire il ruolo della fosfolipasi PC-specifica (PC-PLC) in questi tumori e in popolazioni linfocitarie responsabili della risposta immunitaria. In tale contesto, utilizzando metodi di microscopia a scansione laser, sono stati condotti studi su espressione, localizzazione sub-cellulare, *trafficking* e attività enzimatica della PC-PLC in cellule ovariche normali, immortalizzate e tumorali e in cellule di carcinoma mammario. È stato inoltre dimostrato il ruolo regolatorio della PC PLC nell'espressione di recettori specifici che mediano il macchinario citolitico e nei processi litici mediati da sottopopolazioni linfocitarie ad attività citotossica. È stato inoltre dimostrato che la PC-PLC regola l'espressione e quindi la funzione del recettore CD16 responsabile della citotossicità mediata da anticorpi.

A livello preclinico, sono stati sviluppati modelli sperimentali di carcinoma ovarico (sc e ip) nel topo SCID, per il monitoraggio non invasivo mediante MR dell'evoluzione della patologia *in vivo*.

Utilizzando opportuni modelli cellulari e animali abbiamo avviato uno studio per valutare il significato di parametri MR in relazione alla crescita di tumori sperimentali e alla risposta al trattamento con un farmaco innovativo, ST-DS2323, in corso di sperimentazione. ST-DS2323 rappresenta il capostipite di una serie di composti che mostrano un'attività di inibizione della ß ossidazione mitocondriale attraverso l'azione di blocco di un enzima specifico. Studi preliminari, hanno evidenziato un'azione di questo farmaco sul blocco della crescita tumorale: a) *in vitro* su cellule di *Lewis lung* carcinoma e b) nel modello murino *in vivo* ottenuto dall'inoculo delle stesse cellule in topi C57Bl/6J.

Sono stati, inoltre, effettuati studi sull'attività dell'antagonista (LY341495) dei recettori mGlu2/3 in un modello di glioma ottenuto dall'inoculo di cellule U87MG in topi nudi. I dati hanno suggerito la potenzialità dell'uso dell'antagonista LY341495 nel trattamento dei gliomi sperimentali.

Sono state infine messe a punto tecniche di 31P MRS localizzata per il monitoraggio non invasivo del pH extracellulare in *xenograft* di melanomi umani in topi SCID, in relazione alla risposta terapeutica di omeprazolo, inibitore delle pompe protoniche

A livello clinico, è proseguito il *trial* multicentrico italiano (1998-2007) coordinato dall'ISS per la valutazione comparativa di metodi MRI a contrasto dinamico e *imaging* convenzionale nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico. L'arruolamento (oltre 450 unità) e le attività diagnostiche sono in corso presso venti Centri italiani, secondo criteri e protocolli concordati, confrontabili con quelli adottati in altri paesi in Europa e nel Nord America.

Inoltre, sulla base delle esperienze acquisite su cellule di tumori di origine epiteliale, è stato attivato uno studio combinato di analisi spettrali 1H MRS *in vivo* su pazienti affette da carcinoma mammario e analisi *ex vivo* basate sulla tecnica dell'angolo magico (1H MAS-MRS) su campioni bioptici delle stesse lesioni, in relazione alla caratterizzazione di parametri istopatologici e morfologici di tali reperti (coll. con il Policlinico San Donato, MI).

Sviluppo e valutazione di metodi e protocolli basati sull'uso di bioprobe, agenti di contrasto e segnali RM nel monitoraggio non invasivo dell'evoluzione e della risposta a terapie di patologie neurodegenerative.

Le odierne tecniche MR ad alto campo oggi rappresentano potenti strumenti di diagnosi e monitoraggio non-invasivo della evoluzione di patologie del SNC.

Nell'ambito del Progetto di ricerca "*EU Prion MR Diagnostics*", coordinato dal Prof. B. Barbiroli Univ. Bologna, sono proseguiti studi di valutazione sulle potenzialità della MRI nel monitorare *in vivo* processi patogenetici associati a encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) in roditori. È stata inoltre avviata la progettazione di nuovi biomarcatori fluorurati e di agenti di contrasto coniugati con gadolinio per la possibile rivelazione selettiva di depositi di prione patologico in modelli animali di TSE.

È stato condotto uno studio sugli effetti metabolici rivelati mediante 1H MRS *in vivo* in diverse aree cerebrali (corteccia prefrontale, striato e nucleo *accumbens*) in ratti adulti esposti a metilfenidato durante l'adolescenza. Alterazioni persistenti nei livelli di alcuni metaboliti rilevanti ai fini del controllo dello stato bioenergetico e dell'attività sinaptica sono state messe in relazione a modifiche comportamentali.

Aspetti di sicurezza nell'uso di apparecchiature RM ad uso clinico.

È stato messo a punto un nuovo metodo per la misura dell'interazione del campo magnetico con dispositivi cardiovascolari (valvole cardiache e *stent*). Con il suddetto metodo sono state

analizzate le interazione di un campo magnetico a 4.7 T con le valvole cardiache più frequentemente usate nella clinica.

Caratterizzazione strutturale di polisaccaridi isolati dal patogeno fungino *Candida albicans*.

Sono stati effettuati studi NMR ad alto e altissimo campo (9.4 e 16.4 T) per la caratterizzazione strutturale di frazioni ottenute da digestione enzimatica (beta-glucanasi) di glucani isolati dalla parete cellulare di *C. albicans*, in relazione alle proprietà immunomodulatorie e antigeniche di tali preparati, per il possibile sviluppo di vaccini ad uso umano.

Reparto Immunoregolazione

Il Reparto di Immunoregolazione svolge attività di ricerca e di consulenza. La ricerca prevede lo svolgimento di progetti di studio, svolti principalmente in modelli animali, sui meccanismi della risposta immune ad agenti infettivi, sui meccanismi della risposta immune ai tumori, per la definizione di nuove strategie terapeutiche contro infezioni virali e tumori con particolare riferimento ai vaccini e ai meccanismi di potenziamento della loro efficacia. L'attività di consulenza viene svolta nell'ambito della valutazione di nuovi protocolli terapeutici basati su terapia genica e terapia cellulare.

Nel corso del 2005 sono stati portati avanti i seguenti progetti:

- *Studi sulla regolazione dell'espressione di IFN-g in macrofagi murini*
  Gli studi svolti utilizzando un modello di macrofagi peritoneali murini in condizioni "*resting*" hanno permesso di caratterizzare l'IL-2 come un nuovo fattore in grado di regolare positivamente la produzione di IFN-g in queste cellule.
- *Studi sugli effetti immunomodulatori della gp120 di HIV-1 in sottopopolazioni di cellule dendritiche*
  Lo studio comparativo svolto in un modello di cellule dendritiche generate da monociti (MDDC) in presenza di GM-CSF e IL-4 così come di cellule dendritiche mieloidi MDC) e plasmacitoidi (PDC) isolate dal sangue di donatori sani ha evidenziato una diversa risposta (misurata come produzione di IFN-a e CC-chemochine) a componenti di superficie di HIV-1 nelle diverse popolazioni cellulari suggerendone pertanto un ruolo diverso nella risposta all'infezione da HIV-1
- *Studi sugli effetti immunomodulatori della Vitamina D3 in sottopopolazioni di cellule dendritiche*
  In un modello di cellule dendritiche generate da monociti in presenza di GM-CSF e IFN-b ed esposte alla vitamina D3 all'inizio della coltura (monociti) o al momento dell'induzione della maturazione con LPS (dendritiche mature), gli studi condotti hanno dimostrato che questo ormone riduce significativamente la capacità migratoria e immunostimolatoria delle MDDC. È stato dimostrato, inoltre, che il differenziamento di monociti a cellule dendritiche, stimolato da diversi cocktail di citochine, correla con un'aumentata espressione del fattore di trascrizione IRF-4 e che in presenza di Vitamina D3 l'espressione di questo fattore è soppressa.
- *Studi sulle interazioni cellule dendritiche e linfociti T g/d*
  È stata dimostrata l'esistenza di un circuito attivatorio bi-direzionale tra cellule dendritiche generate da monociti e cellule T gd attivate con fosfo-antigeni, mediato da fattori solubili e molecole co-stimolatorie.

- *Studi sul ruolo del fattore di trascrizione ICSBP nel differenziamento e nell'attività funzionale di sottopopolazioni di cellule dendritiche*
  È stato analizzato il ruolo di ICSBP nel controllo dell'*uptake* di antigeni in cellule dendritiche e loro presentazione a linfociti CD4+, e le proprietà tollerogeniche di cellule dendritiche da topi ICSBP *knockout.*
- *Identificazione di epitopi immunogenici dell'antigene tumorale BORIS*
  Esperimenti condotti parallelamente nel modello murino dei topi transgenici per HLA-A2 umano e in PBMC da donatori sani HLA-A2+ hanno permesso di identificare un peptide della proteina BORIS capace di indurre una risposta CD8+ specifica rilevata con saggi ELISPOT e di citotossicità.
- *Sviluppo di una piattaforma per lo studio della genomica mediante* microarray
  In questo ambito, l'impegno a stato finalizzato prevalentemente per il raggiungimento di due obiettivi prioritari: i) Completare l'allestimento del Centro di Ricerca Interdipartimentale dei *Microarrays* (CRIM). ii) Utilizzare questa metodologia nella diagnosi, prognosi e risposta a trattamenti terapeutici in pazienti con malattia oncologica o virale. A questo scopo sono state avviate una serie di collaborazioni internazionali con centri clinici e di ricerca di punta in questo campo a livello europeo e internazionale.
- *Immunoterapia dell'infezione da HIV-1 basata sull'uso di cellule dendritiche autologhe generate da monociti coltivati in presenza di IFN-a*
  Studi condotti *in vitro* e nel modello "hu-PBL-SCID *mouse*", hanno dimostrato che le IFN-DC sono superiori alle DC generate in presenza di IL-4 e GM-CSF nell'indurre *cross-priming* di linfociti CD8+ contro antigeni esogeni di HIV-1.
- *Studi di patogenesi su cellule dendritiche e infezione da HIV.*
  DC ottenute da monociti CD14+ trattati con GM-CSF/IFN-a e GM-CSF/IL-4 sono state caratterizzate per l'espressione di marcatori cruciali per l'interazione on HIV.
  Topi hu-PBL-SCID inoculati i.p. con DC autologhe infettate *in vitro* con HIV-1 hanno mostrato che le IFN-DC producevano meno virus libero e mostravano scarsa capacità di trasmettere l'infezione a PBMC attivati.
- *Studio degli effetti sinergici antitumorali della combinazione di chemio e immunoterapia*
  Nel corso del 2005 sono stati chiariti alcuni dei meccanismi coinvolti. È stato dimostrato che la somministrazione *in vivo* di ciclofosfamide in topi portatori di tumore determina un *homing* selettivo di linfociti T e B immuni nel tessuto tumorale e che questo fenomeno è legato alla induzione, da parte del chemioterapico, di citochine omeostatiche.
- *Studio dell'effetto adiuvante di IFN alfa/beta in un modello murino di vaccinazione influenzale*
  Osservazioni condotte nel corso di questo anno hanno mostrato che l'effetto adiuvante dell'interferon alfa/beta nella vaccinazione influenzale nel topo si manifesta anche quando il vaccino è somministrato per via intranasale. Inoltre, somministrato i.m., l'IFN alfa ricombinante risulta molto più efficace del naturale ed è in grado di incrementare le risposte anticorpali anche in topi vecchi e immunodepressi.

Reparto Immunoterapia sperimentale

L'attività del Reparto è finalizzata all'attivazione di sperimentazioni cliniche innovative nel settore nell'immunoterapia, intervenendo in diverse fasi cruciali, quali:

- la preparazione di protocolli clinici basati su ricerche sviluppate in ISS;

- il coordinamento di studi multicentrici;
- la preparazione di reagenti speciali per uso clinico;
- lo sviluppo e l'implementazione di metodiche di monitoraggio immunologico nel contesto di *trial* clinici nel settore dell'immunoterapia.

Le attività svolte nel 2005, possono essere così sintetizzate.

- *Attività di coordinamento di progetti e di organizzazione, gestione e monitoraggio di studi clinici*
  - Progetto "*Evaluation of the adjuvant activity of IFN-alfa in vaccination strategies against HBV*" (*IFN-alfa and HBV vaccine*) (V Programma Quadro CE) per la valutazione in due studi clinici dell'attività adiuvante di IFN-alfa nella vaccinazione contro HBV in soggetti sani e in pazienti emodializzati. Nell'ambito della sperimentazione in soggetti sani, sono stati condotti studi sulle risposte umorali e cellulari alla vaccinazione, e sono stati analizzati i profili di espressione genica nelle cellule del sangue periferico. I risultati definitivi di entrambi gli studi saranno disponibili entro la fine del 2006.
  - Coordinamento delle attività dell'ISS nell'ambito del progetto "EUROCAN + PLUS" – promosso dallo IARC e finanziato dalla CE – finalizzato all'implementazione del coordinamento della ricerca europea sul cancro, con particolare riferimento all'immunoterapia e ai vaccini antitumorali.
  - Completamento delle attività di monitoraggio dello "Studio clinico di fase I/II per la valutazione dell'effetto adiuvante di Interferone-alfa nella vaccinazione di pazienti affetti da melanoma stadio IV con i peptidi MART-1:26-35(27L) e gp100:209-217(210M)", coordinato da questo Reparto ed effettuato presso l'Istituto Nazionale per lo studio e la Cura dei Tumori di Milano e l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata di Roma (manoscritto inviato per la pubblicazione e altro manoscritto, riguardante i risultati sui profili di espressione genica mediante tecnologie *microarrays* su PBMC da pazienti vaccinati, in fase di preparazione.
- *Organizzazione di convegni.*
  - Workshop "Microarray technologies in clinical oncology: potential and perspectives", ISS, 30 giugno 2005.
- *Attività scientifica*
  - Studi preclinici per la valutazione dell'efficienza di cellule dendritiche generate in presenza di IFN-alfa (IFN-DC) (secondo il metodo oggetto del brevetto US 09/845042-WO 02/088328) come adiuvanti cellulari di vaccini terapeutici contro il cancro o infezioni croniche gravi (N. 2 manoscritti inviati).
  - Completamento degli studi di sviluppo e validazione di procedure GMP per la preparazione di IFN-DC per uso clinico, a seguito del trasferimento presso il reparto di una metodologia sviluppata dall'industria IDM (licenziataria del brevetto) e utilizzata in studi clinici. Tale attività e la parallela valutazione comparativa delle proprietà delle IFN-DC con DC di riferimento, sono finanziate nell'ambito del progetto "*Therapeutic Cancer Vaccines*" (2004-2007), coordinato da IDM e finanziato dalla UE (VI Programma Quadro), che ha l'obiettivo di ottimizzare i protocolli e standardizzare le condizioni per la preparazione di vaccini antitumorali basati su DC e di avviare uno studio comparativo di vaccinazione di pazienti con carcinoma della prostata con l'antigene EpCAM caricato su DC o formulato in liposomi.
  - Studi di caratterizzazione e valutazione del ruolo immunologico e/o diagnostico del nuovo antigene COA-1 associato al carcinoma del colon retto (CRC). I risultati

ottenuti hanno l'immunogenicità dell'antigene COA-1 su cellule di pazienti a vario stadio di malattia e hanno evidenziato la localizzazione cellulare e il processamento dell'antigene stesso in cellule tumorali o normali (n. 2 manoscritti in preparazione).

– *Attività relative all'attivazione del Centro di Immunoterapia Clinica Sperimentale (CICS)*
  - Sono stati finalizzati i lavori per l'imminente apertura del centro per la preparazione di cellule umane per studi clinici sperimentali di immunoterapia. Al contempo è iniziata la definizione di un sistema di Assicurazione di Qualità che garantisca, in ottemperanza alle richieste delle autorità regolatorie quali il Ministero della Salute ed EMEA, la realizzazione di prodotti cellulari conformi alle specifiche stabilite in base alla Norme di Buona Fabbricazione (GMP), mediante la definizione di procedure operative standard (SOP), metodi di fabbricazione (*batch record*), metodi analitici e, in generale, di tutto il sistema di garanzia necessario all'ottenimento di prodotti.

Reparto Malattie rare

Il Reparto svolge attività di ricerca indirizzata alle malattie rare, dalla prevenzione alla sorveglianza, alla diagnosi e al trattamento.

In particolare, vengono effettuati studi finalizzati alla comprensione dei meccanismi patogenetici, con l'individuazione di nuovi *marker* diagnostici e la verifica dell'appropriatezza diagnostica nei seguenti casi:

– analisi molecolare di tumori rari con l'obiettivo di identificare le alterazioni cromosomiche e i *marker* coinvolti nello sviluppo e la progressione dei tumori;
– nell'ambito Progetto europeo "*Reprotect*" è stato identificato un set preliminare di 244 geni coinvolti nell'espressione/regolazione dell'*Androgen Receptor*, inclusi i geni coinvolti nello sviluppo/progressione dei tumori androgeno-dipendenti, come il tumore della prostata;
– "*screening*" di mutazioni per geni coinvolti nel mantenimento della stabilità del genoma e nella riparazione dei danni radio-indotti in pazienti diagnosticati come Nijmegen-*like*; abbiamo individuato due nuovi casi riferibili a un quadro clinico NBS-*like* con sensibilità alle radiazioni ionizzanti, non riconducibili ad alterazioni in geni/proteine coinvolti nel mantenimento della stabilità del genoma;
– per il controllo esterno di qualità nei test genetici è stato effettuato il IV *trial* nazionale con 89 laboratori pubblici; sono stati effettuati controlli per: citogenetica prenatale e postnatale (compresa l'oncologica); fibrosi cistica, beta-talassemia, sindrome dell'X-fragile la poliposi adenomatosa del colon (gene APC);
– controllo esterno di qualità in genetica molecolare a livello europeo mediante la partecipazione al progetto EQUAL: oltre alle attività pratico-scientifiche previste dal progetto, è stato organizzato un corso europeo teorico pratico.

Le attività del Registro Nazionale Malattie Rare (DM 279/2001, GU del 12 luglio 2001, n. 160 – Serie Generale), sono state:

– ricezione, archiviazione e elaborazione di dati della rete nazionale malattie rare;
– prevenzione primaria: coordinamento del *Network* Italiano Acido Folico che ha realizzato e diffuso a livello Nazionale la "Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti";
– elaborazione delle "Linee guida multidisciplinari per l'assistenza integrata alle persone con sindrome di Down e alle loro famiglie";

- studi *ad hoc* "Indagini sull'accessibilità e qualità dell'assistenza socio-sanitaria alle persone con malattia rara";
- aggiornamento dell'allegato 1 del DM 279/2001 presso il Tavolo Interregionale per il coordinamento e il monitoraggio delle attività assistenziali per le malattie rare, presso la Conferenza Permanente Stato Regioni.

Nell'ambito del progetto europeo "*Network of Public Health Institutions on Rare Diseases*" (NEPHIRD) sono state effettuate le seguenti attività:

- revisione sistematica degli studi epidemiologici effettuati a livello europeo sulla *miastenia gravis* e la sindrome Cornelia de Lange, per confrontare le stime di incidenza e/o prevalenza e conoscere meglio la storia naturale della malattia;
- indagine sulla qualità e accessibilità dei servizi socio-sanitari nelle persone con *miastenia gravis*, neurofibromatosi, sindrome di Rett e sindrome di Prader Willi, in Italia, Francia, Spagna, Romania e Inghilterra;
- studio per la valutazione della Qualità della Vita nei pazienti con neurofibromatosi e *miastenia gravis* in Italia e Svezia e correlazione con le misure cliniche.

Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare

L'attività di ricerca del Reparto è stata diretta allo studio dei meccanismi biochimici, molecolari e cellulari coinvolti nell'eziopatogenesi di alcune malattie dello sviluppo e di patologie endocrino-metaboliche di particolare rilievo socio-sanitario. In particolare sono state sviluppate le seguenti tematiche:

- Basi molecolari della sindrome di Noonan e di alcune malattie dello sviluppo ad essa correlate. Gli studi hanno condotto all'identificazione di mutazioni germinali nel proto-oncogene KRAS come nuovo evento molecolare associato a forme severe della sindrome di Noonan. Le ricerche hanno inoltre portato alla caratterizzazione funzionale delle mutazioni del gene PTPN11 responsabili della sindrome di Noonan e della sindrome Leopard. Infine, hanno permesso di delineare la rilevanza clinica e biologica di una classe di mutazioni somatiche dello stesso gene con ruolo oncogenico.
- Basi molecolari dell'ipotiroidismo congenito. Da queste ricerche è emerso che mutazioni a carico di geni della famiglia NK2 sono coinvolte nella patogenesi dell'ipotiroidismo congenito. È inoltre proseguita l'attività di raccolta di materiale biologico per la creazione di una banca del DNA per questa patologia.
- Ipofunzione tiroidea. L'attività di ricerca ha riguardato prevalentemente: 1) il completamento di un'ampia indagine epidemiologica finalizzata all'individuazione dei più importanti fattori di rischio per l'ipotiroidismo congenito, dimostrando l'origine multifattoriale della patologia; 2) l'avanzamento degli studi finalizzati alla valutazione degli effetti sulla funzione tiroidea dell'esposizione a sostanze chimiche di sintesi presenti nell'ambiente; 3) lo sviluppo di studi finalizzati a stabilire il ruolo degli autoanticorpi organo-specifici nelle più importanti malattie endocrine su base autoimmune (diabete tipo1 e tiroidite).
- Complicanze del diabete. In questo ambito, sono stati approfonditi gli aspetti patogenetici legati al ruolo del glucosio in eccesso 1) nella patogenesi del danno vascolare in modelli animali (topi *knock-out* per GAL3 resi sperimentalmente diabetici o a dieta ad alto contenuto lipidico) e 2) nella regolazione dell'accumulo di massa grassa, attraverso lo studio di modelli cellulari di iperglicemia. Tali studi hanno permesso di dimostrare che l'alto glucosio è in grado di interferire con i processi di rimodellamento sia a livello del

tessuto adiposo che di quello vascolare, interferendo con diversi mediatori implicati in questi processi.

L'attività istituzionale ha riguardato i due Registri afferenti al Reparto. Per il Registro degli Assuntori dell'Ormone della Crescita è stata effettuata la completa informatizzazione delle schede di segnalazione e l'attuazione delle direttive del Ministero della Salute-AIFA. Relativamente al Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, è stata attuata la sorveglianza della patologia ed è stato effettuato l'aggiornamento dei dati di incidenza della stessa, sia a livello nazionale che regionale. Per entrambi i Registri sono stati organizzati *workshop* in cui sono intervenuti i Centri operanti sul territorio nazionale.

Reparto Neurobiologia molecolare

L'attività del Reparto nell'anno 2005 ha riguardato:

- L'attività di ricerca volta a caratterizzare il ruolo funzionale del complesso di proteine associato alla distrofina (DPC) nel sistema nervoso ha portato nel corso dell'anno ad acquisire alcuni importanti risultati. Attraverso studi di doppio ibrido nel lievito, sono stati individuati nuovi *partner* molecolari della distrobrevina, una delle componenti del DPC, che hanno consentito di formulare nuove ipotesi sul ruolo di questa proteina nei meccanismi di trasporto intracellulare e di *signalling*. In particolare i) abbiamo dimostrato, mediante tecniche di biochimica, di biologia cellulare e di risonanza plasmonica di superficie, che la distrobrevina interagisce direttamente con la chinesina, un motore molecolare tra i più importanti. Sono stati identificati i domini d'interazione tra le due molecole, ed è stato messo in evidenza il ruolo di regolazione del trasporto intracellulare da parte della fosforilazione; ii) abbiamo inoltre identificato la subunità regolatoria della proteina chinasi A quale *partner* molecolare della distrobrevina, e dimostrato che quest'ultima è una AKAP (PKA *anchor protein*). I nostri risultati suggeriscono per le distrobrevine un nuovo ruolo di piattaforme molecolari, in grado di organizzare proteine segnale coinvolte in processi cellulari diversi; iii) è stato valutato il ruolo del distroglicano, un componente centrale del DPC, durante il rimodellamento sinaptico in un modello sperimentale di neurodegenerazione (neuroni gangliari simpatici di ratto sottoposto ad assotomia) e durante le alterazioni dell'adesione cellula-matrice extracellulare che avvengono nei tumori cerebrali umani (glioblastomi).
- I risultati della ricerca, sullo studio delle alterazioni funzionali e molecolari del recettore GABAB, in modelli genetici di epilessia con assenze, dimostrano nei ratti geneticamente epilettici (WAG/Rij) una ridotta funzionalità dei recettori GABAB che è associata a una variazione dei livelli di espressione delle sue subunità e una alterata distribuzione nei neuroni piramidali degli strati profondi della neocorteccia. Lo studio focalizzato sul ruolo della DNA-PK nella degenerazione neuronale e nelle alterazioni della plasticità sinaptica condotti in animali di controllo ed in animali mutanti per la DNA-PK (topi *scid*), suggeriscono che i fenomeni di plasticità neuronale risultano compromessi nei topi *scid*, indicando un ruolo della DNA-PK nei disturbi cognitivi tipici delle demenze. La ricerca sul ruolo di TrkA e del fattore di trascrizione Sp3 nella patogenesi del cheratocono, la più comune tra le distrofie corneali, ha dimostrato nelle cornee di pazienti l'assenza di TrkA e la disregolazione tra le isoforme corta e lunga di Sp3, indicando che la repressione trascrizionale di TrkA svolge un ruolo chiave nella patologia.
- Lo studio, focalizzato sulla sperimentazione *in vitro* di biomateriali per uso oftalmologico, ha dimostrato che il modello cellulare proposto (colture primarie di retina di ratto) è in grado di evidenziare eventuali effetti dannosi di sostanze utilizzate come sostituti artificiali del corpo vitreo ed è quindi in grado di selezionare i composti destinati

alle prove *in vivo*, riducendo l'impatto della sperimentazione animale. L'utilizzo di colture cellulari di retina ha inoltre permesso di comprendere i meccanismi molecolari di neuroprotezione di sostanze naturali, come la curcumina, con attività antiossidante ed antinfiammatoria. Sono proseguite le ricerche relative al ruolo del canale del cloro CLIC 1 nella neurotossicità indiretta indotta da stimolazione con beta amiloide di cellule microgliali. In particolare è stato dimostrato che il blocco di tale canale, mentre ostacola la formazione di specie potenzialmente neurotossiche, come NO, non deprime la fagocitosi microgliale di beta amiloide, preservando l'effetto di "*scavenging*".

- Lo studio dei meccanismi di *signaling* correlati alla formazione di specie radicaliche dell'azoto e dell'ossigeno e l'identificazione di possibili bersagli molecolari modificati dai processi ossidativi nelle patologie su base neurodegenerativa alla terminazione sinaptica hanno dimostrato, in un modello di tossicità dello striato indotto da acido chinolino, modello sperimentale della malattia di Hungtinton, i) una modulazione del *pattern* di fosfotirosine, ii) una significativa riduzione dell'attività fosfatasica, iii) un incremento dell'attività delle proteine chinasi c-src e lyn. I risultati ottenuti suggeriscono che l'acido chinolinico possa regolare l'attività di chinasi della famiglia di src attraverso la formazione di specie radicaliche attive (ossido nitrico) e /o overattivazione dei recettori glutamatergici (NMDA).

Reparto Neuroscienze comportamentali

L'attività del Reparto di Neuroscienze neurocomportamentali nell'anno 2005 ha riguardato:

- la vulnerabilità psicofisica e lo *stress*: analisi delle interazioni fra sistema nervoso, neuroendocrino e neuroimmunitario nella risposta allo *stress* e ruolo regolativo delle neurotrofine, particolarmente per aspetti emotivi calibrati su esperienze precoci. Studio dei fattori di rischio e di protezione, legati all'ambiente sociale precoce (*stress* da deprivazione materna postnatale), per l'insorgenza di comportamenti devianti in età infantile, adolescenziale e adulta. Validazione di agenti terapeutici innovativi, perfezionati attraverso l'utilizzo di appropriati modelli animali di *stress* psicosociale acuto o cronico, per lo studio di fenomeni di plasticità comportamentale e relative basi neurobiologiche. Valutazione dell'impatto di stimoli stressanti di diversa natura, intensità e durata quali fattori di rischio per lo sviluppo di alcune patologie psichiatriche, per esempio forme depressive. Utilizzo di topi geneticamente modificati come modelli per patologie psichiatriche e neurologiche quali la corea di Huntington (topi R6/2), la malattia di Alzheimer (topi PS301, topi p66Shc -/-, topi APP-SWE Tg2576), i disturbi dello spettro autistico e schizofrenico (topi mutanti *reeler* B6C3Fe) e la sindrome di Down (DYRK1A *overexpressing*);
- i modelli sperimentali di danno cerebrale precoce, di sindromi di ritardo mentale o disturbi attenzionali/cognitivi nel bambino i) ulteriore caratterizzazione di un modello di encefalopatia ipossico-ischemica nel ratto con particolare attenzione a indici di alterate risposte emozionali sia in età neonatale che in età adulta; ii) individuazione di condizioni a rischio per lo sviluppo di disturbi emozionali e cognitivi in relazione a patologie umane a elevato impatto sociosanitario (sindromi di ritardo mentale a base genetica e non, ADHD, schizofrenia, depressione, autismo). Tali studi sono stati condotti utilizzando modelli animali, quali ratti con lesione precoce del sistema colinergico cerebrale, ratti in età adolescenziale valutati per sindromi di iperattività/impulsività a seguito di trattamento con farmaci psicostimolanti e/o cannabinoidi, e identificazione di modifiche durevoli di metabolismo ed espressione genica in aree cerebrali specifiche. Tali attività di ricerca si

sono riflesse nella stesura di linee-guida (p.es. OCSE) e in attività di diffusione culturale in ambito socio-sanitario;
- la neurotossicologia e teratologia comportamentale: analisi degli effetti avversi sullo sviluppo neurocomportamentale dell'esposizione pre e postnatale a xenobiotici di varia natura (contaminanti ambientali a riconosciuta o potenziale attività neuroendocrina, quali l'atrazina e il clorpirifos, o farmaci antiretrovirali), utilizzando sia indici di alterazioni comportamentali nelle fasi più precoci dello sviluppo, sia parametri comportamentali sessualmente dimorfici nel roditore adulto;
- i modelli sperimentali su primati non umani per lo studio del ruolo dei fattori sociali nello sviluppo dei processi cognitivi;
- valutazione degli standard di *animal care* per la riduzione delle condizioni stressanti o dolorose per il soggetto animale sperimentale, con estensione alla tutela del benessere psicofisico degli animali da reddito e d'affezione. Etica della sperimentazione su primati non umani e contributi alla rielaborazione della legislazione europea e internazionale in merito;
- la caratterizzazione dei criteri per il miglioramento della qualità del dato nella sperimentazione animale e clinica;
- la standardizzazione dei metodi statistici per l'analisi dei dati raccolti in sperimentazione animale (in particolare per lo studio delle alterazioni comportamentali precoci e in età adulta) e in sperimentazione clinica.

Reparto Patologie neurologiche, degenerative e infiammatorie

L'attività del Reparto nell'anno 2005 ha riguardato:

- *Cellule gliali e loro ruolo nelle patologie neurodegenerative.*
  - Meccanismi recettoriali coinvolti nella regolazione del processo di attivazione microgliale.
    L'individuazione dei meccanismi molecolari evocati da questi recettori potrebbe consentire l'identificazione di nuovi bersagli farmacologici per il trattamento delle patologie neurodegenerative su base infiammatoria.
  - Marcatori dello *stress* ossidativo per la diagnosi/prevenzione del danno ipossico-ischemico del neonato.
    In quest'anno di attività è stato possibile dimostrare in un gruppo di circa 70 neonati, che i livelli di isoprostano sono aumentati in seguito parto naturale rispetto a parti per taglio cesareo.
  - Marcatori di danno infiammatorio e ossidativo in patologie neurologiche infiammatorie e degenerative.
    In quest'anno è stato completato uno studio su 25 pazienti affetti da malattia di Alzheimer: abbiamo dimostrato che in questi pazienti le difese antiossidanti periferiche sono ridotte e positivamente correlate sia alla capacità cognitiva che alla sopravvivenza del paziente.
  - Ruolo delle interazioni neuroni-glia nei processi di neurogenesi nell'adulto.
    Abbiamo osservato che la sopravvivenza dei progenitori neuronali generati dopo l'insulto epilettico, è positivamente associata ai livelli di prostaglandina E2 (PGE2), di citochina TNFalfa e neurotrofina BDNF.
- *Encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) o malattie da prioni.*
  - Ricerca di fattori diversi dalla proteina prionica (PrP) coinvolti nell'eziopatogenesi delle TSE.

Gli studi effettuati su modelli animali hanno permesso di dimostrare che i mediatori dell'infiammazione e dello *stress* ossidativo sono coinvolti nelle fasi avanzate della patogenesi. Abbiamo identificato una serie di proteine che si associano alla PrPTSE che copurificano con l'infettività.

- Basi molecolari di amiloidogenesi della PrPTSE.
  Il lavoro svolto ha consentito di dimostrare che in pazienti eterozigoti per la mutazione R208H della PrP entrambi gli allotipi della proteina sono in grado di trasformarsi e precipitare sotto forma di amiloide.
- Identificazione e caratterizzazione di ceppi circolanti in Italia di TSE umani e animali.
- Meccanismo di trasporto dell'agente infettivo dalla periferia al SNC.
  Abbiamo studiato i meccanismi di trasporto all'interno del nervo sciatico e abbiamo dimostrato che il movimento dell'agente avviene mediante trasporto assonale retrogrado rapido.
- Sviluppo di nuove metodiche diagnostiche e di amplificazione della PrP *in vitro*.
  Si è dimostrato che l'amplificazione della PrPTSE può essere applicato anche alle TSE umane.
- Sviluppo di nuove tecniche per inattivare i prioni.
  Abbiamo valutato il rischio di trasmettere la BSE all'uomo attraverso il consumo di pesci alimentati con mangimi infetti da BSE. Abbiamo in corso una collaborazione per la misura della dose infettiva minima di BSE in grado di infettare i primati per via orale. Abbiamo messo a punto un nuovo sistema per la validazione dei metodi di rimozione dei prioni dai plasma-derivati.

– *Malattia di Alzheimer (MA) e altre demenze.*
  Lo studio condotto sui pazienti affetti dalla MA è proseguito con l'analisi genetica dei possibili fattori di suscettibilità a livello di alcuni -secretasi. Si è proseguito nell'analisi di γgeni coinvolti nel complesso di alcuni geni che codificano domini di legame per l'APP, alla ricerca di forme alleliche associabili con il fenotipo della MA. È stata studiata l'espressione di alcuni geni di interesse, nel modello transgenico murino SOD1 (G93A), per lo studio della Sclerosi Laterale Amiotrofica.

– *Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso centrale.*
  Studi in modelli sperimentali e tessuto cerebrale umano autoptico dei meccanismi patogenetici implicati nel processo neuroinfiammatorio e neurodegenerativo nella sclerosi multipla, con particolare attenzione al coinvolgimento di mediatori solubili e di strutture simil-linfoidi nel mantenimento della risposta umorale intratecale. Sviluppo di nuove terapie immunomodulatorie in modelli preclinici di sclerosi multipla. Definizione dei meccanismi molecolari che sottendono ai processi di demielinizzazione e rimielinizzazione. Caratterizzazione biochimica e funzionale di una proteina astrocitaria implicata nella leucoencefalopatia megalencefalica.

– *Sorveglianza della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate.*
  Sono state raccolte 236 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 236 segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi con sospetto clinico per un'iniziale inquadramento diagnostico secondo i criteri di definizione di caso stabiliti dall'Unione Europea; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno inoltre aggiornato questi casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate. Sono stati elaborati sei pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per il

risarcimento previsto per i casi di variante MCJ previsto dal DM del 12 marzo 2003, GU n. 75 31/03/2003.

Reparto Terapia genica e cellulare

L'attività del Reparto nell'anno 2005 ha riguardato:

- *Caratterizzazione dei meccanismi di controllo della proliferazione cellulare e della "self-replicazione" in cellule staminali, progenitori e precursori emopoietici.*
  - Gli studi hanno permesso di caratterizzare le condizioni di espansione per cellule umane primarie eritroidi *in vitro* chiarendo la necessità di glucorticoidi ed estrogeni simultaneamente per ottenere la stimolazione del *pathway* per l'eritropoiesi da *stress* e quindi l'amplificazione sincronizzata *in vitro* di una popolazione di eritroblasti.
  - Abbiamo caratterizzato il ruolo delle varie isoforme delle PLC della PI3K e delle STAT nel *pathway* del segnale trasmesso dal recettore dell'eritropoietina in eritroblasti umani primari. Durante il passaggio da eritroblasti basofili ad ortocromatici è stato possibile registrare la presenza di STAT-1 solo nello stadio di basofilo, mentre i livelli di STAT-5 rimangono costanti durante tutto il periodo. I livelli di STAT3 viceversa diminuiscono costantemente fino a scomparire dopo 96 ore *in vitro*. Abbiamo inoltre registrato la presenza di una regolazione dinamica delle PLC (beta1, beta3, and gamma1) durante la differenziazione eritroide.
  - Estensione a nuovi composti inibitori delle Istonedeacetilasi (HDAC) della valutazione dell'attività sulla riattivazione della trascrizione dei geni globinici in cellule eritroidi primarie da soggetti normali e da pazienti con beta- Talassemia e caratterizzazione della specificità di espressione delle HDAC nella linea differenziativa eritroide.
  - Abbiamo analizzato l'effetto del numero di divisioni cellulari sulla regolazione di un vettore contenente il micro LCR e i geni gamma e beta globina umani inserito stabilmente nel genoma di una linea cellulare murina (GM979). Il progressivo invecchiamento porta allo *switch* della trascrizione da una preminenza del gene gamma a quello del beta riepilogando lo *switch* neonatale umano. Anche la risposta agli induttori dell'emoglobina fetale cambia in cellule "giovani" rispetto a quelle tenute per lungo tempo in coltura suggerendo la presenza di meccanismi regolatori direttamente sui promotori dei geni globinici umani.

- *Citofluorimetria e isolamento di popolazioni rare.*
  Le competenze di citofluorimetria sviluppate in seno al reparto e la presenza di un Cell Sorter con altissime prestazioni tecniche hanno consentito di coadiuvare e sviluppare il lavoro di ricerca di numerosi gruppi, sia afferenti al nostro dipartimento che esterni ad esso. Abbiamo comparato due popolazioni bipotenti (megariocitari / eritroidi) di progenitori emopoietici (MEP) e (PEM) identificati sulle basi del fenotipo lin(neg)c-kit(pos)Sca-1(neg)CD16/CD32(*low*)CD34(*low*) *and* TER119(pos)4A5(pos) *or* 2D5(pos), rispettivamente, in animali a riposo o sottoposti a *stress* eritropoietico. I nostri risultati suggeriscono che le due popolazioni MEP e PEM rappresentano due popolazioni distinte che possono trovarsi in una relazione *upstream-downsttream* durante *stress* emopoietico. Inoltre, la loro risposta allo *stress* sembra essere mediata da meccanismi di regolazione diversi.

- *Caratterizzazione di una linea cellulare a morfologia megacariocitaria*

Abbiamo caratterizzato una linea cellulare murina derivata da un clone IL-3 dipendente e selezionata per la crescita in trombopoietina. La nuova linea 32DTpo dipende dalla trombopoietina per la proliferazione e ha una morfologia identica a cellule megacariocitarie con numero di cromosomi pari a multipli del numero normale. Le cellule esprimono *marker* specifici dei megacariociti FACS (CD41, CD61 e 2D5) per FACS e (*acetyl cholinesterase E and platelet factor 4*) per RT-PCR. L'analisi per *microarray* dei geni espressi ha identificato la presenza di *urokinase plasminogen activator surface receptor* (CD87 o uPAR), *plasminogen activator inhibitor* e di *coagulation factor II (thrombin) receptor* (Cf2r).

- *Studio del ruolo di GATA-1 nella regolazione del differenziamento e nella scelta della linea da parte di progenitori emopoietici*
  Gli studi svolti hanno permesso di dimostrare che lo sviluppo di mielofibrosi nei topi GATA-1low di implicare il livello di espressione del fattore di trascrizione nucleare GATA-1:
  - nella regolazione della proliferazione cellulare di cellule primarie emopoietiche;
  - nello sviluppo di mielofibrosi in un modello transgenico murino legandolo al modello alternativo del topo TPO high in una relazione upstream-downstream dello stesso *pathway*;
  - nella regolazione della proliferazione di cellule eritroidi, megacariocitarie e dei mastociti.

  Variegazione del fenotipo indotto dalla mutazione GATA-1low. La trasposizione della mutazione GATA-1low nel *background* genetico C57bl o DBA2 ha permesso di evidenziare la presenza di "*Quantitative Trait Loci*, QTL" che influenzano lo sviluppo della mielofibrosi precedentemente descritta. Nel C57bl la mutazione non era più trasmessa in modo Mendeliano ma dava origine già nella prima generazione ad una malattia aggressiva con fibrosi e osteosclerosi massiva. Viceversa nel DBA2, sebbene gli animali fossero profondamente anemici, si aveva una fibrosi e ostosclerosi limitata con un fenotipo molto meno aggressivo, sviluppato solo molto tardivamente (>20mesi).

- *Studio dei meccanismi di controllo, da parte della proteina Nef di HIV-1, dell'attività della NADPH ossidasi, un enzima chiave nella sorveglianza immunologica delle cellule fagocitarie.*
  I risultati dimostrano che Nef è in grado di inibire l'attività dell'enzima NADPH ossidasi e suggeriscono fortemente che fattori solubili, in particolare l'interleukina-10, potrebbero mediare tale inibizione.

- *Studi di caratterizzazione di cellule dendritiche generate da monociti umani in presenza di IFN-alfa (IFN-DC).*
  L'attività è stata principalmente dedicata alla conferma di risultati precedenti sulla valutazione dell'efficienza delle IFN-DC nella presentazione e "*cross*-presentazione" di antigeni tumore-associati a linfociti T autologhi o HLA-compatibili. Risultati preliminari indicano che IFN-DC "caricate" con un lisato: a) di cellule tumorali di carcinoma del colon-retto (CRC) sono in grado di espandere efficientemente linfociti T CD4+ specifici per l'antigene COA-1 associato al CRC, a partire da PBMC autologhi; b) di cellule linfoblastoidi (LCL) stimolano l'attività citotossica di un clone di linfociti T CD8+ specifico per un epitopo sub-dominante dell'antigene LMP-2 di EBV espresso dalle LCL (manoscritto in preparazione). Sono stati inoltre condotti studi di valutazione comparativa degli effetti di diversi agenti maturativi di grado clinico sulle IFN-DC, allo scopo di identificare l'agente o *cocktail* maturativo "ottimale", principalmente sulla base dei

risultati di esperimenti di "*priming*" *in vitro* della risposta di linfociti T CD8+ autologhi contro antigeni melanoma-associati.

- *Generazione di un ceppo di topi 129 "wild-type" (129 wt) o "knock-out" (KO) per il recettore di IFN di tipo I (129 IFNARIKO) entrambi transgenici per l'oncogene di ratto Her-2/neu.*
  Una colonia di topi con *background* genetico omogeneo è stata ottenuta dopo dieci incroci successivi tra topi Balb/C transgenici per l'oncogene Her2/neu, e topi 129Sv "*wild type*" o KO per la risposta all'IFN di tipo I. Nei topi femmina delle ultime generazioni recanti entrambe le modificazioni genetiche, la cinetica dell'insorgenza dei tumori mammari è in corso di monitoraggio, e verrà confrontata con quella osservata nei topi recanti il solo oncogene Her2/neu. Tale analisi permetterà di valutare il possibile ruolo dell'IFN-I endogeno nello sviluppo dei tumori mammari spontanei.
- *Valutazione di un gammaherpesvirus murino (MHV-68) ricombinante per IFN-alfa come vaccino in grado di proteggere contro l'infezione latente a lungo termine stabilita dal virus MHV-68 "wild type".*
  I risultati definitivi di tali studi hanno indicato che: a) il virus ricombinante MHV-68-mIFNalfa1 è fortemente attenuato *in vivo* e che tale attenuazione non è causata dall'effetto antivirale esercitato dall'IFN-alfa sulle cellule bersaglio, bensì alla stimolazione di una potente risposta immune antivirale da parte della citochina prodotta durante l'infezione (manoscritto in preparazione); b) la vaccinazione con il virus ricombinante MHV-68-mIFNalfa1 protegge i topi dalla successiva infezione acuta con il virus MHV-68 "*wild type*" e dalle associate manifestazioni immunopatologiche. Inoltre, tale vaccinazione protegge una notevole percentuale di topi dall'infezione latente a lungo termine.

DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE

Il Dipartimento svolge attività di ricerca in ematologia e oncologia, e in alcune aree delle malattie renali e cardiovascolari, delle neuroscienze e delle malattie genetiche. Diversi progetti di ricerca sono focalizzati sulle cellule staminali post-natali purificate e sui meccanismi molecolari, biochimici e cellulari che controllano la loro proliferazione e differenziazione. In particolare, la ricerca è focalizzata sulle cellule staminali ematopoietiche e neurali, con lo studio di modelli preclinici di trapianto di cellule staminali a scopo terapeutico nelle malattie degenerative cardiovascolari. Sono anche attivamente studiati i meccanismi oncogenici nei tumori solidi e nelle leucemie, sia a livello fenotipico che molecolare e funzionale. Altri progetti vertono sui meccanismi molecolari nelle malattie genetiche (emoglobinopatie e malattie lisosomiali), lo *switch* dell'emoglobina, le basi molecolari dell'arteriosclerosi, le ricerche in medicina trasfusionale e in medicina di laboratorio, lo studio dei *marker* diagnostici nelle nefropatie.

In diverse aree di ricerca il Dipartimento funge da centro di coordinamento di Programmi di ricerca nazionali e di collaborazione internazionale, che comprendono unità operative intra- ed extramurali: in particolare, il Programma Nazionale sulle Cellule Staminali, il Programma Oncotecnologico e i Programmi Italia-USA sulla Farmacogenomica Oncologica e sulla Terapia dei Tumori.

Il Dipartimento partecipa alla valutazione delle sperimentazioni di fase I, in particolare nel settore emato-oncologico, ed espleta controlli di qualità su sangue ed emoderivati. Infine, svolge attività di coordinamento e controllo del Servizio Trasfusionale Nazionale ed è responsabile del Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma.

La strategia del Dipartimento sarà basata sull'interazione sinergica tra i Reparti e le diverse attività istituzionali. Verranno quindi potenziati gli interscambi tecnico-scientifici tra progetti di ricerca limitrofi, anche afferenti a Reparti diversi. Queste interazioni tecnico-scientifiche saranno ovviamente estese agli altri Dipartimenti dell'ISS e ai laboratori extramurali, anche sulla base dei Programmi di ricerca nazionale e internazionale coordinati dal Dipartimento. Sotto un altro profilo, le competenze acquisite in base alle attività di ricerca forniranno il supporto necessario per un migliore espletamento dei compiti dipartimentali di controllo, consulenza e formazione, in modo da ottenere una interazione sinergica tra queste attività istituzionali.

Resoconto attività 2005

Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica

Sono proseguite le ricerche sulle anemie emolitiche legate a carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), sferocitosi (HS) ed ellissocitosi (HE) ereditarie. 1) Carenza di G6PD. Sono state studiate le condizioni ottimali per l'esame del gene Gd mediante cromatografia liquida denaturante ad alta risoluzione (DHPLC). Il metodo, applicato allo studio di 500 soggetti carenti, ha consentito l'individuazione del difetto molecolare nell'80% dei casi, e la caratterizzazione di due nuove mutazioni del gene Gd. 2) Sferocitosi ed Ellissocitosi ereditarie. Sono state caratterizzate diverse anomalie strutturali e funzionali delle proteine della membrana eritrocitaria nella HS e nella HE anche in combinazione con beta-talassemia. Sulla base di tali

studi sono stati elaborati un protocollo diagnostico e una cartella clinica specialistica. Nelle stesse patologie, è stato studiato l'effetto dello *stress* meccanico indotto dalla presenza di protesi valvolari cardiache. È inoltre proseguita l'attività di *Batch Release* dei prodotti medicinali emoderivati (DM 22/04/1996). Sono stati esaminati *dossier* di "*Plasma Master File*" ai fini della certificazione EMEA e dell'approvazione AIFA per il mercato nazionale. È stata condotta inoltre attività ispettiva "GMP" presso Officine Farmaceutiche per la produzione di farmaci emoderivati e materie prime.

Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche

Nel 2005 il reparto ha svolto ricerche in ambito di ematopoiesi e di oncologia. In particolare è stato definito il meccanismo responsabile per l'inibizione dell'eritropoiesi ad opera dell'interferon, che è alla base della patogenesi di alcune anemie, e il meccanismo responsabile della produzione incontrollata delle cellule eritroidi nella policitemia vera. In ambito tumorale, sono state studiate le cellule staminali di glioblastoma e la loro resistenza ai chemioterapici ed è stata definita una strategia per la distruzione dei glioblastomi utilizzando dei modelli preclinici. In particolare, il trattamento combinato di inibitori delle metiltransferasi e di TRAIL, una citochina selettivamente tossica per le cellule tumorali, si è dimostrato sinergico nel provocare una efficace regressione tumorale in tutti gli animali trattati.

Reparto Cellule staminali ed endotelio

Partendo dall'emangioblasto, stiamo studiando una popolazione cellulare CD14+KDR+CD34low dal sangue cordonale con caratteri mesoangioblastici, capace di differenziare in mesenchima, endotelio e cellule ematopoietiche. Stiamo definendo le condizioni per l'espansione di queste cellule e il differenziamento verso lo stipite ematopoietico, endoteliale, mesenchimale, neurale, osseo, cartilagineo ed adiposo. Sono inoltre in corso studi per determinare il potenziale staminale ripopolante a lungo termine e i profili genetici mediante *microarrays* dei microRNA espressi dalle cellule cordonali KDR+. Abbiamo inoltre sviluppato un nuovo sistema di separazione delle cellule staminali mesenchimali (MSC), che sono state differenziate in osteoblasti, condrociti, adipociti e cellule stromali di supporto dell'ematopoiesi in colture a lungo termine.

Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

In un largo numero di campioni di sangue di cordone ombelicale di differenti età gestazionali è stato dimostrato il ruolo chiave del c-kit nella regolazione dello *switch* perinatale dell'emoglobina (HbF->HbA). Parallelamente abbiamo ottenuto un'ottima riattivazione *in vitro* della sintesi di HbF nei progenitori purificati dal sangue periferico di soggetti beta-talassemici e coltivati in presenza di KL±Dex associata a una forte riduzione dell'apoptosi cellulare e della diseritropoiesi. Nell'ambito dello studio dei meccanismi di trasduzione del segnale nella differenziazione megacariocitaria abbiamo messo in evidenza che: 1) entrambi i *pathways* ERK1/2 e PI3K sono indispensabili per la proliferazione e differenziazione MK; 2) la TPO, attivando il *pathway* PI3K/AKT/mTOR/p70S6K, promuove la poliploidizzazione MK; 3) la modulazione dei due *pathways* è fondamentale nello *switch* proliferazione/endomitosi MK. Infine, nell'ambito dello studio del differenziamento *in vitro* delle cellule staminali neurali umane (hNSC) verso altri tipi di tessuti, abbiamo identificato *marker* di membrana specifici per progenitori mioblastici; permettendo la purificazione tali popolazioni mediante *cell sorting*.

Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche

Nel 2005 il Reparto ha ulteriormente sviluppato la propria ricerca sulla fisiopatologia delle malattie genetiche ed in particolare delle malattie lisosomiali, un gruppo di più di 40 patologie causate dal blocco dell'attività di specifici enzimi idrolitici lisosomiali e dal conseguente accumulo di metaboliti non degradati. Il Reparto ha studiato principalmente le sfingolipidosi, malattie lisosomiali caratterizzate dall'accumulo di glicosfingolipidi (GSL), componenti

essenziali delle membrane cellulari eucariotiche. Il blocco nella degradazione lisosomiale dei GSL può essere causato sia da mutazioni di specifici enzimi, detti appunto GSL idrolasi, che da mutazioni dei loro attivatori proteici, le saposine (A, B, C e D).Nel 2005 è stato da noi chiarito il meccanismo di azione di alcune GSL idrolasi , studiando a livello molecolare e cellulare le conseguenze di specifiche mutazioni di enzimi e saposine coinvolti nella malattia di Gaucher, nella leucodistrofia metacromatica, nella malattia di Krabbe e nella malattia di Niemann-Pick. È stato inoltre caratterizzato il ruolo fisiologico delle saposine B e C nei processi degradativi di solfatidi e glucosilceramidi rispettivamente. Si è anche iniziato ad analizzare nuove terapie per malattie lisosomiali basate sull'uso di cellule staminali. Per la corretta pianificazione di questi trattamenti è indispensabile una approfondita conoscenza della biologia delle cellule staminali. A questo scopo abbiamo intrapreso uno studio sulla biogenesi e sulle proprietà degli enzimi lisosomiali e delle saposine in vari tipi di cellule staminali.

Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate

L'attività 2005 del reparto di Fisiopatologia delle Malattie Renali e Patologie Correlate si è sviluppata nell'ambito di due progetti di ricerca principali. Il primo è stato dedicato allo studio degli effetti del DEHP – uno xenobiotico che si accumula nel sangue di pazienti uremici sottoposti a trattamento emodialitico con dispositivi in PVC – su leucociti polimorfonucleati isolati da sangue periferico di donatori sani. Lo studio ha dimostrato che il DEHP si ripartisce nelle membrane cellulari alterando la fluidità e la topografia dei domini lipidici più ordinati e interferendo con eventi fondamentali della trasduzione del segnale. Il secondo studio è stato dedicato ad investigare il grado, la qualità e l'andamento nel tempo dello *stress* ossidativo in pazienti uremici in trattamento sostitutivo della funzione renale al fine di verificare l'effetto di differenti strategie dialitiche e di valutarne eventuali associazioni con lo stato di salute cardiovascolare. I risultati finora ottenuti dimostrano che i pazienti, indipendentemente dalla strategia dialitica utilizzata, presentano un'alterazione del sistema non-enzimatico di difesa antiossidante che si accompagna ad un aumento dei livelli di *stress* ossidativo a carico di lipidi e proteine. I progetti sopra descritti sono stati svolti in collaborazione con le Università di Roma La Sapienza e Tor Vergata e the University of Illinois at Urbana-Chaimpaign (USA).

Reparto Lipidi ed arteriosclerosi

Il Reparto di Lipidi ed Arteriosclerosi ha proseguito gli studi sulla genetica delle dislipidemie, l'eziopatogenesi dell'aterosclerosi e del danno vascolare, la regolazione dell'omeostasi cellulare del colesterolo, lo sviluppo di modelli cellulari 3D, i meccanismi di farmaco- e radioresistenza e di danno cellulare. Gli studi di genetica delle dislipidemie hanno evidenziato il ruolo complementare di nuovi geni nello sviluppo dell'ipercolesterolemia familiare. È inoltre emersa l'esistenza di forme combinate d'aumento di LDL e *deficit* di HDL, per difetti nei geni LDLR e LCAT, e d'ipoalfalipoproteinemia da mutazioni del gene LCAT. È emersa una nuova forma d'ipertrigliceridemia familiare da *deficit* di APOA5 ed è stato sviluppato un dosaggio fluorimetrico del dsDNA per la PCR quantitativa. Nell'ambito dei meccanismi d'aterogenesi da elementi della dieta è stato fatto uno studio sull'effetto degli steroli alimentari su macrofagi da monociti che rientra nella collaborazione NIH-ISS ed è di grande attualità per la diffusione delle vasculopatie indotte dalla dieta. Risultati di grande interesse, riguardo allo studio delle farmaco e radio-resistenza e delle alterazioni neoplastiche cellulari, sono venuti dall'uso del modello cellulare tridimensionale degli sferoidi di osteosarcoma. Prosegue lo studio dei meccanismi molecolari dell'assorbimento degli steroli i cui risultati preliminari sono stati oggetto di comunicazioni a congresso.

Reparto Metodologie trasfusionali

Nell'ambito dell'attività di coordinamento del servizio trasfusionale che il Reparto svolge attraverso i Centri Regionali di Coordinamento e Compensazione, sono proseguiti gli studi in

tema di autosufficienza e sicurezza del sangue. È stato valutato il rischio residuo di trasmissione di malattie infettive con la trasfusione in Italia ed è stato attivato un sistema di emovigilanza per il monitoraggio degli eventi avversi e degli errori trasfusionali. Per quel che riguarda l'attività di ricerca, il Reparto ha svolto studi sulla capacità delle cellule CD34+ orientate in senso megacariocitario di ripristinare la componente piastrinica in topi NOD/SCID trapiantati e sull'induzione del differenziamento megacariocitario da parte di un inibitore delle deacetilasi istoniche. È stata studiata la capacità dei progenitori monocitari a diversi stadi maturativi di differenziare in cellule dendritiche funzionali.

Reparto Oncologia medica

Nel 2005 l'attività scientifica del reparto è stata indirizzata verso vari filoni di ricerca, così riassunti: 1) attivazione dello studio clinico controllato di fase III basato sul test dell'*extreme drug resistance* in pazienti affette da carcinoma ovarico; 2) studio della sensibilità dei blasti di leucemie acute mieloidi alla proteina di fusione costituita da interleuchina-3 umana e dalla tossina difterica; 3) analisi del ruolo e dei meccanismi molecolari attraverso i quali il fattore trascrizionale Ets-1 modula il differenziamento eritroide e megacariocitario; 4) ruolo del fattore di trascrizione PLZF nel controllo dell'espressione del recettore della fibronectina VLA-4 in cellule emopoietiche normali e leucemiche; 5) studio dell'effetto del triossido d'arsenico sull'ematopoiesisi normale; 6) studio della sensibilità dei blasti leucemici e delle cellule primarie di carcinoma ovarico al ligando di morte cellulare TRAIL; 7) analisi dei trascritti del gene della ferroportina in cellule eritroidi umane; 8) analisi della localizzazione subcellulare, del *signaling* e della funzione del recettore 2 della trasferrina.

Reparto Oncologia molecolare

I progetti svolti nell'ambito del reparto comprendono studi molecolari e funzionali focalizzati sul ruolo dei geni omeotici (HOX) in cellule normali e neoplastiche, con particolare attenzione a melanomi, leucemie e al teratocarcinoma embrionale NT2/D1. L'analisi dei profili di espressione genica mediante la tecnica del *microarray* ha messo in evidenza la regolazione di importanti vie di trasduzione del segnale, nonché la modulazione di una nuova classe di piccoli RNA regolatori, i microRNA (miR). Sono stati infatti già individuati miR potenzialmente coinvolti nell'insorgenza e nella progressione neoplastica, nel *self-renewal* e nel differenziamento ematopoietico; attualmente sono in corso studi sulla loro funzione biologica. In parallelo si sta sviluppando una linea di ricerca che consiste nella caratterizzazione del programma genico responsabile della proliferazione e differenziamento di cellule staminali embrionali (cES) murine e, più in particolare, degli eventi precoci del differenziamento. Tali informazioni rappresentano infatti la base indispensabile per il controllo del ciclo cellulare e del differenziamento delle cellule staminali totipotenti e per un loro eventuale futuro impiego terapeutico.

Descrizione dei reparti

Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica

Nel settore della diagnostica medica, diverse attività mirano a migliorare la sicurezza di qualità dei metodi applicati e degli strumenti utilizzati nei laboratori ematologici, e più in generale nella medicina di laboratorio. Questo obiettivo sarà perseguito attraverso:

- lo studio dei fattori genetici, molecolari e biochimici che sono alla base di talune anemie ereditarie (es. carenza di G6PD);

- l'individuazione di parametri diagnostici e l'elaborazione di protocolli diagnostici e di monitoraggio clinico;
- la partecipazione ad azioni europee per la definizione di standard di qualità in medicina di laboratorio;
- l'organizzazione di programmi di valutazione esterna di qualità,
- l'attività come laboratorio di riferimento in settori specialistici nell'ambito di reti internazionali;
- la certificazione di materiali di riferimento e di controllo.

Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche

Un importante settore di attività del Dipartimento concerne la comprensione dei processi fisiologici e patologici che regolano la morte cellulare. L'avanzamento delle ricerche sull'apoptosi costituisce un obiettivo primario della ricerca biomedica di base e traslazionale, in particolare per le malattie oncologiche e per quelle degenerative. Le acquisizioni derivanti dagli studi sull'apoptosi verranno utilizzate per lo sviluppo di approcci biotecnologici e terapeutici innovativi. In oncologia si ha per obiettivo la morte delle cellule tumorali, evitando di danneggiare cellule e tessuti normali. Lo sviluppo di strategie citotossiche per i tumori chemio-resistenti è associato allo studio di terapie di supporto per gli organi più suscettibili agli effetti tossici della chemioterapia e della radioterapia. Nelle malattie degenerative vengono studiate delle terapie che prevedano il blocco o il rallentamento della distruzione tissutale in associazione alla terapia cellulare rigenerativa mediante cellule staminali.

Reparto Cellule staminali ed endotelio

L'attività di ricerca sarà focalizzata sulle cellule staminali post-natali, che rappresentano uno strumento prezioso per lo sviluppo di terapie rigenerative, attraverso la purificazione, la caratterizzazione funzionale, l'espansione *ex vivo* e il trapianto dei diversi tipi di cellule staminali. In particolare, le cellule staminali ematopoietiche e/o e precursori endoteliali hanno già consentito lo sviluppo di modelli preclinici innovativi nella terapia di affezioni cardiovascolari di grande rilievo (ad esempio, infarto del miocardio, ischemia degli arti periferici). Le cellule staminali mesenchimali, inoltre, hanno potenzialità terapeutiche assai vaste, soprattutto nelle malattie genetiche e degenerative dei tessuti a derivazione mesodermica e specificamente di quelli dell'apparato locomotore (muscoli scheletrici, ossa e cartilagini). Infine, le cellule staminali neurali sono oggetto di profondo interesse, per lo sviluppo di modelli terapeutici preclinici nelle patologie genetiche e neurodegenerative acute e croniche. In fase embrionale le cellule staminali tessuto-specifiche derivano da cellule staminali multipotenti associate alle cellule endoteliali. In fase post-natale, diversi tipi di cellule staminali sono caratterizzati dall'espressione di *marker* endoteliali (ad esempio, recettori 1 e 2 del VEGF): i fenomeni di interconnessione fenotipica e funzionale tra cellule staminali ad endoteliali saranno oggetto di indagini *in vitro* e *in vivo*.

In parallelo sono cominciati dei nuovi progetti su una classe di geni identificata di recente, i microRNA (miR), che svolgono un importante ruolo di regolazione dell'espressione genica a livello post-trascrizionale. In particolare verranno analizzati l'espressione, la regolazione e la funzione di alcuni microRNA (miR) specifici, implicati in processi di proliferazione e differenziamento cellulare fisiologico e patologico, nonché i loro eventuali geni bersaglio.

Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

Verranno studiati i meccanismi di controllo dell'espressione dei geni dell'emoglobina umana, con riferimento sia allo *switch* perinatale da emoglobina fetale ad emoglobina adulta, sia alla riattivazione dei geni globinici gamma in fase adulta mediante induttori chimici o il fattore di crescita SCF (ligando del *kit*). L'utilizzo clinico di questo fattore potrebbe consentire di sviluppare nuovi approcci terapeutici per le beta-emoglobinopatie (beta-talassemia, anemia falciforme) in quanto l'aumento delle catene gamma negli eritroblasti riduce lo sbilanciamento nella sintesi delle catene alpha/non-alpha con miglioramento del quadro clinico. Verranno altresì proseguiti gli studi sulle basi molecolari e cellulari dell'ematopoiesi, in particolare utilizzando metodologie di purificazione dei progenitori e colture di differenziazione e maturazione unilinea degli stessi.

Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche

Nel campo della medicina sperimentale verrà sviluppato lo studio dei meccanismi patogenetici alla base delle malattie genetiche con particolare attenzione alle malattie lisosomiali. Le più recenti ricerche sulla biologia dei processi degradativi lisosomiali sono culminate nella messa a punto di vari trattamenti per le malattie lisosomiali quali la terapia enzimatica sostitutiva (infusioni periodiche dell'enzima mancante) e la terapia da riduzione del substrato (uso di inibitori per ridurre la sintesi dei prodotti accumulati). Queste terapie che si sono dimostrate estremamente efficaci su numerosi pazienti offrono un esempio concreto di come la ricerca biologica e molecolare possa dare risultati concreti a livello di diagnosi e trattamento. Rimangono comunque varie problematiche irrisolte come la possibilità di intervenire a livello del sistema nervoso centrale e del sistema osseo; non si è riusciti inoltre a trovare ancora le condizioni per attuare una efficace terapia genica. Per aprire la strada a nuovi approcci terapeutici verranno quindi studiati i processi cellulari coinvolti nelle singole malattie genetiche e verranno identificati a tutti i livelli i fattori che modulano tali processi. Verranno inoltre aggiornate e ottimizzate le metodiche di diagnosi biochimica e molecolare che costituiscono il prerequisito di ogni intervento. Una intensa attività di formazione contribuirà infine a divulgare le nuove acquisizioni nell'ambito della diagnosi e del trattamento delle malattie genetiche.

Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate

Il settore di intervento sarà focalizzato sulle patologie renali, a fini di ricerca, prevenzione e formazione. In particolare, verrà perseguito lo studio delle alterazioni cellulari, biochimiche, genetico-molecolari che sono alla base del danno renale, con l'intento di identificare nuovi indicatori di danno più sensibili, specifici e precoci di quelli attualmente in uso. Inoltre il monitoraggio di pazienti in dialisi permetterà di delineare le condizioni più idonee a contrastare l'insorgenza di patologie correlate al tipo di trattamento dialitico. Tale attività verrà svolta in collaborazione con i centri di dialisi ospedalieri, anche con l'intento di pervenire alla elaborazione di linee-guida ed alla creazione di banche-dati.

Reparto Lipidi ed arteriosclerosi

Il reparto svolge attività di studio e consulenza nel settore delle malattie genetiche e degenerative caratterizzate da alterazioni della omeostasi e del trasporto intercellulare dei lipidi.

In particolare:

- studio delle basi molecolari di dislipidemie genetiche quali: ipercolesterolemie, ipertrigliceridemie e ipoalfalipoproteinemie, finalizzato alla diagnostica e allo sviluppo di terapie innovative per queste patologie.
- Studio del ruolo dei lipidi circolanti sulla risposta infiammatoria e immunitaria di macrofagi e neutrofili in relazione allo sviluppo della lesione ateromasica e al danno vascolare.
- Studio *in vivo* e *in vitro* delle proprietà ipocolesterolemizzanti e anti-aterosclerotiche di lipidi, antiossidanti e sostanze naturali.
- Sviluppo di modelli cellulari tridimensionali per lo studio dei meccanismi alla base dell'insorgenza e progressione dei tumori e la valutazione dell'efficacia dei trattamenti antineoplastici.
- Identificazione di biomarcatori idonei alla diagnostica delle dislipidemie genetiche, delle vasculopatie e allo studio dei processi di apoptosi e necrosi in vari modelli cellulari.
- Sviluppo di modelli *in vitro*, alternativi ai modelli *in vivo*, per lo studio delle patologie dovute ad alterazioni nell'assorbimento, trasporto o metabolismo dei lipidi e per la valutazione delle proprietà dei biomateriali in relazione alla loro potenziale citotossicità.
- Consulenza diagnostica in relazione ad alterazioni rare del metabolismo lipidico quali: beta-sitosterolemie, malattie di Tangier, *Fish-eye disease*, sindrome da ritenzione dei chilomicroni.

Pareri per autorizzazione in deroga agli art. 8 e 9 del DL.vo del 27/01/1992 in relazione a ricerche sulle alterazioni patologiche del metabolismo lipidico a livello cellulare e circolatorio.

Reparto Metodologie trasfusionali

Un aspetto rilevante dell'attività del Dipartimento riguarderà le metodologie trasfusionali, attraverso ricerche innovative nei settori della sicurezza e autosufficienza del sangue, la promozione dello sviluppo tecnologico, la definizione e l'attivazione di un sistema di emovigilanza nazionale (articolato a livello locale e regionale), il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti (coordinamento interregionale, emanazione di linee-guida, attività di formazione), l'implementazione di un sistema di garanzia di qualità nei servizi trasfusionali (attività di formazione).

Reparto Oncologia medica

Nell'area oncologica medica si rileva la necessità di promuovere lo sviluppo di terapie oncologiche mirate, sia nel quadro degli attuali trattamenti chemioterapici, sia per quanto concerne lo sviluppo di trattamenti mirati contro alterazioni molecolari oncospecifiche (ad esempio, Glivec STI571 per l'inibizione della tirosinchinasi del recettore *kit* nella leucemia mieloide cronica). Sul primo aspetto, verrà valutata la rilevanza clinica del saggio *in vitro* della "*extreme drug resistance*" delle cellule neoplastiche, al fine di ottimizzare la scelta tra le diverse opzioni chemioterapiche, inizialmente nel carcinoma dell'ovaio e della mammella. In questi *trial* multicentrici, il Reparto svolgerà l'attività laboratoristica, interagendo con i diversi Centri oncologici clinici coinvolti nel *trial* specifico. Sul versante farmacogenomico, verranno proseguite le indagini sulle anomalie funzionali dei recettori dei fattori di crescita (ad esempio, IL-3, Flt3 ligando, VEGF) nelle leucemie acute. Inoltre, in base alle risultanze degli studi di *microarray* oncologici e degli studi di oncoproteomica, verranno sviluppate le terapie anti-neoplastiche mirate contro alterazioni molecolari specifiche dei diversi tipi di tumore (ad

esempio, tirosinchinasi di recettori di fattori di crescita). Queste indagini di farmacogenomica verranno condotte dapprima *in vitro* e quindi in modelli preclinici *in vivo*.

Reparto Oncologia molecolare

In questo settore saranno sviluppate ricerche di base, con l'obiettivo principale di contribuire all'analisi dei meccanismi molecolari alla base dell'oncogenesi. Lo studio comprenderà diversi modelli tumorali con particolare attenzione a melanomi e leucemie. Attualmente sono in corso studi molecolari e funzionali sul possibile ruolo di talune famiglie geniche coinvolte nell'embriogenesi e, più in generale, nella regolazione della proliferazione e del differenziamento cellulare, quali per esempio i geni omeotici (HOX). Molto utili in tal senso si sono rivelati i profili di espressione genica analizzati mediante la tecnica del "*microarray*". Il confronto tra cellule neoplastiche e corrispondenti controparti normali, effettuato mediante analisi comparativa basata su programmi informatici specifici, ha già consentito, e sicuramente ancora consentirà in futuro, l'identificazione di geni selettivamente modulati nel programma genetico della cellula neoplastica.

In parallelo sono cominciati dei nuovi progetti su una classe di geni identificata di recente, i microRNA (miR), che svolgono un importante ruolo di regolazione dell'espressione genica a livello post-trascrizionale. In particolare verranno analizzati l'espressione, la regolazione e la funzione di alcuni microRNA (miR) specifici, implicati in processi di proliferazione e differenziamento cellulare fisiologico e patologico, nonché i loro eventuali geni bersaglio.

Un'altra linea di ricerca consiste nella caratterizzazione del programma genico responsabile della proliferazione e differenziamento di cellule staminali embrionali (cES) murine. Le cES derivano direttamente dalla "*Inner Cell Mass*" dell'embrione di topo e sono un sistema ideale per comprendere i meccanismi molecolari che controllano il ciclo cellulare mitotico di cellule con caratteristiche tumorigeniche. La capacità delle cES di generare teratocarcinoma, dopo inoculo in un sito ectopico nel topo, è un fenomeno molto peculiare poiché le cES sono geneticamente normali, a differenza della maggior parte cellule neoplastiche la cui crescita sembra essere associata a specifiche lesioni genetiche di oncogeni o geni tumore-soppressore. Questo studio potrebbe essere di primaria importanza nella comprensione dei meccanismi molecolari responsabili della formazione di tumori originati da "cellule staminali tumorali".

DIPARTIMENTO DEL FARMACO

La missione del Dipartimento del Farmaco, DDF, è centrata: 1) sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso dei medicinali e delle terapie disponibili; 2) sulla ricerca su nuovi farmaci e nuove terapie per le malattie che colpiscono l'uomo. Oltre a promuovere la ricerca nei settori più innovativi della farmacologia sperimentale, il DDF realizza e coordina iniziative orientate a potenziare la ricerca farmacologica e clinica di tipo pubblico nel nostro Paese, per favorirne l'integrazione, in funzione del comune obiettivo di curare e prevenire le malattie. Prioritario è chiaramente lo sviluppo delle collaborazioni con i centri di ricerca nazionali e internazionali più attivi e qualificati.

Le attività di consulenza di natura prettamente tecnico-scientifica sono generalmente svolte su mandato del Ministero della Salute, dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti il Dipartimento del Farmaco esegue la valutazione dei *dossier* registrativi per quanto attiene qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e alle norme di mutuo riconoscimento. Il Dipartimento svolge anche una consistente attività di consulenza tecnico-scientifica altamente qualificata per l'Agenzia Europea del Farmaco (EMEA, Londra). Il Direttore del Dipartimento è stato infatti nominato membro di due importanti Gruppi di lavoro dell'Agenzia stessa e precisamente: lo *Scientific Advisory Group for HIV/Viral Diseases* (SAG) e inoltre come membro dello *Scientific Advice Working Party* (SAWP) che ha il ruolo rilevante di fornire supporto scientifico, in particolare per lo sviluppo di nuovi farmaci e terapie. Altri esperti del Dipartimento partecipano ad ulteriori gruppi di lavoro tecnici dell'EMEA e precisamente al *PharmacovigilanceWorking*, l'*Efficacy Working Party*, il *Safety Working Party*. Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il DDF – in collaborazione con istituzioni pubbliche nazionali e internazionali – sviluppa programmi per la valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali (incluse le specialità, i prodotti generici, i medicinali magistrali e officinali e quelli derivati dalle piante medicinali), dei prodotti di erboristeria, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici, anche come Laboratorio Ufficiale di Controllo per la qualità dei Medicinali (OMCL-EDQM). Il DDF è responsabile del monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con prodotti di nuova istituzione, ed è attivo nel settore della farmacovigilanza e della farmacosorveglianza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio. Queste ultime attività comprendono gli accertamenti sperimentali per la verifica della qualità dei medicinali e quelli conseguenti a segnalazioni di difetti e di reazioni avverse e quelli ispettivi sull'osservanza delle norme di buona pratica di laboratorio (GLP) e di fabbricazione (GMP). Il DDF svolge anche attività di consulenza su richiesta dall'Autorità Giudiziaria.

Tutte le attività di controllo del Dipartimento sono svolte sotto Sistema di Assicurazione di Qualità.

Altre attività istituzionali del DDF includono 1) il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana che, in quanto Ente deputato alla definizione degli standard di qualità dei prodotti medicinali e delle sostanze usate nella loro fabbricazione, è anche punto di riferimento nazionale per il Segretariato della Farmacopea Europea; 2) l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga: il Dipartimento si propone l'attività di rilevazione e informazione dei cittadini sui danni relativi all'uso e all'abuso di tali sostanze e educarli sul buon uso del farmaco e delle terapie disponibili.

Il DDF è impegnato in una intensa attività di formazione degli operatori sanitari, in particolare su farmaci e terapie, e partecipa alla messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici oltre che svolgere studi su qualità della vita e farmacoeconomia.

Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani di intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei paesi del sud del mondo (WHO, UNAIDS, Global Fund)

Per quanto riguarda i progetti di ricerca, sia clinica che di base, il DDF sviluppa, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero della Salute, con l'Agenzia del Farmaco e con le Autorità Sanitarie Regionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica.

Questa attività viene svolta in collaborazione con gli altri Dipartimenti e Centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali (IRCCS, università, aziende sanitarie e ospedali, società scientifiche, enti di ricerca pubblici e privati) e internazionali in modo da creare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali l'Istituto potrà fornire servizi di supporto e coordinamento. Per incrementare la ricerca clinica nazionale pubblica il DDF si propone di potenziare la ricerca clinico-farmacologica in Italia fin dalle fasi precoci di sviluppo di una nuova molecola e di sviluppare piani di ricerca autonomi, non condizionati da logiche esclusivamente di mercato.

L'attività di ricerca del Dipartimento del Farmaco è principalmente orientata verso le seguenti aree cliniche: tumori; malattie cardiovascolari e dismetaboliche; malattie neurodegenerative e psichiatriche; patologie del sistema immunitario; AIDS e malattie di origine virale.

Le aree prioritarie di intervento, all'interno delle aree cliniche, includono la salute del bambino, della donna e dell'anziano; la farmacogenomica e la farmacogenetica; la farmacoresistenza; l'*aging* e fattori di longevità; la farmacodipendenza, tossicodipendenza, sostanze d'abuso; lo sviluppo di farmaci innovativi e di bioterapie.

Per quanto riguarda gli aspetti metodologici lo sforzo del Dipartimento del Farmaco sarà indirizzato verso la promozione della ricerca traslazionale, verso studi su strategie terapeutiche innovative; sui farmaci e le terapie per i quali non si dispone di informazioni sufficienti; sui farmaci orfani e studi sulle nuove indicazioni; studi comparativi e sulle associazioni e combinazioni di farmaci; studi a lungo termine e sulla qualità della vita.

Resoconto attività 2005

Nel 2005 sono state meglio delineate le priorità di intervento del Dipartimento, e le aree clinico terapeutiche sulle quali investire le grandi competenze e capacità del personale scientifico, tecnico e amministrativo:

- Salute del bambino, della donna e dell'anziano
- Malattie cardiovascolari e dismetaboliche
- Malattie neurodegenerative e psichiatriche
- Patologie del Sistema immunitario
- Tumori
- AIDS e malattie di origine virale

con particolare riguardo alle seguenti aree di ricerca e intervento:

- Farmacologia molecolare, Farmacogenomica
- Farmacogenetica, Farmacoresistenza
- *Aging* e fattori di longevità
- Farmacodipendenza, Tossicodipendenza, Sostanze d'abuso
- Chimica Farmaceutica, sintesi di nuovi farmaci
- Medicina complementare e tradizionale

- Qualità dei Farmaci
- Farmacosorveglianza

Per quanto riguarda l'attività di ricerca, il Dipartimento, di concerto con i Direttori di Reparto e con tutto il personale, ha investito risorse e capacità nei seguenti specifici argomenti:

- *Tumori:*
  - Meccanismi di farmacoresistenza, in particolare quelli che rendono le cellule tumorali non più suscettibili al trattamento chemioterapico e quelli che inducono resistenza negli agenti infettivi.
  - Produzione di anticorpi monoclonali umani per la diagnosi e terapia dei tumori.
  - Studi sull'attività cannibalica dei tumori umani. Possibile ruolo nell'evasione tumorale e approcci terapeutici innovativi.
- *Malattie neurodegenerative:*
  - Possibilità di modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi,
  - Patogenesi, modelli sperimentali e nuovi approcci farmacologici nelle Malattie Neurodegenerative: SLA, Alzheimer, Parkinson.
- *Malattie cardiovascolari:*
  - Trattamento e prevenzione farmacologica delle patologie cardiovascolari e della degenerazione miocardica
  - Valutazione a lungo termine dell'impatto clinico della prevenzione secondaria cardiovascolare
  - Strategie terapeutiche sperimentali delle patologie cardiovascolari attraverso la costruzione e lo studio di ceppi di topi geneticamente modificati.
- *Psichiatria e psicofarmacologia:*
  - Efficacia e sicurezza dei farmaci per il trattamento dei disturbi cognitivi e del comportamento
- *Invecchiamento:*
  - Fattori cellulari di longevità, farmacologia del differenziamento cellulare
  - Ruolo delle alterazioni *redox* nei meccanismi di invecchiamento e degenerazione cellulare: studi *in vitro* ed *ex vivo* in pazienti con Broncopneumopatia Cronico Ostruttiva
- *HIV/AIDS e malattie da virus:*
  - Nuovi farmaci e nuove strategie di trattamento antiretrovirale dell'adulto e del bambino e in Gravidanza
  - Progetto di ricerca sull'interruzione della trasmissione materno-fetale di HIV in paesi in via di sviluppo.
  - Efficacia e sicurezza della terapia antiretrovirale in paesi con risorse limitate.
  - Nuovi bersagli antiretrovirali: gli inibitori dell'integrasi
  - Nuove strategie terapeutiche e farmaci eziologici contro le epatiti virali
- *Sistema immunitario:*
  - Effetto immunomodulante di proteine virali e farmaci antiretrovirali.
  - Studio delle alterazioni indicative di immunotossicità farmacologica.
- *Tossicodipendenza e doping:*
  - Studi e ricerche sulle nuove sostanze d'abuso.
  - Studi e ricerche sulle nuove sostanze nel *doping*
  - Meccanismi alla base della tolleranza e della dipendenza dei farmaci psicotropi

- *Salute della donna e del bambino:*
  - Studio delle basi perinatali di patologie croniche dell' adulto
  - Modelli sperimentali per lo studio degli effetti avversi sul sistema riproduttivo di farmaci somministrati durante lo sviluppo.
  - Farmacologia per la salute della donna: studio dei meccanismi alla base dell'influenza del genere (*gender differences*) sulla reattività vascolare
- *Farmacologia generale:*
  - Interpretazione delle basi molecolari, cellulari e fisiopatologiche dei processi di traduzione dei segnali biologici che hanno rilevanza in terapia clinica e nello sviluppo di nuovi farmaci
  - Controllo del dolore acuto e cronico nuovi approcci farmacologici
  - Potenziale impiego di tossine batteriche in terapia.
  - Nuovi approcci per la valutazione preclinica dei farmaci: modelli sperimentali per la definizione del potenziale effetto in clinica dei farmaci

Alcuni progetti di ricerca trasversali sono stati direttamente coordinati dalla Direzione del Dipartimento, in particolare:

- La *partnership* internazionale con il *National Institute of Health* (NIH) degli Stati Uniti, per ricerche nel campo delle terapie oncologiche, cardiovascolari, anti-infettive e neurodegenerative.
- Il *Network* Europeo per la ricerca clinica HIV (NEAT) - Coordinamento europeo
- Il *Network* Europeo per la ricerca oncologica (EUROCAN)
- Il Progetto Salute della Donna e *Gender Medicine* (Co-finanziato 1% MinSal)
- Il Progetto sullo studio dei determinanti genetici e molecolari della relazione tra invecchiamento e patologie cardiovascolari (Co-finanziato MinSal)
- Il programma di Solidarietà con i paesi in Via di Sviluppo (Esther).

Per quanto riguarda le attività istituzionali di controllo e consulenza, la Direzione del Dipartimento ha rinforzato la *partnership* con l'Agenzia Italiana del Farmaco e insieme ad altre Istituzioni Pubbliche, nazionali e internazionali, ha portato avanti programmi dedicati alla valutazione delle caratteristiche chimiche e della purezza dei medicinali e quelli derivati dalle piante medicinali, dei presidi medico-chirurgici e dei prodotti cosmetici. In particolare, si segnala il programma sperimentale per la verifica della qualità dei medicinali e combattere la contraffazione e il programma sulla qualità dei medicinali generici: valutazione dell'effettiva similarità tra prodotti generici e corrispondenti prodotti originatori.

Attraverso l'impegno nella Commissione per i farmaci di nuova istituzione (ex Comma C) il Direttore del Dipartimento ha rafforzato la promozione e il monitoraggio della sperimentazione clinica di fase I in Italia.

Le attività di farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio sono state portate avanti, di concerto con l'Agenzia Italiana del Farmaco, attraverso il monitoraggio attivo dell'impiego di nuovi farmaci e il coordinamento di Registri Nazionali. Il Dipartimento ha infine svolto una consistente attività di consulenza tecnico-scientifica altamente qualificata per l'Agenzia Europea del Farmaco (EMEA, Londra) e ha portato avanti altre importante attività istituzionali che includono il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana e l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.

Altre attività

Nell'anno 2005 il Dipartimento del Farmaco ha organizzato convegni e *workshop* su temi strategici di sanità pubblica. Si è nuovamente posta l'attenzione sui temi della Prevenzione al Tabagismo e Tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il *doping*, attraverso l'organizzazione di due importanti Convegni Nazionali.

Si è discusso di *Trial* clinici in psicofarmacologia, focalizzando l'attenzione sugli aspetti metodologici e normativi.

In collaborazione con il Dipartimento MIPI, sono stati organizzati due *Workshop*.

Nel primo, si è parlato di tossine batteriche, di infezioni batteriche e di bioterrorismo; nel secondo, si sono invece affrontate, a 30 anni dalla loro scoperta, le realtà applicative, le prospettive terapeutiche e le problematiche tecnologiche degli anticorpi monoclonali e sono stati affrontati gli aspetti regolatori e normativi collegati al loro sviluppo clinico. All'interno di un programma di collaborazione tra ISS, *Cancer Information Service* (CIS), *National Cancer Institute* (NCI) e Associazione Italiana Malati di Cancro (AIMAC), è stato organizzato un *Workshop* sui "Trattamenti non convenzionali per i malati di cancro", con l'obiettivo di fare chiarezza su queste tematiche, fornendo informazioni adeguate e ben documentate, anche da un punto di vista scientifico, sia ai pazienti oncologici che alle loro famiglie. È stato anche organizzato un *Workshop* nel quale ci si è occupati di Qualità della vita del paziente, come *outcome* necessario per una migliore valutazione di strategie terapeutiche in ambito sperimentale e nella pratica clinica. Alcune delle tematiche trattate nei corsi di formazione svolti nel corso del 2005, hanno riguardato prevalentemente la Tossicodipendenza. Ci si è occupati, infatti di percorsi formativi farmaco-tossicologici e di *counselling* integrato *vis à vis* rivolti ad operatori del privato sociale (comunità terapeutiche) e di servizi pubblici (SerT), impegnati nel settore delle tossicodipendenze. Altri temi trattati riguardano il tabagismo (*counselling* e prevenzione), la Diagnostica nel nuovo codice della strada e la tutela della salute e promozione di comportamenti consapevoli nei luoghi di aggregazione giovanile.

Descrizione dei reparti

Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping

Missione:

- studiare ed analizzare gli aspetti epidemiologici, sociologici, farmacologici e clinici legati all'uso, abuso e/o misuso di sostanze.

Attività di ricerca:

- studi di farmacocinetica e di farmacodinamica di farmaci e sostanze d'abuso;
- studi di immunofarmacologia e di immunotossicologia.

Attività istituzionali e di controllo:

- Vigilanza *doping*;
- Controllo farmaci inseriti nelle tabelle sostanze stupefacenti;
- Programma Nazionale di Valutazione Esterna di Qualità delle Droghe nei Capelli (HAIRVEQ);
- Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.

Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali

Missione:

- caratterizzare i meccanismi di farmaco-resistenza che rendono le cellule tumorali non più suscettibili al trattamento chemioterapico
- identificare i meccanismi alla base della non-responsività ai farmaci citotossici
- individuare terapie innovative su base farmacologica e biotecnologica per la diagnosi, cura e prevenzione dei tumori e delle patologie dovute ad agenti infettivi e trasmissibili.

Attività di ricerca:
- caratterizzazione strutturale, funzionale e genica dei meccanismi di azione che influenzano l'efficacia dei farmaci, inclusa l'identificazione di agenti non-tossici capaci di accrescere l'efficacia e il metabolismo di vari composti farmaceutici;
- caratterizzazione dei meccanismi cellulari in grado di acidificare l'ambiente cellulare e uso di inibitori specifici delle pompe protoniche al duplice scopo di chemiosensibilizzare i tumori umani e di usare la alcalinizzazione dell'ambiente tumorale come nuovo approccio anti-neoplastico.
- caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base del cannibalismo tumorale e messa a punto di nuovi presidi terapeutici basati sull'inibizione dell'attività fagocitica delle cellule tumorali.
- terapie antitumorali e dirette verso agenti infettivi e trasmissibili mediante anticorpi monoclonali somatici e ricombinanti. Modulazione del fenotipo MDR mediante l'uso di anticorpi monoclonali. Identificazione di composti terapeutici in grado di modulare le connessioni citoscheletriche alle proteine di membrana.
- messa a punto e utilizzo di modelli tumore umano-topo SCID per test pre-clinici sulla efficacia di nuovi approcci terapeutici anti-tumorali, incluse immunoterapie adottive;
- studio dei microbicidi come nuova strategia terapeutica per la prevenzione della trasmissione di malattie trasmesse sessualmente e utilizzo del modello uomo-topo SCID.

Attività istituzionali e di controllo:
- valutazione di *dossier* di prodotti di derivazione immuno/biotecnologia;
- valutazione di *dossier* di nuovi farmaci anti-tumorali;
- collaborazioni alle ispezioni di siti destinati allo sviluppo di farmaci biotecnologici;
- sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di prodotti di derivazione biotecnologica/cellulare somatica/genica;
- autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali;
- partecipazione a progetti cooperativi italiani ed europei in qualità di membri del comitato scientifico e unità operativa;
- attività brevettuale;
- attività didattiche nell'ambito di corsi universitari e corsi di formazione biotecnologica;
- attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali;
- valutazione, in qualità di esperto, dei profili scientifici e accademici per l'arruolamento e l'inquadramento del personale di ricerca e d'insegnamento in ambito nazionale e internazionale.

Reparto Farmacologia biochimica e unità di coordinamento dell'attività di consulenza tecnico-scientifica

Missione:
- studiare e valutare la sicurezza dei farmaci;
- contribuire alla diffusione di conoscenze sull'uso corretto dei prodotti medicinali;
- coordinare l'attività di consulenza scientifica del Dipartimento.

Attività di ricerca:
- studio di meccanismi di tossicità in modelli sperimentali non clinici in vitro e in vivo, tramite indagini sul sistema enzimatico di biotrasformazione metabolica, sul sistema nervoso colinergico e sul sistema immunitario;

- studio di nuovi modelli sperimentali per implementare la predittività del rischio immunotossicologico durante le diverse fasi di sviluppo di un farmaco e del suo processo di valutazione.

Attività istituzionali e di controllo:
- controllo e valutazione ispettiva sulla qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci, in ambito nazionale e internazionale;
- produzione e coordinamento dei pareri su: le sperimentazioni cliniche con farmaci ad uso umano che non rientrano nel DPR 21 settembre 1994 n. 754 (pubblicato nella GU 19 gennaio 1995, n. 15); l'immissione in commercio di farmaci per uso umano presso il *Committee for Proprietary Medical Products* ed EMEA secondo le procedure europee e nazionali; i farmaci per la Commissione Permanente della Farmacopea Ufficiale. Le linee guida nazionali ed europee su farmaci. Le prescrizioni di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale; l'efficacia dei farmaci dopo la loro registrazione; le reazioni avverse da farmaci dopo la loro registrazione; le autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale; le valutazioni tossicologiche su prodotti fitosanitari;
- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali: SWP (*Safety Working Party*), gruppo tecnico sulla sicurezza preclinica dei farmaci dell'EMEA; OECD (*Organization for Economic Co-Operation and Development*): *Test Guideline Program for Systemic Acute, Short and Long term toxicity*.
- creazione di un sistema informatizzato per la gestione dell'attività regolatoria del Dipartimento.

Reparto Farmacologia dei processi degenerativi e dell'invecchiamento

Missione:
- studiare le capacità di agenti chimici, biologici e farmacologici di interferire con i processi di differenziamento, degenerazione cellulare, apoptosi;
- studiare i meccanismi tramite i quali agenti chimici e/o biologici modulano il sistema immunitario, i processi infiammatori e la trasformazione cellulare.

Attività di ricerca:
- patogenesi delle malattie associate all'invecchiamento;
- agenti biologici come farmaci attivi sui meccanismi che regolano il dolore e la memoria
- individuazione di bioindicatori in patologia umana;
- disregolazione del sistema immunitario associata a patologie cardiovascolari.

Attività istituzionale e di controllo:
- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali;
- partecipazione al Gruppo di lavoro per la valutazione del rischio delle sostanze chimiche esistenti;
- partecipazione alla *Organization for Economic Co-Operation and Development* (OECD).

Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale

Missione:
- identificare e sviluppare nuove strategie terapeutiche per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche;
- valutare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci in sperimentazione clinica;

- effettuare la sorveglianza post-*marketing* dei farmaci utilizzati per il trattamento delle malattie neurologiche e psichiatriche.

Attività di ricerca:
- modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi, con particolare riguardo alle malattie degenerative dello striato (morbo di Parkinson e corea di Huntington), alla sclerosi laterale amiotrofica e alla malattia di Alzheimer;
- ruolo dei sistemi di trasmissione glutammatergico, dopaminergico, adenosinergico ed endocannabinoide nella funzionalità striatale in condizioni normali e patologiche;
- studio dei meccanismi patogenetici delle malattie neurologiche e psichiatriche al fine di identificare nuovi *target* per lo sviluppo di strategie terapeutiche.

Attività istituzionali e di controllo:
- segreteria della Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione;
- parere sull'autorizzazione alla sperimentazione animale;
- parere sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione;
- consulenza tecnico-scientifica per il Ministero della Salute e per l' EMEA;
- valutazione di dossier registrativi relativamente a sicurezza ed efficacia dei farmaci;
- assicurazione di qualità;
- partecipazione alla sottocommissione di Farmacovigilanza della CUF;
- partecipazione al "*Pharmacovigilance Working Party*" dell'EMEA;
- attività ispettiva per GLP e GMP,

Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus

Missione:
- effettuare la valutazione di farmaci e strategie terapeutiche per le malattie virali in studi clinici, di coorte e in progetti di farmacosorveglianza, farmacoeconomia e di valutazione della qualità della vita;
- effettuare la valutazione preclinica di nuove sostanze farmacologiche;
- studiare le interazioni fra virus e sistema immunitario e valutare gli approcci di terapia immunologia;
- valutare gli aspetti biologici e la rilevanza clinica della resistenza agli antivirali;
- effettuare la valutazione di strategie di trattamento e prevenzione delle malattie virali nei paesi con risorse limitate.

Attività di ricerca:
- valutazione *in vitro* di nuovi farmaci ad attività antivirale (inibitori della integrasi del virus HIV);
- sorveglianza della somministrazione di farmaci antiretrovirali in gravidanza;
- valutazione di strategie terapeutiche innovative per il trattamento dell'infezione da HIV basate sulla somministrazione intermittente di farmaci;
- valutazione di nuove strategie per la prevenzione della trasmissione materno-infantile dell'HIV nei paesi con risorse limitate;
- valutazione della qualità della vita nei pazienti con infezione da HIV/AIDS.

Reparto Farmacologia molecolare e cellulare

Missione:
- decifrare la base molecolare, cellulare e fisiopatologica di processi di trasduzione dei segnali biologici che hanno rilevanza in terapia clinica e nello sviluppo di nuovi farmaci.

Attività di ricerca:
- sintesi e risoluzione strutturale di nuove molecole bioattive nella farmacologia del dolore, delle neoplasie e della disfunzione miocardia;
- analisi dell'efficacia dei farmaci delucidando le perturbazioni conformazionali del recettore indotte da agonisti, antagonisti e agonisti inversi;
- studi sul ruolo dell'architettura sopramolecolare della membrana plasmatica nel convogliare o smorzare segnali cellulari per individuare nuovi bersagli di effetto farmacologico.

Attività specifiche:
- sintesi di molecole non peptidiche attive sul recettore della nociceptina;
- ruolo dei microdomini di membrana nel *signalling* della cellula normale e trasformata;
- attività costitutiva dei recettori associati a G proteine e meccanismo d'azione degli agonisti inversi;
- ruolo del *signalling* adrenergico nella genesi della ipertrofia compensatoria e patologica;
- sintesi di nuovi inibitori delle tirosinchinasi e loro efficacia nel controllo della progressione tumorale;
- oligomerizzazione dei recettori di membrana e amplificazione della risposta farmacologica;
- ruolo delle caveoline nell'*import* ed *export* dei lipidi cellulari e nei meccanismi che regolano l'omeostasi delle membrane cellulari.

Attività istituzionali e di controllo:
- accertamento della qualità, efficacia e sicurezza dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione;
- valutazione dei *dossier* di specialità medicinali da autorizzare con procedura europea di mutuo riconoscimento;
- consulenza sui problemi riguardanti la sintesi organica e la verifica strutturale di composti organici.

Reparto Farmacologia per la salute del bambino e della donna

Missione:
- studi e ricerche al fine di garantire l'efficacia e la sicurezza dei farmaci di uso pediatrico; il rapporto rischio-beneficio in farmacologia pediatrica (farmaci antidolorifici, antineoplastici, ormoni, ecc.);
- proporre linee guida per la terapia di malattie del bambino;
- collaborare alle linee guida per malattie orfane pediatriche;
- *fetal and developmental programming* e rischio emergente per patologie dismetaboliche dell'adulto;
- studiare le differenze donna-uomo (*gender difference*) in campo fisiologico e farmacologico;
- individuare percorsi terapeutici differenti nei due sessi (*gender medicine*);
- farmacologia dei disturbi cognitivi e del comportamento;
- farmacologia del dolore e meccanismi di nocicezione.

Attività di ricerca:
- fisiologia, patologia e prevenzione farmacologica degli effetti indotti dallo *stress* neonatale;
- farmacologia perinatale e dello sviluppo;
- modelli di farmacocinetica;
- regolazione della funzionalità vascolare periferica;
- meccanismi alla base delle differenze genere-dipendenti nel sistema vascolare periferico;
- modelli sperimentali di farmacologia previsionale e di patologie genere-dipendenti in campo cardiovascolare;
- autacoidi e reattività cardiopolmonare;
- regolazione farmacologica della tolleranza/dipendenza;
- invecchiamento cerebrale;
- fisiopatologia e tossicologia della riproduzione;
- neurofisiologia cerebrale e plasticità sinaptica;
- *imaging* funzionale.

Attività istituzionali e di controllo
- analisi del rapporto rischio/beneficio in farmacologia;
- linee guida per registrazioni multi stato;
- *assessment report*, Mutui riconoscimenti, pareri sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione;
- autorizzazioni per la sperimentazione animale;
- controlli di farmaci in qualità;
- studio di effetti avversi di farmaci;
- partecipazione al Comitati di bioetica dell'ENEA;
- partecipazione a gruppi di studio su: neuropsicofarmacologia (Registro Nazionale per ADHD; CBG/MEB);
- partecipazione al *Network of Excellence* europeo TEDDY di farmacologia pediatrica;
- partecipazione alla Commissione permanente per la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale.

Reparto Farmacologia pre-clinica

Missione:
- validare i modelli sperimentali per la definizione del potenziale effetto in clinica dei farmaci attivi su patologie di organi vitali quali cuore e cervello;
- identificare nuove strategie terapeutiche per il trattamento farmacologico della farmacodipendenza e dello scompenso cardiaco;
- studiare i meccanismi alla base della tolleranza e della dipendenza dei farmaci psicotropi;
- mettere a punto strategie terapeutiche sperimentali delle patologie cardiovascolari attraverso la costruzione e lo studio di ceppi di topi geneticamente modificati.

Attività di ricerca:
- studio dei determinanti biochimici della "vulnerabilità" alla dipendenza di farmaci da abuso e della tolleranza agli effetti di farmaci ansiolitici, anticonvulsivanti e ipnotici;
- espressione genomica comparativa nelle diverse fasi dello scompenso cardiaco sperimentale nel topo;

- effetto della mobilizzazione di cellule staminali indotta da G-CSF sul rimodellamento e sulla funzione ventricolare del topo infartuato;
- partecipazione a studi clinici con farmaci cardiovascolari e psicotropi.

Attività istituzionali e di controllo:
- commissione dell'Istituto per l'ammissibilità dei nuovi farmaci alla sperimentazione clinica di fase I;
- pareri per l'ammissibilità dei nuovi farmaci sperimentazione clinica di fase I;
- pareri sull'autorizzazione alla sperimentazione animale;
- pareri su efficacia e tollerabilità dei farmaci;
- consulenza interna ed esterna sulle procedure e sulle documentazioni di efficacia e tollerabilità riguardanti l'autorizzazione alla sperimentazione clinica.

Reparto Farmacopea e qualità dei medicinali

Missione:
- svolgere attività di ricerca, valutazione e controllo sulla qualità dei medicinali per uso umano, sia a livello nazionale che nell'ambito delle attività connesse con la Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Farmaci;
- coordinare le attività relative alla propria funzione con il programma annuale di controllo della qualità dei farmaci;
- costituire il riferimento ed il supporto logistico per le attività di Farmacopea, nazionali e internazionali.

Attività di ricerca:
- ideazione e realizzazione di attività ispettive, valutazione di studi chimici, valutazione di dossier per AIC chimici e biologici, studi di farmaco epidemiologia e farmaco utilizzazione, studi di farmaco vigilanza attiva;
- attività di studio e documentazione finalizzata alla revisione e alla pubblicazione della Farmacopea Ufficiale;
- separazione di enantiomeri su scala analitica e semipreparativa di derivati DABOs con potenziale attività antiproliferativa e di citodifferenziazione su cellule di melanoma.

Attività istituzionali e di controllo
- attività di segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana: punto nazionale di riferimento per i rapporti con il Segretariato della Farmacopea Europea e per tutte le attività inerenti la revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana;
- elaborazione di monografie connessa all'attività del Gruppo di Esperti 10A della Farmacopea Europea;
- partecipazione a studi collaborativi per la definizione di materiali di riferimento della Farmacopea Europea, nell'ambito dell'EDQM;
- coordinamento dell'attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacosorveglianza;
- attività di valutazione e di controllo connessa alla presenza di corpi estranei e difetti nelle specialità medicinali e alle reazioni avverse;
- attività di controllo connesse alla Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali (EDQM-OMCL) relativamente ai farmaci chimici per uso umano;
- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali: Commissione permanente per la revisione e la pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana; gruppi di lavoro della

Farmacopea Ufficiale Italiana; Commissione di Farmacopea Europea. Segretariati delle Farmacopee Nazionali. Gruppo 10A della Farmacopea Europea. Attività ispettiva GMP.

Reparto Medicine complementari, naturali e tradizionali. Sicurezza dei prodotti cosmetici

Missione:
- effettuare l'analisi sanitaria dei prodotti cosmetici;
- ottenere, attraverso l'isolamento e l'identificazione strutturale dei metaboliti secondari da piante usate nelle medicine tradizionali, sostanze naturali come modelli molecolari per lo sviluppo di nuovi farmaci o nuovi rimedi terapeutici e al contempo trovare una rispondenza tra i principi attivi isolati ed il "tradizionale uso medicinale".

Attività di ricerca:
- identificazione, caratterizzazione e valutazione bio-farmacologica di sostanze naturali da piante della Medicina Tradizionale afro-americana;
- determinazione di costituenti attivi in droghe vegetali dello stesso genere ma di specie diversa da quelle indicate in Farmacopea;
- sviluppo di modelli *in vitro* per l'analisi morfologico-ultrastrutturale degli effetti di sostanze naturali con possibile attività farmacologica;
- valutazione di sicurezza dei preparati erboristici;
- sviluppo di metodologie chimiche e microbiologiche per la verifica della qualità e sicurezza dei prodotti cosmetici.

Attività istituzionali e di controllo:
- analisi di revisione dei prodotti cosmetici;
- attività di controllo istituzionale dei farmaci;
- valutazione e controllo di prodotti medicinali a base di droghe vegetali e sostanze naturali, utilizzati nella "medicina alternativa";
- attività di consulenza richieste dall'Autorità Giudiziaria in merito a sostanze naturali in preparazioni erboristiche e medicinali;
- pareri connessi con le procedure di registrazione centralizzata e di Mutuo Riconoscimento in ambito UE;
- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali: *Méthodes d'analyse des produits cosmetiques* U.E. Bruxelles; *Comité de rédaction des méthodes d'analyse* U.E. Bruxelles; Commissione permanente per le prescrizioni sui recipienti per gas compressi, liquefatti e disciolti presso il Ministero delle Infrastrutture e Trasporti;
- attività ispettiva GMP;
- assicurazione della qualità per il Dipartimento del Farmaco;
- svolgimento delle attività di coordinamento nella Commissione relativa alle ispezioni GLP per il Decreto Legislativo 120.

Reparto Qualità dei farmaci di origine chimica

Missione:
- sviluppare attività di valutazione, controllo e ricerca sulla qualità dei farmaci di origine chimica per uso umano;
- partecipare al programma annuale di farmacosorveglianza.

Attività di ricerca:
- valutazione della qualità dei farmaci di sintesi chimica;
- individuazione di strategie analitiche per combattere la contraffazione dei medicinali;
- studio degli effetti dello stress ossidativo sulla struttura di farmaci peptidici e antinfiammatori impiegati nelle patologie geriatriche;
- studio delle proprietà di stato solido dei farmaci di uso consolidato;
- studio con tecniche spettroscopiche e computazionali dei determinanti molecolari dell'attività biologica di farmaci antinfiammatori non steroidei.

Attività istituzionali e di controllo:
- coordinamento delle attività di controllo connesse alla Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali relativamente ai farmaci chimici per uso umano;
- elaborazione di monografie connessa alla partecipazione ai lavori del Gruppo di Esperti 10B della Farmacopea Europea;
- attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacosorveglianza;
- attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità dei medicinali e alle reazioni avverse;
- coordinamento delle attività connesse alla registrazione dei presidi medico-chirurgici (disinfettanti) e valutazione della parte chimica dei dossier;
- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali: OMCL *network*; Gruppo 10/B della Farmacopea Europea (Chimica organica - prodotti di sintesi); Commissione Consultiva per l'Accertamento dei Requisiti Tecnici del Farmaco Veterinario; Commissione Nazionale di Coordinamento degli Uffici in relazione alle attività di cui all'art. 7 del DL.vo 27 gennaio 1992 n. 120 (pubblicato nella GU 18 febbraio 1992 n. 40, SO).

Reparto Ricerca clinica e farmacologia sperimentale

Missione:
- sviluppare, in collaborazione con gli altri dipartimenti e centri dell'ISS e con i più avanzati centri di ricerca clinica e farmacologica nazionali e internazionali, attività di ricerca clinica su terapie innovative e strategie terapeutiche a grande impatto di sanità pubblica;
- creare e sviluppare reti clinico-terapeutiche e dipartimenti funzionali ai quali fornire servizi di supporto e di coordinamento.

Attività di ricerca:
- progettazione di studi clinici multicentrici di importanza strategica;
- gestione delle fasi preliminari della ricerca;
- coordinamento delle attività di monitoraggio;
- gestione degli adempimenti relativi alla farmacovigilanza;
- gestione del flusso dei dati e supporto per il *data entry*;
- supporto per l'esecuzione di analisi intermedie e finali sui dati.

Attività istituzionali e di controllo:
- gestione delle procedure relative al *Quality Control* e *Quality Assurance* degli studi clinici;

- sviluppo di progetti nazionali di formazione agli operatori coinvolti nelle sperimentazioni cliniche dei farmaci;
- supporto per l'applicazione degli standard internazionali per la sperimentazione clinica.

DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE ED IMMUNOMEDIATE

Il Dipartimento ha la missione di combattere le malattie infettive e parassitarie da qualunque agente provocate, naturalmente o intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario. Per fare ciò il Dipartimento è organizzato in 14 Reparti, un Gruppo di lavoro , Servizi e Segreterie che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, e finanziati dall'ISS stesso ma sopratutto da Istituzioni extra-murali, sono messi a disposizione dell'Istituzione, del Ministero della Salute e delle altre Autorità Sanitarie nazionali e internazionali affinché la lotta alle malattie infettive e parassitarie, alle allergie e ai fenomeni autoimmunitari sia sempre più qualificata e impostata sui rigorosi criteri della *evidence-based medicine* e dei progressi nella ricerca biomedica. Integrali e consequenziali alle attività di ricerca sono le attività di controllo, diagnosi, consulenza e pareri, con particolare riferimento ai controlli di Stato dei vaccini batterici e virali, nonché le attività di sorveglianza e i servizi diagnostici che si avvalgono di Centri di Riferimento Nazionali, Sopranazionali e Internazionali (in particolare della WHO) per la lotta alle malattie infettive.

Il Dipartimento elabora e partecipa con i propri ricercatori e tecnici a Programmi di ricerca Nazionali e Internazionali, nonché a Commissioni di lavoro perlopiù in ambito ministeriale e di organismi di sanità pubblica internazionali. Esegue formazione interna ed esterna per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private. Esso pubblica i risultati delle proprie ricerche su riviste internazionali qualificate e mette a disposizione di *partner* pubblici e privati quei prodotti o tecnologie brevettate che conseguono a tali risultati.

Resoconto attività 2005

Il Dipartimento ha svolto nel 2005 le attività di ricerca programmate più altre attività connesse alle emergenze infettivologiche e a nuovi piani di ricerca iniziata anche su committenze esterne. Nel complesso, sono proseguiti con successo:

- gli studi sui vaccini virali e batterici con particolare riguardo al vaccino anti-HIV , anti-tubercolare, anti-Candida e contro il virus del papilloma;
- gli studi di patogenesi delle malattie batteriche, virali, micotiche e parassitarie con la scoperta di vari fattori di virulenza nelle singole patologie, la risposta immunitaria ad esse collegata e la messa a punto di validi modelli animali per detti studi;
- i meccanismi delle allergie, delle patologie immunomediate e dei relativi interventi terapeutici con particolare riguardo alle malattie cronico-degenerative, anche attraverso idonei modelli sperimentali e l'uso dei probiotici;
- la generazione di banche dati di rilievo nazionale quale, ad esempio, la banca dati dei batteri antibiotico-resistenti, con la determinazione dei vari meccanismi genetici alla base di questo fenomeno, e delle patologie batteriche gravi in Italia;
- le attività di controllo e consulenza nel settore dei vaccini batterici e virali nonché delle immunoglobuline e di altri prodotti del sangue; le attività di controllo dei vaccini hanno riguardato più di 500 lotti vaccinali con una particolare rilevanza per i vaccini controllati tramite specifico rapporto con la WHO, mentre per le immunoglobuline più i fattori della coagulazione del sangue più di 480;

- le attività diagnostiche con i vari Centri di Riferimento per malattie batteriche, virali, per la malaria e la trichinellosi e le altre parassitosi che hanno comportato la messa a punto di metodologie molecolari avanzate nonché approcci alla tipizzazione molecolare di grande impatto nella sanità pubblica;
- le potenziali emergenze naturali tipo la pandemia influenzale e la preparazione agli attacchi bioterroristici che hanno comportato la creazione di specifici gruppi di lavoro, la messa a punto di nuovi metodi diagnostici e terapeutici e una intensa e continua consulenza per le organizzazioni nazionali e internazionali oltre alla partecipazione con successo ai controlli di qualità internazionale;
- lo studio delle prevalenze e incidenze delle malattie virali e batteriche, con particolare riguardo all'HIV e a quelle sessualmente trasmesse, anche attraverso l'applicazione di avanzate tecnologie bioinformatiche.

Tutte queste attività sono state concretizzate dai nostri ricercatori e tecnici, oltre ai numerosissimi documenti e protocolli tecnici, in più di 300 pubblicazioni, di cui circa 150 su qualificate riviste internazionali molte delle quali con alto *impact factor* e al *top* della categoria delle malattie infettive, Microbiologia, Immunologia e Virologia. Inoltre i ricercatori del Dipartimento hanno generato brevetti nell'area dei vaccini e dei diagnostici, alcuni dei quali già opzionati da rilevanti industrie nazionali ed internazionali per lo sviluppo dei relativi prodotti.

Descrizione dei reparti

Reparto AIDS

Il Reparto cura lo studio della biologia di HIV, di virus correlati e della patogenesi dell'AIDS, con speciale riguardo alla generazione di vaccini preventivi e terapeutici contro l'AIDS.

Reparto Epatiti virali

Il Reparto esegue studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapia delle epatiti virali e si occupa della prevenzione attraverso vaccini anti-epatite.

Reparto Epidemiologia

Il Reparto esegue lo studio dell'incidenza e della trasmissione delle malattie infettive, con speciale riguardo alle malattie della povertà (HIV, tubercolosi, malaria) e a quelle sessualmente trasmesse; predispone inoltre interventi in caso di emergenze e riemergenze infettivologiche.

Reparto Immunità antinfettiva

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi immunologici alla base della suscettibilità/protezione contro le malattie infettive, con particolare enfasi sulla generazione di nuovi approcci alla prevenzione e alla cura delle malattie infettive attraverso strumenti immunologici.

Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche

Il Reparto effettua studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapia delle malattie batteriche dell'apparato gastroenterico e neurologico.

Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche

Il Reparto conduce studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapia delle malattie batteriche dell'apparato respiratorio e sistemiche.

Reparto Malattie immunomediate

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi di disregolazione del sistema immunitario ai fini della comprensione e del controllo delle patologie immunomediate.

Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali

Il Reparto si interessa allo studio degli agenti di parassitosi gastroenteriche e sistemiche, con particolare riguardo alla biologia, patogenesi, diagnosi e terapia di dette parassitosi.

Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale

Il Reparto effettua studi epidemiologici, eziologici e di biologia dei vettori per la prevenzione e il controllo della malaria e di altre parassitosi trasmesse dai vettori, con particolare riferimento alla sanità internazionale e agli interventi ad essi connessi.

Reparto Malattie virali e vaccini attenuati

Il Reparto effettua studi sulla biologia, patogenesi, diagnostica e terapie di malattie virali, comprese quelle zoonotiche, finalizzati al controllo di stato di vaccini virali attenuati e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

Reparto Malattie virali e vaccini inattivati

Il Reparto si interessa allo studio della biologia, patogenesi, diagnostica e terapia di malattie virali di vari apparati organici ed effettua studi sulla composizione, sicurezza ed efficacia di vaccini virali inattivati finalizzati al controllo di stato di detti vaccini e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

Reparto Micosi superficiali e sistemiche

Il Reparto effettua studi sugli agenti fungini di malattie, con particolare riguardo alla patogenesi, diagnostica e terapia delle micosi dell'ospite immunocompromesso.

Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica)

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi di patogenesi microbica (virale, batterica, parassitaria) con messa a punto di strumenti innovativi di ricerca nel campo della post-genomica e della proteomica.

Reparto Prodotti biologici

Il Reparto effettua studi sulla composizione, sicurezza ed efficacia dei prodotti biologici non vaccinali finalizzati al controllo di stato di detti prodotti e alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

Reparto Vaccini batterici

Il Reparto esegue studi sulla composizione, sicurezza ed efficacia dei vaccini batterici finalizzati al controllo di stato di detti vaccini ed alla consulenza agli organismi nazionali e internazionali.

DIPARTIMENTO DI SANITÀ ALIMENTARE E ANIMALE

Il Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale (SAAN) ha l'obiettivo della tutela della salute e del benessere della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza delle produzioni alimentari e alla lotta contro le zoonosi. Le attività di ricerca, la consulenza e il sostegno tecnico-scientifico svolti dal Dip. SAAN trattano principalmente problematiche che possono mettere a rischio la sicurezza degli alimenti di origine animale e dei mangimi. In particolare:

- sanità pubblica veterinaria, con particolare riferimento alla prevenzione e al controllo delle zoonosi e delle malattie infettive emergenti degli animali;
- problematiche che possono avere un impatto diretto o indiretto sulla sicurezza degli alimenti di origine animale e sui mangimi nelle diverse fasi di produzione, trasformazione, distribuzione, commercio e consumo (sono comprese in questo ambito le problematiche relative al farmaco veterinario e al benessere animale);
- prevenzione e controllo delle malattie associate all'eccessiva o errata alimentazione o ad altri fattori alimentari, nonché relative ad eventuali azioni ritenute necessarie in situazioni di emergenza alimentare.

Il Dipartimento si articola nei seguenti Reparti:

- Alimentazione, nutrizione e salute
- Encefalopatie spongiformi trasmissibili e malattie infettive emergenti degli animali
- Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche e igiene zootecnica
- Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo
- Zoonosi trasmesse da alimenti ed epidemiologia veterinaria

Il Dipartimento svolge i seguenti compiti e funzioni:

- svolge e coordina studi e ricerche scientifiche nei settori di sua competenza;
- fornisce pareri scientifici nel settore della sicurezza alimentare e animale e assistenza tecnica e scientifica nell'applicazione delle normative emesse da organismi internazionali;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e del rapporto rischio-beneficio;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di sistemi di sorveglianza epidemiologica delle zoonosi; raccoglie, analizza e divulga dati scientifici curando, a tal fine, il collegamento e il coordinamento delle organizzazioni che operano in Italia nel settore della sanità alimentare e animale, con particolare riferimento agli Istituti Zooprofilattici Sperimentali;
- attua programmi e iniziative finalizzate all'identificazione dei rischi emergenti e fornisce consulenza e supporto scientifico nella gestione delle crisi;
- collabora alle attività finalizzate a rendere disponibili informazioni chiare e affidabili in materia di sanità alimentare e animale;
- partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della Comunità per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti, quale Laboratorio Europeo di Riferimento per i residui e i contaminanti negli alimenti;
- opera quale Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di farmaci veterinari e i contaminanti negli alimenti;
- opera quale Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali;

- opera quale Organismo di Riconoscimento dei Laboratori di analisi dei prodotti alimentari;
- opera quale Registro nazionale della Celiaca.

Il Dipartimento svolge Servizi di consulenze, accertamenti ispettivi, controlli analitici, indagini igienico-sanitarie, programmi di valutazione esterna di qualità.

Al Dipartimento inoltre sono attribuite competenze che riguardano i seguenti settori:

- Centro di Collaborazione WHO-FAO sulla Sanità Pubblica Veterinaria;
- Coordinamento dell'attività di ricerca degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali;
- Laboratorio Comunitario di Riferimento per i residui (LCR);
- Laboratorio Nazionale di riferimento per i residui e contaminanti (LNR);
- Organismo di Riconoscimento dei Laboratori di analisi dei prodotti alimentari (ORL).
- Valutazione dei prodotti immunologici veterinari;
- Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali

Resoconto attività 2005

Nel corso del 2005 il Dipartimento ha svolto attività di ricerca, controllo, consulenza e intervento che hanno interessato i settori di sotto descritti e che saranno proseguite e ampliate nell'anno 2006.

Nell'ambito della Sanità pubblica veterinaria, sono state condotte ricerche sulla patogenesi e la risposta immunitaria di malattie infettive degli animali oggetto di profilassi di Stato, quali la Brucellosi e il Carbonchio. Sono stati inoltre condotti studi diagnostico-epidemiologici sull'influenza aviaria e sulle infezioni da coronavirus negli animali.

Nel campo delle zoonosi trasmesse da alimenti sono stati condotti studi sui fattori di virulenza di *E. coli* (il sierotipo O157 e altri sierotipi di *E. coli* produttori di verocitotossine patogeni per l'uomo) Salmonella e *Campylobacter*, e sui meccanismi di trasmissione di queste infezioni. Sono stati inoltre messi a punto i metodi diagnostici per identificare la presenza di Norovirus e altri Calicivirus in episodi epidemici nell'uomo e nelle feci di animali che potrebbero svolgere il ruolo di serbatoio naturale.

Nel settore dell'epidemiologia veterinaria sono proseguite le attività di sorveglianza sulle zoonosi trasmesse da alimenti e sull'antibioticoresistenza in batteri di origine animale.

Nel campo delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (TSE) è stato condotto un vasto programma di studio dei fattori genetici, patogenetici e biochimici responsabili della sensibilità/resistenza alle TSE e sono state indagate le basi molecolari della variabilità dei ceppi di prioni e della barriera di trasmissione interspecifica. Le attività di controllo e parere hanno riguardato i farmaci veterinari, con particolare riferimento ai presidi immunologici, alla diagnosi di laboratorio di malattie infettive degli animali, alla revisione di analisi per presenza di microrganismi patogeni nei prodotti per l'alimentazione animale.

Oltre a studi volti alla tutela del benessere degli animali da esperimento, è stato avviato un progetto avente l'obiettivo di sviluppare strategie volte alla riduzione dell'utilizzo di animali di laboratorio.

Nel campo della sicurezza alimentare sono state condotte ricerche volte a indagare la sicurezza degli alimenti, sia in termini chimici che biologici, e garantire la salute umana e animale dal rischio correlato alla presenza di residui o contaminanti negli alimenti. In particolare, le ricerche hanno investito l'analisi del rischio correlato alla presenza di residui negli alimenti di origine animale o vegetale, l'analisi del rischio chimico nelle produzioni

zootecniche e alimentari, l'analisi del rischio alimentare da contaminanti ambientali, l'analisi del rischio da sostanze a potenziale attività endocrina, la sorveglianza delle zoonosi trasmesse da alimenti, la qualità alimentare e le patologie umane di origine alimentare. L'analisi integrata degli aspetti di salute umana e sanità animale ha riguardato le zoonosi trasmesse con gli alimenti e la resistenza agli antimicrobici batterici in batteri di origine animale.

L'attività di consulenza, controllo e comunicazione del rischio viene attuata mediante la partecipazione ad attività regolatorie a livello nazionale ed internazionale, nei campi della sicurezza alimentare e dell'analisi del rischio chimico, e nello sviluppo di sistemi tesi a garantire l'affidabilità dei dati analitici nel controllo dei medicinali veterinari e dei residui e contaminanti nella filiera alimentare.

È stato inoltre avviato, nell'ambito del VI programma quadro dell'EU, il progetto SafeFoodEra con l'obiettivo di coordinare i programmi di ricerca nazionali sulla sicurezza alimentare, e creare una piattaforma europea per la protezione dei consumatori contro i rischi da alimenti. Continua l'attività di messa a punto dei processi microbiologici innovativi basati su probiotici per il miglioramento delle produzioni alimentari e per l'aumento dell'ecocompatibilità dei processi biotecnologici, e l'utilizzo di nanotecnologie applicate per identificare la presenza di patogeni in matrici biologiche e per individuare formulazioni antigeniche innovative.

Fra le patologie umane correlate all'alimentazione o ad altri fattori alimentari l'attività di ricerca ha riguardato la malattia celiaca e altre patologie autoimmuni, la patologia aterosclerotica e la patologia ischemica del miocardio. Importanti studi sono stati effettuati sul ruolo della restrizione calorica della dieta e le attività fisiche per la prevenzione dell'obesità e le patologie correlate.

È stato attivato un servizio di valutazione esterna di qualità (VEQ) per la determinazione di elementi in traccia in fluidi biologici di origine umana o animale. In particolare, sono stati eseguiti quattro esercizi di VEQ per il dosaggio di Pb e Cd nel sangue, Al, Cu, Zn e Se nel siero, As, Co, Cr, Cu, Mn, Ni, Pb e Tl nelle urine.

Descrizione dei reparti

Reparto Alimentazione, nutrizione e salute

Il Reparto svolge attività di ricerca e consulenza nella prevenzione e controllo delle patologie indotte da alimenti o da altri fattori alimentari (ad esempio, estratti vegetali) e coordina le eventuali azioni, in situazioni di emergenza alimentare, per assicurare la prevenzione dei rischi nutrizionali associati agli alimenti. Inoltre svolge ricerche inerenti l'influenza di fattori esogeni sulla omeostasi cellulare con particolare riferimento ai processi neurodegenerativi, obesità e patologie del sistema gastrointestinale, caratterizzati da alterazioni metaboliche e/o processi infiammatori.

Reparto Encefalopatie spongiformi trasmissibili e malattie infettive emergenti degli animali

I compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche sulle Encefalopatie spongiformi trasmissibili e su altre malattie infettive emergenti e riemergenti degli animali, con l'obiettivo di studiarne l'eziopatogenesi, sviluppare strumenti diagnostici, elaborare possibili strategie di gestione e identificare i rischi per l'uomo. Il reparto inoltre:

- mette a punto metodi diagnostici per l'identificazione e la caratterizzazione dei diversi agenti eziologici;
- sviluppa modelli animali per la valutazione dei possibili interventi profilattici e terapeutici, anche in riferimento alle eventuali patologie umane.

Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche e igiene zootecnica

I compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche mirate alla profilassi e al controllo delle principali zoonosi negli animali serbatoio, con particolare riferimento alle zoonosi oggetto di profilassi di Stato. A tal fine, il Reparto svolge ricerche sui meccanismi patogenetici che condizionano la malattia e sulla risposta immunitaria dell'ospite vertebrato indotta dall'infezione. Il Reparto inoltre:

- elabora e standardizza metodi diagnostici per l'identificazione dei diversi agenti eziologici secondo le richieste o le indicazioni dei centri di riferimento internazionali, collaborando con i Centri Nazionali di Referenza presso gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali;
- controlla le produzioni degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali destinate alle profilassi di Stato, come previsto dalle relative direttive comunitarie in materia di zoonosi.

Reparto Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo

Il Reparto svolge compiti in materia di analisi del rischio connesso ai trattamenti zootecnici e terapeutici, ai trattamenti illeciti con sostanze chimiche, all'uso di additivi (farmaci veterinari e prodotti di uso veterinario, additivi alimentari e dei mangimi) e ai contaminanti ambientali (metalli pesanti, contaminanti organici) nella filiera di produzione degli alimenti. Le attività di intervento riguardano la farmacovigilanza dei medicinali veterinari e degli alimenti per animali, nonché i residui e contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale. Al Reparto fa capo il Laboratorio Nazionale di Riferimento dei Residui di sostanze farmacologicamente attive e di contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale (DL.vo 4 agosto 1999 n. 336, pubblicato nella GU 30 settembre 1999, n. 230) e l'Organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori di analisi dei prodotti alimentari.

Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti ed epidemiologia veterinaria

I compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche mirate al controllo delle zoonosi trasmesse da alimenti e allo sviluppo dell'epidemiologia veterinaria. A tal fine, le attività includono lo studio della patogenesi delle infezioni, la tipizzazione dei microrganismi, volta alla loro tracciabilità lungo la filiera di produzione degli alimenti, l'analisi dei fenomeni di farmaco-resistenza indotti dall'uso di antimicrobici negli animali e i loro possibili riflessi sulla salute umana. Il Reparto compie inoltre studi sui meccanismi di trasmissione delle zoonosi, per approfondire le conoscenze sulla loro epidemiologia e proporre e valutare possibili misure di prevenzione. Nel campo dell'epidemiologia veterinaria, il Reparto sviluppa sistemi di sorveglianza e iniziative di formazione epidemiologica, in collaborazione con altre strutture dell'Istituto, il Ministero della Salute, le Regioni e gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali.

DIPARTIMENTO DI TECNOLOGIE E SALUTE

Studio, sviluppo, ottimizzazione, applicazione e valutazione, considerando gli esiti e i rischi, di tecnologie e metodi per:

- La radioterapia e la diagnosi precoce per i tumori e i processi biologici coinvolti, indagini a livello cellulare molecolare, metodi e tecniche avanzate di misura e di dosimetria.
- Indagini a carattere ultrastrutturale su patogeni e il meccanismo di farmaci, per terapie antitumorali innovative, relativi meccanismi di azione e fenomeni di polifarmacoresistenza, studi su biofilm microbici.
- Dispositivi medici di tipo cardiovascolare, biomeccanico e riabilitativo, biomateriali; criteri di technology assessment e controllo di qualità; certificazione CE. Protezione da agenti fisici.
- Valutazione e controllo dell'esposizione e dei rischi da radiazioni ionizzanti e non ionizzanti di varia origine sulla base metodi avanzati di monitoraggio, rivelazione e dosimetria, di studi epidemiologici e a carattere cellulare e molecolare.
- Valutazione e controllo dei rischi da materiale particolato.
- Predisposizione e uso di tecniche computazionali, di modelli teorici e simulazioni, per la valutazione del rischio e definizione di criteri di sicurezza e per la ricerca.

Resoconto attività 2005

Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti e fisica biomedica

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Studi di base sull'efficacia biologica a livello cellulare e molecolare (danno e riparazione del DNA) di fotoni e particelle cariche, elaborazione di modelli di azione, in relazione a radioprotezione e radioterapia;
- Individuazione delle caratteristiche biofisiche e radiobiologiche di fasci di radiazioni a fini di sviluppo di radioterapie innovative (in particolare, adroterapia);
- Studio di effetti biologici di rilievo per la valutazione del rischio da esposizioni protratte a radiazioni, sia sparsamente che densamente ionizzanti (in particolare nelle condizioni normalmente associate alle condizioni lavorative, mediche e ambientali);
- Studi di effetti biologici rilevanti alla valutazione del rischio associato alla radiazione spaziale in voli ad alta quota;
- Sviluppo e impiego di modelli cellulari sperimentali e di metodologie analitiche per la valutazione di danni cellulari radioindotti;
- Sviluppi di nuove tecnologie nell'uso delle radiazioni ad impatto sanitario;
- Studi volti all'ottimizzazione dei trattamenti radioterapici tramite il miglioramento delle conoscenze relative alla radiosensibilità cellulare mirata all'individuazione di indicatori predittivi con la RMN;
- Sviluppo di metodologie per il miglioramento di qualità nelle tecnologie che applicano radiazioni ionizzanti in medicina;
- Studio di problematiche etiche relative alla sperimentazione clinica che fa uso di radiazioni.

Attività 2005

- Studio degli effetti biologici di dosi basse e protratte; valutazione della risposta adattativa a seguito di esposizione cronica; studio dell'effetto "*bystander*" e dell'interazione cellula-cellula nella risposta alle radiazioni.
- Efficacia di radiazioni terapeutiche (raggi gamma e ioni) nell'induzione e della riparazione del danno al DNA
- Modelli teorici per gli effetti biologici di campi misti di radiazione riferiti ai fasci di ioni terapeutici.
- Applicazioni dell'RMN allo studio degli effetti di radiazioni di alto e basso LET sul metabolismo di cellule tumorali, in relazione al ciclo cellulare e all'apoptosi.
- Sviluppo del sistema di microdensitometria ottica per la ricostruzione 3D della dose in dosimetri FAX per applicazioni in radioterapia.
- Sviluppo di indicatori di qualità per il trattamento in radioterapia e nel follow-up per la TBI.
- Studio di problematiche etiche relative all'uso della sperimentazione clinica in radioterapia.
- Partecipazione al Comitato Consultivo Commissione Europea Programma di ricerca Euratom-Fissione Nucleare (Radioprotezione).
- Gruppi di studio ISS sull'Assicurazione di Qualità in Radioterapia e in Radiodiagnostica.
- Commissione Tecnica UNI-Energia Nucleare; Consulenza e Segreteria scientifica all'attività del Comitato Etico dell'ISS.
- Commissione Nazionale "Grandi Rischi" (Sezione Rischio Nucleare e industriale) presso la Presidenza del Consiglio.

Reparto Bioingegneria cardiovascolare

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Sviluppo di sistemi di riconoscimento e classificazione di onde elettrocardiografiche di superficie ed endocavitarie;
- Sviluppo di sistemi per conversione atriale, ausili tecnologici per il mappaggio elettrofisiologico e per l'ablazione di radiofrequenza;
- Sistemi di valutazione emodinamica di pazienti con *pacemaker* innovativi;
- Realizzazione di simulatori, misure di immunità elettromagnetica e sicurezza di dispositivi medici impiantabili;
- Sviluppo di nuove metodiche per prove *in vitro* delle prestazioni di dispostivi medici, modellizzazione, simulazione e tecniche velocimetriche, rilevamento di malfunzionamenti, valutazione della sicurezza ed efficacia;
- Sviluppo di nuova strumentazione per misure di biomeccanica ventricolare durante la cateterizzazione con esperienze *in vivo.*

Attività 2005

- Caratterizzazione e prove sul simulatore di tronco realizzato, sia attraverso modelli numerici che prove sperimentali presso RMN cliniche;
- Conclusione di un progetto europeo IST-FP5 dedicato alla PIV, nel quale sono state effettuate misure stereo-PIV su valvole cardiache e supporti alla circolazione;
- Applicazione in campo medico di un progetto europeo IST-FP6 incentrato sulla visualizzazione olografica;
- Studi su segnali elettrocardiografici;
- Studio sperimentale e computazionale della fluidodinamica dei dispositivi medici;

- Certificazione di Tipo per il rilascio del marchio CE sui dispositivi medici impiantabili cardiovascolari (*Pacemaker*, Programmatori, Defibrillatori, Valvole Cardiache, *Stent*, Protesi di Vaso, Anelli per Annuloplastica, Tubi Valvolati, e loro accessori).

Reparto Biomateriali e biosistemi

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Studio delle proprietà e ingegnerizzazione delle superfici di biomateriali e di tessuti biologici;
- Studio sperimentale e caratterizzazione dei meccanismi di formazione di membrane modello, stabilità e possibile uso come rivestimento di dispositivi impiantabili;
- Caratterizzazione di tessuti ricostruiti su biomateriali di supporto;
- Valutazione *in vitro* e *in vivo* delle prestazioni di nuovi materiali;
- Valutazione tecnologica *in vitro* dei trattamenti laser su biomateriali e dispositivi dentali.

Attività 2005

- In collaborazione con il Reparto Modelli di Sistemi Complessi e Applicazioni alla stima dei rischi è stato sviluppato il *cluster* di calcolo parallelo con il raggiungimento della dimensione di almeno 64 nodi di cui almeno 20 "*multi core*";
- Prove di simulazione di sistemi di allocazione di organi per trapianto e nella simulazione e misura dell'organizzazione temporale della sincronizzazione senso-motoria;
- Studio della nanostruttura di nanotubi di silicio e carbonio e biofisica di sistemi lipidici;
- Misure e tecniche biomeccaniche, microtomografiche e *laser* per la valutazione di biomateriali e dispositivi impiantabili in odontoiatria.

Reparto di Biomeccanica e tecnologie riabilitative

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Sviluppo di strumenti e metodi per la valutazione funzionale del sistema neuromuscoloscheletrico e valutazione dell'abilità motoria;
- Sviluppo di sistemi di telemonitoraggio e teleassistenza per telemedicina;
- Sviluppo di modelli biomeccanici per lo studio di alterazioni funzionali;
- Valutazione degli esiti di interventi terapeutici e riabilitativi, inclusi impianti di endoprotesi (limitatamente agli aspetti strumentali) e trapianto di organi e tessuti di rilievo per il movimento, valutazioni di efficacia dei dispositivi per sostituzione, di ausili funzionali e di prodotti per la telemedicina.

Attività 2005

- Le linee di ricerca già iniziate nell'ambito delle tecnologie riabilitative sono proseguite nel 2005 e i risultati sono stati debitamente validati in clinica;
- Nell'ambito della ricerca sull'abilità motoria è in atto una collaborazione ISS/NIH per il follow-up di pazienti affetti da *ictus* cerebrale;
- Per la telemedicina il Reparto ha compito di coordinamento di un progetto europeo per la validazione del mercato di una piattaforma per uso domiciliare per teleriabilitazione;
- Certificazione di tipo per artroprotesi di anca.

Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Studi di dosimetria in radioterapia (sviluppo e caratterizzazione clinica di sistemi dosimetrici per la radioterapia conformazionale);
- Promozione e coordinamento di interconfronti dosimetrici fra i Centri di Radioterapia sul territorio nazionale;
- Metodi e studi per la dosimetria retrospettiva di soggetti esposti, tramite determinazione con tecnica EPR, dei radicali liberi e difetti radioindotti (ad esempio, utilizzo dei tessuti

dentali, con applicazione anche in studi internazionali di coorte per la valutazione del rischio radiologico);
- Identificazione e dosimetria di alimenti irradiati, ai fini della loro sicurezza d'uso;
- Studio di modificazioni indotte in macromolecole biologiche (tecnica EPR).

Attività 2005
- Caratterizzazione clinica di rivelatori a diamante CVD commerciali di nuova generazione.
- Proseguimento interconfronti dosimetrici fra i Centri di Radioterapia nazionali.
- Dosimetria retrospettiva e sviluppo della tecnica EPR per soggetti esposti con contaminazione interna.
- Applicazione in studi internazionali di coorte per la valutazione del rischio radiologico.
- Sviluppo delle tecniche di luminescenza (TL e OSL) per l'identificazione di erbe e spezie irradiate.
- Analisi di revisione di competenza.

Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- Studio e sviluppo di sistemi avanzati per la diagnosi precoce del cancro (mammella, prostata, altro);
- Studio e sviluppo di sistemi di accelerazione di particelle per la radioterapia e per la produzione di radioisotopi;
- Studio e sviluppo di sistemi per l'analisi in vivo di processi fisiologici e patologici;
- Studio e sviluppo di sistemi avanzati per la rilevazione della radioattività ambientale;
- Sviluppo e studio delle componenti elementari della materia e delle loro interazioni, in supporto ai punti precedenti.

Attività 2005
- Il progetto sulla rivelazione del cancro della mammella (progetto 1% Ministero della Salute) è nella sua fase esecutiva (*trial* clinici presso le Università di TOV (Roma e Napoli);
- Sono stati realizzati due rivelatori con elevate prestazioni in termini di risoluzione spaziale ed efficienza, parametri chiave per la rivelabilità di piccoli tumori;
- Il progetto in collaborazione con il John Hopkins e l'NIH per la costruzione di un rivelatore per *imaging* molecolare su piccoli animali (rivelazione di placche aterosclerotiche vulnerabili) è in stato avanzato;
- La rivelazione di radioattività da mezzo aereo è nella fase finale: approvazione contratto e allestimento strumentazione e programma gestione. Montaggio strumentazione su aereo;
- Progetto TOP: completamento installazione iniettore e prove su banco a radiofrequenza del primo modulo di accelerazione.

Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali

Il Reparto svolge le seguenti attività:
- Studio e impiego di metodologie di indagine ultrastrutturale, morfologica, microanalitica e biofisica per lo studio dei meccanismi di azione a livello cellulare, subcellulare e molecolare di agenti antitumorali di varia natura;
- Individuazione delle strutture subcellulari coinvolte nei meccanismi di azione di agenti antitumorali di largo impiego e di sostanze naturali con possibile attività farmacologia;
- Studi ultrastrutturali dei meccanismi molecolari alla base della polifarmacoresistenza in oncologia;
- Studi ultrastrutturali dell'interazione tra molecole ad azione antineoplastica e membrane modello.

Attività 2005

- Meccanismi di azione degli agenti antitumorali presi in considerazione e delle sostanze naturali in grado di superare la farmacoresistenza;
- Indagini su modelli sperimentali animali al fine di verificarne la possibilità di trasferimento dei risultati ottenuti alla pratica clinica;
- Collaborazioni con gruppi interni ed esterni all'Istituto che necessitano dell'indagine ultrastrutturale per la loro attività di ricerca e che operano in campi di interesse affini a quelli qui citati;
- Studio delle proprietà e ingegnerizzazione delle superfici di biomateriali e di tessuti biologici;
- Studio sperimentale e caratterizzazione dei meccanismi di formazione di membrane modello, stabilità e possibile uso come rivestimento di dispositivi impiantabili.
- Caratterizzazione di tessuti ricostruiti su biomateriali di supporto;
- Valutazione *in vitro* e *in vivo* delle prestazioni di nuovi materiali;
- Valutazione tecnologica *in vitro* dei trattamenti *laser* su biomateriali e dispositivi dentali.

Reparto Modelli di sistemi complessi ed applicazione alla stima dei rischi

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione dei sistemi di trattamento e stima del rischio radiobiologico (danno agli organi sani);
- Valutazione delle conseguenze sulla salute del rilascio di materiale radioattivo (criteri e modelli per la stima dei processi di contaminazione ambientale e delle relative conseguenze sanitarie, anche in rapporto a eventi incidentali e intenzionali);
- Sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione dei sistemi di trattamento e stima del rischio radiobiologico (danno agli organi sani);
- Valutazione delle conseguenze sulla salute del rilascio di materiale radioattivo (criteri e modelli per la stima dei processi di contaminazione ambientale e delle relative conseguenze sanitarie, anche in rapporto a eventi incidentali e intenzionali)
- Studio di modelli e stime di diffusione atmosferica di contaminanti radioattivi;
- Studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA;
- Studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi;
- Criteri e metodi di gestione per la sicurezza dei rifiuti radioattivi.

Attività 2005

- Sviluppo del *cluster* di calcolo parallelo: il sistema ha raggiunto la dimensione di almeno 64 nodi di cui almeno 20 "*multi core*". Utilizzo in prove di simulazione di sistemi di allocazione di organi per trapianto e nella simulazione e misura dell'organizzazione temporale della sincronizzazione senso-motoria;
- Progettazione, descrizione teorica e costruzione di un sistema elettronico ad apprendimento automatico che emula l'interazione tra memoria visiva e attenzione selettiva;
- Costruzione di modelli di interpretazione e predizione dei meccanismi di decisione motoria da dati di registrazioni elettrofisiologiche *in vivo*, nell'ambito di un esperimento condotto in collaborazione con il Dipartimento di Fisiologia della Sapienza (progetto ISS-NHI);
- Ai fini della ottimizzazione di tecniche radioterapiche innovative (IMRT) si sta proseguendo nella progettazione e realizzazione di algoritmi di ricerca più rapidi e affidabili, per l'utilizzo nella pratica clinica. Studio e realizzazione di sistemi di calcolo della dose che utilizzano metodi MonteCarlo per poter disporre di distribuzioni di dose con un maggior livello di accuratezza;

- Sviluppo di modelli di dinamica del DNA si sta costruendo un'evoluzione di tale modello, inserendo esplicitamente l'interazione cosiddetta di *stacking*, che dovrebbe descrivere in modo più accurato l'eterogeneità associata alla sequenza delle basi;
- Calcolo dei livelli di riferimento per l'adozione di misure protettive in caso di un'emergenza radiologica.

Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Studi ultrastrutturali sulla morfogenesi virale e sulle modificazioni cellulari e subcellulari indotte da agenti infettivi;
- Sviluppo e applicazione di nuove tecnologie per l'immunocaratterizzazione di agenti trasmissibili;
- Studi ultrastrutturali su fattori di virulenza di agenti infettivi;
- Studio del meccanismo di azione di farmaci naturali ad attività antivirale e antibatterica;
- Studio, basato su tecniche di microscopia ottica ed elettronica e di biologia cellulare, delle interazioni tra modelli cellulari e agenti patogeni, per la valutazione del danno cellulare e subcellulare.

Attività 2005

- Analisi del meccanismo d'azione di farmaci naturali quali la lattoferrina.
- Identificazione delle strutture cellulari o microbiche sensibili a farmaci naturali e delle porzioni che ne mediano l'attività, utilizzando diversi sistemi sperimentali.
- Studi sulle co-infezioni microbiche.
- Studi sulla biocompatibilità di dispositivi medici non attivi.
- Certificazione CE di dispositivi medici per quanto di competenza.
- Attività di controllo di competenza.

Reparto Radiazioni non ionizzanti

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Valutazione e riduzione dei rischi delle radiazioni non ionizzanti (campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse, campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde, radiazione infrarossa, visibile e ultravioletta, nell'ambiente e in altre condizioni comportanti l'esposizione a tali radiazioni);
- Studi sull'interazione dei campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici e della radiazione ottica con i sistemi biologici e l'organismo umano;
- Studi sui possibili effetti sulla salute dei campi magnetici a 50 Hz;
- Studi sui possibili effetti sulla salute dei campi ad alta frequenza (ad esempio, telefoni cellulari);
- Dosimetria personale e valutazione dei rischi della radiazione ultravioletta in aree a forte depauperamento di ozono.

Attività 2005

- Progetto del Centro Controllo Malattie (CCM) per la valutazione del rischio indotto da campi elettromagnetici.
- Progetti europei EMF-NET ed EIS-EMF sui campi elettromagnetici.
- Commissione ICNIRP (Presidenza).
- Studio trasversale sullo stato di salute di soggetti esposti a campi magnetici generati da elettrodotti.
- Studi di spettroscopia dielettrica.
- Conclusione dello studio *Interphone* sull'associazione tra uso di telefoni cellulari e tumori cerebrali.

- Nel settore della radiazione ultravioletta è continuata la partecipazione al progetto Antartide, con una campagna di valutazione dell'esposizione personale nella Terra del Fuoco.
- Proseguimento di indagini sui possibili effetti dell'esposizione di personale militare ad uranio impoverito.

Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute

Il Reparto è considerato di importanza strategica per il Dipartimento, in relazione ai compiti istituzionali e di ricerca nell'ambito del SSN. Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Stima quantitativa del rischio;
- Studio delle sorgenti;
- Stima dell'impatto sanitario della radioattività artificiale e naturale negli alimenti;
- Problematiche sanitarie emergenti nel campo della radioattività (ad esempio, uranio impoverito e materiali a rilevante contenuto di radionuclidi naturali (NORM);
- Studio dell'esposizione a Radon e dei rischi correlati;
- Tecniche avanzate di radiochimica (ad esempio, determinazione rapida dello 90Sr nel latte materno);
- Studio e sviluppo di tecniche di misura per la valutazione, anche retrospettiva, dell'esposizione alla radioattività, anche a supporto di studi epidemiologici.

Attività 2005

- Stima del rischio di tumore polmonare da esposizione a radon e di leucemie infantili da radiazione gamma da materiali da costruzione;
- Uranio impoverito e *Naturally Occurring Radioactive Materials*;
- Misura e stima dei rischi della radioattività artificiale e naturale negli alimenti;
- Studio e sviluppo di tecniche per la valutazione sperimentale e teorica dell'esposizione alla radioattività;
- Studio delle sorgenti di esposizione alla radioattività *indoor*, quali materiali da costruzione e suoli;
- Coordinamento del Piano Nazionale Radon.
- Attività di controllo e consulenza a enti pubblici.

Reparto Ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali

Il Reparto è considerato di importanza strategica per il Dipartimento, in relazione ai compiti istituzionali e di ricerca nell'ambito del SSN. Le attività si riferiscono a:

- Caratterizzazione chimico-fisica di componenti delle frazioni granulometriche del PM10 (materiale particolato fine) mediante microscopia elettronica, spettroscopia elettronica a dispersione di energia, spettroscopia di foto-elettroni;
- Classificazione delle particelle con metodi di analisi multivariata;
- Studio della correlazione tra composizione delle particelle e risposta infiammatoria macrofagica cellulare a seguito di esposizione acuta e cronica;
- Studio delle modificazioni indotte dal PM10 sulle funzioni e strutture cellulari (membrana citoplasmatica, organuli cellulari);
- Caratterizzazione del particolato minerale in reperti autoptici di tessuto polmonare di soggetti umani a rischio;
- Studi ultrastrutturali e cellulari degli eventuali effetti patologici e della biocompatibilità di materiali.

Attività 2005

- Analisi degli effetti del fumo di tabacco sulle caratteristiche chimico-fisiche del particolato inalabile in ambienti *indoor*.

- Distribuzione dimensionale delle particelle di silice e andamento stagionale delle concentrazioni ambientali.
- Studio del carico polmonare di fibre di amianto in casi di mesotelioma pleurico da esposizione ambientale a fibre minerali: il caso di un'area rurale in Basilicata.
- Partecipazione ai lavori del GIF (Gruppo Interregionale Fibre) per la validazione del metodo di misura del diametro di campioni di fibre vetrose e loro classificazione tossicologica.

Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- "*Technology Assessment*" in ambito sanitario e ospedaliero;
- Valutazione della qualità delle tecnologie biomediche e della loro gestione;
- Supporto all'implementazione della "assicurazione qualità" per l'ISS e per i singoli laboratori di prova;
- Attività ispettiva dei sistemi di assicurazione di qualità dei fabbricanti di dispositivi medici ai fini della Certificazione CE;
- Valutazione dei sistemi di assicurazione di qualità dei fabbricanti ai fini della sorveglianza del mercato dei dispositivi medici.

Attività 2005

- Valutazione dei sistemi di qualità dei fabbricanti di dispositivi medici ai fini della certificazione CE;
- Applicazione delle recenti direttive europee sui dispositivi medici a quanto precede;
- Ispezioni e valutazioni dei sistemi di qualità nella produzione di dispositivi biomedici in supporto al Ministero della Salute;
- Attività di coordinamento dell'Organismo Notificato per la certificazione dei dispositivi biomedici, per quanto concerne l'assicurazione di qualità.

Attività istituzionale del Dipartimento

Sono stati predisposti pareri e documenti relativamente alla sicurezza di depositi di materiale radioattivo (rifiuti, rottami metallici, discariche, depositi, altro), alla detenzione di preparati radio presso strutture sanitarie e alla loro ricognizione (richiesta NAS), all'esposizione a Radon e a rischi radiologici di vario tipo, alla radioprotezione, al Piano Nazionale di Emergenza Nucleare, ai rischi associabili ad incidenti con dispersione di materiale radioattivo, all'uso inappropriato di radiodiagnostica, al rischio da campi magnetici ed elettromagnetici, all'utilizzo di *laser* in attività di estetista, ai rischi da radiazione UV. Sono state effettuate numerose analisi di revisione sul trattamento radiologico di alimenti.

Nell'ambito dei dispositivi biomedici, sono stati predisposti vari pareri per il Ministero della Salute su aspetti e criteri metodologici, su malfunzionamenti e incidenti, e per i NAS e la Magistratura in relazione a queste ultime tematiche. È stata effettuata la certificazione per il marchio CE per un numero molto elevato di nuovi dispositivi, sono state effettuate ispezioni per il Ministero, sono state effettuate vari prove sperimentali necessarie per la certificazione, è stato dato supporto scientifico alla CUD e al Centro Trapianti.

Sono state effettuate molte analisi ultrastrutturali in supporto ad altri Dipartimenti, e, in particolare, di materiali contenenti oggetti e impurità di dimensioni minimali per il Dipartimento del Farmaco e altri enti. È stato offerto supporto sperimentale e valutativo al Gruppo Interregionale Fibre (GIF) per la validazione di metodi di misura e classificazione di fibre vetrose.

Vi è stata un'elevata partecipazione alle attività di Commissioni scientifiche internazionali e nazionali (vedasi attività dei reparti).

Descrizione dei reparti

Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti e fisica biomedica

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- Studi di base sugli effetti biologici a livello cellulare e molecolare (danno e riparazione del DNA) di fotoni e particelle cariche, individuazione dei meccanismi ed elaborazione di modelli di azione, in relazione a radioprotezione e radioterapia;
- Individuazione delle caratteristiche biofisiche e radiobiologiche di fasci di radiazioni rilevanti allo sviluppo di radioterapie innovative (in particolare, adroterapia);
- Studio di effetti biologici di rilievo per la valutazione del rischio da esposizioni protratte a radiazioni, sia sparsamente che densamente ionizzanti (in particolare nelle condizioni normalmente associate alle condizioni lavorative, mediche e ambientali);
- Studi di effetti biologici rilevanti alla valutazione del rischio associato alla radiazione spaziale in voli ad alta quota;
- Sviluppo e impiego di modelli cellulari sperimentali e di metodologie analitiche per la valutazione di danni cellulari radioindotti;
- Sviluppi di nuove tecnologie nell'uso delle radiazioni ad impatto sanitario;
- Studi volti all'ottimizzazione dei trattamenti radioterapici tramite il miglioramento delle conoscenze relative alla radiosensibilità cellulare mirate all'individuazione di indicatori predittivi con la RMN;
- Sviluppo di metodologie per il miglioramento di qualità nelle tecnologie che applicano radiazioni ionizzanti in medicina;
- Studio di problematiche etiche relative alla sperimentazione clinica che fa uso di radiazioni.

Reparto Bioingegneria cardiovascolare

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- sviluppo di sistemi di riconoscimento e classificazione di onde elettrocardiografiche di superficie ed endocavitarie;
- sviluppo di sistemi per conversione atriale, ausili tecnologici per il mappaggio elettrofisiologico e per l'ablazione di radiofrequenza, sistemi di valutazione emodinamica di pazienti con *pacemaker* innovativo;
- realizzazione di simulatori, misure di immunità elettromagnetica e sicurezza di dispositivi medici impiantabili;
- sviluppo di nuove metodiche per prove in vitro delle prestazioni di dispostivi medici, modellizzazione, simulazione e tecniche velocimetriche, rilevamento di malfunzionamenti, valutazione della sicurezza ed efficacia;
- sviluppo di nuova strumentazione per misure di biomeccanica ventricolare durante la cateterizzazione con esperienze *in vivo*.

Reparto Biomateriali e biosistemi

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- caratterizzazione delle proprietà meccaniche dei biomateriali;
- controlli di competenza su dispositivi medici;

- materiali e tecniche in odontoiatria e implantologia dentale;
- microtomografia 3D di materiali e tessuti;
- studio sperimentale e caratterizzazione dei meccanismi di formazione di membrane modello, stabilità e possibile uso come rivestimento di dispositivi impiantabili;
- strategie di comportamento e controllo dei biosistemi;
- sistemi di calcolo avanzato per le nuove tecnologie;
- valutazione tecnologica *in vitro* dei trattamenti laser su biomateriali e dispositivi dentali.

Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- sviluppo di strumenti e metodi per la valutazione funzionale del sistema neuromuscoloscheletrico e valutazione dell'abilità motoria;
- sviluppo di dispositivi, apparecchiature e metodi di supporto dell'intervento terapeutico basati sul potenziamento neuromuscolare e la sostituzione funzionale;
- sviluppo di sistemi di telemonitoraggio e teleassistenza per telemedicina;
- sviluppo di modelli biomeccanici per lo studio di alterazioni funzionali;
- valutazione degli esiti di interventi terapeutici e riabilitativi, inclusi impianti di endoprotesi (limitatamente agli aspetti strumentali) e trapianto di organi e tessuti di rilievo per il movimento, valutazioni di efficacia dei dispositivi per sostituzione, di ausili funzionali e di prodotti per la telemedicina;
- attività di certificazione di dispositivi medici impiantabili per la sostituzione dell'articolazione coxo-femorale;
- attività di verifica e controllo dei requisiti tecnologici e strutturali dei centri clinici di trapianti di organo.

Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- studi di dosimetria in radioterapia (sviluppo e caratterizzazione clinica di sistemi dosimetrici per la radioterapia conformazionale);
- promozione e coordinamento di interconfronti dosimetrici fra i Centri di Radioterapia sul territorio nazionale;
- metodi e studi per la dosimetria retrospettiva di soggetti esposti, tramite determinazione con tecnica EPR, dei radicali liberi e difetti radioindotti (ad esempio, utilizzo dei tessuti dentali, con applicazione anche in studi internazionali di coorte per la valutazione del rischio radiologico);
- identificazione e dosimetria di alimenti irradiati, ai fini della loro sicurezza d'uso;
- studio di modificazioni indotte in macromolecole biologiche (tecnica EPR).

Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- studio e sviluppo di sistemi avanzati per la diagnosi precoce del cancro (mammella, prostata, altro);
- studio e sviluppo di sistemi di accelerazione di particelle per la radioterapia e per la produzione di radioisotopi;

- studio e sviluppo di sistemi per l'analisi *in vivo* di processi fisiologici e patologici;
- studio e sviluppo di sistemi avanzati per la rilevazione della radioattività ambientale;
- sviluppo e studio delle componenti elementari della materia e delle loro interazioni, in supporto ai punti precedenti.

Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali

Il Reparto svolge le seguenti attività:
- studio e impiego di metodologie di indagine ultrastrutturale, morfologica, microanalitica e biofisica per lo studio dei meccanismi di azione a livello cellulare, subcellulare e molecolare di agenti antitumorali di varia natura;
- individuazione delle strutture subcellulari coinvolte nei meccanismi di azione di agenti antitumorali di largo impiego e di sostanze naturali con possibile attività farmacologia;
- studi ultrastrutturali dei meccanismi molecolari alla base della polifarmacoresistenza in oncologia;
- studi ultrastrutturali dell'interazione tra molecole ad azione antineoplastica e membrane modello.

Reparto Modelli di sistemi complessi ed applicazioni alla stima dei rischi

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione dei sistemi di trattamento e stima del rischio radiobiologico (danno agli organi sani);
- valutazione delle conseguenze sulla salute del rilascio di materiale radioattivo (criteri e modelli per la stima dei processi di contaminazione ambientale e delle relative conseguenze sanitarie, anche in rapporto a eventi incidentali e intenzionali);
- studio di modelli e stime di diffusione atmosferica di contaminanti radioattivi;
- studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA;
- studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi;
- criteri di gestione per la messa in sicurezza dei rifiuti radioattivi;
- utilizzo di sistemi di calcolo avanzato per simulazioni Monte Carlo in applicazioni radioterapiche.

Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale

Le attività del Reparto si riferiscono a:
- studi ultrastrutturali sulla morfogenesi virale e sulle modificazioni cellulari e subcellulari indotte da agenti infettivi;
- sviluppo e applicazione di nuove tecnologie per l'immunocaratterizzazione di agenti trasmissibili;
- studi ultrastrutturali su fattori di virulenza di agenti infettivi;
- studio del meccanismo di azione di farmaci naturali ad attività antivirale e antibatterica;
- studio, basato su tecniche di microscopia ottica ed elettronica e di biologia cellulare, delle interazioni tra modelli cellulari e agenti patogeni, per la valutazione del danno cellulare e subcellulare.

Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute

Il Reparto è considerato di importanza strategica per il Dipartimento, in relazione ai compiti istituzionali e di ricerca nell'ambito del SSN. Le attività del Reparto si riferiscono a:

- stima quantitativa del rischio;
- studio delle sorgenti;
- stima dell'impatto sanitario della radioattività artificiale e naturale negli alimenti;
- problematiche sanitarie emergenti nel campo della radioattività (ad esempio, uranio impoverito e materiali a rilevante contenuto di radionuclidi naturali (NORM);
- tecniche avanzate di radiochimica (ad esempio, determinazione rapida dello 90Sr nel latte materno);
- studio e sviluppo di tecniche di misura per la valutazione, anche retrospettiva, dell'esposizione alla radioattività, anche a supporto di studi epidemiologici.

Reparto Radiazioni non ionizzanti

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- valutazione e riduzione dei rischi delle radiazioni non ionizzanti (campi elettrici e magnetici statici e a frequenze estremamente basse, campi elettromagnetici a radiofrequenza e microonde, radiazione infrarossa, visibile e ultravioletta, nell'ambiente e in altre condizioni comportanti l'esposizione a tali radiazioni);
- studi sull'interazione dei campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici e della radiazione ottica con i sistemi biologici e l'organismo umano;
- studi sui possibili effetti sulla salute dei campi magnetici a 50 Hz;
- studi sui possibili effetti sulla salute dei campi ad alta frequenza (ad esempio, telefoni cellulari);
- dosimetria personale e valutazione dei rischi della radiazione ultravioletta anche in aree a forte depauperamento di ozono.

Reparto Ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali

Il Reparto è considerato di importanza strategica per il Dipartimento, in relazione ai compiti istituzionali e di ricerca nell'ambito del SSN. Le attività del Reparto si riferiscono a:

- caratterizzazione chimico-fisica di componenti delle frazioni granulometriche del PM10 (materiale particolato fine) mediante microscopia elettronica, spettroscopia elettronica a dispersione di energia, spettroscopia di foto-elettroni e classificazione delle particelle con metodi di analisi multivariata;
- studio della correlazione tra composizione delle particelle e risposta infiammatoria macrofagica cellulare a seguito di esposizione acuta e cronica;
- studio delle modificazioni indotte dal PM10 sulle funzioni e strutture cellulari (membrana citoplasmatica, organuli cellulari);
- caratterizzazione del particolato minerale in reperti autoptici di tessuto polmonare di soggetti umani a rischio;
- studi ultrastrutturali e cellulari degli eventuali effetti patologici e della biocompatibilità di materiali.

Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- "*Technology Assessment*" in ambito sanitario e ospedaliero;
- valutazione della qualità delle tecnologie biomediche e della loro gestione;
- supporto all'implementazione della "assicurazione qualità" per l'ISS e per i singoli laboratori di prova;
- attività ispettiva dei sistemi di assicurazione di qualità dei fabbricanti di dispositivi medici ai fini della Certificazione CE;
- valutazione dei sistemi di assicurazione di qualità dei fabbricanti ai fini della sorveglianza del mercato dei dispositivi medici.

CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA, SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute si caratterizza e qualifica per l'approccio disciplinare e l'applicazione ad argomenti di salute rilevanti per la popolazione italiana. Questa ultima caratteristica rende conto dell'ampia varietà di temi affrontati e di attività condotte.

Il Centro opera attraverso l'integrazione di attività di servizio e di ricerca epidemiologica applicata nella sanità pubblica, con speciale attenzione a fornire risposte ai problemi scientifici del Servizio Sanitario Nazionale, del Ministero della Salute, dell'Agenzia Italiana per i Farmaci (AIFA), degli Assessorati Regionali alla Salute e delle Aziende Sanitarie, contribuendo a integrare le informazioni sanitarie disponibili potenziando la conoscenza epidemiologica.

L'attività scientifica del Centro viene condotta in nove Reparti tematici, un Ufficio di Statistica (interlocutore ufficiale del Sistema Statistico Nazionale), una Unità di Bioetica ed una Unità di Formazione e Comunicazione. La gestione delle attività amministrative e di supporto tecnico alla ricerca e sorveglianza viene condotta dalla segreteria della Direzione in collaborazione con le segreterie dei singoli Reparti e gruppi di attività.

La maggior parte delle attività vengono condotte su finanziamenti a progetti o su convenzioni i cui committenti principali sono istituzioni Europee, altre istituzioni internazionali, Regioni, Ministero Salute. Gran parte delle attività così commissionate prevedono e richiedono il supporto di personale aggiuntivo a progetto, essenziale per il mantenimento degli impegni presi. Le convenzioni e gli accordi di collaborazione così stipulati comportano una notevole mole di attività amministrativo-gestionale espletata nel Centro.

Oltre alle attività previste da progetti pluriennali vengono condotte attività di consulenza e avvio di rilevazioni *ad hoc* in risposta a richieste provenienti dal SSN. Tale tipo di attività è documentata nel consistente elenco di occasioni nazionali e internazionali in cui il personale del Centro è chiamato ad agire come consulente o esperto.

Il CNESPS svolge da anni attività di formazione rivolta al personale del SSN sia con corsi brevi di tipo frontale nelle propria sede che nelle regioni che ne fanno richiesta. Al personale di ruolo dei SSR inoltre è riservato l'accesso ad un programma di addestramento in epidemiologia applicata per la durata di due anni con conseguimento di un Master Universitario di II livello della Università di Tor Vergata in Roma.

Il Centro interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali la WHO, EURO e HQ e le istituzioni statunitensi (*Centers for Disease Control and Prevention*, *National Institues of Health*), con l'Unione Europea (DGSANCO, *DG Research*, Agenzia Europea per i Medicinali EMEA, Centro europeo per il controllo delle malattie ECDC).

Inoltre sono in corso attività di ricerca e cooperazione con alcuni paesi in Via di Sviluppo.

Le principali attività del Centro comprendono:

- interventi sul campo nel caso di eventi acuti per la salute, anche a livello internazionale;
- pianificazione e conduzione di vari tipi di studio (descrittivi e analitici, indagini di popolazione, indagini sul campo, indagini campionarie con esami clinici e strumentali, modelli matematici, epidemiologia genetica, ecc.) e descrizione delle misure di prevalenza, incidenza e mortalità delle principali patologie infettive (con particolare riferimento a quelle prevenibili con vaccinazione, a quelle veicolate da alimenti), cronico degenerative, neurologiche e mentali (disturbi psichiatrici, malattia di Alzheimer e altri

aspetti dell'invecchiamento, diabete, malattie del fegato, malattie cardiovascolari, tumori, patologie autoimmuni, allergie, emicrania);
- utilizzazione di metodi statistici, informatici ed informativi complessi per l'approfondimento delle conoscenze sullo stato di salute della popolazione: studi di mortalità a partire dai dati ufficiali forniti dall'ISTAT, studi di concause di morte, studi sulla mortalità evitabile, studi di sopravvivenza, analisi di dati correnti di interesse in sanità pubblica, anche in risposta a situazioni anomale;
- sviluppo di studi orientati a conoscere l'eziologia di alcune delle malattie o condizioni sopra riportate, i determinanti e i fattori di rischio, inclusi gli stili di vita (fumo, alcol, attività fisica, alimentazione, ecc.), e il ruolo che fattori genetici, ambientali e comportamentali giocano sulla loro insorgenza;
- creazione di banche dati; sviluppo di registri di malattia (coordinamento dei registri tumori italiani; Registro Nazionale Gemelli e rete europea GenomEUtwin; Registro della procreazione medicalmente assistita; collaborazione al Registro Nazionale dell'Ipotiroidismo Congenito; registro sugli esposti a fitofarmaci); creazione di sistemi di sorveglianza su rilevanti tematiche di salute, anche attraverso reti di sistemi di allerta rapida (medici sentinella). Per le malattie infettive in particolare raccoglie e diffonde dati sulle principali infezioni, partecipando anche a programmi internazionali, e fornisce consulenza per la valutazione dei vaccini e dei programmi vaccinali;
- sviluppo di modelli di valutazione di efficienza, di efficacia e di appropriatezza applicati agli interventi di prevenzione (in particolare interventi psicosociali per anziani, malati mentali, immigrati), all'uso dei farmaci (rischio/beneficio), a procedure sanitarie, comprese ricerche sulla procreazione medicalmente assistita, sull'allattamento materno, sul percorso nascita, sulla qualità della vita in particolari gruppi di popolazione, sulla soddisfazione degli utenti di vari servizi, sull'uso delle terapie non convenzionali; studi di esito (*outcome research*: *by-pass* aorto-coronarico, infarto del miocardio, ictus; terapie tumorali; servizi di salute mentale e geriatrici);
- sviluppo di linee guida di *best practice*, di prevenzione e di modelli di promozione della salute *evidence based*;
- ricerca e formazione in bioetica; valutazione e revisione sotto il profilo etico dei progetti elaborati dal Centro;
- promozione della formazione degli operatori del Servizio Sanitario Nazionale in epidemiologia e biostatistica, uso dei *package* di analisi statistica dei dati, epidemiologia clinica, epidemiologia delle malattie infettive, *counselling* vaccinale, epidemiologia genetica, farmacoepidemiologia, metodologia delle revisioni sistematiche, *health services research*, modelli di promozione della salute. Gestione del PROFEA (Programma di Formazione in Epidemiologia Applicata), *Master* della durata di due anni, in collaborazione con l'Università "Tor Vergata" di Roma. Partecipazione al programma europeo di formazione in epidemiologia applicata (EPIET) (*European Programme for Intervention Epidemiology Training*);
- divulgazione delle conoscenze attraverso la pubblicazione di articoli, rapporti e monografie a livello nazionale ed internazionale, del Bollettino Epidemiologico Nazionale (BEN) inserito nel Notiziario ISS e attraverso dieci diversi siti web tematici e un portale di epidemiologia per gli operatori sanitari (Epicentro).

Resoconto attività 2005

I risultati dell'attività svolta nel 2005 sono stati riportati per grandi temi:

- *Salute della donna ed età evolutiva*
  È stata effettuata l'analisi dei dati del sistema di sorveglianza delle Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) effettuate nel 2003 (dati definitivi) e 2004 (dati preliminari) e predisposta la relazione del Ministro della Salute al Parlamento. È proseguita attività di promozione dell'allattamento al seno e la distribuzione alle ASL che ne hanno fatto richiesta del materiale informativo. È proseguita l'attività relativa all'istituzione del Registro per la Procreazione Medico Assistita, previsto da una legge.

- *Malattie infettive*
  Le attività hanno incluso le seguenti aree di ricerca: 1) studi di impatto delle malattie infettive sulla popolazione (sindromi influenzali, zoonosi, legionellosi, infezioni enteriche, meningiti batteriche); 2) studi epidemiologici sulle malattie prevenibili da vaccino e sulla sicurezza ed efficacia di campo dei vaccini (rete sentinella SPES per le malattie prevenibili da vaccino in età pediatrica; monitoraggio della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita; monitoraggio delle coperture vaccinali); 3) modelli matematici per valutare l'impatto di interventi di prevenzione di malattie infettive (progetti europei Polymod e SARS-control; progetto EPICO per la descrizione e controllo delle epidemie); 4) sistemi informativi sperimentali per le malattie infettive (Progetto Simiweb e Micronet) e per valutare l'antibiotico-resistenza (Progetto AR-ISS); 5) epidemiologia delle malattie infettive in Uganda (HIV, malaria, profilo epidemiologico della popolazione); 6) comunicazione del rischio in condizioni di emergenza. Si è ampiamente contribuito alla attuazione e valutazione del Piano Nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, e alla stesura del Piano nazionale per la preparazione e la risposta a una pandemia influenzale. Sono state svolte attività nazionali ed internazionali di sorveglianza, indagini di campo di eventi epidemici, e valutazione della documentazione clinica a corredo delle domande di registrazione di 16 vaccini.

- *Epidemiologia clinica e linee guida*
  Sono stati prodotti i seguenti documenti relativi al Piano Nazionale Linee Guida: "Appropriatezza della diagnosi e del trattamento chirurgico dell'ernia del disco lombare sintomatica", "Il coinvolgimento dei cittadini nelle scelte in sanità", "Lo *screening* per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia", "Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione Secondaria delle Malattie cardiovascolari".
  Sono state avviate le attività che saranno concluse nel 2006: *Consensus Conference*: "*Management* delle ipertransaminasemie croniche asintomatiche no virus, no alcol correlate", "Linea guida per l'intervento precoce nella schizofrenia", Linea guida per la prevenzione delle cadute da incidenti domestici negli anziani. È stato condotto uno studio clinico di Epidemiologia molecolare di un focolaio Epidemico di Epatite A tra tossicodipendenti. È proseguita l'attività del *trial* di popolazione sulla cataratta senile e gli integratori nutrizionali ed è stato pubblicato uno studio sull'associazione del livello sierico di vitamine con la cataratta senile. È proseguita l'attività della Sorveglianza delle Epatiti Acute Virali (SEIEVA). È stata arruolata una coorte di soggetti con infezione cronica da virus C dell'epatite per studiare l'incidenza di tumori extra-epatici in questa popolazione.

- *Epidemiologia genetica*
  In ambito di neuroscienze, è proseguita l'attività su studi di malattie neuro degenerative (Alzheimer, Parkinson, Sclerosi multipla, Sclerosi laterale amiotrofica). È terminato l'arruolamento dei gemelli 65-74 anni della provincia di Latina e del comune di Roma (circa 400 coppie). Nel comune di Roma è stato avviato il follow-up delle coppie arruolate, con visite e test neuropsicologici presso l'ospedale S. Andrea dell'Università La Sapienza. È stato avviato l'arruolamento delle coppie di gemelli ultranovantenni afferenti allo studio GEHA (*GEnetics of Healthy Ageing*) il cui obiettivo è quello di individuare il profilo genetico associato al fenotipo longevo e in particolare al fenotipo longevo in buono stato di salute. È stato avviato, in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Otorino-OdontoOftalmologiche e Cervico Facciali dell'Università di Parma, l'arruolamento delle coppie di gemelli di età superiore ai 49 anni residenti nella provincia di Parma per stimare la ereditabilità delle patologie oculari senili (cataratta e degenerazione maculare). Sono state messe a punto le procedure operative per la partecipazione allo studio europeo EUROCLOT sulla genetica dell'ictus.

- *Salute della popolazione e suoi determinanti*
  Si è concluso il Progetto IPREA finalizzato all'identificazione di determinanti di salute e dei predittori specifici di malattia nella popolazione anziana, con particolare riguardo all'individuazione precoce del *deficit* cognitivo e lo studio della transizione verso fasi conclamate di demenza e Malattia di Alzheimer. È proseguito il Progetto Ulisse sulla valutazione della qualità dei servizi e modelli di continuità assistenziale per l'anziano. Le attività europee ERA-AGE sono state prevalentemente rivolte alla identificazione delle buone pratiche relative alla ricerca e al finanziamento sull'invecchiamento in Europa, alla creazione di un *database* comune delle progettualità specifiche, alla identificazione delle priorità emergenti e oggetto di possibili strategie nell'ambito dell'ERA-NET e del futuro 7° Programma Quadro di Ricerca. È proseguita l'attività relativa alla stima del "*Burden of Disease*" relativa all'ictus, alle cardiopatie ischemiche, diabete mellito, broncopatia cronico-ostruttiva. È proseguita l'attività sull'alcol: monitoraggio epidemiologico, *network* europei e servizi al cittadino. È proseguita l'attività di sorveglianza delle intossicazioni acute da antiparassitari. L'esperienza fatta è confluita nella proposta di costruzione di una rete di dati dai Centri Antiveleni in Italia.

- *Ufficio di Statistica*
  Sono stati condotti studi di mortalità (analisi sistematica della distribuzione della mortalità per causa nel tempo e nello spazio; mortalità evitabile; anni di vita potenziale persi; *record-linkage* tra fonti diverse di dati; concause di morte e rischi in competizione; mortalità legata ad esposizioni ambientali; conseguenze degli eventi climatici estremi; caratteristiche dei centenari). Studi su dati rilevanti per descrivere lo stato di salute (le Dimissioni Ospedaliere, il Sistema Termale). Collaborazione a studi europei sui due tipi di Indagini sullo Stato di Salute della Popolazione (*Health Examination Survey* e *Health Interview Survey*); Aspetti di Bioetica in Epidemiologia e Biostatistica.

- *Tumori*
  Proseguono la conduzione e gestione di grandi studi comparativi della sopravvivenza per tumore in Italia (ITACARE-4), in Europa (EUROCARE-4), e in cinque continenti (CONCORD). Lo studio Interphone sugli eventuali rischi cancerogeni associati all'esposizione a radiofrequenze e a campi magnetici a 50 Hz prevede la pubblicazione dei risultati nel prossimo anno. È in corso anche lo studio SETIL (uno studio caso-controllo multicentrico italiano sui fattori di rischio per la leucemia infantile), con

l'analisi di valutazione dell'esposizione a benzene, basata su misure individuali ripetute di concentrazioni di benzene in zona respiratoria e di indicatori biologici urinari di esposizione (metaboliti del benzene e cotinina). Sono state avviate le attività relative al Registro Tumori in Ambito Militare.

- *Malattie cerebro- e cardiovascolari*
  Sono stati stimati i tassi di attacco e la letalità per gli eventi coronarici e cerebrovascolari per la fascia di età 35-74 anni in diverse aree rappresentative del Paese. È stato stimato il rischio cardiovascolare applicando il punteggio individuale del progetto CUORE e calcolata la proporzione attesa di persone ad alto rischio cardiovascolare (≥ 20% di rischio a 10 anni). È stato realizzato un *software* (cuore.exe) utilizzabile dai medici di medicina generale e da altri operatori sanitari coinvolti nella medicina preventiva per la valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto scaricabile gratuitamente dal sito www.cuore.iss.it. È stato preparato in collaborazione con il CCM il piano di formazione nazionale per i medici di medicina generale sull'uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare nella pratica clinica ed è iniziata l'attività formativa nella Regione Umbria.
  Nell'ambito del progetto EUROCISS è stato costruito un inventario delle fonti di informazioni per le malattie cardiovascolari disponibili nei vari paesi europei inclusivo dei metodi adottati per la costruzione degli indicatori. Nell'ambito del progetto EUPHORIC è iniziata la raccolta e la condivisione a livello europeo di indicatori di esito esteso a diverse patologie e procedure. Sono stati pubblicati i risultati finali del Progetto BPAC nel sito http://bpac.iss.it/RisultatiStudio/mdno/ Il Progetto BPAC prosegue ufficialmente la sua attività nel programma Mattoni del SSN per la realizzazione del Nuovo Sistema Informativo Sanitario.

- *Salute mentale*
  Sono state realizzate analisi dettagliate del progetto ESEMeD e di uno studio in una città delle Marche sulla prevalenza dei disturbi psichiatrici, e dello studio "Progres-Residenze" sulle caratteristiche degli ospiti di strutture residenziali. Sono stati completati e analizzati due studi controllati randomizzati, uno sull'intervento riabilitativo VADO e l'altro sulla psicoeducazione dei familiari. È stata completata l'analisi di uno studio di efficacia nella pratica degli interventi riabilitativi basati sull'attività sportiva. È stato completato uno studio di follow-up su pazienti ossessivi-compulsivi, in collaborazione con l'Università "La Sapienza". È stato effettuato uno studio di validazione di una scala sui sintomi precoci di mania. È stato messo a punto un manuale di autoterapia guidata per la depressione, da valutare in studi controllati.

- *Farmacoepidemiologia*
  Sono stati curati nel corso del 2005 il 5° Rapporto Nazionale sull'uso dei Farmaci in Italia (relativo all'anno 2004 presentato nel giugno 2005) e quello relativo ai primi nove mesi del 2005 (presentato nel dicembre 2005). È stato condotto uno studio retrospettivo nell'arco di cinque anni sulle morti improvvise infantili (SIDS) in tutta Italia. È proseguita l'attività in ambito di neuroepidemiologia in riferimento al morbo di Parkinson, Sclerosi Laterale Amiotrofica, e Alzheimer. È stato predisposto il protocollo del progetto di gestione integrata del diabete (progetto IGEA)

- *Attività di formazione e comunicazione*
  Tra tutti i Reparti e l'Unità dedicata, nel CNESPS, complessivamente sono stati effettuati 41 corsi di epidemiologia, di cui 25 organizzati nel CNESPS e altri 16 effettuati presso il

Ministero della Salute. È stato attivato per il quinto anno il *Master* di secondo livello in Epidemiologia Applicata (PROFEA), in collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità e l'Università Tor Vergata, Nell'ambito del *Master* l'Unità di formazione ha condotto anche attività di ricerca applicata con le seguenti indagini multicentriche nazionali effettuate nell'ambito dell'addestramento PROFEA: PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia con lo scopo di effettuare una sorveglianza sullo stato di salute della popolazione italiana), ENFASI (con lo scopo di valutare gli effetti pre e post entrata in vigore della legge contro il fumo), Eccesso di mortalità attribuibile al caldo conseguente all'ondata di calore (per identificare procedure di rilevazione tempestive ed attendibili dell'eccesso di mortalità attribuibile al caldo conseguente all'ondata di calore e di testare un sistema rapido di identificazione dei fattori di rischio per avviare immediate misure di prevenzione).

- *Bioetica*
  Si è partecipato ai lavori di quattro comitati etici istituiti presso altrettanti Istituti di ricerca, sono state fornite consulenze al Ministero della Salute, al Consiglio Superiore di Sanità e ad altre istituzioni. Si è preso parte all'*European Public Health Ethics Network* (EuroPHEN) e, con riferimento a temi di etica della sanità pubblica, ad altri progetti di ricerca.

Descrizione dei reparti

Reparto Epidemiologia clinica e linee guida

Il Reparto sviluppa studi e attività di formazione e di sorveglianza volte a favorire il progresso delle conoscenze in medicina e la diffusione della buona pratica clinica e preventiva. Le attività riguardano la conduzione di studi clinico-epidemiologici, di *trial* terapeutici e preventivi e il coordinamento di studi multicentrici. In particolare il Reparto si occupa di:

- studi epidemiologici sulle malattie del fegato, di origine virale e non, di alcuni tipi di tumori e malattie croniche;
- trasferimento delle conoscenze epidemiologiche nella medicina di base attraverso l'intensa collaborazione con le associazioni mediche di categoria;
- formulazione e divulgazione di linee guida basate sull'*Evidence Based Medicine* ed *Evidence Based Prevention*, quali strumenti di sintesi necessari ad indirizzare le decisioni e i comportamenti degli operatori relativamente alla qualità dell'assistenza;
- gestione di sistemi di sorveglianza *problem oriented* su alcune patologie di pertinenza;
- formazione in epidemiologia di base e clinica e in metodologia delle revisioni sistematiche;
- aspetti etici della ricerca clinica ed epidemiologica.

Competenze sviluppate

- Esperienza specifica nella prevenzione e nell'epidemiologia clinica delle malattie del fegato da virus e metaboliche.
- Studio di focolai epidemici da virus epatitici con tecniche di biologia molecolare
- Elaborazioni di revisioni sistematiche, linee guida ed organizzazione di conferenze di consenso
- Progettazione e conduzione di *trial* clinici
- Esperienza didattica in Epidemiologia generale ed epidemiologia clinica

- Etica della ricerca
- Linea Guida: "Appropriatezza della diagnosi e del trattamento chirurgico dell'ernia del disco lombare sintomatica", 2005.
- Revisione: "Il coinvolgimento dei cittadini nelle scelte in sanità", 2005.
- *Consensus Conference*: "Lo *screening* per infezione da virus dell'epatite C negli adulti in Italia", 2006.
- Linee Guida Nazionali "Cardiologia Riabilitativa e Prevenzione Secondaria delle Malattie cardiovascolari", 2006

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

- Sorveglianza e prevenzione delle epatiti virali acute (sistema SEIEVA).
- Studio della risposta immunitaria all'infezione da HCV.
- Revisioni sistematiche e linee guida.
- Studi epidemiologico molecolari di epidemie da virus dell'epatite C in ambito nosocomiali (centri onco-ematologici e di dialisi)
- Definizione della necessità o meno di un richiamo dopo dieci anni dal ciclo vaccinale di base.
- Studi del rapporto tra normative etiche e ricerca clinica ed epidemiologica
- Sperimentazione clinica sul ruolo di antiossidanti nella prevenzione della cataratta senile
- Studio clinico di Epidemiologia molecolare di un focolaio Epidemico di Epatite A tra tossicodipendenti
- Studio clinico di valutazione del trattamento di Epatite C in pazienti con linfoma non Hodgkin indolente
- *Consensus Conference*: "*Management* delle ipertransaminasemie croniche asintomatiche no virus, no alcol correlate".
- Linea guida per l'intervento precoce nella schizofrenia
- Linea guida per la prevenzione delle cadute da incidenti domestici negli anziani
- Linea guida: "Impatto del mdc ecografico nella diagnosi e nel *management* delle lesioni focali del fegato".
- Impatto futuro dell'epatite C in Italia
  È stato sviluppato un modello matematico di stima dell'incidenza di HCV dal 1920 al 2005, del numero di soggetti con infezione cronica e di quelli con cirrosi epatica da HCV dal 1950 al 2035.
- Fattori di rischio di infezione da HCV
  È stato stimato il rischio attribuibile dei diversi fattori di rischio per infezione da HCV nel periodo 1997 al 2004.
- Incidenza e fattori di rischio di epatite Delta
  È stato valutato il trend di incidenza di epatite Delta in Italia dal 1993 in poi ed analizzati i fattori di rischio coinvolti nella sua diffusione
- Incidenza di epatite B e C negli operatori sanitari
  È stato stimato il rischio relativo di epatite acuta B e C degli operatori sanitari rispetto alla popolazione generale nel periodo 1995-2004.
- Endoscopia e infezione da HCV
  È stato stimato il rischio di infezione acuta da HCV a seguito di procedure endoscopiche nel periodo 2000-2004 in Italia.
- *Consensus Conference* sullo *screening* per infezione da HCV in Italia
  Sono state definite le categorie a rischio per le quali è consigliabile effettuare il test per infezione da HCV nel nostro Paese.

- Studio di popolazione su epatopatia e sindrome metabolica
  È stato definito il protocollo per l'arruolamento di 5000 adulti della popolazione generale di due comuni italiani (Abbiate Grasso e Cittanova) per la valutazione della prevalenza ed eziologia di epatopatia e delle sue relazioni con la sindrome metabolica. Lo studio inizierà nei prossimi mesi.
- Prevalenza della steatosi epatica in adolescenti italiani
  È in corso di definizione il protocollo per uno studio di prevalenza di steatosi epatica e sovrappeso in un campione di adolescenti di due comuni italiani (Camposanto e Sant'Agata dei Goti). Lo studio inizierà nei prossimi mesi.
- *Effectiveness* della terapia antivirale dell'epatite C nella popolazione generale
  È stata valutata l'eleggibilità al trattamento antivirale e la sua efficacia sul campo in un campione non selezionato di 84 soggetti con infezione cronica C della popolazione generale di un'area ad alta endemia.
- Caratterizzazione sierologica e biomolecolare dell'epatite acuta B in Italia
  È iniziata la raccolta di sieri di soggetti con epatite acuta B in 24 centri clinici, da caratterizzare dal punto di vista epidemiologico, clinico, sierologico e biomolecolare (genotipo, mutanti S, mutanti e-minus). Al momento sono stati arruolati 30 pazienti.
- Steatosi epatica ed epatite virale acuta
  È iniziato l'arruolamento di casi di epatite virale acuta con caratterizzazione ecografica epatica al fine di valutare l'impatto della steatosi sull'evoluzione del quadro clinico. Al momento sono stati arruolati 40 pazienti presso l'Ospedale Cotugno di Napoli.
- Storia naturale dell'epatite cronica C nei soggetti emodializzati
  È stata definita l'istologia epatica in un campione di 50 soggetti emodializzati e con infezione cronica da HCV presso l'Ospedale Cotugno di Napoli, al fine di valutare la storia naturale dell'infezione in questa categoria di pazienti.
- Epidemiologia delle epatiti fulminanti in Italia
  Sono stati raccolti dati sui trapianti effettuati per epatite fulminante in Italia, sulla letalità delle epatiti virali acute e sulla eziologia e prognosi di 76 epatiti fulminanti ricoverate presso il Centro di Riferimento per le Epatiti Fulminanti dell'Ospedale Cotugno (Napoli) nel periodo 1997-2004. I dati sono stati combinati al fine di tratteggiare l'epidemiologia delle epatiti fulminanti in Italia.
- Caratterizzazione biomolecolare delle epatiti fulminanti B
  Sono stati raccolti i sieri di otto casi di epatite fulminante da HBV e di altrettanti casi di epatite B non fulminante (controlli) presso l'Ospedale Cotugno di Napoli, per una caratterizzazione biomolecolare dei ceppi virali coinvolti.
- Immunogenicità a medio termine di una singola dose di vaccino anti-epatite A.
  Sono stati raccolti i sieri di 40 soggetti di Napoli che avevano ricevuto una sola dose di vaccino anti-epatite A (conviventi di casi acuti) circa 3 anni fa e di altrettanti soggetti vaccinati in maniera completa (controlli) per una titolazione del titolo anticorpale e la valutazione della risposta immunologica ad una dose di richiamo.

Reparto Epidemiologia dei tumori

Il Reparto si occupa del coordinamento di studi nazionali ed internazionali, della conduzione di studi descrittivi ed analitici, della prevenzione secondaria (*screening*).

L'area è strutturata in diverse linee tematiche principali:

- modelli statistici per lo studio della diffusione dei tumori e del relativo carico sanitario; studio di diversi indicatori: incidenza, prevalenza, mortalità, sopravvivenza;

- studi nazionali e internazionali di sopravvivenza dei tumori su base di popolazione in collaborazione con associazioni e network di Registri Tumori ;
- valutazione degli esiti di terapie su campioni di casi dei Registri Tumori italiani;
- studi su rischi da esposizione a potenziali oncogeni ambientali;
- studi eziologici, retrospettivi e prospettici su lunga esposizione a radiazioni ionizzanti a basse dosi e tumori: il caso del personale aereonavigante;.
- prevenzione secondaria (*screening*): rassegna delle attività di *screening* organizzate sul territorio nazionale, valutazione di screening oncologici di tipo opportunistico;
- divulgazione delle conoscenze: gestione del sito "I Tumori in Italia"(sito www.tumori.net/it) per la divulgazione di informazione sui tumori e sulla distribuzione regionale dei principali indicatori epidemiologici.

Essenziale è il collegamento e la collaborazione con Istituti di ricerca, Università, Registri Tumori, ASL, associazioni scientifiche, associazioni di pazienti, in particolare con la Divisione di Epidemiologia dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano, con cui si condividono obiettivi e responsabilità nei progetti, nell'ambito di una specifica convenzione stipulata tra i due Istituti.

Competenze sviluppate

Specifiche competenze sviluppate dal reparto in diversi anni di attività riguardano:

- i sistemi informativi sanitari
- l'epidemiologia dei tumori
- metodi statistici e demografici per lo studio della diffusione delle malattie croniche, metodi per lo studio della sopravvivenza dei malati
- conduzione di progetti e *network* internazionali

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

- Studi di sopravvivenza per tumori su base di popolazione. Lo studio ITACARE-4 promuove l'aggiornamento rapido della raccolta e della pubblicazione di dati di sopravvivenza per tumori in Italia. Lo studio EUROCARE-4 gestisce un *network* Europeo di Registri tumori per confronti di sopravvivenza per tumori in Europa. Lo studio CONCORD espande la comparazione anche ad US, Canada, Japan e Australia.
- Stima e proiezione della incidenza, della mortalità e della prevalenza dei tumori in Italia, in Europa, in USA. Stima e proiezione della incidenza, della mortalità e della prevalenza dei tumori in Italia, in Europa, in USA. I dati sulla frequenza e la sopravvivenza della patologia tumorali, forniti dai registri tumori e dalle statistiche di mortalità, vengono utilizzati per produrre un sistema completo e coerente di statistiche descrittive (incidenza, prevalenza e mortalità) comprendente proiezioni a breve e medio termine, ed esteso a livello nazionale e regionale. Tali stime verranno rese pubblicamente utilizzabili attraverso il sito www.tumori.net/it. Analoghe stime sono state elaborate per i principali paesi europei (EUROPREVAL) e per gli Stati Uniti, sia a livello nazionale che di singoli stati.
- Studi sulla esposizione ambientale ad uranio impoverito. Il progetto SIGNUM conduce una campagna di misura di parametri biologici (urina, sangue e capelli) per un campione di militari del contingente impegnato in IRAQ, alla partenza e al ritorno, per valutare l'esposizione ad uranio impoverito e possibili danni cromosomici, come valutazione di esposizione. Un secondo progetto riguarda la istituzione di un registro tumori per il personale militare, che possa dare in seguito una base non distorta per studi comparativi tra personale impegnato in operazioni all'estero e il resto del personale militare.
- Studi su fattori di rischio ambientali. Studio dei rischi da uso dei telefoni cellulari. Studio dei rischi oncogeni da esposizione lavorativa al benzene. Sorveglianza dei militari e civili impegnati in Bosnia e Kosovo

- Studio delle tendenze della mortalità per tumore in Italia. Uno studio sulle tendenze della mortalità per tumore in Italia, 1970-1999, è in corso per una pubblicazione ISS-ISTAT già approvata.
- Studi di esito e tossicità di trattamenti per i tumori in Italia. Lo studio BCRX sull'efficacia e la tossicità della radioterapia nel trattamento del carcinoma mammario comparativo in diverse aree italiane coperte da Registri tumori.
- Studio dei tumori nei giovani adulti. La patologia tumorale costituisce, nei giovani di età 15-39 anni, la prima causa di morte nelle femmine e la seconda nei maschi. Anche nei pazienti che guariscono dalla malattia, il cancro è spesso causa di problemi persistenti di ordine sanitario, psicologico e di inserimento sociale. Ciò nonostante, l'attenzione e le risorse dedicate che la ricerca scientifica e il sistema sanitario dedicano a questa categoria di pazienti sono molto inferiori a quelle rivolte alla patologia tumorale nei bambini e negli adulti. Questo attività si propone di elaborare e diffondere le informazioni di base sull'epidemiologia del cancro negli adolescenti e nei giovani adulti. L'attività si svolge in collaborazione con l'Associazione per la Lotta ai tumori in Età Giovanile (ALTEG).
- Sviluppo di *software* per analisi e stime. Sviluppo di *software ad hoc* per il calcolo della prevalenza per tumore su base di popolazione: *software* PREVAL (prevalenza osservata) e COMPREV (prevalenza completa, ovvero corretta per durata limitata dell'osservazione). I due *software* sono stati di recente integrati nei pacchetti statistici SEER*Stat e COMPREV, sviluppati e distribuiti dal National Cancer Institute (*Statistical Research and Application Branch*, Bethesda, USA). *Software* specifico per la stima e la proiezione di mortalità e morbidità per tumore (MIAMOD/PIAMOD): sviluppo, tramite apposita convenzione con il NCI, dell'interfaccia grafica del *software* per ampliarne le potenzialità di utilizzo.

Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari

Il Reparto sviluppa attività di ricerca, di sorveglianza, di formazione e di diffusione della buona pratica clinica nell'ambito della prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari.

Vengono condotti studi epidemiologici longitudinali, trasversali e caso-controllo inseriti nelle coorti longitudinali, studi di sorveglianza e studi di *outcome* per la valutazione del rischio cardiovascolare individuale, di struttura, di sistema e dei percorsi prognostico terapeutici; è attiva una banca di campioni biologici raccolti dai partecipanti agli studi longitudinali.

Il Reparto partecipa alla formazione del personale medico e paramedico ed è riferimento per procedure e metodologie standardizzate per screening su fattori di rischio cardiovascolare, per uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare nella pratica clinica e per monitoraggio e validazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari inclusa la lettura di elettrocardiogrammi secondo il "codice" Minnesota.

Coordina la stesura di raccomandazioni e indicatori per il monitoraggio delle malattie cardiovascolari in ambito europeo, nonché di metodologie per la validazione degli eventi; coordina l'attività di valutazione degli esiti di procedure diagnostico-terapeutiche per malattie cardiovascolari in ambito europeo.

Competenze sviluppate

- Esperienza specifica nella prevenzione, nella sorveglianza, nella valutazione del rischio cardiovascolare e dell'*outcome* delle procedure diagnostico-terapeutiche.
- Esperienza specifica nella progettazione e conduzione di studi epidemiologici longitudinali e dei trial preventivi, nello stoccaggio, nella conservazione di campioni di materiale biologico e nell'elaborazione ed analisi di banche dati.

Attività in corso

Si articola in:

- sorveglianza delle malattie cardiovascolari arteriosclerotiche attraverso la raccolta e validazione di dati, nonché la elaborazione di stime di incidenza e di prevalenza nella popolazione italiana, in base ad una rete di centri sul territorio;
- valutazione di esito a 30 giorni dopo intervento di *by-pass* aorto-coronarico, *stent* coronarico e carotideo e delle procedure diagnostico-terapeutiche a un anno da un evento acuto coronarico e cerebrovascolare;
- sperimentazione di metodologie per la valutazione sistematica dell'*outcome*;
- studio del ruolo dei "classici" e nuovi fattori di rischio nello sviluppo delle malattie cardiovascolari arteriosclerotiche nonché delle malattie legate all'invecchiamento (disturbi cognitivi e disabilità);
- standardizzazione di criteri diagnostici per la definizione delle malattie cardiovascolari, dei fattori di rischio, della lettura degli ECG secondo il "codice" Minnesota;
- raccolta, stoccaggio e conservazione di campioni biologici da coorti italiane seguite longitudinalmente;
- formazione e standardizzazione dei MMG, cardiologi e altri operatori sanitari sulla valutazione del rischio cardiovascolare;
- sviluppo e applicazione della carta del rischio e del punteggio individuale.

Principali risultati/ricadute

- Strumenti per la valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: carta del rischio e punteggio individuale. Siti web: www.cuore.iss.it; http://bpac.iss.it; sono disponibili dati sulla frequenza delle malattie, sulla distribuzione dei fattori di rischio, strumenti per la valutazione del rischio individuale, strumenti di valutazione dell'*outcome*.

Reparto Epidemiologia delle malattie infettive

Il Reparto ha la missione di produrre evidenze scientifiche di supporto alle azioni in Sanità Pubblica per il controllo e la prevenzione delle malattie infettive. Le sue attività sono selezionate secondo la possibilità di ricaduta immediata nel Servizio Sanitario Nazionale.

Il Reparto è impegnato anche su attività internazionali, promosse dalla Commissione Europea e dalla WHO, mantiene un sito di ricerca in Uganda, e conduce attività di formazione sia nazionale che internazionale.

Nel Reparto vengono condotte attività che rispondono alle componenti che caratterizzano l'intero Centro: Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute.

Competenze sviluppate

- Epidemiologia
  Conduzione di studi descrittivi e di studi analitici circa la frequenza di alcune malattie infettive e i loro determinanti. Conduzione di indagini di campo in occasione di epidemie su richiesta delle autorità sanitarie locali o regionali competenti, del Ministero della Salute, o di organismi internazionali. Conduzione di studi epidemiologici analitici sui vaccini e le vaccinazioni (inclusi *trial* clinici). Sviluppo di modelli matematici sulla diffusione di alcune malattie infettive per valutare l'impatto di interventi di prevenzione.
- Sorveglianza
  Costruzione di sistemi sperimentali di sorveglianza anche utilizzando reti di medici sentinella o laboratori di microbiologia, valutazione di sistemi esistenti, collaborazione con le Autorità competenti per la gestione e l'analisi di dati esistenti. Allo stato attuale il

Reparto gestisce otto diversi sistemi di sorveglianza a copertura nazionale con rilevanza internazionale.

- Promozione della salute
  Diffusione dei risultati delle precedenti attività mediante siti web rivolti sia ad operatori sanitari che al pubblico. Redazione di parti sostanziali del Piano Nazionale Vaccini e del Piano di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita e monitoraggio dello stesso e del Piano Nazionale per la preparazione e risposta a una pandemia influenzale. Formazione sulla comunicazione del rischio nelle malattie infettive e sul *counselling* vaccinale.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

Nazionali

- conduzione di studi descrittivi e analitici su malattie prevenibili con le vaccinazioni, malattie batteriche invasive, HIV, legionellosi, resistenza agli antimicrobici, patogeni respiratori;
- effettuazione di indagini di campo di epidemie (nel 2005: epatite B, caso importato di colera);
- conduzione di studi epidemiologici sulla copertura vaccinale;
- sviluppo di modelli matematici sull'impatto di programmi estesi di vaccinazione;
- coordinamento di sistemi sperimentali di sorveglianza (influenza, infezioni da VTEC, infezioni da salmonella e altri batteri enteropatogeni, infezioni invasive da *Haemophilus influenzae*, legionellosi, meningiti batteriche, malattie pediatriche prevenibili da vaccino-SPES, resistenza agli antibiotici ARISS);
- sistemi sperimentali per nuovi sistemi informativi sulle malattie infettive (*network* di laboratori di microbiologia MICRONET per le infezioni batteriche, EPOS per la raccolta di dati durante le indagini di campo di epidemie);
- conduzione di uno studio sulla sicurezza a lungo termine dei vaccini pertosse acellulari DtaP con particolare attenzione all'evoluzione neuropsicologica dei bambini vaccinati.

Internazionali

- Effettuazione di indagini di campo in occasione di epidemie e altre emergenze infettivologiche (epidemia di Ebola in Uganda e di Tularemia in Kossovo nel 2000; indagine retrospettiva sulla mortalità nella regione del Darfur in Sudan nel 2004);
- Conduzione di studi descrittivi e analitici su HIV/AIDS, malaria, altre malattie infettive e co-infezione tra HIV e malaria in Uganda;
- Conduzione di studi epidemiologici su interventi di prevenzione dell'infezione da HIV in Uganda (*counselling* e *testing* volontario-VCT, prevenzione trasmissione verticale-PMTCT, educazione sanitaria);
- Stima della prevalenza dell'infezione da HIV nella popolazione generale in Uganda;
- Coordinamento di sistemi sperimentali di sorveglianza (sorveglianza sentinella dell'infezione da HIV in Nord Uganda);
- Mantenimento di una banca biologica di sieri proveniente dalla popolazione ugandese con relativa banca di dati anonimi su infezioni prevalenti da HIV, accesso al VCT e PMTCT, ammissioni ospedaliere.

Partecipazioni a reti di sorveglianza europee

- Antibiotico resistenza (*network* europeo EARSS)
- Malattie prevenibili da vaccino (Progetto EUVAC-NET)
- Meningiti batteriche ed Infezioni invasive da *Haemophilus Influenzae* (*Network* europeo IBIS)
- Infezioni da Salmonella e da *E. coli* (*Network* europeo ENTER-NET)

- Registro casi Legionellosi (*Network* Europeo EWGLI)
- Sieroprevalenza malattie prevenibili da vaccino (Studio europeo ESEN2).

Attività di formazione

- Sede di addestramento per epidemiologi in formazione nell'ambito del programma europeo di formazione in Epidemiologia di campo (EPIET), e partecipazione a corsi internazionali di formazione.
- Sede di addestramento per medici specializzandi in Igiene e Sanità Pubblica, Facoltà di Medicina, Università di Tor Vergata, Roma;
- Addestramento e corsi di formazione in epidemiologia delle malattie infettive nell'ambito del *Master* italiano in Epidemiologia Applicata PROFEA;
- Corsi di formazione in epidemiologia delle malattie infettive e sulla comunicazione del rischio per gli operatori del SSN

Consulenze

- Consulenza al Ministero della Salute nella stesura del Piano Sanitario Nazionale, di Circolari Ministeriali, Linee Guida e Piani Strategici.
- Consulenza all'Agenzia Italiana del Farmaco nella revisione di documentazione scientifica a corredo delle domande di registrazione di vaccini.
- Consulenze alle autorità sanitarie locali su argomenti inerenti la prevenzione e il controllo delle malattie infettive.

Reparto Epidemiologia genetica

Il Reparto svolge attività di ricerca volte a migliorare la comprensione delle cause e dei meccanismi alla base delle malattie complesse a media ed elevata incidenza nella popolazione generale, stimando il ruolo che fattori genetici, ambientali e comportamentali giocano nella loro insorgenza.

Il Reparto gestisce il Registro Nazionale Gemelli (www.gemelli.iss.it) e partecipa alla rete europea di registri di gemelli GenomEUtwin, per l'identificazione dei geni di suscettibilità per alcune malattie comuni come l'infarto, l'ictus e l'emicrania. Lo studio dei gemelli è altresì focalizzato a ricerche nei settori delle patologie autoimmuni, delle malattie cardio e cerebrovascolari, dell'invecchiamento e della salute mentale.

Il Reparto è inoltre impegnato nella formazione degli operatori del Servizio Sanitario Nazionale e di enti di ricerca (epidemiologi, statistici, biologi molecolari, bioinformatici, matematici e statistici) nel settore dell'epidemiologia genetica.

Competenze sviluppate

- Progettazione e conduzione di indagini campionarie su popolazione gemellare.
- Gestione avanzata di *database* relazionali per dati epidemiologici, clinici e genetici.
- Esperienza nella modellistica per la stima della componente genetica della varianza fenotipica.
- Analisi genetica di malattie complesse mediante tecniche di correlazione genotipo/fenotipo.
- Bioetica della ricerca genetica.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

- Sul fronte delle neuroscienze, il reparto ha continuato a collaborare con clinici delle malattie neuro degenerative (Alzheimer, Parkinson, Sclerosi multipla, Sclerosi laterale amiotrofica).

- È terminato l'arruolamento dei gemelli 65-74 anni della provincia di Latina e del comune di Roma (circa 400 coppie). Nel comune di Roma è stato avviato il follow-up delle coppie arruolate, con visite e test neuropsicologici presso l'ospedale S. Andrea dell'Università La Sapienza.
- Sono stati messi a punto, in collaborazione con il reparto di Salute Mentale del CNESPS, i questionari per la valutazione del benessere psicologico, le emozioni avvertite, il modo di vivere le esperienze affettive e le relazioni sentimentali in adolescenti e giovani adulti.
- È stato avviato l'arruolamento delle coppie di gemelli ultranovantenni afferenti allo studio GEHA (*GEnetics of Healthy Ageing*) il cui obiettivo è quello di individuare il profilo genetico associato al fenotipo longevo ed in particolare al fenotipo longevo in buono stato di salute.
- È stato avviato, in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Otorino-OdontoOftalmologiche e Cervico Facciali dell'Università di Parma, l'arruolamento delle coppie di gemelli di età superiore ai 49 anni residenti nella provincia di Parma per stimare la ereditabilità delle patologie oculari senili (cataratta e degenerazione maculare).
- Sono state potenziate le collaborazioni con i clinici e genetisti che si occupano di malattie autoimmuni (celiachia, *Lupus Eritematosus*, sindrome di Sjogren, malattia di Crohn, psoriasi, diabete di tipo1): siamo interessati a intraprendere studi che prevedono la raccolta di dati e campioni biologici da famiglie che presentano *cluster* di malattie autoimmuni, per l'identificazione di una eventuale classe di geni che potrebbero essere comuni a queste patologie.
- È stato avviato, in collaborazione con la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica uno studio, su base di popolazione, per valutare la concordanza nei gemelli del diabete di tipo 1 insorto in età pediatrica.
- Sono state messe a punto le procedure operative per la partecipazione allo studio europeo EUROCLOT sulla genetica dell'ictus.

Reparto Farmacoepidemiologia

Il Reparto è impegnato nello studio delle modalità di impiego dei farmaci nella popolazione e degli effetti che ne conseguono al fine di acquisire conoscenze relative al profilo beneficio-rischio dei farmaci e generare informazioni che possono essere utilizzate come base di riferimento per i processi decisionali in questo settore della Sanità pubblica.

Dopo l'immissione in commercio, un farmaco è soggetto a un uso allargato sia in termini quantitativi che qualitativi; diventa pertanto importante continuare, soprattutto per molecole di elevato interesse clinico, lo studio del loro profilo beneficio-rischio in una situazione epidemiologica dove i casi sono rappresentati dalla popolazione naturalmente esposta alla terapia e le condizioni di utilizzo sono quelle aderenti alla realtà prescrittiva (studi di *post-marketing* o di *oucome research*).

Questo tipo di studi consente di valutare sia la efficacia clinica effettivamente osservata nelle popolazioni generali sia il profilo di sicurezza nella pratica medica routinaria.

Gli strumenti necessari a questa attività comprendono:

- la conduzione di studi di farmaco-utilizzazione;
- la conduzione di studi epidemiologici *post-marketing*;
- la predisposizione di reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi;
- il coinvolgimento attivo delle Regioni attraverso attività collaborative nell'ambito della formazione, della farmacovigilanza e della farmacoutilizzazione.

Competenze sviluppate

Il Reparto ha acquisito, grazie ad una attività pluriennale, esperienze specifiche nell'intervenire sulle questioni relative alla definizione del rapporto rischio/beneficio dei farmaci, sviluppando e coordinando studi descrittivi ed eziologici su temi di rilevanza nazionale e internazionale. I risultati degli studi hanno, in alcuni casi, condotto ad azioni regolatorie in merito alla modifica delle indicazioni terapeutiche e alla sospensione della commercializzazione dei farmaci. Sono state altresì sviluppate attività di supporto a diversi organismi quali: l'attuale Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), la Commissione Tecnica Scientifica dell'AIFA, in precedenza la Commissione Unica del Farmaco, la Commissione spesa farmaceutica del Ministero della Salute, il Ministero del tesoro, il CIPE. Ricercatori del Reparto collaborano, inoltre, regolarmente all'attività del *Pharmacovigilance Working Party* dell'EMEA (l'Agenzia Europea dei farmaci) che si riunisce mensilmente.

A partire dal 1990 il Reparto ha organizzato, presso l'Istituto Superiore di Sanità, corsi di formazione, a cui hanno partecipato finora centinaia di operatori del Servizio Sanitario Nazionale. A partire dal 1992, inoltre, organizza annualmente un convegno sulla valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci e numerose giornate di studio in farmacoepidemiologia con la partecipazione di esperti nazionali e internazionali.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

Studi di farmaco-utilizzazione

- L'analisi dell'uso dei farmaci in Italia è condotta nell'ambito dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed). L'OsMed ha finora pubblicato quattro Rapporti annuali che si aggiungono ai rapporti brevi che ogni quattro mesi aggiornano i dati di consumo e di spesa farmaceutica. Tra le attività dell'OsMed vi è anche quella relativa allo sviluppo di modelli econometrici previsionali sull'andamento della spesa farmaceutica in Italia. (http://www.ministerosalute.it/medicinali/osmed/osmed.jsp).
- Sono stati sviluppati modelli per l'analisi della variabilità a livello di ASL e di *equipe* territoriale di medicina generale, con la produzione di rapporti periodici sull'andamento dei consumi farmaceutici. I dati sull'uso nella popolazione sono regolarmente utilizzati nell'ambito dell'attività regolatoria dell'Agenzia Italiana del Farmaco.
- All'interno del "progetto Mattoni" del Ministero della Salute, è stata attivata una unità operativa (interna al Mattone "Misura dell'appropriatezza") che ha l'obiettivo di identificare e proporre strumenti per la misurazione e la valutazione dell'appropriatezza nella prescrizione di farmaci (ospedaliera, farmaceutica e specialistica ambulatoriale).
- In collaborazione con l'ISTAT è stata condotta, per la prima volta in Italia, una analisi delle modalità e dei determinanti di uso delle terapie non convenzionali nella popolazione italiana, fenomeno che riguarda circa il 16% della popolazione.

Studi epidemiologici post-marketing

- Studio sull'uso di farmaci biologici anti-TNFa nell'artrite reumatoide per valutare l'impiego di questi farmaci nella popolazione in termini di efficacia clinica osservata e tollerabilità (studio ANTARES). Lo studio è stato avviato nel momento in cui i farmaci indicati per l'artrite reumatoide sono stati registrati in Italia ed è stata decisa la loro rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario. Lo studio coinvolge 2.078 pazienti adulti e 123 pazienti in età pediatrica trattati presso 140 centri regionali.
- Nell'ambito dei farmaci attivi sul Sistema Nervoso Centrale (SNC) è stato condotto il progetto CRONOS finalizzato al monitoraggio degli approcci diagnostici e terapeutici alla Demenza di Alzheimer. In particolare sono stati studiati oltre 7.000 pazienti trattati con gli inibitori delle colinesterasi. I risultati dello studio sono stati alla base della formulazione, da parte dell'AIFA, di specifiche note sulla prescrivibilità. Altre aree di

approfondimento, in questa linea di ricerca, riguardano la valutazione dell'appropriatezza d'uso e del profilo beneficio-rischio di: antipsicotici, antidepressivi, benzodiazepine, antiparkinsoniani, antiepilettici.

- Studio epidemiologico sul rischio di morte per cause improvvise o mal definite durante i primi due anni di vita (HERA). Lo studio condotto in collaborazione con il Ministero della Salute e L'ISTAT, si articola in tre fasi distinte: una descrizione della frequenza delle SIDS in Italia e del loro andamento nel periodo 1990-2001; l'analisi delle segnalazioni spontanee di eventi avversi a vaccino nel periodo 1999-2003; la conduzione di studio analitico secondo un modello di studio di tipo "*case-series*".
- Sono stati condotti diversi studi relativi al profilo di sicurezza dei farmaci, utilizzando sistemi informativi regionali con tecniche di *record-linkage*, tra i quali quelli sulla valutazione della gastrolesività del ketorolac e della epatotossicità da nimesulide e da altri FANS che hanno avuto importanti ricadute regolatorie.
- Studio osservazionale, multicentrico prospettico (DAI) per studiare le complicanze macroangiopatiche del Diabete mellito di tipo 2 con l'obiettivo di valutare i modelli terapeutici utilizzati per il controllo della glicemia e dei principali fattori di rischio associati alle complicanze. Lo studio è condotto, con follow-up annuali, su una coorte di 19.570 pazienti visitati presso 200 centri di Diabetologia italiani nel periodo settembre1998-giugno1999.

Reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi

- Nell'ambito dell'area pediatrica è stato attivato uno studio multicentrico sulle reazioni avverse da farmaci che coinvolge i principali ospedali pediatrici italiani e include tutti i bambini ricoverati tramite il Pronto Soccorso per specifiche condizioni (es. problemi neurologici). I dati sono analizzati secondo un disegno di studio caso-controllo. Sono stati arruolati finora oltre 2000 bambini per i quali l'esposizione a farmaci è stata accertata tramite intervista ai genitori durante il ricovero. Alcuni dei risultati più rilevanti hanno riguardato l'associazione tra acido niflumico e reazioni mucocutanee, metoclopramide e sintomi extra-piramidali,nifedipina e reazioni neurologiche.
- Nell'ambito delle Terapie non Convenzionali è stato attivato un sistema di sorveglianza sulle possibile reazioni avverse legate all'uso di erbe medicinali. Le segnalazioni spontanee raccolte in una prima fase pilota hanno dimostrato la rilevanza del problema in quanto riguardano reazioni gravi (per il 65% hanno comportato l'ospedalizzazione, per il 10% hanno messo in pericolo la vita i pazienti) e coinvolgono in particolare bambini, donne in gravidanza e anziani, particolarmente sensibili al falso messaggio che "naturale" sia sinonimo di sicuro.

Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva

La salute della donna e dell'età evolutiva rappresentano aree di intervento privilegiate, non solo perché sono una cartina di tornasole per la qualità dei servizi socio-sanitari, tenendo conto dei paradigmi che vengono messi in gioco in questo settore, ma anche per l'alto valore aggiunto associato alla realizzazione di efficaci programmi di prevenzione e promozione della salute – basati sull'offerta attiva e sulla modalità dell'*empowerment* – per l'irradiamento che coinvolge l'intera comunità, essendo le donne i pilastri delle famiglie e gli/le adolescenti le generazioni che costruiscono il futuro.

Il percorso nascita, la prevenzione tumori femminili, e gli/le adolescenti sono gli ambiti strategici del Progetto Obiettivo Materno Infantile (POMI, DM 24/04/2000, GU n. 131, 7 giugno 2000; L.E.A.- S.O. G.U. n. 19 del 23 gennaio 2002, p. 37), attualmente vigente, per cui

sono espresse linee guida per la realizzazione di programmi di promozione della salute. L'aspetto strategico è anche rappresentato dalla possibilità di sviluppare aree di ricerca-intervento satelliti (prevenzione aborto, prevenzione malattie sessualmente trasmesse, menopausa, ecc).

Competenze sviluppate

- Allestimento e gestione di Registri e Sistemi di sorveglianza attiva.
- Realizzazione di indagini campionarie multicentriche e studi caso-controllo.
- Messa a punto, implementazione e valutazione di progetti operativi di promozione della salute.

Attività in corso

- Indagini sul percorso nascita, con l'obiettivo strategico di realizzare presso il CNESPS un sistema di sorveglianza attivo a partire dai CEDAP rivisitati, con tutte le istanze (centri nascita, ASL, Regioni, Ministero della Salute, ISTAT) svolgenti un ruolo attivo e complementare. Nell'ambito del percorso nascita sono stati considerati prioritari la messa a punto, implementazione e valutazione di modelli prototipali di intervento (corsi di accompagnamento alla nascita, modelli integrati territorio-centri nascita, assistenza in puerperio, promozione dell'allattamento materno (con la peculiarità dell'essere l'allattamento materno l'aspetto sintetico più potente per descrivere la qualità dei servizi dedicati al percorso nascita).
- Indagini sulla salute riproduttiva degli/lle adolescenti e messa a punto e valutazione di modelli di educazione sessuale nelle scuole integrati con spazi adolescenti.
- Messa a punto di modelli di offerta attiva del Pap test.
- Sorveglianza dell'Interruzione Volontaria di Gravidanza (con le recenti indagini connesse, in particolare sulle IVG tra le immigrate e sulla contraccezione d'emergenza). Si tratta di una attività consolidata che va mantenuta, anche per il ruolo emergente delle cittadine straniere, e in cui possibilità di prevenzione trovano fondamento nei programmi relativi alle tre aree strategiche prima considerate.
- Indagini su rischi occupazionali relativi soprattutto alla salute riproduttiva.
- Studio caso-controllo sull'Ipotiroidismo congenito.
- Indagini sul *timing* delle vaccinazioni quale indicatore di efficacia dei servizi territoriali.
- Indagini sulla mortalità infantile e sui suoi determinanti.
- REPROSTAT - Progetto europeo indicatori salute riproduttiva.
- Infine, e non ultimo per importanza non fosse altro che per le obbligazioni normative esplicite e per il notevole impegno lavorativo richiesto, va considerato l'allestimento del Registro della Procreazione Medicalmente Assistita, con le potenzialità di ricerca sia riguardo la domanda e le procedure, sia riguardo gli esiti.

Principali risultati/ricadute

- Le attività svolte, oltre ai risultati scientifici, riportati nella letteratura nazionale e internazionale, hanno permesso di svolgere un ruolo significativo nella formulazione delle linee guida ministeriali per la riqualificazione dei consultori familiari (dal 1987), che hanno trovato una completa rappresentazione nel POMI (alla cui redazione si è dato un contributo determinante), un'altra conseguenza è stata il varo della legge 34/96 sul potenziamento della rete consultoriale (con lo stanziamento di 200 miliardi di lire).
- L'attività di sorveglianza epidemiologica sull'IVG ha costantemente (dal 1981) permesso di predisporre le bozze delle relazioni annuali che i ministri della salute hanno presentato al Parlamento.

Altre attività di servizio riguardano: Controlli di stato dei vaccini; formazione sui metodi statistici (comprese le indagini campionarie) applicati in epidemiologia; formazione su modelli di promozione della salute; formulazione di pareri esperti sulla salute riproduttiva; produzione di *software* per attività di sorveglianza e di gestione di programmi di promozione della salute.

Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti

Competenze sviluppate

I quattro settori principali oggetto delle attività del Reparto sono l'invecchiamento, l'alcol, gli indicatori, i determinanti ambientali articolati nei seguenti ambiti di attività e competenza:

- Invecchiamento
  Epidemiologia dell'invecchiamento, valutazione della qualità dei servizi e modelli di continuità assistenziale per l'anziano fragile
- Alcol
  Attività di elaborazione e realizzazione di attività di ricerca, prevenzione e di promozione della salute collegate alle programmazione e alle politiche socio-sanitarie a livello nazionale, regionale, europeo e internazionale.
- Indicatori
  Indicatori di salute e alle modalità di individuazione di obiettivi e azione e di sistemi di monitoraggio finalizzati alla programmazione sanitaria nazionale, regionale ed europea per il miglioramento dello stato di salute della popolazione
- Determinanti ambientali
  Effetti sulla salute umana degli antiparassitari e di consulenza al Servizio Sanitario Nazionale su determinanti ambientali di salute umana.

Il Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti collabora con numerose istituzioni nazionali e internazionali ed è sede dell'Osservatorio Nazionale Alcol – CNESPS -OssFAD e del Centro Collaboratore della WHO per la Ricerca e la Promozione della Salute su Alcol e Problemi di Salute Alcol-correlati.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute nel 2006

- Invecchiamento
  - *Progetto Coordinato ERA-AGE (European Research Area on Ageing)(Commissione Europea, 7° Programma Quadro di Ricerca) e ERA-NET (European Research on Ageing, Network ERA-NET, 7° Programma Quadro di Ricerca)*

    Nel corso del 2006 le attività europee ERA-AGE saranno prevalentemente rivolte alla produzione delle buone pratiche relative alla ricerca e al finanziamento sull'invecchiamento in Europa, al completamento della rilevazione dei progetti di ricerca nazionali nel periodo 1994-2004 oggetto di inserimento in un *database* europeo delle progettualità specifiche (http://www11.uta.fi/laitokset/terv/era_age/). Ciò contribuirà alla identificazione delle priorità emergenti e oggetto di possibili strategie nell'ambito dell'ERA-NET e del futuro 7° Programma Quadro di Ricerca (dettaglio alla pagina WEB http://era-age.group.shef.ac.uk/). L'attività progettuale del gruppo di ricerca nazionale sarà incentrata sulla raccolta e sul censimento coordinato dei programmi e progetti di ricerca italiani e attività correlate, promuovendo lo sviluppo di nuovi programmi interdisciplinari basati sulla *partnership* tra i vari paesi. e sulla condivisione la buona pratica nel coordinamento e nella gestione di programmi nazionali di ricerca

sull'invecchiamento (MIUR, Ministero della Salute, IRCSS, ISS). Il raggiungimento di questo obiettivo sarà verificato tramite produzione e diffusione di informazioni relative alla buona pratica, riunioni congiunte, confronto, intensificazioni di attività comuni e sviluppo di nuovi programmi che prendano l'avvio dalle conoscenze già acquisite contribuendo a garantire che i programmi di ricerca sull'invecchiamento siano sistematicamente inseriti nelle strategie di finanziamento nazionali/regionali (dettagli alla pagine web www.iss.it/binary/publ/publi/0404.1106653088.pdf).

– *Progetto IPREA (Italian Project on Epidemiology of Alzheimer Disease) – Ministero della Salute e ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging)*

Nel corso del 2006 si procederà alla realizzazione di un *database* centralizzato per le elaborazioni previste dal Progetto IPREA, conclusosi nel 2005. Il *database* affianca quello dello studio ILSA per il quale è stato realizzato presso il Reparto Salute della Popolazione del CNESPS un *software* specifico per la valutazione della coorte storica esaminata attraverso i vari *screening* longitudinali. Il Comitato tecnico-scientifico ed editoriale congiunto ILSA-IPREA ha identificato come prioritarie le elaborazioni finalizzate alla produzione scientifiche riguardanti:

Per lo studio ILSA:

- Diagnosi del *deficit* cognitivo multidominio (CIND): valutazione della predittività dei fattori influenti sullo sviluppo delle varie forme di demenza;
- Demenza vascolare e *post-stroke dementia* (caratteristiche descrittive e fattori di rischio);
- Fattori di rischio vascolari influenti sullo sviluppo dei vari tipi di demenza;
- Impatto sociosanitario ed economico delle patologie età correlate;
- Incidenza, prevalenza e determinanti della neuropatia distale simmetrica;
- Determinanti dei disturbi della funzione motoria;
- Evoluzione clinica della malattia di Parkinson.

Per lo studio IPREA:

- L'epidemiologia dell'Alzheimer: Il Progetto IPREA. Prevalenza, incidenza e fattori di rischio nello sviluppo del deficit cognitivo e studio della transizione verso la demenza
- Analisi dei determinanti di MCI, CIND e VCI: comparazione dei fattori di rischio con particolare riguardo a quelli vascolari
- Valutazione e comparazione del rating visivo e della volumetria nella diagnosi per *neuroimaging* del *deficit* cognitivo e delle demenze
- Leukoaraiosi: determinanti, relazioni intercorrenti con le malattie associate (in particolare cardiovascolari) e con la disabilità
- Impatto sui disturbi funzionali della leukoaraiosi.
- Studio della prevalenza di AACD e analisi della progressione verso la demenza
- Analisi dei fattori biologici e di *neuroimaging* predittivi di progressione verso la demenza,
- Predittività dell'APOE e di altri polimorfismi sullo sviluppo della malattia di Alzheimer (ACE, CP2, LRP1, IL-6, CSTD, OLR1,...) e valutazione dei determinanti del danno ossidativo del DNA.

Facendo seguito alla pubblicazione internazionale della metodologia IPREA e alla richiesta specifica di collaborazione avanzate da gruppi di ricerca europei e statunitensi, si procederà nel 2006 alla definizione di una progettualità internazionale già oggetto della *Specific Supported Action* inoltrata nel 2006 alla *DG Research* nell'ambito del VI° Programma Quadro di Ricerca HEALTH-AGE, *HEALTHy AGEing in Europe: A*

multidisciplinary approach to identify common markers (FP6-037615). Si avvierà inoltre la collaborazione relativa all'*International Network on Ageing Issues*, promossa dalla *Charitè* di Berlino in collaborazione con l'ISS e la John Hopkins University di Baltimore – NIAAA.

- *Progetto "ULISSE" Osservatorio sugli indicatori di qualità dell'assistenza per l'anziano fragile – Ministero della Salute*

  Le attività di valutazione della qualità dei servizi e modelli di continuità assistenziale per l'anziano svolte attraverso le circa 120 unità operative del Progetto ULISSE giungeranno a compimento nel 2006. I risultati parziali, oggetto di presentazione alla comunità scientifica nel corso del 2005, hanno già determinato la predisposizione di una più ampia attività di ricerca già sottoposta alla Commissione Ricerca del Ministero della Salute che integra l'esperienza acquisita e si propone di sperimentare un modello di continuità assistenziale che consenta la attivazione di reti ospedale-territorio (geriatri-Medici di Medici Generale) capaci di garantire livelli qualitativi ottimali di continuità assistenziale per l'anziano fragile ed isolato finalizzata all'utilizzo integrato sia delle risorse umane che di quelle tecnologiche (telematiche ed informatiche) che possano migliorare le strategie preventive e di programmazione socio-sanitaria (*case management* e *disease management*). Le operazioni di acquisizione dei dati relativi al Progetto ULISSE sono in fase di completamento e saranno oggetto di centralizzazione presso l'Istituto Superiore di Sanità entro l'anno 2006; nel corso dell'anno verranno inoltre attivate le procedure per la creazione della banca dati nazionale relativa alla valutazione della qualità dell'assistenza erogata al *target* specifico di popolazione. L'esperienza triennale condotta dal progetto ULISSE relativa alla valutazione multidimensionale dell'anziano e alla creazione dei banche dati che analizzano la qualità dei servizi di assistenza nei differenti *setting* assistenziali (ospedali, RSA, ADI) favorisce l'attivazione di una più ampia fase progettuale dimostrativa rivolta all'uso ottimale delle risorse sanitarie sul territorio e della telematica al servizio dell'anziano fragile e isolato. In particolare, riconosciute le competenze e i ruoli determinanti dell'ospedale (geriatrie) da un lato e della medicina di base dall'altro, la progettualità si concentra sulla realizzazione di un protocollo di continuità assistenziale per l'anziano fragile che interfacci ed integri in maniera ottimale gli interventi preventivi e di cura da parte dei geriatri e dei medici di base nell'ottica di un incremento dei servizi e delle prestazione erogate e degli *outcome* di salute per gli utenti. Altre attività verranno svolte al fine di valutare l'impatto di un modello di continuità assistenziale assistito dall'uso della telematica e di una piattaforma informatica per verificare i vantaggi di salute e il risparmio di risorse in casi specifici oggetto di riabilitazione cardiologica e neurologica e nella gestione integrata del paziente con scompenso cardiaco IRCSS Fondazione Don Gnocchi e Regione Toscana).

- *L'anziano nella rete dei servizi: l'uso dei dati amministrativi per l'integrazione e la continuità dell'assistenza geriatria – Ministero della Salute (Regione Veneto)*

  Attraverso le attività di questo progetto ci si prefiggerà di monitorare il profilo di assistenza attraverso l'utilizzo di dati amministrativi e sviluppando strumenti e schede *ad hoc* che integrino tra di loro segmenti di assistenza sanitaria ancora in parte scollegati (dati di ospedalizzazione, specialistica, farmaceutica) relativamente a due delle più frequenti ed invalidanti patologie tra gli anziani: l'ictus e la frattura del femore. L'ISS ha esperienze consolidate da numerose attività nazionali (Progetto Ulisse, Progetto SINDIS) ed europee (Progetto ECHI ed ECHIM) nell'identificazione ed utilizzazione di indicatori classici ed emergenti relativi alla valutazione della qualità assistenziale dell'anziano e al

monitoraggio dello stato di salute. Nel corso del Progetto l'ISS fornirà consulenza e supporto nel corso delle varie fasi del protocollo al fine di contribuire alla definizione dei flussi informativi e alla integrazione delle diverse sorgenti in una procedura standardizzata che possa consentire la comparazione delle analisi e la identificazione del modello di implementazione a livello dei servizi e dei *setting* assistenziali.
In sintesi le attività comprenderanno:

- Acquisizione dei flussi informativi legati agli specifici ambiti assistenziali e alle condizioni oggetto di indagine
- Centralizzazione dei dati e strutturazione sulla base delle categorie di utilizzo e degli indicatori predefiniti di qualità dell'assistenza (durata degenza, ricovero impropri, incidenza reazioni avverse, autosufficienza all'ingresso e alla dimissione ecc).
- Analisi delle banche dati in funzione degli *outcome* del progetto e delle finalità gestionali e di assistenza della popolazione esaminata con possibile articolazione in aggregati informativi adeguati ai criteri di analisi, monitoraggio e *reporting* europei progettati sulla base del criterio di utilizzazione da parte dell'utenza (*user windows*) e relativa agli indicatori acquisiti di qualità dell'assistenza (condizione dell'autonomia personale, ospedalizzazione, istituzionalizzazione, razionalizzazione della spesa ecc).
- Analisi delle banche dati e verifica di fattibilità di incrocio e complementazione con ulteriori dati epidemiologici omogenei relativi ai differenti *setting* assistenziali presi in considerazione dal progetto (fabbisogno assistenziale, impiego mezzi di contenzione, trasferimenti in ospedale per acuti, ecc.).

- Alcol

  – *WHO Collaborating Centre for Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-related harm – World Health Organization*
  – Progetto PHEPA II, *Project on disseminating brief interventions on alcohol problems Europe wide – Public Health Programme*
  – *ELSA Project. Enforcement Of National Laws And Self-Regulation On Advertising And Marketing Of Alcohol - Public Health Programme*
  – Progetto *Alcohol Policy Network in the context of a larger Europe: Bridging the Gap EU Public Health Programme , Public Health Programme*
  – Osservatorio Nazionale Alcol – OssFAD (CNESPS - Dip. Farmaco) e Progetto "Telefono Verde Alcol" – Ministero della Salute
  – Progetto "PRISMA" Progetto per la promozione di strategie di prevenzione precoci dell'alcoldipendenza per la riduzione del danno alcol-correlato nei *setting* e nei servizi socio-sanitari di base – Presidenza del Consiglio
  – Iniziative di informazione e di prevenzione da realizzare nelle scuole, nelle università, nelle accademie militari, nelle caserme, negli istituti penitenziari e nei luoghi di aggregazione giovanile – Legge 125/2001

A seguito della designazione per il periodo 2006-2010 del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della salute – CNESPS e dell'Osservatorio Nazionale Alcol dell'Istituto Superiore di Sanità quale sede *Collaborating Centre for Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-related Problems*, il piano di lavoro per l'anno 2006 prevede l'attuazione di numerose attività di raccordo nazionale ed europeo riguardo le problematiche epidemiologiche e di salute pubblica attraverso la ricerca, la formazione, la programmazione, l'implementazione e la valutazione dei programmi e delle

iniziative preventive e di promozione della salute che possono ridurre il carico di malattia derivante dall'uso e dall'abuso di alcol. Il momento centrale per la disseminazione dei risultati conseguiti nel corso del 2005 è rappresentato dall'*Alcol Prevention Day* del 20 aprile 2006. A partire dalla implementazione dei protocolli di studio coordinati dall'ISS rivolti all'identificazione di strategie di diagnosi precoce e di intervento per la riduzione del rischio e del danno alcol-correlato tra cui il Progetto Nazionale PRISMA, quello europeo PHEPA (http://www.phepa.net/units/phepa/html/en/dir360/doc8870.html), quello internazionale del WHO (http://www.who-alcohol-phaseiv.net/italy.htm e www.who.int/substance_abuse/ publications/en/italy.pdf)e quelli relativi al progetto *Alcohol Policy Network - Bridging the Gap* (http://www.eurocare.org/btg/countryreports/italy/index.html), il Centro Collaboratore WHO e l'Osservatorio Nazionale Alcol presenteranno i dati e le esperienze utili alla implementazione in Italia della *Framework on Alcohol Policy for the European Region* (http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/alcol.asp) e le attività utili:

- alla produzione delle evidenze scientifiche e nella definizione e disseminazione delle linee guida cliniche per l'integrazione delle attività preventive specifiche nei *setting* socio-sanitari per la riduzione del rischio alcol-correlato;
- al monitoraggio per indicatori garantita attraverso l'attiva rete di collaborazioni che assicurano l'*expertise* richiesto per l'*assessment* e l'aggiornamento periodico e continuo delle basi di dati informativi nazionali previste dal Sistema Europeo Informativo sull'Alcol (EIAS) della WHO (*Alcohol Control Database*; http://data.euro.who.int/alcohol/Default.aspx?TabID=2421).

Il WHO CC conformerà a partire dal 2006 la sua articolazione operativa nazionale allineandola a quella dell'Osservatorio Nazionale Alcol e collaborerà alle attività della Consulta Nazionale Alcol ai sensi della Legge 125/2001. L'Osservatorio Nazionale Alcol (ONA) attivo nel CNESPS, in qualità di organismo di riferimento del WHO per le attività svolte a livello nazionale e di strumento di consulenza tecnico-scientifica di rilievo internazionale, svolgerà a partire dal 2006 rilevanti attività di comunicazione, prevenzione e promozione della salute oggetto di accordo formale e di relativo finanziamento delle iniziative specifiche di cui il Ministero della Salute ha incaricato l'ISS lo svolgimento esclusivo ai sensi dell'art. 3 della Legge 125/2001. La coincidenza dei piani di lavoro dell'ONA e del WHO CC garantirà nel 2006 un attivo contributo alle Relazioni annuali al Parlamento relative alla Legge 125/2001, l'elaborazione e pubblicazione sui siti WEB www.iss.it/ofad, www.epicentro.iss.it e www.iss.it/alco di aggiornamenti periodici sui dati epidemiologici e sui risultati dei progetti attuati nell'Istituto Superiore di Sanità. Il WHO CC – Osservatorio Nazionale Alcol supporterà, su mandato del Ministero della Salute, le attività del Telefono Verde Alcol (800 63 2000) e continuerà a fornire consulenza tecnico-scientifica al Ministero della Salute, alle Regioni, alle Aziende Sanitarie Locali con cui collabora alla realizzazione di campagne e di iniziative di promozione della salute attraverso i finanziamenti previsti dalla Legge 125/2001.

- Indicatori di salute:

  – *Progetto ECHIM (European Community Health Indicators and Monitoring – Public Health Programme) e Working Party Health Indicators – Sub-segretariato Working Party del Public Health Programme*

    Le principali attività di ricerca del 2006 sono relative alla partecipazione italiana a quelle concordate a livello europeo e formalizzate attraverso il Progetto ECHIM della Commissione Europea che terminerà il 30.04.2008.

Le attività saranno rivolte all'identificazione, definizione e implementazione dei modelli, dei sistemi e degli indicatori utili al monitoraggio dello stato di salute nella popolazione. Attraverso la costituzione di un gruppo di lavoro collaborativo già sperimentato nel Progetto SINDIS e l'attivo coinvolgimento di ISTAT, Ministero della Salute, CCM, Università, Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali si procederà alla rilevazione dei parametri funzionali alla definizione dello standard europeo di monitoraggio dello stato di salute dei cittadini europei a partire dagli indicatori ECHI (www.healthindicators.org). Attraverso la progettualità e le competenze nazionali coordinate dall'Istituto Superiore di Sanità ci si propone di verificare e fornire una valutazione esaustiva delle fonti disponibili, delle basi di dati esistenti, dei *gap* esistenti rispetto al formato e alle definizioni di indicatori stabiliti dalla *short list* dell'ECHI2 (tutti i dettagli operativi sono pubblicati sul sito http://europa.eu.int/comm/health/ e www.healthinidcators.org.) e alla produzione successiva dei dati nazionali da far confluire sul Portale europeo *Knowledge and Information System* secondo modalità condivise di *reporting* periodico dello stato di salute della popolazione. Il gruppo di ricerca attivo presso il Reparto salute della Popolazione del CNESPS svolgerà anche il ruolo di Segretariato del *Working Party del Public Health Programme* dedicato agli *Health Indicators* e nell'ambito di un *Network* europeo di cinque *public Health Institutes* attuerà la valutazione di implementabilità nei 25 stati della Unione Europea a partire dall'anno 2005 (dettagli sul sito http://europa.eu.int/comm/health/ph_projects/2004/action1/ action1_2004_02_en.htm).
Gli obiettivi generali e specifici del progetto sono:

- Definizione degli indicatori e dello standard definitivo del Sistema di Monitoraggio Europeo dello stato di salute;
- Sub-segretariato del *Public Health Programme* per il *Working Party 7 – Health Indicators*;
- contributo al lancio del *Public Health Portal of Knowledge and information*.

Il Programma di attività 2006 è così riassumibile:

- Attivazione del primo *network* europeo di *Health Monitoring* tra cinque principali *Public Health Institute* (Italia, Finlandia, Germania (2), Olanda) e WHO, OCSE, EUROSTAT e DGSANCO;
- *Survey* europeo di valutazione della implementabilità nei 25 Stati Membri UE degli indicatori per il monitoraggio della salute ECHI1 e ECHI2 identificati nel corso di sei anni di progettualità precedenti;
- *Reporting* specifico e predisposizione di una proposta operativa delle modalità di rilevazione dello stato di salute a livello europeo basata sugli indicatori giudicati idonei alla piena comparabilità dei dati tra Stati Membri;
- Predisposizione dei contributi specifici relativi agli standard di rilevazione e monitoraggio che saranno oggetto di presentazione preliminare al Comitato di Programma per l'adozione formale del *Monitoring System* basato sui risultati della progettualità.

I risultati specifici previsti riguardano la :

- Definizione del Sistema di Monitoraggio Europeo;
- Collaborazione al lancio del *Public Health Portal* sul sito di *Public Health* della Commissione Europea.

Le ricadute per l'ISS sono numerose:

- Consolidamento *leadership* europea nel settore del monitoraggio della salute per indicatori e del ruolo centrale dell'ISS, su mandato della Commissione Europea, nell'*assessment* e nella valutazione di implementabilità del sistema e degli indicatori per tutti e 25 gli Stati Membri;

- Ruolo di primo piano nella definizione delle finalità, delle funzioni e delle procedure relative ad una futura struttura centrale europea (*EU Health Observatory*) dedicata all'*Health Monitoring*, ispirata al CDC ma dedicato agli aspetti di più ampio respiro di salute pubblica
- Collaborazione alle attività collegate:
  - alla creazione del *Public Health Portal of Knowledge and Information* europeo;
  - alle attività centrali dell'intero *Public Health Programme* in qualità di sub-segretariato del *Working Party 7 – Health Indicators*;

– *Piano per la sorveglianza delle esposizioni ad agenti pericolosi e delle sindromi associate, basato sul contributo dei Centri Antiveleni (Accordo tra Ministero della Salute- CCM ed Istituto superiore di Sanità-CNESPS)*

L'attività di ricerca avviata nel corso del 2006 si basa sulle seguenti premesse: i centri antiveleni (CAV) attivi in Italia ricevono ogni anno circa 67.000 richieste di consulenza per presunte intossicazioni. Le principali categorie di agenti associati a questi incidenti comprendono farmaci (circa il 43% dei casi), prodotti domestici (circa il 23% dei casi), prodotti industriali, antiparassitari, alimenti/vegetali (ciascuna categoria riferita a circa il 5% dei casi), cosmetici e prodotti per l'igiene personale (circa il 4% dei casi). Le esposizioni risultano verificarsi per circa l'87% dei casi in ambiente domestico e una parte rilevante dei soggetti intossicati è costituita da bambini con età inferiore a cinque anni, i quali rappresentano circa il 44% dell'intera casistica; l'attività svolta negli Stati Uniti a partire dai primi anni '80, ha evidenziato che un piano di sorveglianza dedicato a questi eventi può costituire un'importante base informativa per identificare tempestivamente agenti particolarmente pericolosi, fornire indicazioni per la riformulazione, il confezionamento o la revoca di prodotti commerciali, indirizzare interventi di prevenzione e valutarne le ricadute, indirizzare interventi di formazione rivolti a personale sanitario e di informazione rivolti al pubblico, identificare e documentare incidenti chimici di varia natura, indirizzare attività di ricerca e fornire supporto per interventi normativi.

Sulla base di tali premesse, presso il CNESPS è stata avviata la definizione di un sistema di sorveglianza nazionale delle esposizioni ad agenti pericolosi e delle sindromi ad essi associate, basato sul contributo dei CAV e coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità. I presupposti essenziali per la realizzazione di questa iniziativa sono costituiti dall'adozione da parte dei Centri collaboranti di un *set* minimo di dati di rilevazione comune e dall'applicazione di criteri standard condivisi per la valutazione e la classificazione dei casi esaminati. Altro aspetto considerato, è la messa a punto di un sistema per la rilevazione e gestione dei dati accessibile in rete.

Si prevede che nel corso di un primo anno di attività verrà realizzata la messa a punto di un prototipo di sistema per la rilevazione e l'analisi integrata dei dati provenienti dai diversi CAV, in grado di fornire una base conoscitiva di rilevante interesse a livello regionale e nazionale per la caratterizzazione e l'approfondimento di varie tematiche di rilevanza sanitaria quali, ad esempio, gli incidenti domestici, le intossicazioni da farmaci, le intossicazioni nei bambini, gli incidenti occupazionali e ambientali, le intossicazioni alimentari e le intossicazioni da sostanze di abuso. Una particolare attenzione viene attualmente rivolta al contributo che potrà derivare dal sistema di sorveglianza in fase di definizione per la tempestiva identificazione e caratterizzazione di eventuali rilasci dolosi o accidentali di agenti chimici pericolosi.

– *Intossicazioni acute da farmaci: caratterizzazione del fenomeno, messa a punto e valutazione di strategie per la prevenzione (attività attualmente svolta in collaborazione con il Centro Antiveleni di Milano)*

  Il progetto ha l'obiettivo di analizzare i casi di intossicazione acuta da farmaci presi in esame dal Centro Antiveleni di Milano, cui pervengono annualmente dalle diverse regioni italiane circa 20.000 richieste di consulenza per esposizioni a prodotti farmaceutici. I dati raccolti da questo centro nel corso del 2004-2006 verranno analizzati presso l'ISS e forniranno una prima base conoscitiva del fenomeno a livello nazionale. Nell'ambito di tale progettualità, si prevede di dedicare una particolare attenzione all'analisi delle esposizioni accidentali a farmaci in soggetti in età pediatrica e geriatrica.

  L'attività in corso di svolgimento permetterà di acquisire le seguenti conoscenze:

  - stima dell'entità del fenomeno delle intossicazioni acute da farmaci in Italia e sua caratterizzazione;
  - individuazione dei principali fattori di rischio per esposizione accidentali a farmaci o in sovradosaggio, con particolare riferimento agli incidenti che coinvolgono soggetti in età pediatrica, ovvero, altri gruppi di soggetti che risultino particolarmente a rischio di esposizione, quali gli anziani;
  - valutazione dell'impatto di strategie educative/informative sull'uso e la conservazione di farmaci attualmente in uso;
  - stima dei costi attualmente sostenuti per l'assistenza ospedaliera a pazienti con sintomi di avvelenamento da esposizione in acuto a farmaci e pianificazione di interventi mirati per la prevenzione del fenomeno.

  I risultati ottenuti potranno essere utilizzati per la definizione di un piano nazionale di intervento per la riduzione delle intossicazioni da farmaci, comprensivo di eventuali proposte in vari ambiti, quali: ambito normativo; formazione del personale sanitario; attività di informazione rivolte alla popolazione generale ed a gruppi specifici di interesse prioritario; definizione di procedure di sorveglianza atte a valutare la ricaduta delle iniziative per la prevenzione.

Reparto Salute mentale

Lo scopo fondamentale del Reparto è di contribuire al miglioramento della salute mentale delle persone che soffrono di disturbi psichici, dei loro familiari e della popolazione mediante:

– ricerche scientifiche;
– attività di diffusione di interventi di dimostrata efficacia;
– promozione della valutazione di qualità di servizi;
– promozione della partecipazione attiva e informata di utenti e familiari;

Il reparto intende anche contribuire al miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria in altri campi mediante la diffusione di interventi efficaci per il cambiamento dei comportamenti professionali.

Competenze sviluppate

Al di là delle comuni competenze nel disegno di conduzione degli studi epidemiologici, le principali competenze del reparto possono essere così sintetizzate:

– costruzione e validazione di strumenti specifici per la rilevazione dei disturbi psichiatrici, delle condizioni di benessere/malessere psichico, della disabilità e del funzionamento sociale;
– costruzione e scelta di strumenti e indicatori per la valutazione della qualità dei servizi di salute mentale e geriatrici;

- applicazione di conoscenze *evidence-based* negli studi e nelle attività di miglioramento di qualità;
- disegno e conduzione di studi controllati di efficacia.

Attività di ricerca in corso e risultati

- *Prevalenza dei disturbi psichiatrici e del benessere psichico in un campione di popolazione generale e in popolazioni lavorative.*
  Tra i principali risultati c'è che la prevalenza dei disturbi psichiatrici nel nostro Paese è più bassa che in altri paesi europei, mentre è invece elevata la semplice condizione di disagio psichico e di insoddisfazione.
- *Valutazione degli interventi psicosociali.*
  È stato messo a punto un particolare approccio di intervento riabilitativo, determinato VADO, di cui è stata dimostrata l'efficacia con due studi controllati. Lo stesso per un particolare intervento cognitivo-comportamentale nei reparti psichiatrici ospedalieri generali, che attualmente viene esteso anche ai centri diurni. Sono stati anche condotti studi di follow-up a lungo termine sull'efficacia di un trattamento integrato farmacologico e psicoterapeutico nei disturbi d'ansia. Sono in progetto studi controllati sull'applicazione di un manuale di autoterapia guidata della depressione e uno studio di efficacia nella pratica relativo allo screening e al trattamento delle donne affette da depressione *post-partum*.
- *Descrizione dei Servizi di Salute Mentale con messa in luce delle differenze sia quantitative che qualitative.*
  È stato completato lo studio sulle Strutture Residenziali e sui Reparti Psichiatrici Ospedalieri ed è in corso quello sui Centri di Salute Mentale.
  Tra i principali risultati, il basso turnover dei pazienti ammessi nelle strutture residenziali e la carenza di attività educative e socializzanti nei reparti psichiatrici, con la presenza comunque di centri di eccellenza.
- *Messa a punto di strumenti per la valutazione degli esiti (psicopatologici e di funzionamento sociale) osservati nei pazienti dei Servizi di Salute Mentale (HoNOS-Roma e SAVE).*
  Si sta diffondendo anche il VALGRAF per la valutazione degli esiti (sintomi fisici e psichici, disabilità) nelle residenze assistenziali per anziani e nei servizi domiciliari per anziani.
- *Promozione del coinvolgimento di utenti e familiari.*
  Sono stati messi a punto e validati alcuni strumenti per la valutazione della soddisfazione di utenti e familiari e alcuni strumenti per la valutazione degli esiti, di cui uno per gruppi di mutuoaiuto. Si è iniziata un'attività di coordinamento per la valutazione di iniziative di associazioni di volontariato, in particolare rivolte alla diffusione di interventi psicoeducativi per i familiari, o all'inserimento lavorativo di pazienti e al *parent training*.
  È stata promossa la formazione nei principi della valutazione di qualità e di efficacia dei rappresentanti delle associazioni di volontariato.
- *Attività di formazione e di supporto all'attività di valutazione e di miglioramento di qualità: preparazione e valutazione sul campo di manuali di accreditamento, in particolare per i Servizi di Salute Mentale e per i Servizi Geriatrici.*
- *Preparazione di materiale didattico, in particolare per quanto riguarda i principi e la pratica della valutazione e del miglioramento continuo di qualità e di interventi psicosociali di dimostrata efficacia alla luce delle evidenze scientifiche.*
  È stata coordinata la redazione di un libro sulla variabilità nei servizi italiani.

- *Studi sulle relazioni tra stress, personalità, sistemi immunitario e neuroendocrino, e rischio di patologie somatiche e psichiatriche.*
  È in corso uno studio longitudinale su una popolazione di operatori sanitari che valuta le reciproche relazioni tra caratteristiche di personalità, variazioni nel livello di *stress*, morbilità generale e variazioni nella funzionalità dei sistemi immunitario e neuroendocrino.
- *Studi sugli aspetti psicosociali di patologie somatiche.*
  Sono in corso studi su personalità, psicopatologia, qualità della vita, adesione ai trattamenti e loro efficacia in pazienti affetti da infezione da HIV e da epilessia.

Ufficio di statistica

Il Reparto sviluppa e utilizza metodi statistici, informatici e informativi complessi per l'approfondimento delle conoscenze sullo stato di salute della popolazione utilizzando, in particolare, le fonti statistiche correnti. Le attività riguardano in particolare: studi di mortalità (analisi sistematica della distribuzione della mortalità nel tempo e nello spazio, la mortalità prematura e gli anni di vita potenziale persi, l'attesa di vita e la sua scomposizione per genere, età e causa di morte, la valutazione dell'impatto delle varie cause, la mortalità evitabile, la mortalità nelle cosiddette "piccole aree", oggetto di particolari esposizioni ambientali); studi epidemiologici basati sull'analisi di dati correnti di interesse in Sanità Pubblica, quali le Indagini ISTAT sugli Aspetti della Vita Quotidiana in Italia e le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) e i dati demografici forniti dalle Anagrafi; studi sugli Indicatori di Salute; studi sulle conseguenze degli eventi climatici estremi sulla salute; aspetti di Etica nella ricerca in campo statistico.

In quanto Ufficio di Statistica dell'intero Istituto Superiore di Sanità, il Reparto cura tutti gli adempimenti, previsti per Legge, di interazione tra ISS e SISTAN (Sistema Statistico Nazionale), di cui l'Istituto fa parte.

Competenze sviluppate

Le competenze sviluppate riguardano la messa a punto, attraverso un processo logico e operativo continuo di approfondimenti teorici e sperimentazioni, di metodologie, protocolli, flussi informativi, i più rilevanti dei quali riguardano:

- *record-linkage* tra fonti diverse di dati riguardanti la stessa patologia, che consente di studiare la sottonotifica delle due fonti, la qualità dei dati riportati e di dare una stima integrata dell'occorrenza del fenomeno in studio.
- Flussi informativi per la conduzione di follow-up attivi presso le anagrafi, per conoscere caratteristiche demografiche di persone oggetto di studi epidemiologici, allo scopo di contribuire alla completezza di dati raccolti in Registri o relativi a soggetti arruolati in studi trasversali. I flussi informativi sono stati sperimentati per vari studi (es. AIDS e Malattia di Creutzfeldt-Jakob).
- Analisi delle concause di morte (*underlying causes of death*) cioè tutte le condizioni patologiche e caratteristiche delle lesioni, riportate sul certificato di morte, allo scopo di contribuire a descrivere più compiutamente la diffusione di patologie e di analizzare i rischi in competizione; tali informazioni, mai analizzate in Italia, sono rese disponibili all'Ufficio di Statistica dall'ISTAT nell'ambito dell'Accordo Quadro tra ISTAT e ISS, il cui responsabile per l'ISS è il direttore dell'Ufficio di Statistica.
- Protocolli per la conduzione di Indagini sullo Stato di Salute della Popolazione del tipo HES (*Health Examination Survey*, basato su somministrazione di questionario ed effettuazione di una visita medica con rilevazione di parametri clinici, biochimici,

antropometrici); sviluppo di metodologie per confrontare i risultati di una HES con quelli di una indagine di tipo HIS (*Health Interview Survey*, basato sulla sola somministrazione di questionario); sia i protocolli che le analisi sono stati sperimentati in uno studio pilota svolto a Firenze, che costituisce la prima indagine HES sullo stato di salute della popolazione condotta in Italia.

- Studi sulle conseguenze sulla salute degli eventi climatici estremi: messa a punto di sistemi di sorveglianza della mortalità estiva, analisi delle conseguenze sulla salute delle persone anziane delle ondate di calore.
- Esperienza didattica sull'analisi statistica dei dati condotta mediante appositi *software*.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

- Studi sulla mortalità evitabile che producono Atlanti a livello di città capoluogo di Provincia (in collaborazione con l'Associazione Medici per l'Ambiente) e di singola ASL, oltre che Provincia e Regione (nell'ambito di un Progetto 1%, coordinato dall'UdS e che vede la collaborazione di varie Istituzioni ed Enti che svolgono attività scientifica in ambito di Sanità Pubblica, quali l'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, l'Agenzia per la Sanità della Regione Toscana, l'Università di Tor Vergata, l'ISTAT, la NEBO Ricerca, il Censis). Tali Atlanti costituiscono una base conoscitiva, elaborata con metodologia statistica adeguata, da mettere a disposizione sia delle cittadine e cittadini per renderli consapevoli di importanti temi di Sanità Pubblica, che delle amministrazioni locali che possano avvalersi di evidenze epidemiologiche da utilizzare come strumenti di *policy* per la pianificazione e la gestione, per la valutazione delle politiche e più genericamente, in ambito sanitario, per approntare raccomandazioni e linee guida.
- Studi sulla mortalità osservata in aree sottoposte ad esposizioni ambientali note, per le quali è utile avere una completezza di dati (fornita solo da rilevazioni esaustive su base nazionale, come i dati ufficiali di mortalità gestiti dall'Ufficio di Statistica) nonché ad esposizioni ad agenti su cui sono state formulate ipotesi eziologiche alla cui verifica i dati di mortalità possono contribuire. I risultati di tali studi, svolti in collaborazione con il Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria dell'ISS, forniscono utili ricadute di Sanità Pubblica in quanto costituiscono una base conoscitiva scientifica per le istituzioni preposte alla programmazione ambientale e sanitaria.
- Studi sulle condizioni degli anziani durante il periodo estivo, condotti in collaborazione con il CCM e nell'ambito della sperimentazione, coordinata dal Ministero della Salute, di una rete di assistenza socio-sanitaria degli anziani fragili; una importante ricaduta di Sanità Pubblica di tali studi è la predisposizione di linee di indirizzo per la prevenzione degli effetti delle ondate di calore sulla salute della popolazione anziana, che sono messe a disposizione delle autonomie locali (che nell'ambito della riforma del titolo V della Costituzione hanno la potestà di normare e intervenire nel campo della salute) per compiere interventi basati su conoscenze scientifiche.
- Studio descrittivo sul Sistema Termale Italiano, in Convenzione con la Fondazione per la Ricerca Scientifica Termale. Esso riguarda sia le caratteristiche di tutti gli stabilimenti termali italiani che la rilevazione, attraverso un apposito flusso informativo, di informazioni sui trattamenti che ricevono e sulle principali patologie da cui sono affette, tutte le persone che si rivolgono al circuito termale. I risultati riguardano la descrizione su base scientifica di un aspetto numericamente rilevante di prestazioni del Servizio Sanitario Nazionale (quale quelle termali) mai prima analizzato e più in generale un contributo alla stima di indicatori di grandissimo rilievo in Sanità Pubblica, quali la diffusione delle più rilevanti patologie nella popolazione generale.

- Analisi ed elaborazioni per fornire risposte a quesiti di Sanità Pubblica posti all'UdS da strutture del Servizio Sanitario Nazionale, Enti di Ricerca ed Università, nonché ad interrogazioni parlamentari o richieste del Governo.
- Coordinamento della produzione statistica dell'ISS, contribuendo con particolare riferimento alle attività nel settore Sanità, alla stesura del Programma Statistico Nazionale Triennale ed alla Relazione Annuale al Parlamento della Commissione per la Garanzia dell'Informazione Statistica.

CENTRO NAZIONALE PER LA QUALITÀ DEGLI ALIMENTI E PER I RISCHI ALIMENTARI

Uno degli obiettivi fondamentali delle autorità sanitarie è garantire ai consumatori un elevato livello di tutela per quel che concerne la sicurezza alimentare. A questo scopo esse definiscono e mettono in atto disposizioni per garantire che alimenti a rischio non siano immessi sul mercato e predispongono opportuni meccanismi per individuare i problemi che possono condizionare la sicurezza degli alimenti e tempestivamente adottare le misure correttive più appropriate. Solo se si adotta una strategia integrata di controllo si può meglio garantire la sicurezza alimentare. Per questa ragione tutte le fasi della filiera alimentare debbono essere considerate come un unico processo, in quanto ciascuna di esse può rappresentare un potenziale punto critico per la sicurezza alimentare. Per questa ragione, tutti i pericoli che possono essere presenti dalla produzione primaria alle successive fasi della catena alimentare devono essere identificati e, ove necessario, adeguatamente controllati. I controlli messi in atto dalle autorità e quelli degli operatori nell'ambito di specifici programmi basati sui principi del sistema HACCP dovrebbero verificare che i requisisti di igiene e i criteri di conformità siano soddisfatti. Tuttavia, perché i provvedimenti adottati dalle autorità per ridurre, eliminare o evitare i rischi per la salute siano efficaci, proporzionati e mirati è necessario che le stesse si servano dell'analisi del rischio. Delle tre componenti interconnesse dell'analisi del rischio, quella della valutazione quantitativa del rischio (nutrizionale e sanitaria), strumento oggettivo con cui definire i criteri d'accettabilità di un prodotto, di un ingrediente, di un coadiuvante, di una tecnologia alimentare basandosi sulla valutazione delle effettive ricadute sullo stato di salute della popolazione, viene svolta dall'Istituto Superiore di Sanità. L'attuale complessità e importanza delle questioni tecnico-scientifiche che riguardano la sicurezza alimentare ha di recente reso necessario sostituire i vecchi laboratori dell'ISS con nuove strutture più focalizzate sui problemi della sicurezza alimentare. Il Centro nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari (CNQRA) dell'ISS è struttura tecnico scientifica indipendente, creata per garantire la sicurezza d'uso e nutrizionale degli alimenti e per gestire le emergenze alimentari in relazione alla comparsa di rischi emergenti. Il centro realizza, gestisce e sviluppa attività di ricerca, controllo, consulenza e formazione nel campo della sicurezza alimentare interagendo anche con istituzioni esterne nazionali (Ministero della salute, IIZZSS, SSN e Università) e internazionali, in particolare alla Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare. Il Centro svolge studi finalizzati alla "valutazione del rischio" associato al consumo di alimenti contaminati da pericoli emergenti e riemergenti di natura biologica (virus enterici, batteri, miceti e relative tossine) e chimica (micotossine, ficotossine, metalli pesanti, contaminanti da processo, da trattamento) o contenenti additivi, coloranti e aromi e quelli associati a modelli di alimentazione non corretti. I risultati di tali studi permettono di fornire pareri scientifici al Ministero della Salute, organo deputato alla gestione dei rischi alimentari. In tale contesto, il CNQRA valuta i rischi connessi a determinati gruppi di contaminanti chimici (compresi i residui di antibiotici e sulfamidici) e biologici e di nutrienti sviluppando specifiche proposte sui fattori di rischio ad essi correlati e quelli connessi all'uso di nuove tecnologie, incluse le biotecnologie. Il Centro è impegnato anche nella individuazione di idonei stili di vita e a stabilire il ruolo di componenti della dieta (acidi grassi a diverso grado di saturazione, lipidi ossidati, antiossidanti) nella patogenesi, prevenzione e terapia di malattie con fattore di rischio nutrizionale, nonché sulla loro capacità di fornire benefici alla salute, tali da migliorare la qualità della vita. Il CNQRA ha inoltre tra le proprie priorità quella di identificare più precocemente possibile nuovi, imprevisti o riemergenti rischi associati agli alimenti affiancando agli approcci valutativi tradizionali circoscritti alla

filiera alimentare anche quelli esterni alla filiera stessa attraverso l'attuazione di programmi che in una visione olistica vedono affiancate istituzioni nazionali di diverse aree culturali. Il CNQRA provvede, anche, in collaborazione con le istituzioni nazionali al monitoraggio e alla sorveglianza preposte delle infezioni e intossicazioni alimentari e degli eventuali effetti avversi conseguenti all'uso di integratori di origine vegetale; sviluppa e valuta metodi innovativi compresi quelli rapidi da impiegare nel controllo degli alimenti. Il CNQRA promuove l'informazione e l'educazione dei consumatori sulla sicurezza d'uso e nutrizionale degli alimenti, in particolare quella dei gruppi di popolazione più vulnerabili nella forma più proattiva possibile attraverso dati, avvertenze e suggerimenti sia in specifiche sezioni del proprio sito che attraverso documenti a stampa. Svolge anche attività di formazione per gli operatori del SSN sulle problematiche sanitarie connesse ai contaminanti chimici e biologici, alla valutazione dei fattori nutrizionali e antinutrizionali degli alimenti e alla definizione delle strategie d'intervento per i disturbi del comportamento alimentare. Infine, all'interno del CNQRA operano i Laboratori Nazionali di Riferimento per il controllo della contaminazione batteriologica e virale dei molluschi bivalvi e per il latte e prodotti derivati, le unità "micotossine, antibiotici, elementi in traccia" del Laboratorio Nazionale di Riferimento per i Residui, il Centro di riferimento per la diagnosi di botulismo. In quanto tali i LNR provvedono ad: a) unificare i metodi di analisi in uso presso i laboratori del controllo ufficiale; b) organizzare periodicamente tra i laboratori pubblici prove comparative per la verifica delle prestazioni analitiche; c) coordinare il collegamento dei laboratori del controllo ufficiale con il Laboratorio di Riferimento dell'Unione europea. Il Centro per il botulismo, invece, a) fornisce supporto tecnico-scientifico alle strutture del SSN sulle diverse problematiche connesse al botulismo alimentare e infettivo (a. da ferita, b. infantile); b) effettua la conferma di laboratorio dei casi di sospetto botulismo.

Resoconto attività 2005

L'attività scientifica è stata incentrata su quattro grandi aree tematiche per ciascuna delle quali sono state sviluppate ricerche, individuali o connesse a programmi collaborativi finalizzati, che hanno avuto come fine quello di acquisire informazioni utili rispettivamente per il contenimento o l'eliminazione del rischio associato al consumo di alimenti contaminati, la promozione di stili di vita corretti in grado di garantire un migliore stato di salute generale e ridurre nel contempo i notevoli costi socio-economici generati dalla diffusione delle patologie croniche associate alla dieta, l'influenza di tecnologie emergenti sulle proprietà nutrizionali e funzionali degli alimenti e su eventuali fattori di rischio per la salute umana, le problematiche legate alla diagnostica e alla tracciabilità degli OGM nella filiera alimentare.

Il centro ha operato nelle seguenti aree:

- *Qualità e rischio microbiologico degli alimenti*
  - All'interno del progetto europeo MedVetNet l'attività sono state potate avanti tra l'altro *ring trial* per la determinazione in *Real-Time* PCR della Salmonella e del *Campylobacter* nel pollame.
  - Sono tuttora in corso lo sviluppo di metodologie rapide e innovative per la determinazione di microrganismi patogeni e per la depurazione dei molluschi bivalvi contaminati da patogeni emergenti, quali vibrioni e Calicivirus.
  - È tuttora in corso l'indagine, in collaborazione con l'Istituto Nazionale di Apicoltura di Bologna, su 212 campioni di miele di produzione nazionale, identificati mediante analisi melissopalinologica, sulla prevalenza di spore di clostridi neurotossigeni al fine della valutazione del rischio correlato al botulismo infantile.

- Nell'ambito delle attività del laboratorio nazionale di referenza per il latte sono state svolte le seguenti ricerche:
  1) definizione di un nuovo metodo di *screening* microbiologico rapido (circa tre ore) per la ricerca e la identificazione presuntiva di residui di antibiotici nel latte (e nelle carni) a livelli di sensibilità compatibili con gli MRL;
  2) studio di un metodo biosensoriale per la ricerca di residui di b-lattamici nel latte.

– *Qualità e rischio chimico degli alimenti*
- Sviluppo di sistemi integrati per la ricerca (metodi di *screening*, *post-screening* e conferma) e la determinazione di residui di farmaci ad azione antibatterica nei prodotti alimentari di origine animale (crostacei, latte di capra, uova, miele, pesci, conigli).
- Messa a punto e validazione di metodologie analitiche per la determinazione di acrilammide, di idrocarburi policiclici aromatici (IPA) e di elementi in traccia in alimenti e acque minerali.
- Individuazione di modelli per la valutazione dell'esposizione al rischio derivante da residui di antibatterici in prodotti alimentari di origine animale (specie minori) di interesse nazionale.
- Studi di caratterizzazione geografica di cereali nazionali relativamente al contenuto di Selenio. Il Selenio è un elemento chimico dalla valenza nutrizionale elevata ed eventuali carenze nella dieta possono condurre a stati patologici gravi.
- Valutazione della qualità di acque minerali naturali di produzione nazionale relativamente agli aspetti sanitari connessi alla presenza di elementi tossici (As, Sb, Cd, Cr, Pb e Ni).
- Valutazione dello stato di contaminazione da elementi tossici di prodotti ittici nazionali d'acquacoltura o provenienti dalla pesca nel Mediterraneo.
- Sono stati studiati gli alchilfenoli, surfattanti non ionici, liposolubili, utilizzati in molti settori industriali tra i quali quello della produzione di pesticidi per valutarne la presenza come residui (distruttori endocrini) in prodotti finiti di origine vegetale in vendita al pubblico.
- Valutazione della presenza quali-quantitativa dei residui di Idrocarburi Policiclici Aromatici in particolare Benzene e Toluene nel latte materno sia tal quale che dopo trattamento di bonifica e conservazione cui il latte viene sottoposto nel *lactarium* di un ospedale pediatrico.
- Valutazione dello stato di contaminazione da ocratossina A nel vino del commercio di provenienza prevalentemente delle regioni meridionali dell'Italia.
- Valutazione della contaminazione da zearalenone in campioni di alimenti per l'infanzia dato che tale contaminante per l'effetto estrogenico potrebbe essere causa dell'insorgenza del telarca nei bambini.
- Valutazione della esposizione della popolazione europea a sostanze chimiche fra cui le micotossine con il modello probabilistico Montecarlo.
- Valutazione dell'effetto della tecnologia di produzione (GM, convenzionale e biologica) sul contenuto di micotossine per verificare la presenza di muffe sui campioni di patate.
- Studio di validazione dell'aflatossina B1 nel mais preliminarmente inteso a stabilire l'omogeneità dello stock distribuito e pianificazione dello stesso.
- Studio della distribuzione delle micotossine in spighe di mais nella fase pre raccolto (in campo).

– *Qualità e rischi nutrizionali*
  - Sono stati sviluppati metodi analitici innovativi per la ricerca e determinazione dei fattori antinutrizionali;
  - Si è indagato sugli integratori dedicati alla riduzione del peso e contenenti concentrati di legumi per valutare la loro efficacia e sicurezza d'uso, dosando l'attività degli inibitori dell'alfa-amilasi, della tripsina e delle lectine;
  - È stato calcolato e valutato l'*intake* di silicio per l'adulto e il bambino in seguito all'assunzione di acque minerali italiane;
  - Sono stati condotti studi finalizzati ad acquisire nuovi elementi sul ruolo esercitato dalle LDL ossidate, in particolare gli effetti sul differenziamento di preadipociti in adipociti, e sull'*uptake* del glucosio, dopo stimolo insulinico, in adipociti maturi;
  - Si sta completando uno studio di intervento nutrizionale su pazienti obesi diabetici per valutare gli effetti di diete arricchite in acidi grassi a diverso grado di saturazione (saturi e monoinsaturi), sulla lipemia post-prandiale, su parametri, plasmatici e tessutali, indicativi della suscettibilità all'ossidazione e della funzionalità adipocitaria;
  - Si è ulteriormente approfondito lo studio volto alla identificazione del meccanismo responsabile del danno cellulare mediato da oxLDL in cellule macrofagiche, coinvolto nell'insorgenza dell'arteriosclerosi e nella progressione della placca ateromatosa. I polifenoli studiati si sono dimostrati capaci di inibire l'*uptake* delle particelle lipoproteiche ossidate da parte delle cellule, attraverso un meccanismo ancora oggetto di indagine

– *Tecnologia e biotecnologie*
  - Validazione di metodi di analisi idonei alla determinazione di soia GM presente ad alte concentrazioni in una derrata alimentare.
  - Il metodo è stato utilizzato per studiare l'effetto del processo tecnologico di lavorazione della soia sulla percentuale di soia transgenica presente nella granella e in alcuni intermedi di lavorazione.
  - Studio collaborativo nell'ambito del progetto europeo KELDA per studiare la distribuzione degli OGM di derrate in massa.
  - Studio *post-marketing* relativo al consumo di OGM sul territorio nazionale finalizzato alla valutazione del consumo di soia e mais tramite studi di dieta totale.
  - Partecipazione allo studio di validazione del metodo per la determinazione di DNA transgenico GA21 in campioni di mais e MON 863 (estrazione e quantificazione in *real-time* PCR, metodo evento-specifico)-Monsanto-JRC/IHCP.
  - Studio collaborativo con i membri dell'ENGL sull'utilizzo dei plasmidi come standard positivi nell'analisi di *screening* degli OGM.
  - Studio sulla distribuzione degli OGM in derrate in sacchi di campioni elementari da mais contenente basse percentuali di mais transgenico.

Descrizione dei reparti

Reparto Additivi, aromi, coloranti e qualità degli alimenti

Il Reparto svolge attività istituzionale e di ricerca sugli additivi, coloranti e aromatizzanti nell'ambito dell'intera filiera alimentare; valuta la qualità degli alimenti attraverso studi su parametri indicatori ed elementi in tracce. Studia l'esposizione della popolazione ad additivi,

coloranti, aromi ed elementi in tracce per valutazione del rischio associato all'assunzione di tali sostanze con gli alimenti. Studia il comportamento delle sostanze utilizzate a fini tecnologici nelle matrici alimentari in relazione al loro possibile ruolo di precursore nella formazione di sostanze tossiche. Programma e partecipa alla esecuzione dei sistemi di sorveglianza sui criteri d'uso degli additivi alimentari al fine di rispondere agli obblighi previsti dalla normativa comunitaria. Stima il rischio mediante lo studio dei meccanismi di trasferimento degli elementi in tracce. Sviluppa metodi analitici innovativi per la ricerca e la determinazione di additivi, aromi, coloranti, elementi in traccia e di parametri per la valutazione della qualità degli alimenti. Assolve compiti di formazione delle strutture del Sevizio Sanitario Nazionale e informazione dei consumatori e svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie e di controllo. Nell'ambito del Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) è sede della Unità Operativa per gli elementi chimici e collabora con il Laboratorio Comunitario di Riferimento per la ricerca di residui negli animali vivi e nelle carni.

Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica

Il Reparto svolge attività di prevenzione e sorveglianza delle contaminazioni alimentari da virus enterici, tossine algali, batteri patogeni, microrganismi antibiotico resistenti e da residui di farmaci antibatterici da trattamento in alimenti di origine animale. Svolge tutti i compiti relativi al Laboratorio Nazionale di Riferimento per la Contaminazione Batteriologica e Virale dei Molluschi Bivalvi e del Laboratorio Nazionale di Riferimento in materia di analisi e di prove sul latte e sui prodotti a base di latte, previsti rispettivamente dalla Decisione 1999/313/EC e dal DPR del 14 gennaio 1997 n. 54 (pubblicato nella GU 12 marzo 1997, n. 59 SO) quali la collaborazione con i Laboratori Comunitari di Riferimento (CEFAS -*Weymouth*- UK per i molluschi, AFSSA di *Fougeres* -Francia- per i residui di antibiotici e sulfamidici, AFSSA di *Maison Alfort* -Francia- per il latte e i prodotti del latte), il coordinamento delle strutture periferiche del Servizio Sanitario Nazionale, l'organizzazione e la partecipazione a saggi interlaboratorio. In particolare si occupa dei problemi sanitari connessi al consumo dei molluschi bivalvi e interviene in caso di segnalazioni di contaminazioni o di tossinfezioni degli stessi, sia di produzione nazionale che d'importazione, in collegamento con il Sistema di Allerta. Promuove studi sulle cause delle modificazioni sia morfologiche che patogenetiche dei contaminanti dei molluschi per la valutazione del rischio associato al loro consumo. Promuove e sviluppa ricerche mirate alla messa a punto di metodi tradizionali e innovativi per la determinazione e la caratterizzazione di diversi microrganismi (batteri classici ed emergenti e virus enterici). Costituisce l'unità operativa del Laboratorio di Riferimento Nazionale per i residui di farmaci antibatterici da trattamento per quanto riguarda i metodi di *screening* e svolge attività di ricerca e messa a punto di metodi per i diversi prodotti di origine animale (latte, carne, pesce, uova, miele). Si occupa di problematiche del latte e dei suoi derivati (microbiologia, determinazione di residui di antibiotici e sulfamidici da trattamento farmacologico) e sviluppa attività di ricerca nel settore. Svolge attività di monitoraggio dell'emergenza di antibiotico resistenza in ceppi microbici prevalentemente associati ad alimenti e promuove studi sull'efficacia di estratti vegetali ad attività antibatterica e di natura non antibiotica. Nell'ambito del Reparto è attivo il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo, formalizzato dalla Circolare del Ministero della Sanità 1 luglio 1996 n. 9. Il Centro, attivo 24 ore su 24 tutti i giorni dell'anno riceve campioni biologici e alimentari dalle varie strutture del SSN al fine di effettuare tempestivamente la diagnosi di Laboratorio dei casi di sospetto botulismo che si verificano sul territorio nazionale. I risultati delle analisi e le indagini epidemiologiche hanno lo scopo fondamentale della corretta azione sul malato e di una tempestiva individuazione dei veicoli alimentari al fine della eventuale diramazione di allerte nazionali o internazionali.

Vengono inoltre effettuate ricerche per lo studio di caratteristiche fenotipiche e genotipiche di subtipizzazione molecolare di clostridi neurotossigeni tradizionali ed emergenti, e di vari aspetti delle diverse forme di botulismo, sia di natura tossica che infettiva quale il botulismo infantile, intestinale dell'adulto e da ferita. Svolge inoltre indagini ambientali per valutare la presenza e distribuzione delle spore di clostridi neurotossigeni in indicatori ambientali e in alimenti particolari quali il miele. Vengono studiati inoltre metodi alternativi all'utilizzazione di animali da esperimento quali quelli molecolari e quelli che utilizzano microcrostacei anche in relazione ad eventuali problemi legati al bioterrorismo.

Reparto Alimentazione

Il Reparto studia gli effetti dei componenti della dieta sui meccanismi che regolano l'omeostasi cellulare. Identifica e promuove gli stili di vita (dieta e attività fisica) diretti alla prevenzione delle malattie con fattore di rischio nutrizionale e alla promozione della salute. Valuta l'influenza di componenti della dieta nella patogenesi di obesità e malattie con fattore di rischio dietetico-nutrizionale, quali diabete di tipo II, arteriosclerosi, e patologie enteriche non infettive, correlate ad infiammazione e *stress* ossidativo. Svolge attività di formazione per gli operatori del SSN al fine di prevenire l'obesità e i disturbi del comportamento alimentare ad essa associati (bulimia nervosa, *binge eating disorder*). Studia la funzione, il meccanismo di azione e il ruolo protettivo dei composti antiossidanti presenti negli alimenti vegetali.

Reparto Contaminanti chimici

Il Reparto svolge attività istituzionale sui contaminanti ambientali, da trattamento e da processo negli alimenti. Promuove ricerche inerenti la presenza di tali sostanze lungo tutta la filiera alimentare e sviluppa metodi analitici per la loro determinazione. Studia le interazioni tra matrici alimentari e sostanze utilizzate a fini tecnologici in relazione al possibile ruolo di queste ultime quali precursori nella formazione di sostanze tossiche. Mette a punto modelli sperimentali per la valutazione della sicurezza d'uso di prodotti alimentari relativamente alla presenza di contaminanti e di residui potenzialmente dannosi per la salute umana. Stima il rischio mediante la verifica dei meccanismi di trasferimento dei contaminanti dall'ambiente ai prodotti alimentari, la valutazione dell'influenza delle pratiche agrarie, dei trattamenti veterinari e dei processi tecnologici di produzione sui residui di contaminanti o sulla neoformazione di sostanze tossiche. Valuta l'esposizione a tali agenti conseguente l'ingestione di prodotti alimentari contaminati. Assolve compiti di formazione per il personale delle strutture del SSN e di informazione per i consumatori. Svolge attività di controllo e consulenza per le autorità sanitarie nazionali e collabora con i Laboratori di riferimento nazionale e comunitario per i residui.

Reparto Dietetica

Il Reparto svolge attività di ricerca e controllo sui prodotti destinati a un'alimentazione particolare e sugli integratori alimentari. Svolge attività di ricerca sull'alimentazione valutando l'apporto di nutrienti e antinutrienti degli alimenti e delle diete correlato al beneficio e/o rischio per l'uomo. Valuta la biodisponibilità e il potenziale ruolo funzionale delle sostanze di origine vegetale. Studia le modificazioni indotte dalle nuove tecnologie sulla composizione degli alimenti e la relativa valenza nutrizionale. Svolge attività di monitoraggio, raccolta e analisi di dati sull'assunzione di alimenti, sulle abitudini dietetiche e sullo stato nutrizionale della

popolazione per valutare un eventuale rischio nutrizionale. Sviluppa metodi analitici innovativi per la ricerca e la determinazione di fattori nutrizionali e antinutrizionali. Svolge attività di formazione delle strutture del SSN e informazione dei consumatori, svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie.

Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina

Il Reparto svolge attività di ricerca e controllo degli organismi geneticamente modificati e delle micotossine negli alimenti. Relativamente agli Organismi Geneticamente Modificati (OGM) studia la problematica legata alla loro diagnostica nella filiera agro-alimentare, incluso lo sviluppo di metodi innovativi multianalita, effettua la validazione di metodi e organizza *proficiency testing*. Studia le problematiche legate alla tracciabilità degli OGM nella filiera agroalimentare. Sviluppa metodi di campionamento per il prelievo dei campioni per l'analisi. Valuta la riduzione della contaminazione da micotossine nelle colture geneticamente modificate. Effettua la valutazione del rischio da micotossine note e da micotossine emergenti. Studia i sistemi di prevenzione della contaminazione da micotossine e le problematiche legate alla diagnostica delle micotossine tramite sistemi tradizionali e innovativi. Studia inoltre i modelli di analisi e campionamento multianalita e valida i metodi di analisi per le micotossine nei prodotti agro-alimentari. Assolve compiti di formazione delle strutture del Servizio Sanitario Nazionale e svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie. Nell'ambito del Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR), il Reparto è sede dell'Unità operativa per le micotossine e collabora con il Laboratorio Comunitario di Riferimento per la ricerca di residui negli animali vivi e nelle carni (LCR) e con il Laboratorio Comunitario di Riferimento per il rilevamento degli OGM (CCR).

Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti

Il Reparto svolge attività istituzionale e di ricerca sui microrganismi patogeni trasmessi con gli alimenti. Sviluppa studi e ricerche per l'analisi del rischio associato alla presenza di agenti virali e batterici e loro tossine nelle varie matrici alimentari e lungo la filiera produttiva. Elabora metodi di analisi tradizionali e innovativi per la ricerca, identificazione e tipizzazione di batteri e virus. Studia i meccanismi di azione e le modificazioni indotte sui microrganismi negli alimenti sottoposti a diversi processi tecnologici. Valuta la prevalenza dei diversi agenti nell'uomo e nei prodotti alimentari e, in collegamento con il sistema di allerta, interviene in caso di segnalazione di contaminazione microbiologica a livello comunitario nonché negli episodi di tossinfezione alimentare. Svolge studi sull'impiego dei microrganismi geneticamente modificati nei processi tecnologici degli alimenti ai fini della loro sicurezza d'uso. Promuove la diffusione di informazioni e partecipa all'attività didattica nell'ambito delle materie di propria competenza.

CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI

Il Centro Nazionale per i Trapianti, istituito dalla Legge 1 aprile 1999 n. 91, art. 8, è una struttura alla quale è riconosciuto il compito precipuo di indirizzo, coordinamento e promozione dell'attività di donazione e trapianto di organi, tessuti e cellule in Italia.

Il Centro ha la propria sede presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ed è composto a norma dell'art. 8, comma 2, L. 91/99 dal Presidente dell'ISS con la funzione di Presidente, dal Direttore Generale del Centro e dai rappresentanti dei Centri Interregionali (CIR) o Regionali (CRT) di riferimento per i trapianti designati dalla conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. Per adempiere alle proprie funzioni il CNT si avvale di una struttura operativa articolata in tre grandi aree (Area Medica, Area Sistema Informativo Trapianti e Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali) cui afferiscono i diversi uffici.

Le funzioni affidate al Centro dall'Art 8 comma 6, L. 91/99 si sostanziano: i) nella cura, attraverso il sistema informativo trapianti, delle liste delle persone in attesa di trapianto, differenziate per tipologia di trapianto, risultanti dai dati trasmessi dai centri regionali o interregionali per i trapianti ovvero dalle strutture per i trapianti e dalle Aziende Sanitarie Locali, secondo modalità tali da assicurare la disponibilità dei dati 24 ore su 24; ii) nella definizione di parametri tecnici e di criteri per l'inserimento dei dati relativi alla persone in lista di attesa di trapianto allo scopo di garantire l'omogeneità dei dati stessi, con particolare riferimento alla tipologia e all'urgenza del trapianto richiesto, e di consentire l'individuazione dei riceventi; iii) nell'individuazione di criteri per la definizione di protocolli operativi per l'assegnazione di organi e dei tessuti secondo parametri stabiliti esclusivamente in base alle urgenze e alle compatibilità risultanti dai dati contenuti nelle liste d'attesa; iv) nella definizione di linee guida rivolte ai centri regionali o interregionali per i trapianti allo scopo di uniformare l'attività di prelievo e di trapianto sul territorio nazionale; v) nella verifica dell'applicazione dei criteri e dei parametri così come fissati; vi) nel procedere all'assegnazione degli organi per i casi relativi alle urgenze, per i programmi definiti a livello nazionale e per i tipi di trapianto per i quali il bacino di utenza minimo corrisponde al territorio nazionale; vii) nella definizione dei criteri omogenei per lo svolgimento dei controlli di qualità sui laboratori di immunologia coinvolti nelle attività di trapianto; viii) nell'individuazione del fabbisogno nazionale di trapianti e nello stabilire la soglia minima annuale di attività per ogni struttura per i trapianti e i criteri per una equilibrata distribuzione territoriale delle medesime; ix) nella definizione dei parametri per la verifica della qualità e di risultato delle strutture per i trapianti; x) nella promozione e coordinamento dei rapporti con le istituzioni estere di settore al fine di facilitare lo scambio di organi.

A queste funzioni si aggiunge la collaborazione con il Ministero della Salute per la promozione dell'informazione pubblica (art. 2 L. 91/99), attraverso programmi specifici quali campagne per la promozione della donazione di organi. In questo ambito, il Centro Nazionale sviluppa programmi di comunicazione integrata, rivolti ai diversi *target* interessati (cittadini, pazienti, operatori) e finalizzati a valorizzare la dimensione comunicativa nell'ambito del sistema trapianti migliorando le relazioni interne (CNT, Centri di Riferimento, Centri di trapianto, ecc.), esterne (cittadini e pazienti) e trasversali al sistema (Amministrazioni pubbliche, centrali e locali, Associazioni di volontariato, ecc.). Le principali attività, oltre alle campagne informative, riguardano: la cura della comunicazione *online* (sito web, *newsletter*, rassegna stampa), la gestione del numero verde trapianti per l'informazione diretta ai cittadini (*call center*, raccolta ed elaborazione dati relativi alle telefonate), la formazione dei

professionisti che operano nel settore (rianimatori e coordinatori a vari livelli, medici di medicina generale, operatori ASL, ecc.), cura delle pubblicazioni del CNT, supporto alla rete nei casi di crisi della comunicazione, monitoraggio dell'informazione attraverso indagini mirate.

Nello svolgimento delle proprie funzioni il Centro si avvale del supporto e sostegno della Consulta Permanente per i trapianti, istituita dall'art. 9 L. 91/99, organo al quale, oltre alle funzioni consultive a favore del Centro, è affidato il compito di predisporre gli indirizzi tecnico-operativi per lo svolgimento delle attività di prelievo e di trapianto di organi.

Ad Aprile 2004, per iniziativa dei Ministri della Salute dell'Unione Europea, è stata creata una organizzazione intergovernativa denominata *European Transplant Network*, che riunisce oltre a Italia, Grecia e Austria, tutti i paesi recentemente entrati nell'Unione Europea. L'obiettivo principale è la promozione della donazione di organi e tessuti, nel rispetto delle regole di qualità e sicurezza, nei paesi membri e attuare politiche e procedure comuni nel settore, la promozione di programmi formativi e lo sviluppo di politiche per lo scambio degli organi. A giugno 2004 è stato inoltre firmato un accordo di cooperazione con l'Algeria nel settore sanitario che prevede la collaborazione del CNT alla realizzazione di un Istituto per il trapianto di rene e di una Agenzia Nazionale per i trapianti.

Resoconto attività 2005

Il Centro Nazionale Trapianti (CNT) in riferimento alle proprie funzioni istituzionali ha svolto, oltre alle attività descritte nelle classi di controllo valutazione e consulenza, quelle di:

- *Formazione*
  - Il CNT in collaborazione con la *Fondaciò Bosch Timpera* Università di Barcellona ha dato avvio a un *master* internazionale sul trapianto di organi tessuti e cellule rivolto ai coordinatori della rete trapiantologica avente quali finalità quelle di: i) completare la formazione dei professionisti sanitari in materia di coordinamento dei trapianti per sviluppare le abilità pratiche e le conoscenze necessarie; ii) fornire ai professionisti con esperienza o in corso di formazione una serie di strumenti che favoriscano l'espletamento delle funzioni multidisciplinari relative al trapianto di cellule, tessuti e cellule staminali.
  - In conformità con l'art. 21 L. 91/99 il CNT ha collaborato alla messa a punto dei programmi nonché allo svolgimento di corsi di formazione nazionali promossi dalla Regione Toscana. Le tematiche affrontate hanno avuto quale finalità quella di indirizzare e formare gli operatori del sistema relativamente all'utilizzo dei mezzi di comunicazione e all'accertamento della morte encefalica e al mantenimento del potenziale donatore.
  - Avvio di un progetto di formazione *online* rivolto ai medici di medicina generale in collaborazione con il Ministero della Salute.
  - Organizzazione di un corso formativo rivolto al personale impegnato nelle ispezione delle Banche dei Tessuti

- *Comunicazione:*
  - Il CNT oltre ad offrire giornalmente una rassegna stampa inviata a tutti i centri regionali e interregionali della rete, ha curato la diffusione della *newsletter* "Fatti e Cifre".
  - campagna informativa trapianti: CNT ha coordinato, in insieme al Ministero della Salute e alle associazioni di pazienti, la campagna nazionale di informazione sulla

donazione degli organi, realizzata attraverso gli organi di informazione (televisione, giornali, riviste), al fine di fornire informazioni brevi e puntuali al grande pubblico sull'importanza sociale della donazione di organi e tessuti.
- Ventennale del trapianto di cuore: il 24 novembre 2005 sono ricorsi i vent'anni dal primo trapianto di cuore in Italia.
- Numero Verde Trapianti: il CNT ha proseguito la sua attività il Numero Verde Trapianti, attivo dal 2003, per fornire a tutti i cittadini informazioni sulle problematiche relative al trapianto.
- Portale Centro nazionale Trapianti. Il CNT in collaborazione con Il Ministero della Salute, in conformità all'art. 2 L. 91/99 ha collaborato alla redazione e ideazione di una nuovo portale tematico dedicato ai trapianti di organi tessuti e cellule al fine di facilitare e migliorare la comunicazione con i cittadini.
- Pubblicazioni. Al fine di facilitare la consultazione nonché la diffusione del materiale normativo e dei protocolli operativi in materia di trapianti il CNT ha curato la pubblicazione di due volumi ad essi dedicati.

– *Collaborazioni esterne, relazioni istituzionali e relazioni internazionali*
  - Collaborazioni esterne: il CNT nel corso del 2005 ha attivato progetti di collaborazione finalizzati a studi epidemiologici e alla elaborazione di modelli organizzativi e operativi rivolti al funzionamento della rete.
  - Collaborazioni istituzionali: il CNT ha partecipato ai lavori preparatori della normativa di recepimento della direttiva europea 23/2004.
  - Relazioni internazionali: il CNT, tramite il proprio Direttore Generale, promuove le relazioni internazionali partecipando a gruppi di lavoro e commissioni quali: *European Organs Exchenge Organization* (EOEO) e *Organizational Aspects of Co-operation in Organ Trasplantation* (SP-CTO).

SERVIZIO BIOLOGICO E PER LA GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE

Il Servizio è costituito da due Settori che svolgono la loro attività nei seguenti campi di interesse:

- *Settore Biologico*
  L'attività include i controlli di sicurezza, effettuati secondo le norme internazionali UNI CEI EN ISO/IEC 17025, allo scopo di valutare la sterilità, l'assenza dei pirogeni e l'eventuale presenza di endotossine batteriche nelle specialità medicinali e nei presidi medico-chirurgici. Il settore collabora con l'AIFA e con il Ministero della Salute fornendo pareri e partecipando alle ispezioni delle officine farmaceutiche produttrici di Specialità Medicinali e di Principi Farmacologicamente Attivi (API) allo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). Tra i compiti istituzionali del settore sono inclusi, inoltre, l'allestimento di colture di microrganismi *wild-type* e geneticamente modificati – sia in scala di laboratorio sia in scala pilota (in fermentatori da 50-300 L) – allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di metaboliti di interesse sanitario. In questo ambito si inseriscono le attività di collaborazione scientifica con gli enti universitari che prevedono la partecipazione del Settore Biologico a progetti finalizzati allo studio di funzione e attività delle proteine coinvolte nei meccanismi biologici.

- *Settore per la Gestione della Sperimentazione Animale:*
  Istituzionalizzato a seguito del recepimento della normativa europea sul benessere degli animali da laboratorio, gestisce tutte le problematiche connesse con la sperimentazione animale sia in proiezione interna sia esterna all'Istituto. Costituisce quindi un supporto tecnico-scientifico alle sperimentazioni dell'Istituto e ha peculiari responsabilità di formazione del personale e di controllo del benessere degli animali in sperimentazione. Fornisce pareri al Ministro della Salute sulle procedure sperimentali che avvengono in deroga alla normativa e ha il compito di coordinare le attività finalizzate allo sviluppo di metodiche alternative. Contribuisce notevolmente alla diffusione della cultura del *welfare* nella comunità scientifica e nel Paese.

Resoconto attività 2005

I due settori hanno svolto nel 2005 le seguenti attività:

- *Settore Biologico*
  - Attività di controllo: Effettuati i saggi di sicurezza su specialità medicinali e presidi medico chirurgici. È stato convalidato il metodo LAL-test cinetico-cromogenico;
  - Attività ispettiva: Officine di produzione Principi Farmacologicamente Attivi; Officine di produzione di Farmaci, Officine di produzione prodotti destinati a *Clinical Trials*, effettuate circa 35 ispezioni;
  - Piena operatività del Sistema di Assicurazione della Qualità del Settore per esecuzione dei saggi secondo le norme internazionali UNI CEI EN ISO/IEC17025;

- Laboratorio di classe B: è stato ultimato lo *start-up* ed è in conclusione la fase di qualifica dell'area dedicata ai saggi di sterilità e realizzata in base agli accordi di mutuo riconoscimento Canada-Europa;
- Attività di formazione del personale ISS e ISN *ex* titolo VIII, legge 626/94;
- Potenziamento dell'attività dell'impianto di fermentazione con produzione di MOGM di classe 1: *E. Coli*, *S. Solfataricus*;
- Linee di ricerca:
  1) "Isolamento e caratterizzazione della SOD da *V. Cholerae*": Messo a punto il sistema di espressione e di produzione di biomassa che ha consentito di produrre la proteina ricombinante.
  2) Studio per la caratterizzazione di ceppi microbici isolati da aree contaminate da idrocarburi aromatici policiclici (IPA). È iniziata la tipizzazione genetica dei cloni isolati mediante amplificazione e sequenziamento del DNA 16S.

– *Settore Sperimentazione Animale:*
Nel corso dell'anno 2005, il SSA ha continuato a svolgere tutte le attività connesse con l'impiego degli animali da laboratorio: gestione e controllo delle strutture di stabulazione; fornitura, quarantena, stabulazione e allevamento degli animali utilizzati dai diversi Dipartimenti, controllo sanitario mediante l'istituzione di un sistema di monitoraggio "programma sanitario" e controllo microbiologico biennale dei locali di stabulazione. Sempre nell'ambito dell'attività istituzionale, nell'ambito della formazione del personale, il SSA ha effettuato tre corsi teorico-pratici, due per il personale laureato e uno per il personale tecnico.
Inoltre il SSA nell'ambito dell'attività valutativa dei progetti di ricerca che richiedono autorizzazione in deroga agli art. 8 e 9 del DL.vo 116/92, ha emesso 149 pareri e ha intrapreso un'attività di ottimizzazione e armonizzazione con i Dipartimenti coinvolti che nel corso dell'anno ha prodotto un primo incontro di lavoro.
Nell'ambito dell'attività di ricerca, il SSA ha svolto attività autonoma nell'ambito dei diversi progetti di ricerca autorizzati e di collaborazione e supporto ai Dipartimenti e ad alcune strutture sanitarie e/o di ricerca (Università La Sapienza).

Descrizione dei settori

Settore Biologico

Le attività del Settore Biologico includono i controlli di sicurezza, effettuati secondo le norme internazionali UNI CEI EN ISO/IEC 17025, allo scopo di valutare la sterilità, l'assenza dei pirogeni e l'eventuale presenza di endotossine batteriche nelle specialità medicinali e nei presidi medico-chirurgici. In questo settore di competenza confluisce anche l'attività di valutazione e consulenza fornita ai Dipartimenti dell'Istituto, all'AIFA e al Ministero della Salute. Parallelamente, nell'ambito delle attività di farmacovigilanza svolte dall'Istituto, il Settore partecipa alle ispezioni delle Officine farmaceutiche produttrici di specialità medicinali e di principi farmacologicamente attivi allo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). Nei compiti istituzionali del Settore sono inclusi, inoltre, l'allestimento di colture di microorganismi *wild-type* e geneticamente modificati, sia in scala di laboratorio che in scala pilota, allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di metaboliti di interesse sanitario. Nel campo della microbiologia applicata confluisce, pertanto, il supporto tecnico-scientifico

fornito alle linee di ricerca dei Dipartimenti dell'Istituto e le collaborazioni con le Università nazionali. Tra i programmi svolti in collaborazione con enti nazionali rientrano le linee di ricerca indirizzate allo studio del gene per la superossido dismutasi periplasmatica di *V. cholerae* e alla caratterizzazione genetica di microorganismi isolati da aree industriali contaminate. Altre attività di supporto fornite ai Dipartimenti e ai Servizi dell'ISS includono la partecipazione a commissioni interministeriali per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie e l'attività di formazione prevista dall'art. 22 del DL.vo 626/94 per gli aspetti relativi al titolo VIII: rischio biologico.

Settore Sperimentazione animale

Il Servizio, istituzionalizzato nel 1992 a seguito del recepimento della normativa europea sul benessere degli animali utilizzati in sperimentazione, gestisce tutte le problematiche connesse con la sperimentazione animale sia in proiezione interna che esterna all'Istituto. Costituisce quindi supporto tecnico-scientifico alle sperimentazioni dell'Istituto e ha peculiari responsabilità di formazione del personale e di controllo del benessere degli animali in sperimentazione. Fornisce pareri al Ministro della sanità sulle procedure sperimentali che avvengono in deroga alla normativa e ha il compito di coordinare le attività finalizzate allo sviluppo di metodiche alternative. Contribuisce notevolmente alla diffusione della cultura del *welfare* nella comunità scientifica e nel Paese.

SERVIZIO INFORMATICO, DOCUMENTAZIONE, BIBLIOTECA ED ATTIVITÀ EDITORIALI

Il Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali (SIDBAE) è un servizio tecnico-scientifico istituito con decreto 20 gennaio 2003 (art. 10) ed è strutturato in quattro settori.

Il Servizio svolge molteplici attività di supporto alle strutture di ricerca. Tali attività sono prevalentemente attinenti a: rilevazione, elaborazione e ottimizzazione dei dati tecnico-scientifici e sanitari inerenti le attività istituzionali; gestioni delle reti e della sicurezza; gestione della riservatezza dei dati secondo la normativa vigente; gestione della posta elettronica sia Internet sia Intranet; progettazione, sviluppo e gestione del sito web dell'Istituto e di numerosi siti tematici collegati a basi di dati tecnico-scientifiche con relativo servizio di *hosting*; realizzazione e gestione di sistemi di consultazione in tempo reale di basi e banche dati; recupero dell'informazione tecnico-scientifica tramite consultazione in tempo reale di basi di dati bibliografiche, banche dati fattuali e altre risorse elettroniche, su richiesta dell'utenza interna ed esterna; acquisizione, gestione e catalogazione di monografie e periodici in formato cartaceo ed elettronico; coordinamento, redazione, stampa e diffusione in modalità cartacea e *online* delle pubblicazioni dell'Istituto; realizzazione di materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS; supporto alla utenza interna ed esterna in tutti i settori di attività.

Resoconto attività 2005

Nel corso dell'anno 2005 il servizio ha svolto i compiti assegnati alle singole strutture che lo compongono. In particolare:

- *Settore Informatico*

  Il Settore Informatico nel corso dell'anno 2005 ha continuato l'attività di collaborazione con i Dipartimenti, i Centri Nazionali e i Servizi dell'Istituto finalizzata alla progettazione e realizzazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale. Inoltre molte risorse sono state destinate allo sviluppo e gestione delle reti locale e geografica finalizzate alla raccolta e alla diffusione delle informazioni tecnico-scientifiche in materia di sanità pubblica.

  In questo ambito sono state progettate e sviluppate basi di dati inerenti le attività istituzionali dell'ISS e numerose applicazioni web-*based* per la loro interrogazione con relativo servizio di *hosting*.

  Nel corso del 2005 è stato cambiato il sistema che attualmente gestisce la posta elettronica e, ad oggi, sono attive 2600 caselle di posta elettronica di cui 2450 assegnate individualmente. Nel corso del 2005 è stata data particolare attenzione all'attività di progettazione e realizzazione di nuove infrastrutture per la rete fonia-dati, volte ad aumentare sia le prestazioni sia la sicurezza informatica del patrimonio informativo dell'ISS (*firewall*, sistemi di *network intrusion detection*). È stato inoltre sviluppato un portale per la sicurezza con lo scopo di creare un unico punto di riferimento per tutto il personale, facilitare il coordinamento degli interventi connessi al miglioramento del

"Sistema di Sicurezza" e alla gestione del Documento Programmatico sulla Sicurezza (DPS).
Dal gennaio 2005 è perfettamente funzionante il sistema informatizzato del protocollo dei documenti in entrata e in uscita, come stabilito dal vigente normativa, con riproduzione via *scanner* del documento.

- *Settore Biblioteca*
  La Biblioteca opera a supporto dell'attività svolta dall'Istituto ed è specializzata nella documentazione scientifica di ambito biomedico-sanitario. Raccoglie e diffonde inoltre tutta la documentazione ricevuta dalla WHO, in qualità di *WHO Documentation Centre* per l'Italia. Acquisisce, gestisce e cataloga ogni anno oltre 2200 periodici in formato cartaceo e oltre 5000 in formato elettronico e circa 2000 pubblicazioni monografiche. Svolge servizio di fornitura sia per gli utenti interni che, a pagamento, per quelli esterni.
  Nello specifico, nel 2005 sono stati gestiti oltre 20.000 fascicoli di periodici cartacei, forniti un totale di 1850 articoli dal servizio di *document delivery* a pagamento, forniti 3894 e ricevuti 804 documenti in scambio con altre biblioteche ed effettuate 1229 operazioni di prestito agli utenti interni. Particolare attenzione è stata riservata alla realizzazione del nuovo sito web della biblioteca con un notevole incremento delle funzionalità e dei servizi offerti all'utenza. Gli accessi al catalogo elettronico disponibile in internet sono stati oltre 30.000.
  Nell'ambito del progetto Bibliosan, finanziato dal Ministero della Salute, si è provveduto a creare un catalogo condiviso dei periodici, ad attivare un efficiente servizio di scambio di documenti e ad acquisire un primo nucleo di risorse elettroniche condivise.

- *Settore Documentazione*
  Il Settore Documentazione ha adempiuto il suo compito di recupero dell'informazione tecnico-scientifica (n. 1346 ricerche effettuate), su richiesta dell'utenza interna ed esterna, avvalendosi delle principali fonti di informazione e dei maggiori distributori di basi di dati bibliografici e banche dati fattuali. In qualità di Centro di riferimento nazionale per il MEDLARS (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*), sistema di basi dati a carattere biomedico prodotte e/o gestite dalla NLM (*National Library of Medicine*) di Bethesda, USA, ha fornito assistenza, consulenza e partecipato a corsi di formazione per l'uso del patrimonio informativo della NLM stessa, di cui ha realizzato la traduzione italiana dei MeSH (*Medical Subject Headings*), curandone gli aggiornamenti http://www.iss.it/site/Mesh/.
  Il servizio di fornitura di documenti non reperibili in Italia, offerto tramite il sistema DOCLINE della NLM e altri fornitori ha evaso n. 1283 richieste per l'utenza interna e 522 per quella esterna. Ha realizzato e gestisce sistemi informativi e basi dati a carattere tecnico-scientifico, tra cui il Sistema informativo per la bioetica in linea: http://www.iss.it/sibi/ e Piramide, Periodici in rete dell'area medica: http://www.iss.it/site/pubm/. Il Settore è stato invitato a partecipare, per il campo sanità, alla realizzazione di una rete di eccellenza dell'italiano istituzionale promossa dalla Commissione Europea DG Traduzione.

- *Settore Attività Editoriali*
  Il Settore Attività Editoriali ha espletato l'attività di redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS (Annali dell'Istituto Superiore di sanità, Notiziario, Rapporti ISTISAN, ISTISAN Congressi, Strumenti di riferimento, Rapporti Interni) su supporto cartaceo e *online*, con un notevole incremento di numeri. Nel 2005 sono aumentate le consultazioni *online* di tutte le pubblicazioni ed è stato potenziato il servizio di *e-alert* per

ogni nuova uscita. Ha partecipato attivamente alla creazione di una collana dedicata ai beni di interesse storico e allo sviluppo e gestione, unitamente al settore informatico, della base dati bibliografica delle pubblicazioni prodotte dai ricercatori dell'Istituto. È stata avviata sia la sperimentazione della piattaforma Dspace per la creazione di un deposito istituzionale *online* delle pubblicazioni ISS e di altri enti del settore sia la sensibilizzazione su tematiche *Open access*.
Ha curato l'immagine istituzionale tramite partecipazione dell'ISS con proprio *stand* a mostre convegno come: Forum PA (Roma, 9-13 maggio 2005), Forum Sanità Futura (Cernobbio, 7-10 novembre 2005), Tre giorni scuola al Museo della Scienza (Napoli, 5-7 ottobre 2005).
Nell'ambito dello sviluppo e coordinamento del web dell'Istituto è stata curata l'analisi e modellazione del coordinato versione 3.2 del sito, con particolare riferimento alla vigente normativa (Legge Stanca, Codice dell'Amministrazione Digitale, Regolamenti del *World Wide Web Consortium*, Accessibilità, Usabilità, Interoperabilità con altre realtà informatizzate dell'Ente) e sono stati sviluppati 29 nuovi progetti comunicativi. Il supporto ha quindi riguardato 63 progetti totali, più il progetto di sviluppo, che serve da pilota per le future versioni del sito ISS.

Da parte di tutti i settori è continuata l'attività di formazione accreditata, per le attività di competenza, verso personale del servizio sanitario nazionale e delle università.

Descrizione dei settori

Settore I - Informatica

Il settore progetta sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri Nazionali e i Servizi dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere internazionale.

Esplica, inoltre, le seguenti attività:

- sviluppo e gestione delle reti locale e geografica finalizzate alla raccolta e alla diffusione delle informazioni tecnico-scientifiche in materia di sanità pubblica;
- gestione della sicurezza della rete e della riservatezza dei dati secondo la normativa vigente;
- gestione della posta elettronica sia Internet sia Intranet;
- sviluppo e gestione di siti web collegati a basi di dati tecnico-scientifiche con relativo servizio di *hosting*;
- progettazione e sviluppo di basi di dati inerenti le attività istituzionali dell'ISS, con particolare riferimento alle attività tecnico-scientifiche svolte dai Dipartimenti, dai Centri Nazionali e dai Servizi;
- attività di consulenza relativa alla risoluzione di problematiche tecniche, nell'ambito informatico, che vengono sottoposte dalla strutture tecnico-scientifiche dell'ISS;
- effettua seminari e corsi di formazione rivolti al personale del Servizio Sanitario Nazionale.

Settore II - Documentazione

Il Settore Documentazione ha come compito il recupero dell'informazione tecnico-scientifica, su richiesta dell'utenza interna ed esterna, avvalendosi delle principali fonti di informazione e dei maggiori distributori di basi di dati bibliografici e banche dati fattuali. In qualità di Centro di riferimento nazionale per il MEDLARS (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*) – sistema di basi dati a carattere biomedico prodotte e/o gestite dalla NLM (*National Library of Medicine*) di Bethesda, USA –, fornisce assistenza, consulenza e organizza corsi di formazione per l'uso del patrimonio informativo della NLM stessa, di cui ha realizzato la traduzione italiana dei MeSH (*Medical Subject Headings*), curandone l'aggiornamento http://www.iss.it/site/Mesh/. Offre un servizio di fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite il sistema DOCLINE della NLM e altri fornitori. Realizza e gestisce sistemi informativi e basi dati a carattere tecnico-scientifico, tra cui il Sistema informativo per la bioetica in linea: http://www.iss.it/sibi/ e Piramide, Periodici in rete dell'area medica: http://www.iss.it/site/pubm/. Il Settore è stato invitato a partecipare, per il campo sanità, alla realizzazione di una rete di eccellenza dell'italiano istituzionale promossa dalla Commissione Europea DG Traduzione.

Settore III - Biblioteca

La Biblioteca opera a supporto dell'attività svolta dall'Istituto ed è specializzata nella documentazione scientifica di ambito biomedico-sanitario. Raccoglie e diffonde inoltre tutta la documentazione ricevuta dalla WHO, in qualità di *WHO Documentation Centre* per l'Italia. Acquisisce, gestisce e cataloga ogni anno oltre 2200 periodici in formato cartaceo e oltre 4000 informato elettronico e circa 2000 pubblicazioni monografiche. Organizza corsi di formazione certificati ECM sull'informazione e la documentazione biomedica. Svolge servizio di fornitura documenti sia per gli utenti interni che, a pagamento, per quelli esterni.

Settore IV - Attività Editoriali

Il Settore esplica le proprie attività nei seguenti ambiti:

- redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS sia su supporto cartaceo che *online* (Annali dell'Istituto Superiore di Sanità, Notiziario, serie di rapporti tecnici);
- realizzazione, sviluppo e coordinamento del sito web dell'Istituto;
- cura dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici e predisposizione di pagine pubblicitarie, inclusi profili di attività in guide e basi dati nazionali e internazionali;
- gestione di una base dati bibliografica relativa alle pubblicazioni prodotte dai ricercatori dell'Istituto;
- predisposizione di relazioni sull'attività istituzionale;
- realizzazione di materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS.

UFFICI DELLA PRESIDENZA

Segreteria del Presidente

La Segreteria del Presidente svolge attività di supporto all'espletamento dei compiti del Presidente, provvedendo al coordinamento delle relative funzioni.

A termini di legge il Presidente è tenuto a predisporre il Piano triennale dell'Istituto e la relazione annuale dell'attività. A tal fine la Segreteria ha individuato, all'interno dell'Istituto, le professionalità idonee con cui collaborare per l'organizzazione e la stesura di queste due pubblicazioni ufficiali. Sono state focalizzate le informazioni utili da presentare e conseguentemente è stato progettato e realizzato un sistema informatico ad hoc che consente di introdurre i dati relativi all'attività espletata e a quella progettuale.

Tale attività prevede: scelta delle informazioni da presentare e analisi delle modalità di presentazione delle stesse; progettazione e creazione di un sistema informatizzato e *online* per reperire tali informazioni e per la successiva gestione dei dati immessi; assistenza al personale preposto all'*input* dei dati; controllo e collazione finale del materiale; creazione di grafici e tabelle riepilogativi dei dati ottenuti; organizzazione e presentazione dei dati nelle pubblicazioni ufficiali dell'Istituto (Relazione annuale dell'attività dell'Istituto, Piano Triennale e suo aggiornamento annuale) e come divulgazione al personale dell'Istituto nella forma di rendicontazione dei risultati delle attività scientifiche, di controllo, di consulenza, di formazione, di *expertise* svolte da ogni struttura operante in Istituto.

Nello specifico, nel corso del 2005 è stata pubblicata nella serie dei Rapporti Istisan (05/30) la Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2004, ed è stata resa operativa l'architettura per la realizzazione di un applicativo web da mettere a disposizione di tutte le strutture tecnico-scienfiche dell'Istituto. Tale applicativo ha reso interrogabili e utilizzabili molte delle banche dati già presenti in ISS, quali quelle della matricola (con le informazioni relative al ruolo e all'ubicazione del personale), del Settore Attività Editoriali (con la lista completa di tutte le pubblicazioni dei ricercatori con relativo *impact factor*), dell'ufficio brevetti e servizi a terzi (con tutte le attività brevettuali e di controllo, valutazione, parere tariffate), dello SCI (Sistema Contabile Integrato, con cui sono gestite finanziariamente tutte le linee di ricerca dell'ISS), dell'ufficio protocollo generale e archivio (con tutta la corrispondenza in entrata e in partenza dall'Istituto, scannerizzata e classificata) e infine quella della Presidenza stessa relativa alle designazioni degli esperti per i vari comitati, ispezioni, ecc. Con l'introduzione in rete di tale sistema si sono raggiunti due preziosi risultati: da una parte la Presidenza ha lo strumento idoneo per poter procedere alla rendicontazione annuale delle attività tecnico-scientifiche con omogeneità e attendibilità; dall'altra parte le strutture dell'Istituto possono facilmente consultare le banche dati sopra dette e così gestire operativamente la propria attività quotidiana.

Nel 2005 si è ampliato tale programma *online* al fine dell'inserimento dei dati relativi alla programmazione delle attività scientifiche dell'ISS per il triennio 2006-2008. La progettazione e la messa in opera di tale applicativo web è stata curata dalla Segreteria della Presidenza in stretta collaborazione con il Settore informatico del Servizio informatico, documentazione, biblioteca e attività editoriali. Come per la rendicontazione annuale, così anche per il Piano triennale si è dato il via a un'azione sinergica fra le strutture scientifiche dell'Istituto, la Presidenza e il Settore informatico, che hanno dato assistenza organizzativa e tecnica per l'*input* dei dati a tutte le strutture coinvolte.

Il 31 ottobre 2005 è stato firmato il *Memorandum* d'intesa tra Istituto Superiore di Sanità e *National Library of Medicine* (NLM), che ha dato avvio alla collaborazione in diversi campi, quali la formazione in medicina e le prestazioni sanitarie, la costituzione di una scuola *online* di sanità pubblica, applicazioni informatiche per la prevenzione e l'attenuazione delle conseguenze di disastri naturali, la telemedicina per comunità isolate, la comunicazione web con gli *staff* medici in caso di attacchi terroristici, in situazioni di emergenza nonché in relazione a stili di vita che compromettono la salute (droga, tumore, HIV/AIDS, ecc.), la creazione di un archivio digitale condiviso di materiale educativo.

Inoltre la Segreteria coadiuva il Presidente nella gestione dell'attività di ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità. Tale gestione riguarda l'intero percorso dei progetti dalla emanazione e/o divulgazione del bando, dalla individuazione delle procedure per la loro compilazione e trasmissione, alla loro raccolta, elaborazione e predisposizione per il successivo inoltro a eventuali *referee*. Tali fasi sono corredate dalla gestione delle informazioni e della documentazione fino alla finale approvazione dei progetti da parte degli organi preposti.

Nel 2005 sono state curate le procedure per le seguenti attività di ricerca:

- ricerca finalizzata (1% del FSN);
- accordi di collaborazione con il Ministero della Salute;
- collaborazione tra l'Istituto e i *National Institutes of Health* americani;
- progetti sulle Malattie Rare e sull'Oncologia nell'ambito della collaborazione Italia/USA;
- collaborazione tra Istituto Superiore di Sanità e Ministero della Salute per il bando dei progetti sulle malattie neurodegenerative;
- progetti gestionali per le patologie a maggiore impatto sociale (oncologia, AIDS, ecc.) – modelli di studio con coinvolgimento del volontariato;
- presentazione dei progetti di ricerca indipendente sui farmaci finanziati dall'AIFA;
- presentazione di idee progettuali relativamente ai grandi programmi strategici previsti dal PNR (2005-2007 – Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca);

La Segreteria gestisce la propria attività attraverso un sistema informatico integrato, realizzato dal Servizio informatico e costruito per le specifiche esigenze della Presidenza.

Tale sistema, corredato di una etichettatrice per il riconoscimento dei documenti e di uno *scanner* per l'acquisizione e archiviazione ottica degli stessi, è un *database* relazionale che permette di svolgere le seguenti attività:

- redazione dei documenti;
- protocollo informatico;
- gestione dell'archivio sia corrente che di deposito attraverso la creazione di un complesso sistema di classificazione ad albero;
- interrogazione di tale archivio su tutti i record;
- gestione informatizzata delle relazioni all'interno e all'esterno dell'Istituto sia in territorio nazionale che internazionale.

La Segreteria provvede anche alla designazione ufficiale degli esperti richiesti dalle varie istituzioni appartenenti al Servizio Sanitario Nazionale e da altri organismi statali e regionali nonché da comitati e gruppi di lavoro operanti sia in Italia che all'estero. Tale attività di *expertise* viene costantemente tenuta aggiornata tramite un sistema informatico che può essere interrogato anche a livello periferico dai vari Dipartimenti, Centri e Servizi.

La Segreteria coordina altresì le attività connesse alle Interrogazioni Parlamentari, compresa l'assegnazione agli uffici competenti, la verifica delle risposte nei tempi richiesti, la sottoscrizione del Presidente e il successivo inoltro ai preposti uffici del Ministero della Salute. Provvede, inoltre, al coordinamento delle attività relative alle *Question Time* nei tempi estremamente limitati (2-4 ore) richiesti dal Ministero.

La Segreteria inoltre si occupa di:
- identificare le procedure necessarie all'espletamento dei compiti istituzionali;
- preparare e realizzare le diapositive, attraverso l'idoneo sistema informatico, da presentare a convegni e conferenze cui il Presidente è chiamato a partecipare nel suo ruolo istituzionale;
- registrare informaticamente, verificare il rispetto procedurale e scaricare tutte le pratiche relative all'attività istituzionale che pervengono alla firma del Presidente;
- svolgere tutte le attività relative alla gestione e all'organizzazione degli impegni del Presidente: pianificazione di viaggi in Italia e all'estero, predisposizione della documentazione, contatto con il personale interno ed esterno all'Istituto; tale attività nel corso del 2005 è diventata molto più articolata in ragione degli intensi rapporti tra ISS e NIH e NLM;
- organizzare alcuni eventi di grande impatto politico o sociale come il *Workshop on Oncology, Rare Diseases and Bioterrorism* (collaborazione Italia/USA) nel novembre 2005 in collaborazione con il Ministero della Salute.

Ufficio per le Relazioni Esterne

L'attività dell'Ufficio, la cui denominazione (ex Segreteria per le Attività Culturali, SAC) e la cui collocazione formale (in *staff* al Presidente) sono state cambiate, secondo la nuova organizzazione dell'ente, si è sviluppata per l'anno 2005 sulle seguenti aree: formazione istituzionale, attività convegnistica e relazioni internazionali. In particolare l'Ufficio progetta e organizza attività di formazione e aggiornamento per il personale del Servizio Sanitario Nazionale e di altri enti e organi di tutela e promozione della salute. Le attività formative rispondono agli obiettivi nazionali del progetto ECM (Educazione Continua in Medicina) promosso dal Ministero della Salute. I corsi sono organizzati anche in collaborazione con strutture del SSN, Regioni, Università e istituzioni a carattere scientifico. Vengono, inoltre, promossi scambi scientifici a livello nazionale e internazionale, spesso in collaborazione con le Agenzie delle Nazioni Unite, organizzando convegni, conferenze, accordi bilaterali di cooperazione e ospitando delegazioni scientifiche o singoli ricercatori. Su tutti i settori di intervento sono svolte ricerche ed elaborate pubblicazioni tecnico-scientifiche.

L'attività dell'anno 2005, suddivisa per aree di competenza, è rissunta come segue:

- *Formazione*
  È stata mantenuta la certificazione ISO secondo la norma UNI EN ISO 9001: 2000 (già applicata nell'anno 2004) per le attività formative residenziali e a distanza. La documentazione di sistema (Manuale, procedure e modulistica), e le linee guida organizzative sono state aggiornate alle modifiche organizzative predisposte per l'anno 2005. La documentazione è continuamente accessibile a tutto il personale dell'Istituto tramite apposita cartella condivisa nel sito intranet dell'ISS.
  È stata perfezionata l'installazione della nuova piattaforma (*open source*) per la formazione a distanza e una nuova applicazione per la gestione di partecipanti e docenti (corsi residenziali e a distanza), integrata con la strumentazione e il parco *hardware* necessari per l'erogazione di corsi in modalità sincrona (videoteleconferenza e videotelefonia). La nuova sede in Via Giano della Bella è stata ulteriormente aggiornata nella dotazione di mobilia e arredi, miglioramento della cabina di regia in aula G.B. Rossi, e relativo completamento dei lavori di insonorizzazione e dotazione di *hub* telefonici.

In collaborazione con il Ministero della Salute (commissione nazionale ECM) sono stati condivisi i risultati e la valutazione di tre corsi sperimentali (due residenziali e uno FAD) condotti nel 2004 e utili per lo sviluppo dei criteri di concessione dell'accreditamento ECM istituzionale per la formazione a distanza e residenziale a livello nazionale.
Sono state attivate le procedure per potere erogare corsi FAD accreditati da Regioni, nelle more del processo di sviluppo del progetto ECM a livello Nazionale. In ragione della recente attivazione del meccanismo di accreditamento FAD regionale, i corsi attivati a fine anno 2005 saranno comunque accessibili anche nei primi mesi dell'anno 2006.
Nell'ambito degli strumenti per la FAD e del materiale didattico da affiancare alle lezioni, sono stati prodotti una serie di file multimediali realizzati filmando le lezioni dei docenti alle quali, in fase di post-produzione, sono state affiancate le diapositive del docente imprimendo così un notevole dinamismo alla fruizione dei corsi a distanza in modalità asincrona.
È stata condotta la valutazione del corso di *management* erogato a favore del personale dirigente del Ministero della Salute concluso nell'anno 2004.
Il piano formativo 2005 ha visto l'introduzione e sperimentazione delle procedure di pagamento e fatturazione relative alle tariffe di iscrizione e una prima revisione ragionata del livello tariffario con aggiornamento del relativo Decreto.
Sono continuate, con soddisfazione di entrambe le parti, diverse collaborazioni tecnico-scientifiche con varie amministrazioni decentrate, regionali, aziendali, e universitarie (Regione Lombardia, Regione Veneto, Regione Friuli-Venezia Giulia, Regione Marche; aziende sanitarie locali e ospedaliere di varia collocazione geografica; università pubbliche – La Sapienza, Tor Vergata – e private – LUISS, C. Cattaneo di Castellanza, Università Pontificia Salesiana).
Si è concluso il primo biennio del Corso di specializzazione per formatori in ambito socio-sanitario organizzato dall'Università Pontificia Salesiana in collaborazione con l'ISS.

- *Attività convegnistica*

  Sono state assicurate la progettazione e la realizzazione diretta di convegni e conferenze sulle tematiche della ricerca qualitativa, della valorizzazione dei beni storico-scientifici di questo Istituto, dell'integrazione sociale e sanitaria, della gestione e programmazione dei servizi, delle emergenze e delle catastrofi, della lotta alla povertà ed alle malattie della povertà, per un totale di 13 eventi.
  Sono stati garantiti il supporto e l'assistenza ad altri centri di responsabilità interni, con assicurazione delle procedure organizzative e logistiche, della revisione, stampa e divulgazione dei programmi, della gestione di relatori e partecipanti. Di 124 eventi inizialmente approvati ne sono stati realizzati 88, con un tasso di realizzazione rispetto alla previsione iniziale di circa il 75%. Tuttavia nel corso dell'anno è stato curato lo svolgimento di altre 56 iniziative successivamente inserite per un totale complessivo di 144 eventi ai quali hanno presenziato più di 14.000 partecipanti.
  È stata assicurata la collaborazione con enti terzi e si è gestita la procedura di incameramento delle quote relative alla concessione degli spazi fisici dell'ente per un corrispettivo totale di euro 9.300 a fronte di 14 manifestazioni ospitate.

- *Attività internazionali*

  a) Progetti di cooperazione con paesi in transizione e paesi in via di sviluppo

     È stato prorogato il progetto di assistenza tecnica per la formazione dei quadri dirigenti medici cinesi.
     Si è concluso nel primo semestre 2005 il progetto di assistenza tecnica alla divisione di formazione delle risorse umane del Governo Eritreo.

Nel quadro del progetto di assistenza all'UNDP in Hebron e al Consolato generale italiano a Gerusalemme in tema di riforma sanitaria e formazione della dirigenza medica ospedaliera e sanitaria territoriale in Palestina (concluso con successo nel 2004), è stato attivato un contratto di consulenza istituzionale con l'Autorità Nazionale Palestinese.
È stato attivato un programma di supporto e assistenza tecnica al settore sanitario in Palestina (West Bank e Gaza) Il programma viene realizzato in collaborazione con IRIS "*Conseil Santè*" (Francia) e "*Health Development Information and Policy*" (Palestina), i due *partner* che, insieme all'ISS, hanno presentato il progetto esecutivo approvato e finanziato dalla Commissione Europea. Il progetto si propone di contribuire al miglioramento delle politiche di sviluppo e dei processi di pianificazione del Ministero della Sanità Palestinese con l'obiettivo di implementare misure di primo, secondo e terzo livello di assistenza e di prevenzione.
La strategia del progetto consiste nella promozione delle capacità e competenze locali, nel coinvolgimento a livello manageriale di esperti del settore sanitario e nello sviluppo di livelli ottimali di riferimento e gestione di pazienti affetti da patologie prevalenti nei territori palestinesi.
Sono continuate le attività relative ai progetti di supporto alla funzione direzionale strategica del Dipartimento sanitario nazionale sudafricano e il progetto di lotta all'HIV/AIDS nella regione dei Grandi Laghi. Le attività includono: l'equipaggiamento del nuovo laboratorio dell'Università di Mbarara, la programmazione di studi congiunti con ricercatori ISS e dell'Università di Mbarara sulla prevalenza e incidenza dell'infezione HIV e sulla terapia anti-retrovirale.
È ugualmente in corso d'opera il progetto di ricerca/intervento sull'HIV/AIDS in Swaziland.
È stata sviluppata una complessa proposta di progetto per il sostegno al Ministero della Sanità del Sud Africa, finalizzata alla realizzazione del programma nazionale di risposta globale all'HIV/AIDS nelle zone di confine tra Sud Africa e paesi circostanti e in regioni di sviluppo selezionate. Il progetto prevede la realizzazione della sperimentazione clinica di fase 2 e 3 con il vaccino Tat sviluppato dall'ISS nelle aree geografiche identificate; il potenziamento di tutte le strutture di laboratorio necessarie alla gestione diagnostica e terapeutica secondo gli schemi e gli standard predisposti dai paesi collaboranti e alla sperimentazione clinica del vaccino; lo sviluppo delle capacità del personale coinvolto nelle fasi di preparazione e conduzione di *trial* clinici e sperimentazione dei vaccini (dalla gestione del laboratorio alla clinica); sviluppo e/o potenziamento di una rete di siti clinici localizzati nelle aree di progetto sufficienti per garantire l'erogazione di assistenza sanitaria qualificata a favore dei residenti, dei lavoratori stagionali, degli immigrati e delle loro famiglie; sviluppo delle risorse umane impegnate nella gestione delle problematiche tecniche, scientifiche, tecnologiche e operative (in ambito medico, laboratoristico e socio-economico) legate all'epidemia di HIV/AIDS. Tale proposta di progetto, che ha ottenuto un primo parere favorevole da parte del Ministero degli Affari Esteri – Direzione Generale Cooperazione Sviluppo nel dicembre 2005, dovrà essere completata con un dettagliato piano di intervento da svilupparsi nel 2006, per la definitiva approvazione.
Sono continuate le attività relative al progetto di assistenza tecnica all'ospedale di Bengasi.
In collaborazione con le autorità locali e con la commissione europea, è stato disegnato il nuovo progetto europeo di supporto alla lotta all'HIV/AIDS in Namibia e un possibile progetto di intervento nei corridoi di sviluppo sudafricani (che dovrebbe

potere garantire anche l'esecuzione delle fasi 2 e 3 del vaccino HIV/AIDS italiano) con il supporto del MAE.
In collaborazione con l'ONG Movimondo è stata vinta una gara comunitaria per un progetto triennale di ricerca e intervento sull'HIV/AIDS in Malawi.
A seguito dell'"emergenza tsunami" in Sri Lanka, nel 2005, sono stati affidati all'ISS due progetti finanziati rispettivamente dal Dipartimento della Protezione Civile e dal MAE, attualmente in corso di implementazione. Il primo progetto è finalizzato all'identificazione e caratterizzazione del rischio a livello sia individuale che ambientale: a tal fine è stata disegnata un'indagine campionaria che descrive lo stato socio-economico e sanitario in distretti selezionati del Paese, di pertinenza del Dipartimento della Protezione Civile Italiana; il progetto prevede una componente di potenziamento delle funzioni di laboratorio di sanità pubblica, con supporto alle strutture laboratoristiche responsabili delle analisi da effettuare sui campioni di cibo e acqua. Il progetto di *capacity building* per la gestioni di disastri ed emergenze complesse, finanziato dal MAE, prevede il potenziamento delle capacità formative nazionali per la gestione di disastri ed emergenze complesse tramite il supporto allo sviluppo curriculare e al disegno di un corso in gestione delle emergenze presso la struttura nazionale di riferimento per la formazione del personale sanitario (*National Institute of Health Sciences*).
In Sud Sudan è in corso un programma di sviluppo di risorse umane, finanziato dalla WHO, con la finalità di potenziare la formazione del personale sanitario del Paese attraverso il supporto al Dipartimento delle Risorse Umane e/o lo sviluppo di un corso di formazione per i quadri sanitari di livello intermedio ed apicale. Nel 2005 è stata effettuata la valutazione dei bisogni formativi delle categorie identificate.
In Yemen si è fornito supporto e assistenza tecnica nell'ambito del progetto in gestione diretta MAE di "Sviluppo organizzativo del sistema sanitario distrettuale e dell'assistenza sanitaria di base in Yemen". Il potenziamento delle capacità formative del principale centro di formazione nazionale in gestione dei servizi sanitari ha previsto la revisione della metodologia e l'aggiornamento dei contenuti dei moduli formativi sviluppati nel corso del Diploma in gestione dei servizi sanitari dal centro di formazione manageriale di Sana'a.

b. Cooperazione tecnico-scientifica con paesi industrializzati e in transizione
Sono proseguite le attività relative al progetto biennale di particolare rilevanza scientifica sulla valutazione dell'impatto delle nuove tecnologie formative sui profili di competenza del personale medico in collaborazione con l'università McGill di Montreal (Canada). È stato sottoposto alla firma della Presidenza la proposta di rinnovo di collaborazione tecnico-scientifica per il triennio 2006 – 2008.
Con il finanziamento dell'Istituto Fogarty /NIH USA per progetti di particolare rilevanza e competitività in ambito scientifico, è stato avviato il programma triennale (scadenza 2008) di collaborazione con l'Università di Harvard finalizzato all'istituzione di un laboratorio congiunto per lo studio e la formazione professionale di operatori qualificati sulle emergenze complesse nei paesi in conflitto e vittime di disastri e calamità naturali.
È in fase conclusiva di realizzazione il progetto di cooperazione scientifica con la Repubblica popolare cinese relativamente all'uso di tecnologie informatiche e di telemedicina.
Si è garantita la partecipazione dell'ente alle attività del MAE per la valutazione del finanziamento dei capitali di rischio della cooperazione scientifica e tecnologica tra Italia e Israele.

– *Attività di ricerca corrente e progetti speciali*

Sono continuate le attività relative al progetto del Ministero della Salute per lo sviluppo di un portale sulle emergenze biologiche, chimiche e nucleari, in collaborazione con l'IRCCS Spallanzani.

Sono state attivati i due progetti di ricerca approvati dal Ministero della salute e relativi alla promozione della salute della popolazione giovane e della popolazione anziana.

Sono continuate le attività relative a due progetti di ricerca finalizzata (Ministero della Salute) relativi alla gestione domiciliare del paziente cardiopatico e del paziente colpito da demenza e all'automazione della comunicazione remota domiciliare tra medico e paziente obeso.

È stata perfezionata la convenzione con il Ministero della Salute per la produzione di due percorsi formativi a distanza, gestiti attraverso internet, in modalità *open source*, di rilevanza nazionale, certificati e accreditanti, rivolti ai medici e agli infermieri (comunicazione) e primariamente ai medici di medicina generale e ai pediatri di libera scelta, oltre che agli operatori dell'assistenza domiciliare, per la prevenzione e la gestione delle lesioni da diabete. Si tratta di organizzare e realizzare eventi formativi multimediali avanzati che consolidino l'alfabetizzazione degli operatori sanitari nel campo della comunicazione con l'utente e formalizzino, con il supporto e la collaborazione delle società scientifiche operanti nel settore, le buone prassi utilizzabili in ambito diabetologico. Particolare attenzione, attraverso studi di caso e l'identificazione delle migliori esperienze settoriali, verrà data alla comunicazione di fenomeni ed eventi controversi e di particolare difficoltà, quali, ad esempio, la comunicazione col morente, col paziente para e tetraplegico, col malato oncologico. Verranno identificate linee guida basate su prove di efficacia relativamente al diabete, utilizzabili per diffondere la cultura della prevenzione e della gestione del diabete nelle sue molteplici e insidiose manifestazioni che la medicina territoriale e l'assistenza non specialistica contribuiscono in maniera decisiva a gestire.

È stato ultimato lo studio di sistema, concordato con SIMG e Dipartimento Elettronica Applicata dell'Università Roma 3 (UR3/DEA) del progetto CITEC (Realizzazione del Servizio di Assistenza Remota tramite videotelefono mobile ed interattività vocale) finanziato dal Ministero della salute e che prevede la realizzazione di un servizio telematico di supporto all'assistenza domiciliare di soggetti affetti da patologie croniche e/o in dimissione protetta da un evento di ospedalizzazione.

È stato finanziato dal Fondo nazionale di lotta alla droga un corso per insegnanti e istruttori di autoscuola denominato "Alcol, Droga, Guida". Al fine di ridurre la mortalità e la morbosità derivante dagli incidenti stradali, l'ISS organizzerà corsi di formazione per operatori dei Dipartimenti della Prevenzione e delle Dipendenze delle ASL e per gli insegnanti e istruttori delle 600 autoscuole presenti sul territorio della Regione Lazio al fine di migliorare le competenze e le capacità di guida di tutti i candidati al conseguimento della patente.

È stata siglata una convenzione con la società Gutemberg "Sicurezza in Sanità" per la conduzione di attività di ricerca e formazione sul "*Risk Management*" in Sanità e sulla gestione del rischio clinico e il suo inquadramento nella qualità in assistenza sanitaria. Sono stati individuati attraverso ricerche di letteratura e sperimentazioni sugli *output* dei sistemi informativi sanitari routinari del SSN gli indicatori di rischio clinico adattabili alla realtà italiana. Assieme alla facoltà di Economia dell'Università di Tor Vergata si è attuata un'analisi sperimentale di detti indicatori per i ricoveri ospedalieri della Regione Abruzzo. Assieme a Gutemberg si è anche pianificato un percorso formativo per i *manager* sanitari pubblici di quella Regione.

Sono proseguite le attività relative ai tre progetti "A tavola con i microrganismi: itinerario formativo sul ruolo delle specie microbiche nell'alimentazione", "Il metabolismo della conoscenza nei giovani: una sperimentazione interattiva tra scuole e istituti di ricerca" e "Le sostanze chimiche, l'ambiente e noi: un progetto di collaborazione tra scuole e istituti di ricerca.", approvati dal MIUR (legge 6/2000 per la diffusione della cultura scientifica). Dette attività si svolgono con il sostegno di esperti dell'ISS e in collaborazione con il Dipartimento di Biologia dell'Università Roma Tre e con istituti di istruzione secondaria di diversa tipologia (secondari di primo grado, licei, istituti professionale, istituti tecnici) e con collocazione geografica diversa (Campania, Lazio, Molise, Sicilia, Toscana).
È stato attivato il progetto, approvato dal MIUR, destinato alle scuole secondarie, relativo alle problematiche sanitarie ed etiche che attengono a un corretto rapporto di convivenza dell'uomo con gli animali, all'allevamento e all'utilizzo di animali per attività di ricerca.
Sono proseguite le attività relative alla salvaguardia del patrimonio storico dell'ISS legate alla catalogazione della strumentazione scientifica e alla digitalizzazione dell'archivio fotografico per la fruizione web tramite il museo digitale della ricerca biomedica. Il museo digitale consentirà di fondere insieme tradizione ed innovazione presentando le collezioni in un unica grande raccolta.

- *Gestione spazi fisici e dotazione tecnologica*
  Il servizio di gestione delle aule e di manutenzione ordinaria e straordinaria degli equipaggiamenti d'aula è stato garantito e sono stati apportati vari interventi di adeguamento tecnologico delle aule.
  Nel corso del 2005 si è proseguito con il consolidamento e l'installazione degli apparati previsti nel progetto di sviluppo per la dotazione delle aule della sede di Via Giano della Bella.
  Per quanto riguarda gli spazi di rappresentanza della sede centrale si è intervenuto, laddove possibile, al miglioramento e all'adeguamento di alcuni apparati installati presso la cabina di regia dell'Aula Pocchiari. È stata attivata la revisione della dotazione delle aule. È stata installata una macchina di ultima generazione presso l'Aula Pocchiari (tavolo relatori). È in via di acquisizione un proiettore consono alle necessità dell'aula, quindi con ottica adeguata alla distanza di proiezione (circa 25 metri) e alta luminosità (6000 ANSI/Lumens).
  Grazie al contratto di manutenzione ordinaria e straordinaria per le aule si è riusciti a mantenere in funzione il parco macchine attualmente operativo nella quasi totalità.

Ufficio Stampa

In ottemperanza alla legge 150/2000, l'Ufficio Stampa, nel 2005, ha curato i rapporti con gli organi di stampa promuovendo l'attività dell'Istituto Superiore di Sanità. In quest'ambito ha dunque elaborato 13 comunicati stampa, una conferenza stampa e relativi *press release* riguardanti l'intera attività dell'Istituto, dai progetti di ricerca alle attività di monitoraggio epidemiologico alle pubblicazioni su *peer review*. Nell'ambito della cura dei rapporti con gli organi di stampa ha promosso interventi firmati dagli esperti dell'Istituto relativamente alle aree di competenza dei Dipartimenti e dei Centri.

Sono state inoltre coordinate tutte le interviste agli esperti dell'Istituto comparse nella sezione "Primo Piano" della Rassegna Stampa quotidiana curata dall'Ufficio, oltre a quelle diffuse su radio e tv. È proprio la Rassegna Stampa che testimonia, anche per il 2005, l'attenzione dei *media* verso il nostro Istituto con oltre 2600 articoli in cui è citato, sia sui

progetti strategici e i risultati delle ricerche, ma soprattutto sulla attività istituzionale che maggiormente viene messa alla prova nelle situazioni di crisi e tensione, dimostrando la qualità delle competenze tecniche e scientifiche.

Nel corso dell'anno il materiale pubblicato sul "Canale Ufficio Stampa" nella *Home Page* del sito dell'Istituto, è stato ampiamente consultato e utilizzato dagli operatori dei *media* per un approfondimento tematico sulle attività dell'Istituto articolato in più sezioni. Nel sito, infatti, periodicamente viene pubblicato con un *alert* ai giornalisti in occasione dell'aggiornamento, un "Primo Piano" che contiene materiale divulgativo su studi e attività dell'Istituto, un *Focus* che contiene una breve descrizione di uno studio a cui segue una serie di domande e risposte (F.A.Q.) per fare il punto su temi di interesse e di attualità, oltre a brevi *news* di aggiornamento su studi in corso. Nel sito dell'Ufficio Stampa, inoltre, è disponibile, per tutti gli utenti dell'Istituto, una rassegna stampa tematica che, oltre a un resoconto di quanto pubblicato dai *media* sull'Istituto, offre una panoramica, divisa in diverse aree, di quanto pubblicato su temi di ricerca, salute e politica sanitaria.

La Tabella 1 esplica in numeri l'attività svolta dall'ufficio stampa nell'anno 2005.

Tabella 1. Attività svolta dell'Ufficio Stampa nel 2005

Tipologia di comunicazione	n.	
Comunicati Stampa	13	
Note Stampa	1	
Cartelle Stampa	7	
Conferenze Stampa	1	
Interviste audio e video	106	
Rassegna Stampa	36681	*(articoli lavorati)*
Primi Piani ISS	2603	*(articoli su testate regionali e su testate minori)*
	1046	*(articoli sui quotidiani nazionali)*
Canale "Ufficio Stampa"		
Argomenti trattati in:		
Primo Piano	38	
Focus e FAQ	24	
NEWS	15	

DIREZIONE GENERALE

Come è noto, la Direzione Generale è organo dell'Istituto ai sensi dell'articolo 4 del DPR 20 gennaio 2001, n. 70, caratterizzato dall'attribuzione delle funzioni tipiche di cui all'articolo 8, comma 2, del medesimo provvedimento normativo.

Per effetto delle cennate competenze il Direttore Generale, nell'anno 2005, ha partecipato con voto consultivo alle sedute del Consiglio di Amministrazione, curando l'attuazione dei provvedimenti ivi deliberati e ha formulato indicazioni programmatiche, sulla base degli indirizzi forniti dallo stesso organo deliberativo collegiale, per la predisposizione del bilancio e dei relativi atti.

Ha curato la ricognizione dei fabbisogni, programmandone la realizzazione, in conformità alle richieste all'uopo formulate, tenute in debito e ineludibile conto le risorse finanziarie iscritte in bilancio.

Ha adottato gli atti relativi alla gestione dell'Istituto estranei alla competenza del Presidente e dei singoli dirigenti incaricati, supervisionato, altresì, all'indizione di procedure concorsuali in materia di servizi, lavori e forniture al di sopra della soglia comunitaria, per le quali non era prevista la competenza dei dirigenti preposti.

Oltre alle citate competenze specifiche, il Direttore Geenerale è stato deputato al coordinamento delle attività delle strutture tecnico–amministrative dell'Istituto.

Tali strutture, alla luce della riforma amministrativa che ha interessato l'ISS, si articolano in due Uffici di livello dirigenziale generale, a loro volta articolati in Uffici di livello dirigenziale non generale, denominate rispettivamente, per effetto della predetta novella recante l'organizzazione strutturale dell'Istituto, Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali e Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche.

L'attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali, nel corso dell'anno 2005, si è caratterizzata per l'adeguamento della realtà istituzionale dell'Istituto al mutato quadro normativo e regolamentare.

In particolare dal dirigente all'uopo preposto è stata curata, nello stesso arco temporale di riferimento, la difesa in giudizio per conto dell'ISS e la relativa istruttoria dei procedimenti di pignoramenti presso terzi, ricorsi gerarchici, memorie difensive per ricorsi Straordinari al Capo dello Stato, memorie difensive per ricorsi ordinari al TAR e al Consiglio di Stato, procedure giurisdizionali per decreti ingiuntivi e ricorsi al Prefetto per violazioni al codice della Strada.

Inoltre è stata predisposta l'istruttoria dei sinistri riguardanti dipendenti ISS e contestuali richieste di risarcimento danni.

Nello stesso arco temporale di riferimento, è stato effettuato il rimborso delle spese legali a dipendenti ISS, il pagamento delle spese legali per decreti ingiuntivi e per sentenze emesse, il pagamento di somme a titolo risarcimento danni e il pagamento degli onorari all'Avvocatura per l'avvenuto patrocinio dell'Istituto.

L'Ufficio ha, inoltre, fornito pareri e consulenze giuridiche in ordine alle diverse problematiche attinenti alle strutture ISS per la corretta interpretazione e applicazione delle norme.

Con riferimento alle relazioni con le organizzazioni sindacali, nel corso del 2005, sono stati sottoscritti i seguenti accordi:

- Personale dirigenziale Area 1 - Accordo integrativo in ordine ai criteri generali di determinazione dei valori retributivi collegati ai risultati, al raggiungimento degli obiettivi assegnati e alla realizzazione di specifici progetti;

- Personale Dirigente dell'Area 1 - Concertazione sui criteri generali in tema di valutazione delle prestazioni dei dirigenti;
- Livelli I-IX - Contratto collettivo integrativo relativo al trattamento accessorio per l'anno 2005 da corrispondere al personale dell'ISS.

Si sono svolti, inoltre incontri sui seguenti temi:

- Concertazione sui criteri di individuazione delle situazioni di anomala carenza di opportunità di sviluppo professionale;
- Consultazione sul piano triennale assunzioni;
- Informazione preventiva in ordine ai criteri per la determinazione delle dotazioni organiche e consultazione su consistenza e variazione delle dotazioni organiche;
- Informazione e consultazione in ordine alla costituzione di nuovi centri nazionali;
- Consultazione su fabbisogni di personale con particolare riguardo al personale non di ruolo; linee guida sulle procedure per il reclutamento del personale non di ruolo; piano triennale assunzioni: individuazione delle strutture di destinazione del personale di nuova assunzione;
- Contrattazione integrativa sui benefici assistenziali e sociali;
- Informazione e consultazione su fabbisogni di personale con particolare riguardo all'individuazione delle strutture di destinazione in relazione ai posti assegnati con l'autorizzazione a bandire pubblici concorsi;
- Contrattazione collettiva integrativa relativa ai benefici di cui all'art. 7 della Legge n. 362/99;
- Informazione preventiva su bilancio preventivo.

È stata, inoltre, costituita una Commissione paritetica sul reclutamento del personale per l'approfondimento della specifica problematica costituita dalla necessità di riassorbire il personale "precario", pianificare i contratti a tempo determinato, disciplinare i fabbisogni formativi attraverso gli strumenti delle borse di studio e dei dottorati di ricerca, valorizzare le specifiche professionalità maturate nell'ambito dell'ISS e costituire una banca dati delle professionalità presenti in ISS.

Nell'ambito della Commissione sono state predisposte le linee di intesa per il reclutamento del personale e il Manuale operativo sul reclutamento del personale non di ruolo.

Con riguardo all'Ufficio Protocollo e Archivio Centrale sono state curate la ricezione, catalogazione e spedizione della corrispondenza da e verso l'esterno dell'Istituto, la tenuta del Registro di protocollo, informatico e manuale, nonché la gestione dell'archivio centrale dell'Istituto, corrente e di deposito.

Inoltre, in considerazione della rilevante quantità di documenti contabili affluenti in Istituto è stata creata una sezione distaccata del Protocollo Centrale, la "Sezione Fatture" dedicata esclusivamente alla protocollazione e all'assegnazione delle fatture in entrata, che è operativa dal 27/06/2005.

Si è altresì proceduto alla ricezione di plichi contenenti materiale biologico, pericoloso e non, recapitati all'Istituto per gli accertamenti/controlli previsti dalla legge.

L'Ufficio Postale ha curato gli adempimenti connessi al ritiro di tutta la posta in entrata e all'invio di quella in uscita dall'Istituto, allo smistamento della posta in entrata presso le strutture interne dell'Istituto, alla gestione della ricezione e spedizione di pieghi tramite corrieri.

Nel corso dell'anno si è presentata la necessità di attivare un servizio di ritiro della corrispondenza in partenza (servizio di *pick-up*). Inoltre dal 2005 l'Ufficio provvede anche alla spedizione del Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità e si fa carico al pagamento della spedizione in abbonamento postale dei Rapporti dell'Istituto Superiore di Sanità.

L'Ufficio del Consegnatario nel 2005 ha provveduto alle autorizzazioni per uscita di materiale, alla regolarizzazione delle fatture e dei documenti di trasporto, all'inventario dei cespiti e all'alienazione di alcuni di questi.

Il Consegnatario provvede, inoltre, a coordinare le richieste di acquisto di materiali di consumo provenienti dai vari settori dell'ISS.

Dal Consegnatario dipende altresì il magazzino ricezione merci, che provvede alla ricezione, controllo e successiva distribuzione delle merci, a fronte degli ordinativi, per il funzionamento dei singoli reparti dipartimentali, settori dei servizi tecnici e uffici delle direzioni centrali dell'Istituto. Per ogni categoria di merce vengono registrate le informazioni presenti nei relativi documenti di trasporto.

Infine e relativamente al Settore Sorveglianza e Portinerie si evidenzia che con l'apertura del complesso di Via Giano della Bella sono operative cinque portinerie con apertura di 14 ore al giorno (dalle ore 6.00 alle ore 20.00).

Per il 2006 è in programma la chiusura dei contratti integrativi, il mantenimento degli standard organizzativi in tema di sorveglianza e portinerie, il potenziamento delle risorse strumentali e umane dell'ufficio protocollo e l'avvio delle procedure di inventariazione generale per rispettare il termine del 2008.

Ad opera del competente Ufficio, nel corso del 2005, è stato avviato lo studio per l'applicazione ottimale delle disposizioni di cui alla legge 11 febbraio 2005, n. 15, recante "Modifiche ed integrazioni alla L. 7 agosto 1990, n. 241, concernenti norme generali sull'azione amministrativa".

Anche durante l'anno 2005 sono state curate le procedure attuative delle disposizioni di cui agli art. 52, 53 e 54 del CCNL del Comparto delle Istituzioni ed Enti di Ricerca e Sperimentazione e del relativo nell'accordo integrativo intervenuto in data 13 maggio 2003. In tale contesto sono state trattate procedure per circa 40 dipendenti.

Nel corso dell'anno 2005 non sono stati espletati tre procedimenti disciplinari, applicando le disposizioni contrattuali vigenti.

In considerazione del nuovo assetto istituzionale sono stati curati gli adempimenti concernenti l'attribuzione dei vari incarichi dirigenziali, nonché tutte le altre incombenze relative alla gestione del personale dirigente.

Inoltre sono state curate le procedure concernenti quattro casi di contenzioso del lavoro, per i quali era stato attivato il tentativo obbligatorio di conciliazione, davanti al Collegio di Conciliazione istituito presso il Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali, ai sensi degli art. 65 e 66 del Decreto Legislativo n.165 del 2001, relativamente ai quali è stata posta in essere la necessaria attività istruttoria e procedimentale.

Durante l'anno 2005 sono state portate, altresì, a conclusione le procedure relative alla graduazione delle funzioni dirigenziali, alla determinazione dei criteri di valutazione dei dirigenti e alla definizione del ruolo dei dirigenti.

Sono stati svolti i compiti previsti dal DL.vo165/2001 in materia di mobilità da e per i ruoli del personale dell'Istituto.

Per quanto concerne le modificazioni del rapporto di impiego intervenute nel 2005, si evidenzia che sono stati curati gli adempimenti per comandi da e verso l'Istituto, distacchi, collocamenti fuori ruolo, collocamenti in aspettativa per incarichi dirigenziali, collocamento in aspettativa in attesa del superamento del periodo di prova ed è stato curato il rilascio delle necessarie autorizzazioni all'espletamento di incarichi ai sensi dell'art. 53 del Decreto legislativo n. 165/2001.

Un notevole impegno di lavoro è stato necessario, come negli anni precedenti, nello svolgimento delle attività connesse con l'Anagrafe delle prestazioni, istituita presso il Dipartimento della Funzione Pubblica.

Sono stati, inoltre, curati gli adempimenti relativi alla predisposizione del conto annuale 2004, che ha comportato la comunicazione *online* di dati afferenti la spesa sostenuta per il personale dipendente alla Ragioneria Generale dello Stato, effettuata tramite specifici collegamenti Internet.

Nel periodo di riferimento si è provveduto alla gestione di tutte le incombenze connesse al rilevamento dei dati relativi all'orario di servizio prestato dal personale dipendente, unitamente agli istituti dei congedi, permessi, aspettative e assenze per malattie, aspettative per motivi di studio e ricerca, congedi per la formazione oltre che quelli relativi alla corresponsione dei buoni pasto.

Sono stati trattati casi relativi a pratiche INAIL per infortuni, è stato curato l'aggiornamento dei fascicoli personali e dei relativi stati matricolari, il rilascio e rinnovo dei passaporti di servizio, il rilascio, su richiesta, di attestazioni o certificati al personale di ruolo, nonché di copie autentiche di documenti custoditi dall'Ufficio, la predisposizione e stampa del ruolo di anzianità.

Si è, inoltre, gestita l'abilitazione del sistema automatizzato degli accessi e relativa emissione di *badge* a banda magnetica, sia per i dipendenti che per i visitatori.

Relativamente al 2006 si evidenzia che si è avviato e proseguirà lo studio per la ottimizzazione dei tempi procedurali, alla luce delle nuove disposizioni contrattuali dettate dal nuovo Contratto Collettivo Nazionale sottoscritto il 7 aprile che hanno innovato, tra l'altro, le tabelle di equiparazione per l'assegnazione dei profili professionali, e relativi livelli, applicabili al personale proveniente da altre amministrazioni che per "mobilità" vengono inquadrati nei ruoli del personale dipendente di questo Istituto, nonché i periodi di tempo necessari per l'applicazione dei suddetti articoli 52, 53 e 54 del vigente CCNL.

Relativamente al trattamento economico fondamentale, l'ufficio competente si è occupato della gestione e della liquidazione mensile degli stipendi del personale dell'Istituto a tempo indeterminato e a tempo determinato.

In particolare si è provveduto all'immatricolazione del personale di nuova assunzione e alla attribuzione degli assegni per il nucleo familiare e alle deduzioni fiscali.

L'Ufficio ha curato, per quanto di propria competenza, la predisposizione di tutti gli atti concernenti i passaggi di fascia stipendiale per il personale dei livelli I-III con conseguente attribuzione del relativo trattamento economico.

Inoltre ha provveduto all'adeguamento del trattamento economico dei dipendenti dei livelli IX-IV interessati da passaggi di livello, nonché all'assegnazione e liquidazione ad alcuni dipendenti dell'indennità di cui all'art. 22 del DPR 171/1991.

Si è provveduto inoltre alla predisposizione dei relativi mandati di pagamento con emissione di reversali, nonché al versamento mensile delle ritenute previdenziali e dell'IRAP a carico dell'Amministrazione. L'Ufficio ha seguito inoltre tutta la fase istruttoria nonché le procedure di aggiornamento e integrazione dei dati utili ai fini dell'elaborazione dei modelli CUD.

L'ufficio ha curato altresì la liquidazione del trattamento economico fondamentale e accessorio di tutto il personale del Centro Nazionale Trapianti. L'Ufficio ha predisposto i decreti di trattamento economico per tutto il personale assunto con contratto a tempo indeterminato e a tempo determinato.

Da ultimi, sono stati curati gli adempimenti previsti dal titolo V del DL.vo 165/2001 (conto annuale e allegati delle spese di personale ai bilanci di previsione).

Per il 2006 l'entrata in vigore del CCNL per gli anni 2002–2005, comporterà l'adeguamento del trattamento economico fondamentale e accessorio di tutto il personale assunto con contratto a tempo indeterminato e determinato, la liquidazione degli arretrati per il periodo pregresso e la conseguente predisposizione dei decreti di trattamento economico per tutto il personale in servizio.

Le selezioni per i passaggi di livello, previste dal contratto 1998-2001 e confermate nel contratto 2002-2005, porteranno a una ricostruzione economica di tutto il personale dei livelli (dal IX al IV) interessato, con relativo adeguamento stipendiale ed eventuale corresponsione degli arretrati.

Con riguardo, invece, al trattamento economico accessorio, l'Ufficio preposto si è occupato della liquidazione del trattamento economico accessorio spettante a tutto il personale a tempo indeterminato e a tempo determinato, curando l'attività istruttoria dei relativi mandati di pagamento.

Rilevante, al riguardo, è stata la predisposizione di tutti gli atti concernenti la contrattazione integrativa. Infatti sono state redatte le proposte di Parte Pubblica concernenti le Ipotesi di accordo su tutto il trattamento accessorio sia per quanto riguarda il personale dei livelli IX-IV sia per il personale appartenente ai livelli III-I. Successivamente, si è provveduto alla stesura delle previste relazioni tecnico-finanziarie da sottoporre all'esame degli Organi di controllo.

Per il 2006 l'entrata in vigore del CCNL per gli anni 2002–2005, comporterà l'adeguamento del trattamento economico accessorio di tutto il personale assunto con contratto a tempo indeterminato e determinato, nonché la liquidazione degli arretrati per il periodo pregresso.

In sede di contrattazione integrativa si dovrà provvedere alla determinazione delle risorse da destinare all'incremento dei Fondi per il trattamento accessorio, sia dei livelli IX-IV che dei livelli III-I, alla predisposizione delle proposte di Parte Pubblica concernenti le modalità di erogazione del suddetto trattamento. Infine si dovrà procedere alla stesura delle relazioni tecnico-finanziarie da sottoporre agli Organi di Controllo.

Inoltre, sono state liquidate le missioni del personale della Direzione Generale, della Presidenza, della Direzione delle Risorse Umane e degli Affari Generali – Organismi internazionali, della Direzione degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche, dell'Ufficio Relazioni esterne, del Servizio Informatico, del Servizio Biologico, curando altresì i rapporti con l'Ufficio Cassa, per quanto attiene alle operazioni inerenti gli anticipi di missione.

In materia di "trattamento di previdenza e quiescenza", l'Ufficio, nel corso dell'anno 2005 ha curato i provvedimenti relativi alle cessazioni dal servizio predisponendo i relativi trattamenti pensionistici.

A seguito dell'intesa stipulata tra l'Inpdap e l'ISS in data 01/11/2001, l'Ufficio ha predisposto i decreti definitivi di pensione dei dipendenti di questa Amministrazione che vengono, poi, validati dall'Inpdap, il quale erogherà successivamente l'importo dovuto.

A tutto ciò si è affiancata una costante attività di consulenza nei confronti del personale in merito ai sistemi di accesso e di calcolo delle prestazioni pensionistiche nonché della normativa applicabile al caso concreto.

L'Ufficio ha provveduto, in favore dei dipendenti che ne avevano maturato il diritto, alla elaborazione dei trattamenti di fine servizio ex L. 1032/1973 e dei trattamenti di fine rapporto ai fini della corresponsione delle relative indennità. A questa attività è stata affiancata l'istruttoria di pratiche di riscatto ai fini del trattamento di fine servizio, con il successivo invio all'Inpdap per le determinazioni di competenza, curando altresì l'inserimento e la gestione delle rate di riscatto deliberate dall'Ente di Previdenza, secondo il piano di ammortamento stabilito, con conseguente attività di comunicazione e di consulenza per i dipendenti interessati.

A cura dell'Ufficio è stata predisposta l'istruttoria e la conseguente attribuzione dei benefici previsti dall'art. 80 comma 3 in favore dei lavoratori sordomuti o invalidi.

L'ufficio ha curato altresì, per il personale cessato dall'impiego senza aver acquisito il diritto a pensione per il mancato raggiungimento della necessaria anzianità di servizio, le attività relative alla costituzione di posizione assicurativa presso l'Inps. Tale attività ha richiesto il conteggio definitivo dei contributi previdenziali da versare all'Inps con la redazione del formale

provvedimento di costituzione di posizione assicurativa e "indennità *una tantum*" in luogo di pensione.

Con riguardo all'attività inerente ai procedimenti relativi alle istanze di riconoscimento di infermità dipendente da causa di servizio, nonché i procedimenti relativi alla liquidazione dell'equo indennizzo e della pensione privilegiata, si è provveduto ad intraprendere le indagini necessarie all'istruttoria dei provvedimenti in corso, a trasmettere la relativa documentazione al parere della Commissione Medico Legale competente e al Comitato di Verifica, e a predisporre le determinazioni formali relative al riconoscimento di dipendenza di infermità da causa di servizio e all'eventuale diritto all'equo indennizzo e/o pensione privilegiata.

L'Ufficio ha provveduto, inoltre, al pagamento della assicurazione sociale del personale di ruolo a tempo determinato e indeterminato tramite pagamento, nella forma della "Gestione per conto dello Stato", su richiesta e quantificazione dell'Inail.

È stato, altresì, effettuato il pagamento degli oneri assicurativi per ospiti e borsisti attraverso la forma dell'autoliquidazione del premio annuale.

Nel corso del 2005, inoltre, l'Ufficio all'uopo preposto ha provveduto alla fase finale di verifica e correzione dei dati trasmessi all'Inpdap, secondo quanto previsto dalla Circolare Inpdap n. 39/2000.

Per l'anno 2006 si prevede di dover predisporre circa 35 trattamenti pensionistici di cui 19 sono stati già elaborati e inviati all'Ente di previdenza, e sei sono in corso di lavorazione.

Si prevede, altresì, di dover predisporre circa 35 trattamenti di fine servizio, per 13 di essi è stata ultimata la lavorazione con la conseguente trasmissione all'Inpdap.

Si ritiene necessario richiamare l'attenzione sulla circostanza che, a seguito dell'attribuzione del nuovo trattamento economico, relativo al CCNL 2002/2005 sarà necessario nel corso del 2006, in tempi immediati, riliquidare i trattamenti pensionistici, nonché i trattamenti di fine servizio di n. 110 dipendenti cessati dal servizio nel corso del quadriennio 2002-2005, predisposti sulla base del precedente CCNL 1998/2001.

In tale sede si provvederà anche alle riliquidazioni di tutti i dipendenti pensionati per i quali il trattamento accessorio non era disponibile al momento del pensionamento.

A tal proposito si dovrà procedere alla riliquidazioni del trattamento di fine servizio del personale cessato includendo nella retribuzione utile anche l'indennità di ente con contestuale calcolo e versamento degli oneri previdenziali arretrati all'ente di previdenza.

Per quanto concerne i riconoscimenti (DPR 1092/73 e DL 151/2001), i riscatti (DL.vo 184/97) le ricongiunzioni (L 29/79 e DPR 1092/73 art. 113/115), le totalizzazioni (DL.vo 02/02/2006 n. 42 e normative pre-vigenti) si comunica che nel corso dell'anno 2005 sono state accettate nuove istanze di riconoscimento ai fini di pensione per periodi di servizio o di studio o periodi di accredito figurativo per periodi di astensione obbligatoria per maternità verificatisi al di fuori del rapporto di lavoro e antecedentemente all'immissione nei ruoli dell'ISS.

Sono state sollecitate le pratiche più urgenti.

Per l'anno 2006 si provvederà a curare le nuove istanze di riscatto/ricongiunzione, le istanze di totalizzazione in base alla normativa che consente di totalizzare periodi di servizio prestati all'estero, nonché le pratiche di riconoscimento ai fini di pensione.

In materia di Liquidazione compensi ad organi collegiali, sono stati, altresì, liquidati i compensi e i gettoni di presenza di pertinenza degli Organi Collegiali previsti dal DPR 70/2001, agli organismi operanti all'interno dell'Istituto a norma di leggi o decreti e ai componenti delle Commissioni di concorso. In particolare sono stati pagati per il 2005 i compensi e i gettoni di presenza relativi alle riunioni degli organi collegiali. Per le commissioni di concorso nel 2005 si è provveduto a pagare i membri interni e gli esterni (pari a 17 concorsi) e sono pervenuti *ex-novo* 15 concorsi e 50 selezioni a tempo determinato. Tra l'altro si è provveduto anche per i

soggetti da ultimi citati alla predisposizione dei CUD o alle certificazioni ai sensi dell'art. 7 bis del DPR 600/1973.

Con riguardo alle Prestazioni creditizie è stata curata l'istruzione delle pratiche dei dipendenti aventi ad oggetto le prestazioni creditizie da parte dell'Inpdap, nonché l'istruzione delle pratiche avente ad oggetto la concessione di finanziamenti dietro cessione del quinto dello stipendio. Si è anche provveduto a curare la redazione e l'esecuzione delle convenzioni stipulate con alcune società finanziarie per l'erogazione ai dipendenti dei previsti prestiti pluriennali da estinguersi con delega di pagamento, cioè con trattenute in busta paga.

Oltre alle competenze individuate riguardanti l'attività di questi settori, l'Ufficio ha provveduto a liquidare le somme riconosciute ai dipendenti dalla Commissione per interventi assistenziali.

Si è provveduto a tutte le incombenze relative alle deleghe sindacali, nonché il loro monitoraggio al fine di determinare la rappresentatività delle varie Organizzazioni Sindacali.

Considerando le varie attribuzioni vi è una stretta e continua attività di collaborazione con l'Ufficio di Ragioneria e Bilancio e con l'Ufficio Fiscale.

Inoltre, come adempimenti propri in materia di Bilancio, l'Ufficio ha elaborato tutti i dati, per le materie di competenza, necessari alla redazione del bilancio preventivo e del conto consuntivo con relativa quantificazione dei residui per i Capitoli di spesa.

In materia fiscale, come già evidenziato, gli adempimenti propri dell'Ufficio sono consistiti nell'elaborazione dei modelli CUD per il personale assunto con contratto a tempo indeterminato e a tempo determinato, per il personale assunto con contratto di collaborazione coordinata e continuativa, e per quello del Centro Nazionale Trapianti, amministrato da questo ufficio; si provvede anche, nei casi previsti, al versamento dell'IRAP e all'elaborazione del mod. 770.

Relativamente alla formazione del personale dipendente, le attività svolte nell'anno 2005 hanno riguardato la formazione specifica con l'avvio di n. 150 corsi di formazione, suddivisi per aree tematiche: gestionale amministrativa, statistica, informatica, qualità, metodi e tecnologie scientifiche, comunicazione.

Le azioni che si intende compiere nell'anno 2006 saranno volte a dare una maggiore spinta alla formazione generale, allo scopo di evitare la frammentazione delle iniziative, e di perseguire un disegno unitario con un più ampio beneficio sulle competenze attese, in coerenza con gli obiettivi istituzionali dell'Ente.

Al fine di operare nella direzione sopra indicata si è previsto di assumere nel 2006 le seguenti iniziative:

- Intenso dialogo con l'Osservatorio della formazione (organo di consulenza paritetico con i rappresentanti delle OO.SS.), necessario per una attività condivisa in una materia di specifico interesse sindacale.
- Costruzione di un piano formativo basato sulla rilevazione dei fabbisogni, quale processo che indaghi i *gap* formativi e consenta di evidenziare le esigenze sistemiche dell'Ente.
- Revisione degli elementi di analisi delle politiche formative dell'Istituto, propedeutici a un efficace "piano di miglioramento", basato su uno schema a matrice che interessi gli *skill* professionali, con la funzione di raggruppare i profili dei dipendenti che svolgono attività omogenee, e le Aree tematiche che, articolate in più argomenti, consentano uno sviluppo focalizzato sulle competenze, sulle quali costruire percorsi di formazione/aggiornamento che abbiano una valenza generale e contribuiscano a fornire una decisiva leva per governare i processi di cambiamento.
- Organizzazione di un numero di eventi che consenta la partecipazione dei dipendenti alle attività formative con un congruo numero di ore di aggiornamento, seguendo il principio delle pari opportunità, secondo percorsi formativi che facilitino l'approccio alle tematiche

manageriali e relazionali per sviluppare una autentica cultura del cambiamento e un miglioramento del clima organizzativo.
- Previsione di un apposito spazio di formazione introduttiva dedicato al personale di nuovo ingresso in Istituto, per il quale prevedere un percorso di inserimento.
- Eliminazione delle eventuali sacche di personale che necessita ancora degli strumenti di supporto alla propria attività professionale, soprattutto, tramite la costituzione di una apposita base dati, con l'obiettivo di giungere a un fascicolo formativo di ciascun dipendente dell'ISS, garantendo anche il criterio di continuità della formazione.
- Introduzione della valutazione dei risultati, unica attività in grado di innescare una virtuosa fase di *feed back*, essenziale nel successivo ciclo di programmazione. La valutazione dei risultati, però, per essere completa ed equilibrata non può che comprendere una fase di: a) valutazione di gradimento dei corsi – attinente agli aspetti organizzativi, della docenza e dell'utilità e da effettuarsi con un questionario strutturato da somministrare ad ogni partecipante ai corsi; b) valutazione di apprendimento – tramite test di verifica del profitto (conoscenze di fine corso da raffrontare con un test di ingresso) nel caso di corsi di congrua durata; c) valutazione di impatto – tesa ad accertare gli effetti e l'efficacia della formazione nell'ambiente operativo del personale, mediante l'analisi di dati e documenti sulle *performance* lavorative ovvero mediante questionari sull'esito dei *gap* rilevati. Tale valutazione dovrà coinvolgere principalmente i capi struttura e dovrà essere successiva al completamento del piano annuale di formazione.
- Riequilibrio della ripartizione delle risorse, tra formazione generale e formazione specifica (che ha visto negli anni precedenti una percentuale molto contenuta assegnata alla prima) e contenimento dei costi unitari che sarà perseguita con una azione di internalizzazione della formazione, utilizzando, laddove possibile, le numerose professionalità presenti in Istituto, esperte di docenza.
- Informatizzazione più accentuata delle attività gestionali dell'Ufficio (contabilità dei corsi a catalogo e delle relative missioni) e adozione e progressiva implementazione di un *software* dedicato alle attività formative con l'obiettivo di creare una banca dati sui corsi per ottenere un "fascicolo" formativo di ciascun dipendente e il controllo delle iniziative didattiche. A tale elemento deve aggiungersi la realizzazione di una pagina sul sito Intranet dell'Istituto al fine di dare conoscibilità alle attività di formazione per tutti gli utenti, nell'ottica della trasparenza, e per giungere, nel medio tempo, alla possibilità di attuare modalità operative *on line*.
- Coinvolgimento in maniera sempre più decisiva dei Referenti per formazione, con l'obiettivo di formare una rete omogenea, volta a migliorare la politica della formazione creando una valida interfaccia per la raccolta delle esigenze nelle singole Unità Organizzative, per la individuazione dei *gap* conoscitivi e per lo stimolo all'innovazione e al cambiamento del capitale umano dell'Istituto.
- Miglioramento della formazione a carattere specifico, inserendo elementi di programmazione anche in tale Ufficio, con la duplice finalità di equilibrare le risorse fruibili dalle varie Unità Organizzative e di ottenere una panoramica completa degli eventi formativi che coinvolgono i dipendenti.

Con riguardo al reclutamento di personale a tempo indeterminato si segnala che nel corso del 2005 sono terminate numerose procedure concorsuali e, in attuazione del DPR 25/08/2005 con il quale questo Istituto è stato autorizzato ad assumere personale a tempo indeterminato in deroga al divieto di assunzione posto dalla legge finanziaria 2004, sono state assunte a tempo indeterminato le qualifiche all'uopo autorizzate.

Tanto premesso, si fa presente che, ai sensi della legge finanziaria 2006 questo Istituto in data 03/02/2006 ha inviato la richiesta di autorizzazione ad assumere personale per l'anno 2006.

In detta richiesta sono stati inseriti i vincitori di concorsi terminati le cui graduatorie sono state approvate nei primi mesi del 2006 e concorsi ancora in atto.

L'Istituto è stato, altresì, autorizzato a bandire concorsi per l'assunzione di personale a tempo indeterminato. Questo Ufficio ha provveduto, quindi, alla formulazione dei bandi che a breve verranno pubblicati nella Gazzetta Ufficiale.

Saranno, quindi, avviate le relative procedure concorsuali.

Si fa presente, altresì, che anche per l'anno 2006 è stata inviata al dipartimento della Funzione Pubblica e al Ministero dell'Economia e delle Finanze la richiesta di autorizzazione a bandire nuovi concorsi a tempo indeterminato per un totale di n. 180 unità.

Pertanto nel caso di autorizzazione a bandire nuovi concorsi si procederà in tal senso in relazione al numero dei posti assegnati all'Istituto.

Per quanto concerne le assunzioni a tempo determinato questo Ufficio ha proceduto, a seguito di deliberazioni da parte del Consiglio di Amministrazione, a indire nel corso del 2005 varie selezioni di personale.

All'esito delle procedure di selezione si è quindi provveduto alle relative assunzioni e al controllo degli atti delle commissioni esaminatrici delle selezioni delle quali non è stata approvata la graduatoria di merito.

Si è anche provveduto alla chiamata diretta di un Dirigente di ricerca.

Nel corso del 2006 si porteranno altresì a termine le selezioni deliberate e si assumeranno i relativi vincitori.

Per quanto concerne i concorsi riservati indetti ai sensi dell'art. 64 del precedente CCNL 21/02/2002 si fa presente che il competente Ufficio, nel corso del 2005, in applicazione dell'art. 15 del nuovo contratto di lavoro, ha espletato vari concorsi all'esito dei quali sono stati assunti i vincitori.

Per quanto concerne le assunzioni di cui alla legge n. 68/99 si fa presente che questa Amministrazione, ad oggi, per la copertura della aliquota del 7% dei posti da riservare ai disabili ha provveduto alla chiamata numerica, tra gli iscritti nelle liste degli uffici di collocamento dei disabili, per il profilo di Ausiliario Tecnico e ha previsto posti riservati ai disabili nella misura del 50% nei pubblici concorsi banditi da questo Istituto, per gli altri profili.

Si precisa, inoltre, che l'Ufficio ha proceduto agli adempimenti di cui all'art. 9, comma 6, della L. 68/99 e all'art.7 del DL 4/2006 convertito con Legge 09/03/2006, n. 80.

Per ciò che concerne le borse di studio, a seguito delle richieste pervenute, nel corso dell'anno 2005, dai Direttori di Dipartimento finalizzate all'attivazione delle procedure per l'emissione di bandi per l'assegnazione di borse di studio a carico dei progetti gestiti dai Dipartimenti stessi, l'Ufficio ha curato la pubblicazione per estratto nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica dei bandi emanati dai Direttori di Dipartimento.

Per ciò che concerne la programmazione per l'anno 2006, successivamente alla conclusione delle procedure concorsuali, gli atti del concorso saranno trasmessi all'Ufficio preposto che predisporrà il provvedimento di approvazione della graduatoria di merito e assegnerà le borse di studio comunicando la vincita con la contestuale richiesta della documentazione di rito.

Si fa, altresì, presente che ad oggi non è possibile fornire un dato previsionale poiché la richiesta di attivazione per la concessione delle borse di studio viene avanzata dai Direttori dei Dipartimenti, dei Centri Nazionali, dei servizi tecnico scientifici e dell'Ufficio Relazioni esterne e le stesse sono a carico dei progetti dagli stessi gestiti.

Infine, parte dell'attività svolta dall'ufficio preposto è legata ai rapporti con l'utenza, soprattutto per quanto concerne gli adempimenti sulla trasparenza e sull'accesso alla documentazione amministrativa ai sensi della legge n. 241/90, nelle materie di propria competenza.

Per quanto concerne detti rapporti sono state rilasciate numerose certificazioni e fornite informazioni relative alle assunzioni e ai concorsi, soprattutto con riguardo alla presentazione dei titoli di merito da allegare alle domande di partecipazione ai concorsi.

In particolare, ai sensi dell'art. 25 della legge n. 241/90 e degli art. 5 e 6 del regolamento di attuazione di cui al DPR n. 352/92 sul diritto di accesso, si segnala il rilascio di numerose copie di documenti amministrativi a seguito di apposite istanze da parte di candidati.

Si fa presente, inoltre, che l'ufficio medesimo ha risposto alle istanze e ai quesiti per la parte di propria competenza, e ha predisposto le relazioni occorrenti per la difesa in giudizio dell'Amministrazione a seguito sia di ricorsi amministrativi che di ricorsi giurisdizionali in materia concorsuale.

Nell'anno 2005 sono state approfondite le tematiche relative al telelavoro, ai fini dell'applicazione dell'art. 21 del vigente CCNL del comparto della ricerca, culminato nella predisposizione di una bozza aggiornata del regolamento interno riguardante il telelavoro in via sperimentale, ai fini dell'eventuale attivazione delle procedure di cui agli art. 37 e 38 del vigente CCNL.

Relativamente al "benessere organizzativo", nel corso del 2005, si è approfondita la materia con particolare riguardo alla necessità di un supporto medico di consulenza specialistica per un'azione preventiva a fronte di situazioni di disagio psico-sociale nell'ambito lavorativo interno all'Istituto. Si è rappresentata, poi, alle competenti strutture amministrative, l'esigenza che la predetta iniziativa sia svolta di concerto con il Servizio di prevenzione e protezione e con il Medico competente, intesa ad ottenere in via prioritaria una collaborazione con strutture sanitarie pubbliche.

Per quanto concerne la programmazione per l'anno 2006, si ritiene di poter continuare l'esame e l'approfondimento degli argomenti suindicati, tenendo conto sia degli aggiornamenti normativi sia degli *input* che le varie strutture dell'Istituto ritengano di formulare ai fini del perfezionamento delle materie in parola.

Fra le nuove materie, di interesse per la vita dell'Istituto, cui il competente Ufficio è stato peraltro già chiamato a collaborare, rientra quella dell'asilo nido, per il quale si sono già prese iniziative a titolo informativo, su impulso dell'organo gerarchico superiore.

Per quanto attiene le attività svolte dalla Direzione Centrale degli Affari Amministrativi e delle risorse economiche, nel corso del 2005, è proseguito l'adeguamento dell'attività amministrativo-contabile alla nuova struttura assunta dall'Istituto, quale Ente di diritto pubblico non economico.

In particolare si è monitorizzata la realizzazione delle linee guida per l'attuazione del decentramento amministrativo, diramate ai Dipartimenti e Centri dell'Istituto. Le stesse prevedevano la gestione centralizzata degli stipendi, degli acquisti di rilevante entità, lavori di manutenzione ordinaria e straordinaria e, comunque, di tutto ciò che è di interesse comune e generale per tutte le strutture. Per effetto dell'assunto in parola, tale gestione centralizzata è stata effettuata, *ratione materiae*, ad opera dei competenti Uffici delle Strutture tecnico-amministrative dell'Istituto, nel rispetto degli art. 23 e 24 del Decreto del Presidente dell'Istituto del 24 gennaio 2003.

Una volta, quindi, individuate le materie indivisibili, è stato possibile definire quelle da decentrare secondo gli obiettivi propri di ciascun CRA, nonché quelle di uguale interesse con altri centri ma individualmente finanziabili, quali, ad esempio missioni, acquisti in economia.

In un'ottica basata sulla visione globale della gestione dell'Istituto, intesa come mezzo per il raggiungimento degli obiettivi finali propri dell'Ente, tale autonomia è stata costantemente monitorata al fine di consentire il controllo dell'assetto organizzativo e dello stato di avanzamento delle attività posta in essere nei diversi CRA.

Per quanto sopra è stato necessario garantire tra i centri le stesse impostazioni di lavoro, attraverso un sistema informatico collegato e controllato, attraverso la formazione di personale amministrativo che funzioni da interfaccia con le strutture generali di direzione, in modo da assicurare per ogni centro personale idoneo e preparato, anche mediante la realizzazione di manuali di procedura.

Con la definizione della struttura organizzativa hanno trovato definitiva collocazione – ai sensi del regolamento di struttura – i profili dell'attività fiscale di quest'ultimo.

Ciò ha comportato il riesame di una serie di attività, al fine di attribuire alle stesse la giusta natura di attività commerciale o istituzionale.

Nel corso del 2005 si è, inoltre, rivisto il processo di analisi dei servizi a pagamento modificando il tariffario adottato con decreto del Presidente del 30/04/2004, sempre nell'impostazione dei principi di carattere economico generale.

Tutto ciò premesso si ritiene di evidenziare come uno degli aspetti più qualificanti della già ricordata riforma dell'Istituto investisse la disciplina amministrativo-contabile. La nuova normativa regolamentare mirava – tra l'altro – ad adeguare la stessa alla mutata veste giuridica dell'Istituto stesso, recependo le più recenti previsioni normative sulla contabilità analitica per centri di costo.

Com'è noto, l'adozione della contabilità generale consente di evidenziare non solo le spese (aspetto finanziario) ma anche i costi (aspetto economico) dell'attività svolta dall'Ente; rilevandosi, pertanto, come uno strumento fondamentale per realizzare una gestione ispirata a criteri di economicità.

Nel corso del 2005 è stato predisposto il bilancio dell'Istituto redatto conformemente a quanto previsto dal DL.vo n. 97/2003.

Tale dato è estremamente significativo in quanto ha comportato la contestuale elaborazione del Rendiconto finanziario dell'esercizio finanziario 2004, oltre alla predisposizione del Bilancio Economico-Patrimoniale.

Il DPR n. 70/2001, infatti, ha riconosciuto all'Istituto autonomo potere regolamentare. Nel corso dell'esercizio 2003, l'Istituto ha provveduto ad emanare, tramite il Decreto Presidenziale del 24/01/2003, il "Regolamento concernente la disciplina amministrativa contabile dell'Istituto Superiore di Sanità", che regolamenta, come disposto dall'art. 13 del DPR 70/2001, le modalità per la gestione patrimoniale, economica, finanziaria e contabile dell'Istituto, le modalità per l'acquisto di beni, servizi o forniture, le modalità per la stipula di convenzioni, contratti e accordi di collaborazione con amministrazioni, enti, organismi nazionali, esteri e internazionali.

La disciplina amministrativa e contabile contenuta nel Regolamento di contabilità sopra richiamato sancisce, al capo VI, "Rendiconto generale", che le risultanze della gestione dell'esercizio sono riassunte e dimostrate nel rendiconto generale, costituito dal conto consuntivo del bilancio (contabilità finanziaria) e dallo stato patrimoniale, dal conto economico e dalla nota integrativa (bilancio economico-patrimoniale).

L'obbligo della "doppia" rendicontazione, finanziaria ed economico-patrimoniale, è ribadito anche nelle disposizioni contenute nel DPR 97/2003, con cui è stato emanato il "Regolamento concernente l'amministrazione e la contabilità degli enti pubblici di cui alla L 20/03/1975 n. 70".

Le disposizioni sopra richiamate hanno comportato un poderoso sforzo organizzativo e finanziario al fine di ottemperare contemporaneamente alla tenuta di una contabilità di tipo finanziario e di una contabilità di tipo economico patrimoniale. Per far fronte alla nuova impostazione amministrativo-contabile, l'Istituto da una parte si è dotato di uno strumento capace di gestire il sistema di contabilità integrato, dall'altra ha effettuato un'analisi e rielaborazione dei dati di natura finanziaria e dei dati contenuti nelle contabilità settoriali (Cespiti e Magazzini), e di tutte le ulteriori informazioni salienti, al fine di addivenire

all'elaborazione dello Stato patrimoniale iniziale. Inoltre, l'Istituto ha intrapreso un percorso formativo, rivolto alle risorse dell'area amministrativa, che ha l'obiettivo di trasferire i principi e le tecniche che governano la contabilità di tipo economico-patrimoniale, al fine di aumentare la consapevolezza delle strutture tecnico-scientifiche della necessità di una gestione che non si sviluppi solo secondo una logica finanziaria, ma che tenga conto anche dei principi della contabilità generale.

A tale proposito verrà continuata la formazione dei componenti il "nucleo amministrativo" esistente presso ciascun Centro di Responsabilità, al fine di realizzare al meglio la fase di programmazione dell'attività di ciascun Centro e la stesura delle relazioni periodiche sullo stato di avanzamento dell'attività propria di ciascun Dipartimento/Centro.

Sulla scorta dell'esperienza maturata nel corso degli esercizi finanziari 2004 e 2005, si ritiene indispensabile consolidare le conoscenze per la corretta e puntuale tenuta della contabilità finanziaria, economico/patrimoniale e relative contabilità settoriali.

La natura di ente dell'Istituto determina, infatti, che la realtà amministrativo-contabile si snodi attraverso l'adozione e la gestione di un bilancio articolato in finanziario, economico e analitico. In tale prospettiva, l'Amministrazione è chiamata a una gestione articolata secondo un sistema di costi e ricavi, che è già stato individuato come uno dei principi di redazione del bilancio di previsione per l'anno 2006.

Tra le altre attività di rilievo svolte dalla predetta Direzione, si annovera l'attività istruttoria che ha determinato la pubblicazione del DPCM del 17 ottobre 2005 (pubblicato in GU n. 283 del 5 dicembre 2005), con il quale è stato disposto il passaggio dell'Istituto Superiore di Sanità dalla tabella A alla tabella B della legge 29 ottobre 1984, n. 720.

Tale passaggio ha rappresentato senza dubbio una evidente opportunità amministrativo-contabile. Infatti, l'applicazione della citata legge ha consentito l'apertura di conti correnti all'estero intestati all'Istituto Superiore di Sanità, nei Paesi extra-europei nei quali questo Istituto svolge la propria attività istituzionale, nell'ambito di progetti e accordi con Istituzioni e Paesi esteri (es: "Programma regionale di lotta all'AIDS in Uganda, Ruanda, e Burundi", "Programma di sostegno al Ministero della Sanità in Sud Africa" Progetto ISS-MAE, sostegno al Centro Chantal Biya in Camerun).

Nel corso del 2005 si è poi avviata l'informatizzazione dei pagamenti relativi ai corsi, convegni, in generale per i servizi resi a terzi. L'Ufficio di Ragioneria e Bilancio ha proposto all'Istituto Tesoriere (BNL) l'applicazione e lo sviluppo di quanto contenuto nell'allegato B della convenzione a suo tempo sottoscritta. Si è proceduto, inoltre, con la collaborazione del Servizio Elaborazione Dati, all'installazione sul sito dell'ISS del *link* interattivo della BNL che consente, una volta scelto il corso, convegno e/o qualsiasi altro servizio, di effettuare pagamenti a mezzo carta di credito.

Inoltre, si è operato per la realizzazione di *software* che consentano di far dialogare le varie piattaforme gestionali afferenti a "Sistemi Informativi" e a BNL, per una ottimizzazione della gestione del Bilancio Economico-Patrimoniale.

Nell'ottica, poi, di questa politica di informatizzazione, si sta procedendo, per applicare la firma digitale per l'emissione e l'inoltro – all'Ufficio di Ragioneria prima e al Tesoriere poi – dei mandati di pagamento.

Si intende, inoltre, dar corso al disposto della legge n. 289 (finanziaria 2003) del 27 dicembre 2002, alla luce di quanto previsto dalla circolare del Ministero dell'Economia e delle Finanze n. 9 del novembre 2005 n. 35, recante "il nuovo sistema informativo di gestione dei pagamenti e delle riscossioni degli enti pubblici SIOPE".

Durante l'anno 2005, si è innovata la gestione contabile-amministrativa dei finanziamenti derivanti dalla stipula di convenzioni al fine di conciliare il rispetto dei principi della

competenza finanziaria e di contabilità economica (così come sanciti dal DPR n. 97/2003) e il rispetto degli obblighi contrattuali imposti all'Ente dalla firma della convenzione.

Tale innovazione proseguirà anche per il prossimo anno, soprattutto per ciò che riguarda alcuni aspetti specifici.

In questo ambito rientra, in primo luogo, la realizzazione di una gestione degli acquisti di beni durevoli che consenta il rispetto del principio dell'ammortamento che, pur avendo principalmente valenza economica, ha delle forti ripercussioni sulla contabilità finanziaria.

Gli acquisti di beni durevoli effettuati con i contributi derivanti da convenzioni ricade ormai in tale disciplina, in quanto l'ente finanziatore rimborsa all'Istituto solo la quota di costo del bene che può essere riferita al periodo di utilizzo dello stesso nell'ambito del progetto commissionato.

Questo determina una "differenza" tra la spesa effettivamente sostenuta dall'Istituto e l'importo effettivamente rimborsato dall'Ente. Per evitare che ciò avvenga sarà necessaria una attenta gestione degli acquisti di tali beni da parte del Centri di Responsabilità insieme alla capacità di poter recuperare gli scostamenti che eventualmente dovessero verificarsi.

Relativamente all'anno 2006, la competente struttura ha, poi, intenzione di predisporre le procedure per coprire l'eventuale divario tra spesa ed entrata attraverso l'utilizzo di una quota dell'*overhead* generato dal progetto stesso.

Altro principio scaturente dalla particolarità delle convenzioni, riguarda la necessità di introitare la quota di costo generato dall'impegno del personale strutturato nei progetti che dovrà essere quantificato dal ricercatore nel momento in cui presenta la proposta di richiesta di finanziamento ad un ente esterno.

L'innovazione operata nel corso dell'anno 2005 in materia di convenzioni, ha riguardato sia l'aspetto contabile (con l'introduzione della gestione pluriennale dei contributi previsti dalla convenzione firmata, per cercare di rispettare il principio di competenza finanziaria ed economica), sia l'aspetto amministrativo attraverso la presentazione di proposte al Consiglio di Amministrazione di documenti costituenti linee guida per essere di supporto ai ricercatori dell'Ente nella partecipazione ad importanti programmi di finanziamento, come il VI Programma Quadro della Commissione Europea.

Tra gli obiettivi per il 2006 rientra quello di continuare ad innovare la suddetta gestione per cercare di:

- realizzare la piena rispondenza della gestione delle convenzioni alla normativa contabile di riferimento;
- potenziare gli strumenti operativi che consentano di adempiere a tutti gli obblighi cui l'Istituto viene assoggettato con la firma della convenzione;
- acquisire i dati contabili organizzati in modo tale da consentire lo sviluppo di una contabilità anche analitica che sia di supporto a tutta la struttura dell'Ente.

Nel corso dell'anno 2005 è proseguita, inoltre, l'attivazione di rapporti di collaborazione coordinata e continuativa e, nei ristretti limiti imposti dalla normativa vigente, di lavoro autonomo occasionale e professionale.

Particolare cura è stata rivolta al relativo profilo fiscale e previdenziale, con l'applicazione di alcune novità che vengono compiutamente in appresso indicate.

- Deduzione fiscale per oneri familiari (art. 12 DPR n. 917/1986): il nuovo sistema degli "sconti" familiari, correlato al livello reddituale , non riduce più l'Irpef lorda come nel sistema precedentemente in vigore, ma abbatte direttamente l'imponibile; l'applicazione di tale novità ha richiesto una non lieve modifica del sistema contabile informatizzato, con numerosi controlli manuali *random* per testarne la correttezza e affidabilità;
- Applicazione della deduzione per assicurare la progressività dell'imposta (c.d. *no tax area*): negli ultimi mesi dell'anno 2005 è stata completata una importante modifica al

sistema informatico di pagamento, permettendo l'applicazione mirata e graduata di tale istituto fiscale mese per mese ed escludendo in tal modo la necessità di ricorrere, come in passato, ad operazioni di conguaglio di fine anno particolarmente onerose per il collaboratore;

- Mensilizzazione delle denunce contributive: l'art. 44 della L n. 326/2003 dispone che i dati retributivi e le informazioni che implementano le posizioni assicurative individuali siano trasmesse all'Inps con periodicità mensile e con effetto dalle retribuzioni del mese di gennaio 2005. La "messa in opera" di tale trasmissione, da effettuarsi in via telematica, ha comportato un impegno lavorativo di non poco momento, in considerazione delle difficoltà tecniche insite e della assoluta importanza di tale attività, a mente della considerazione che, a fare data dal 2006 (redditi anno 2005) le risultanze, per ciascun collaboratore, della mensilizzazione dei dati previdenziali debbono essere analiticamente indicate nelle certificazioni (CUD) rilasciate a fini fiscali;
- Certificazioni uniche reddituali (CUD): l'Ufficio competente, ottenute dalla Società di gestione del sistema informativo le opportune modifiche del *software* applicativo, ha proceduto all'emissione delle varie certificazioni nel rispetto delle scadenze di legge;
- Redditi derivanti da attività lavorativa occasionale e contributi assicurativi: previsto dall'art. 44, comma 2, L n. 326/2003, il relativo obbligo di trattenuta e successivo versamento dei contributi a fronte degli emolumenti superiori a € 5.000 ha pure costituito impegno non indifferente per l'Ufficio preposto: e questo non tanto per il numero, relativamente esiguo, dei compensi "trattati", quanto per le procedure connesse a tale compito, quale redazione di particolare modulistica, inserimento di appositi codici ai fini dell'invio dei dati previdenziali all'Inps ecc.

Più in generale, e come indispensabile presupposto della cospicua attività espletata nei termini riassuntivi sopra indicati , si evidenzia come nel corso dell'anno 2005 l'Ufficio medesimo abbia conseguito un notevole grado di autonomia nella gestione dei diversi e complessi sistemi informativi utilizzati con il risultato di rendere sempre più celere ed efficace il compito affidato di trattamento economico, fiscale e previdenziale delle categorie lavorative sopra indicate.

Con specifico riferimento all'attività contrattuale, si fa presente che le procedure di aggiudicazione di contratti di appalto vengono disciplinate dall'Amministrazione conformemente alla vigente normativa in materia di appalti di lavori, servizi e forniture, integrata, per le parti attinenti, dal DPR 27 febbraio 2003, n. 97 "Regolamento concernente l'amministrazione e la contabilità degli enti pubblici di cui alla Legge 20 marzo 1975, n. 70", nonché dal Decreto 24 gennaio 2003, "Regolamento concernente la disciplina amministrativa contabile dell'Istituto Superiore di Sanità", con particolare riguardo a quanto previsto dal Capo IX - attività contrattuale.

Trovano applicazione, altresì, i RR.DD. 18/11/1923 n. 2440 e 23/05/1924 n. 827.

Relativamente all'attività contrattuale da svolgere nel corso dell'anno 2006, si procederà alla predisposizione delle procedure, relativamente ai contratti che nel corso di tale anno, avranno scadenza, ove l'Amministrazione non eserciti (nel caso in cui la relativa facoltà sia contrattualmente prevista) la facoltà di procedere al rinnovo del contratto in scadenza.

Si procederà, altresì, alla indizione di nuove procedure di gara laddove se ne ravvisi la necessità, al fine di assicurare la esecuzione di lavori o servizi ovvero di garantire l'approvvigionamento di beni necessari per il funzionamento dell'Ente.

Va segnalato che, proprio con riferimento all'attività contrattuale da svolgersi nel corso dell'anno 2006, significative e rilevanti modifiche saranno verosimilmente prodotte per effetto della recente emanazione del DL.vo 12 aprile 2006, n. 163 (Codice dei contratti pubblici relativi

a lavori, servizi e forniture in attuazione delle direttive 2004/17/CE e 2004/18/CE, pubblicato sulla GU n. 100 del 02/05/2006 - Suppl. Ordinario n. 107).

Tale normativa comporterà indubbie ripercussioni sullo svolgimento della attività contrattuale dell'Ente, nella sua qualità di "stazione appaltante", intervenendo sugli istituti di maggiore rilevanza in materia di appalti, realizzando l'accorpamento (di cui *ictu oculi* non può non individuarsi la portata innovativa), in un unico *corpus* normativo, della disciplina contrattuale afferente ai servizi, forniture e lavori.

Con riferimento allo svolgimento dei c.d. acquisti "in economia", la stessa attività risulta disciplinata dal DPR n. 384/2001, nonché da quanto previsto dal Capo X del Decreto 30 gennaio 2003 recante il "regolamento concernente la disciplina amministrativa contabile dell'Istituto Superiore di Sanità".

A tal proposito si segnala come il competente Ufficio Amministrativo abbia proceduto, nel corso dell'anno 2005, e, provvederà anche per l'anno 2006, ad assicurare, nel rispetto dei limiti di spesa individuati dalla normativa sopra citata (Euro 130.000,00, IVA esclusa) l'approvvigionamento dei beni nonché l'espletamento dei servizi necessari per il funzionamento dell'Istituto.

Occorre segnalare, per completezza di informazione, come nella materia *de qua* l'Amministrazione abbia, da tempo, fatto ricorso alle convenzioni stipulate dalla CONSIP SpA, in ossequio alla iniziale vincolatività, e, successivamente, opportunità, di acquisire beni e servizi mediante l'adesione a convenzioni stipulate dalla stessa CONSIP.

A tal riguardo si segnala come l'adesione alle citate convenzioni abbia consentito a titolo di esempio il noleggio dei fotocopiatori per l'Istituto, la fornitura di buoni pasto per il personale dipendente, il noleggio ovvero l'acquisto di *Personal Computer*.

A ciò si aggiunga che – conformemente a quanto disposto dal DPR n. 101/2002 – l'Amministrazione ha proceduto a dare un significativo impulso al c.d. "mercato elettronico" della P.A., garantendo – attraverso l'utilizzo di tale innovativo strumento di approvvigionamento di beni e servizi – il fabbisogno della carta da fotocopie per l'anno 2006, con un significativo risparmio di spesa rispetto ai prezzi praticati dall'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato, abituale fornitore dell'ente per tale specifica tipologia di prodotto.

Analoga iniziativa è stata assunta in ordine all'acquisto di materiale informatico di varia natura (stampanti, cartucce e *toner* per stampanti già in dotazione, *Personal Computer*, *monitor* ecc.), rispetto al quale la relativa acquisizione tramite il mercato elettronico consente almeno due significativi vantaggi:

- il prezzo di vendita sicuramente più basso, rispetto al normale prezzo di mercato (soprattutto allorquando il richiedente decida di procedere con quella che tecnicamente viene definita "richiesta di offerta");
- uno snellimento delle procedure amministrative deputate all'acquisto di tali prodotti, che rinvengono, nello strumento informatico, un mezzo in grado di ridurre i tempi di attesa e le procedure volte alla esecuzione dell'ordine del prodotto richiesto.

Tanto premesso, e anche alla luce del buon esito del ricorso allo strumento del mercato elettronico, rispetto al quale, a rigore, può dirsi conclusa la fase di "sperimentazione" si conta, nel corso del 2006, di dare una ulteriore implementazione nel ricorso a tale procedura di acquisto, garantendone la fruizione anche ai Dipartimenti, nella loro qualità di CRA e di soggetti in grado di procedere in autonomia all'acquisto di beni e servizi.

A tal fine si è già proceduto, e si procederà nei prossimi mesi, a realizzare specifici incontri tra i rappresentati CONSIP, gli Uffici Amministrativi centralizzati competenti e il personale amministrativo dei Dipartimenti, al fine di fornire, nel dettaglio, tutte le informazioni e le istruzioni necessarie per lo svolgimento della corretta procedura volta all'acquisto del bene sul mercato elettronico della P.A.

PARTE 3
Progetti speciali

Accordo di collaborazione Italia-USA

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo (Sirchia-Thompson) che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due paesi nei seguenti campi:

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

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

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

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

Le attività previste includono:

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

Malattie rare

Nell'ambito delle attività Italia – USA sulle Malattie Rare, numerose istituzioni italiane quali l'Istituto Superiore di Sanità, i principali IRCCS e altre istituzioni notoriamente coinvolte in questo settore hanno presentato progetti di ricerca (in totale 74) inerenti specifiche malattie rare proprie sia dell'infanzia che dell'adulto.

Tutti i progetti sono stati inviati a un Gruppo di *Referee* (esperti nazionali) e dopo valutazione scientifica sono stati finanziati 51 progetti.

In particolare, i progetti riguardano

- la messa a punto di strategie di prevenzione primaria di alcuni difetti congeniti rari (anencefalia, spina bifida, ecc.) mediante somministrazione di acido folico nel periodo periconcezionale;
- l'eziopatogenesi e quindi lo studio delle basi molecolari di varie malattie rare quali ad esempio le sindromi di Axenfeld-Rieger, Cornelia de Lange, DiGeorge, Noonan, la malattia di Marfan, il morbo di Whipple, le amiloidosi sistemiche primarie, tumori rari;

- lo sviluppo di nuove strategie diagnostiche (es. la porfiria variegata e la protoporfiaria eritropoietica, distrofia facio-scapolo-omerale, tumori rari). In questo ambito, particolare attenzione è stata riservata alle patologie rare caratterizzate da segni e sintomi a tutt'oggi senza una esatta definizione diagnostica. Dati recenti di letteratura rilevano che a questo gruppo afferiscono circa il 30-35% di tutte le malattie rare; pertanto, esso costituisce non solo un'importante sfida per la ricerca scientifica di base ma anche per la sanità pubblica: infatti, diagnosticare con esattezza una malattia pone le basi per effettuare la corretta terapia (laddove disponibile) e migliore qualità di vita per la persona affetta;
- lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative (es. terapia nell'emoglubinuria parossisitica notturna, ceroidolipofuscinosi, malattia di Niemann-Pick, sindrome di Waldenstrom, malattia di Pompe, malattie da deficit di sulfatasi, malattia di Fabry, distrofia muscolare di Duchenne);
- il miglioramento della gestione clinica del paziente affetto da malattia rara (es. sviluppo di linee guide diagnostico-clinico-terapeutiche per specifiche malattie rare, sviluppo di modelli per realizzare un approccio sanitario integrato).

Resoconto attività 2005

Nell'ambito dell'Accordo di collaborazione Italia-USA, nell'autunno 2005 sono state avviate le attività sperimentali dei progetti di ricerca inerenti l'eziopatogenesi, la diagnosi e trattamento di specifiche malattie rare proprie dell'infanzia e dell'adulto.

Attualmente, le specifiche attività scientifiche descritte in dettaglio nei singoli progetti sono in fase di sviluppo.

Attività programmata 2006

Nel corso del 2006 verranno continuate e sviluppate le attività di ricerca inerenti i progetti sulle malattie rare previsti nell'accordo di collaborazione Italia – USA.

Oncologia

- *La sieroproteomica per la diagnosi precoce delle neoplasie*
  Lo studio dell'insieme delle proteine e delle loro reciproche interazioni ("proteomica") ha acquistato in questi anni un ruolo fondamentale nella ricerca oncologica. L'analisi proteomica è oggi possibile mediante nuove metodiche di spettrometria di massa, messe a punto dal gruppo statunitense di L. Liotta ed E. Petricoin presso l'NIH e utilizzate con successo per valutare le modifiche del corredo proteico nel siero di pazienti affetti da neoplasie, specificamente nei tumori dell'ovaio. Questo corredo proteico, confrontato con quello di soggetti sani, ha rivelato interessanti differenze che hanno aperto la strada all'identificazione di nuovi marcatori precoci di malignità oncologica ed eventualmente nuovi bersagli terapeutici. Le informazioni derivate dalla sieroproteomica applicata ai tumori umani può consentire di individuare dei *pattern* predittivi per la diagnosi precoce e il trattamento personalizzato dei tumori. Il programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche ad alcune neoplasie molto diffuse, mettendo in stretta collaborazione il gruppo statunitense di Liotta-Petricoin e i principali IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità.
  Il programma prevede la raccolta di circa 11.000 sieri corredati da schede anamnestiche e di informazioni emato-chimiche provenienti da pazienti affetti da tumori della mammella, colon, ovaio, polmone, prostata, fegato, leucemie e da soggetti sani.

- *I microRNA: la nuova frontiera dell'oncologia*
  I micro RNA (miR) sono dei piccoli RNA (21-25 nucleotidi) non codificanti capaci di inibire la sintesi di specifiche proteine attraverso una modulazione della stabilità e della efficienza traslazionale di specifici RNA messaggeri. I miR sono prodotti come trascritti-primari (*long* pri-miR) processati successivamente da complessi enzimatici nucleari (Drosha) e citoplasmatici (Dicer) fino a produrre i maturi miR. È stato dimostrato che l'espressione dei miR è specifica per tessuti e per stadi di sviluppo, sia in modelli animali che nell'uomo, ma i meccanismi di produzione/maturazione dei miR e soprattutto le loro funzioni e specificità di azione su specifici bersagli sono attualmente oggetto di approfondito studio e di grande interesse, soprattutto nel campo oncologico.

- *Progetto cellule staminali e terapie cellulari rigenerative*
  La terapia cellulare rappresenta l'ultima frontiera terapeutica per la cura di patologie degenerative, ad esempio di quelle causate da una riduzione del numero di cardiomiociti a seguito di infarto del miocardio, o da un alterato funzionamento degli stessi, come nel caso delle cardiomiopatie primarie. Queste malattie possono essere curate con la sostituzione delle cellule mancanti o alterate con altre ottenute da donatori sani istocompatibili o dallo stesso paziente. La terapia cellulare è quindi basata sul trapianto di cellule differenziate o in grado di differenziare in tipi e sottotipi diversi all'interno di specifici tessuti o organi bersaglio, contribuendo così a rigenerare la struttura degenerata.
  Negli ultimi anni, la terapia cellulare è stata oggetto di un enorme interesse, a seguito della possibilità di indurre *in vitro* la proliferazione e il differenziamento di cellule staminali embrionali-fetali, perinatali e di adulto. L'uso di queste cellule potrà consentire l'allestimento di cloni di cellule utili per i trapianti e la rigenerazione dei tessuti, la messa a punto di tecniche diagnostiche preventive per alcune malattie ereditarie, oltre che contribuire allo sviluppo di farmaci, di vaccini e di molecole di interesse terapeutico.

Resoconto attività 2005

- *Oncoproteomica: sieroproteomica per la diagnosi precoce dei tumori solidi (in particolare, cancro della mammella, del polmone e dell'ovaio).*
  Sono state sviluppate due linee di ricerca. La prima, svolta in collaborazione tra l'NCI, l'ISS e l'Università di Padova, è stata focalizzata sulla sieroproteomica del carcinoma della mammella di stadio I. Mediante spettrometria di massa Seldi-Tof/Q-Star Plus sono stati individuati cinque picchi proteici differenziali rispetto ai controlli normali. In un successivo studio *blind* su > 100 pazienti, la sensibilità e la specificità del *pattern* proteico individuato è stata >80-90%, e quindi migliore di quella ottenuta mediante mammografia. La seconda linea di ricerca ha consentito la raccolta, in meno di un anno, di >2200 sieri da parte dei principali IRCCS e di altri Centri oncologici, relativamente alle neoplasie prescelte (mammella, colon, polmone, ovaio, epatocarcinoma, leucemie acute). La raccolta è stata effettuata secondo modalità rigorosamente controllate, validate mediante controllo di qualità da parte di enti non partecipanti al Programma. Entro la fine del '05 si prevede la raccolta di ~ 6000-9000 sieri, ciascuno corredato da schede dettagliate dei relativi dati clinici-laboratoristici. Questi dati sono raccolti in un *database* allestito presso l'ISS, accessibile ai Centri partecipanti.
  Nel mese di aprile 2005, un primo gruppo di sieri, sono stati inviati dai Centri alla Biobanca di Milano, e quindi all'NCI. In particolare, sono stati inviati i sieri di cancri della mammella, per completare lo studio su dettagliato.

Inoltre, per favorire lo sviluppo del Programma Oncoproteomica, sono state varate le *fellowship* di otto ricercatori italiani, indicati dai Centri Oncologici partecipanti, da utilizzare per il primo anno presso l'NCI e per il secondo presso l'Istituto di appartenenza.

- *Micro-RNA (miR) e sequenze antisenso: la nuova frontiera oncologica della diagnostica e della bioterapia molecolare.*
  Gli studi sinora effettuati hanno confermato appieno l'ipotesi della straordinaria importanza di questa area di ricerca, sia a livello di indagini di base sia di prospettive cliniche oncologiche, a carattere diagnostico e terapeutico.
  In questa sede, è solo possibile selezionare taluni dei risultati ottenuti.
  Vanno segnalati gli studi di C. Croce *et* coll. sulla presenza di un *pattern* di espressione dei miR specifico della leucemia linfoide cronica, in particolare dei casi a prognosi sfavorevole. Questi risultati sono di potenziale utilizzo diagnostico e prognostico nel breve-medio termine.
  Le indagini presso l'ISS hanno individuato due miR (221 e 222) che interagiscono specificamente con l'RNA del recettore *kit* (il principale recettore ematopoietico staminale, stimolato dallo "*stem cell factor*"), bloccando la traduzione dell'RNA stesso. L'overespressione di 221 e 222 determina un blocco della proliferazione staminale ed eritropoietica, associato ad una downmodulazione di *kit*. Fenomeni similari si osservano in diverse cellule tumorali, ad esempio nelle eritroleucemie *kit*+ e nel GIST (*gastro-intestinal stromal tumor*, determinato da un'attivazione costitutiva di *kit*). All'inverso, il trattamento con inibitori del miR 221 e 222 (ad esempio, mediante sequenze *target* "*decoy*") determina una upmodulazione di *kit*. È quindi aperta la prospettiva di un utilizzo terapeutico di questi miR, tra l'altro assai maneggevoli e pressoché sprovvisti di tossicità. Ovviamente, i risultati ottenuti presso l'ISS sono oggetto di brevetto.

- *Progetto Cellule Staminali e Terapie Cellulari Rigenerative.*
  Questo Progetto è ancora in fase preliminare.

Attività programmata 2006

- *La sieroproteomica per la diagnosi precoce delle neoplasie.*
  Nel corso del 2006 si procederà all'ulteriore raccolta di sieri e di schede da parte dei Centri, con relativo stoccaggio e spedizione dei sieri alla Biobanca dell'Ospedale Maggiore di Milano e immissione delle schede nel *database* da parte del Coordinamento.
  Verranno inoltre curate le spedizioni di campioni in USA dove verranno analizzate nel centro di spettrometria di massa del NCI di Bethesda. Presso tale centro verranno continuate le analisi di spettrometria di massa dei sieri del Progetto Pilota, confrontati con i sieri da soggetti sani, per identificare un *pattern* di proteine che differenziano i soggetti neoplastici da quelli sani.

- *I microRNA: la nuova frontiera dell'oncologia.*
  Nel corso del 2006 si cercherà di raggiungere gli obiettivi specifici di questo programma di ricerca che sono: i) la caratterizzazione del *pattern* di espressione di miRNA e RNA antisenso nelle cellule normali e nelle neoplasie; ii) la definizione del loro ruolo nella trasformazione e nella progressione neoplastica. Il programma è basato su una solida ed efficace collaborazione tra gruppi di ricerca negli USA (laboratori TJU ed NCI) e in Italia (ISS, laboratori afferenti al *network* di IRCCS oncologici definito come "Alleanza contro il Cancro").

Malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica

Al contrario di pochi anni fa, quando un atto di bioterrorismo era ritenuto piuttosto remoto, gli eventi recenti e la situazione internazionale complessiva, inducono oggi a ritenere che un attacco bioterroristico anche su larga scala sia di fatto possibile. In questo contesto, tutte le istituzioni di ricerca internazionali sono impegnate da un lato nella validazione puntuale degli strumenti di lotta ai vari agenti di classe A ora esistenti, e contemporaneamente alla individuazione delle deficienze e alla programmazione di ricerche atte a colmare queste deficienze il più rapidamente possibile. Strumento da tutti ritenuto comunque essenziale per la riuscita di questa strategia è una forte collaborazione internazionale che integri e sinergizzi le forze in campo, come anche riconosciute da tutte le istituzioni finanziatrici di grandi progetti internazionali nel settore (NIH, Programmi Quadro Europei, ecc.).

Brillante esempio di questo approccio è stato il successo goduto dai laboratori del *network* WHO per la lotta alla SARS, certamente non un attacco bioterroristico ma con in più tutte le caratteristiche di un nuovo e inaspettato evento epidemico su scala globale.

Fra tutti i possibili agenti di attacco bioterroristico, *Bacillus anthracis* e precisamente le sue forme sporali, è unanimemente riconosciuto come uno dei più probabili per un attacco su larga scala in futuro per quasi tutte le caratteristiche che un buon agente bioterroristico "deve" avere e cioè :

- indurre una patologia grave a basso dosaggio per via inalatoria;
- avere caratteristiche di elevata resistenza ambientale;
- non essere prevenibile da un efficace e sicuro vaccino esistente;
- poter essere preparato in grandi quantità;
- poter essere conservato e disseminato con facilità;
- avere un corto periodo di incubazione (nella forma inalatoria).

Inoltre, è da considerare che un attacco bioterroristico con antrace è già avvenuto con successo (lettere all'antrace negli Stati Uniti) sia pure non nelle forme e negli scenari catastrofici più comunemente immaginati.

Quantunque molte siano le conoscenze già possedute sull'agente della malattia e sulla malattia stessa, esistono molti *gap* di conoscenze che è necessario affrontare organicamente per poter disporre di strumenti efficaci e sicuri di prevenzione e controllo di un eventuale attacco bioterroristico.

Oltre a nuove ricerche di base, è soprattutto necessario traslare l'ampia mole di ricerche già in corso in utili strumenti di lotta, attraverso progetti di ricerca applicata e operazionale, in particolare mirati a generare:

- Test diagnostici sicuri e affidabili sul campo e in laboratorio;
- Farmaci innovativi;
- La preparazione laboratoristica a un eventuale attacco.

La sinergia fra i migliori gruppi di ricerca italiana e americana impegnati nel settore o reclutati *ex novo* potrà costituire il valore aggiunto per la rapida generazione di nuovi strumenti. La collaborazione pubblico-privato con meccanismi di cofinanziamento è anche da ritenersi fondamentale, con l'individuazione e la generazione di piattaforme e reti integrate di validazione diagnostica e *high-throughput screening* di nuovi prodotti terapeutici nonché per la generazione di vaccini e anticorpi terapeutici.

Resoconto attività 2005

Il Progetto Antrace è organizzato in otto linee di ricerca dirette ognuna da ricercatori italiani che appartengono sia all'ISS e altri Istituti di ricerca sanitaria, sia a varie università italiane.

Le linee di ricerca sono:

- antrace umano: diagnosi e tipizzazione molecolare;
- tossine, anticorpi antigenizzati e vaccini;
- diagnosi dell'antrace veterinaria in modelli sperimentali;
- sorveglianza dell'antrace veterinario;
- antrace e ricerca nel campo biomilitare;
- anticorpi antitossine e peptidi per immunoterapia dell'antrace;
- peptidi mimetici per la terapia dell'antrace;
- tossine dell'antrace: meccanismi d'azione.

Nel primo anno di attività, il Progetto ha cominciato con la pianificazione, l'integrazione e ogni specifica attività di ricerca in ognuna delle quali ci sono stati progressi significativi, esemplificati dalle pubblicazioni scientifiche in riviste qualificate, partecipazioni e incontri nazionali e internazionali e attività di formazione.

In particolare è stato messo a punto un complesso sistema di tipizzazione degli isolati italiani di *Bacillus anthracis* confrontato con *database* internazionale.

Inoltre sono state validate tecniche qualitative in *real time* PCR e sono stati fatti notevoli progressi nella conoscenza dell'attività delle tossine di antrace e della possibilità di neutralizzarne l'azione attraverso anticorpi e frammenti anticorpali (alcuni dei quali brevettati).

Attività programmata 2006

La ricerca proseguirà lungo tutte le linee e gli obiettivi del Programma, mirando in particolare all'ottenimento dei seguenti prodotti:

- la generazione di tecnologie per la tipizzazione molecolare di ceppi italiani e internazionali di antrace proveniente da varie regioni europee con la formulazione di un possibile albero genealogico;
- un raffinamento delle ricerche di diagnosi rapida di *Bacillus anthracis* da campioni biologici, sopratutto con lo scopo di ottenere metodologie *user-friendly* per il laboratorio microbiologico di 1° e 2° livello;
- la generazione di peptidi e frammenti anticorpali capaci di neutralizzare il complesso tossico dell'antrace. In quest'ottica, sono assai promettenti e da sviluppare alcuni prodotti tetramerici neutralizzanti già ottenuti nel primo periodo di ricerca;
- uso di anticorpi e frammenti neutralizzanti, le tossine dell'antrace in modelli animali.

La riapprovazione e il rifinanziamento del Progetto Antrace nell'ambito dei progetti Italia-Usa costituisce un'ottima base per il raggiungimento degli obiettivi attesi.

Progetti tra Istituto Superiore di Sanità e *National Institutes of Health*

L'accordo con gli NIH rappresenta un importante traguardo per l'ISS per la straordinarietà e la peculiarità del rapporto di collaborazione tra i due gemelli NIH americani e ISS poiché si tratta di un accordo che per la prima volta viene coperto finanziariamente da entrambi i paesi. Una nuova intesa che promuove progetti di ricerca su numerosi e importanti settori della biomedicina quali: le neoplasie, le malattie cardiovascolari, le malattie respiratorie, la salute della donna, le neuroscienze (che includono le malattie neurodegenerative), la ricerca sulla riabilitazione in campo medico, le malattie infettive (tra cui l'infezione da HIV/AIDS) e il tabagismo. L'accordo riserva, inoltre, una parte delle risorse per la creazione di *partnership* in paesi terzi finalizzate a ridurre le disuguaglianze nella salute a livello globale. Attraverso questa azione, poi, oltre a valorizzare le eccellenze, si creano sinergie in modo nuovo con la mobilità dei ricercatori e lo scambio delle competenze, che sono parte essenziale di quest'accordo,

formano una nuova importante rete per l'avanzamento della conoscenza e costituiscono un investimento importante e sistematico sui nuovi talenti in base a una visione comune della politica della ricerca.

Nell'ambito di tale collaborazione è stato individuato, valutato e deliberato, da parte del Comitato Scientifico dell'ISS, il finanziamento di circa 70 progetti che verranno portati avanti nelle varie strutture dipartimentali di Ambiente e connessa prevenzione primaria, Biologia cellulare e neuroscienze, Ematologia, oncologia e medicina molecolare, Farmaco, Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate, Sanità alimentare ed animale, Tecnologie e salute e nel Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute insieme agli Istituti degli NIH di seguito elencati: *National Cancer Institute; National Institute of Allergy and Infectious Diseases; National Institute of Environmental Health Sciences; National Institute for Alcohol abuse and Alcoholism; National Institute of Neurological Disorders and Stroke; National Institute on Drug Abuse; National Institute of Mental Health; National Institute of Child Health and Human Development; Department of Transfusion Medicine; National Heart, Lung and Blood Institute; National Eye Institute; National Human Genoma Research Institute; National Institute of Aging; National Center for Complementary and Alternative Medicine; National Center for Medical Rehabilitation Research.*

Altri progetti sono stati avviati tra l'ISS e istituzioni americane finanziate dagli NIH quali: *John Hopkins University; Public Health Research Institute; Washington University School of Medicine; Rockefeller University; University of Illinois at Chicago; University School of Medicine Boston; Vanderbilt University Medical Center*.

Nel corso del 2006 è programmato un convegno per analizzare i risultati conseguiti nell'ambito della collaborazione Italia/USA e più in particolare tra l'Istituto Superiore di Sanità e i National Institutes of Health, al fine anche di una sua possibile prosecuzione; a tale convegno parteciperanno anche i *partner* americani.

Accordo ISS-Chiron per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS

Nel 2002 è stato ratificato tra l'ISS e Chiron *Corporation* un accordo scientifico finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione contro l'HIV/AIDS comprendenti Tat in associazione ad altri antigeni di HIV. Obiettivo dell'accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da Chiron, è la creazione di una *task force* accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche innovative nel campo dei vaccini contro l'AIDS. L'accordo è fondato su risultati ottenuti indipendentemente da Chiron e ISS con i rispettivi vaccini. Il contributo di ISS è basato sull'esperienza pluriennale nel vaccino basato sulla proteina Tat, di cui si è recentemente conclusa con successo la fase I di sperimentazione clinica preventiva e terapeutica di fase I in Italia, per valutarne l'innocuità e l'immunogenicità. Chiron sta concludendo la fase I della sperimentazione clinica di un vaccino preventivo basato sulla molecola trimerica ΔV2 Env, un immunogeno di nuova concezione in grado di indurre anticorpi neutralizzanti *cross-clade* grazie a una migliorata esposizione del dominio responsabile del riconoscimento dei co-recettori per HIV (Env V3 *loop*).

L'accordo prevede studi preclinici, condotti in primati non-umani, volti a valutare l'efficacia della combinazione degli approcci vaccinali ISS e Chiron. Il programma di ricerca e sperimentazione è organizzato in sei fasi distinte e consecutive: l) produzione di antigeni e di sistemi di *delivery*; 2) sfruttamento di Tat come adiuvante per Env e identificazione delle formulazioni appropriate per gli antigeni combinati; 3) studi vaccinali preclinici parenterali e

mucosali nel modello murino; 4) *trial* preclinici di efficacia mucosali e sistemici nei primati non umani; 5) produzione in condizioni GLP del candidato vaccinale selezionato per i *trial* clinici di fase I; 6) studi di tollerabilità e immunogenicità del candidato vaccinale prodotto in condizioni GLP per il futuro sviluppo GMP e per l'approvazione dell'uso nell'uomo.

Parte di questi obiettivi è già stata raggiunta. In particolare, nel biennio 2003-2005 l'ISS ha prodotto e validato la proteina Tat di HIV -l (biologicamente attiva) e un mutante di Tat (Tatcys22), privo di attività transattivante. Chiron ha prodotto antigeni strutturali virali, tra cui la proteina Gag di HIV-l e il DNA di HIV-1 esprimente Gag, il DNA e la proteina ΔV2 Env, peptidi di HIV -1 Env, la proteina Gag di SIV mac239, e adiuvanti mucosali (MF59, LT-K63). Grazie all'accordo, sono stati compiuti nel Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate esperimenti di immunizzazione combinando Tat di HIV-1 e Gag di SIV o Tat e ΔV2-Env, nel topo e nella scimmia. Gli studi vaccinali condotti nel topo hanno evidenziato che l'associazione Tat/Env è superiore alla combinazione di Tat con Gag o di Tat con Env e Gag nell'indurre risposte immuni umorali e cellulari specifiche. Questi studi hanno indicato che la proteina Tat ha la capacità di polarizzare in senso Th1 la risposta immune cellulare, confermando dati recenti emersi dalle ricerche del Centro Nazionale AIDS.

È attualmente in corso un protocollo di vaccinazione con Tat ed Env nella scimmia in cui viene valutata la combinazione di una fase di immunizzazione sistemica con Tat/Env a una successiva fase di *boosting* mucosale.

Resoconto attività 2005

Scopo dell'accordo ratificato nel 2002 tra l'ISS e Chiron *Corporation* è lo sviluppo di un vaccino innovativo rappresentato dall'associazione del vaccino ISS (Tat), con il vaccino Chiron (ΔV2 Env), entrambi in fase avanzata di sperimentazione clinica. Il programma scientifico è articolato nei seguenti obiettivi.

1) *Produzione di antigeni e di sistemi di veicolazione.*
   L'ISS ha prodotto e validato la proteina Tat di HIV -l (biologicamente attiva) e un suo mutante (Tatcys22), privo di attività transattivante. Chiron ha prodotto antigeni strutturali virali, tra cui la proteina Gag di HIV-l ed il DNA di HIV-1 esprimente Gag, il DNA e la proteina ΔV2 Env, peptidi di HIV -1 Env, la proteina Gag di SIV mac239, e adiuvanti mucosali (MF59, LT-K63).

2) *Sfruttamento di Tat come adiuvante per Env e/o Gag ed identificazione delle formulazioni appropriate per gli antigeni combinati.*
   Cellule dendritiche derivate da monociti del sangue periferico (MDDC) sono state utilizzate per studiare l'*uptake* di Tat da solo o in combinazione con Env o Gag e la loro attivazione in risposta a Tat. I risultati indicano che non c'è interferenza quando Tat è associato a Gag o ad Env, né in termini di *uptake*, né per quanto concerne l'attivazione delle MDDC da Tat.

3) *Studi preclinici sul vaccino somministrato nel modello murino per via parenterale e mucosale.*
   Nel 2005 sono stati condotti due studi, nel primo gli animali sono stati immunizzati sottocute, con l'adiuvante Alum, nel secondo, nel quale è stata valutata anche l'associazione con il Gag di SIV, l'immunizzazione è stata per via intranasale, con l'adiuvante LT-K63. Queste associazioni sono risultate sicure per entrambe le vie di somministrazione. Il primo studio ha dimostrato che Tat aumenta la produzione di anticorpi contro ΔV2 Env ed espande il repertorio epitopico ristretto dagli antigeni di istocompatibilità di classe I.

Il secondo protocollo ha confermato l'adiuvanza di Tat e indicato che l'associazione tripla è immunogenica e genera risposte più ampie (cioè un numero maggiore di epitopi è riconosciuto) che sono sia del tipo Th-0 (Env) che del tipo Th-1 (Tat e Gag).

4) *Sperimentazioni precliniche sull'efficacia del vaccino somministrato per via sistemica e mucosale in primati non umani.*
   È stata valutata la combinazione di Tat di HIV-1 con Gag di SIV, e di Tat con Env di HIV-1. Alum è stato utilizzato come adiuvante. Il primo studio ha rivelato che Gag, quando associato a Tat, è scarsamente immunogenico e interferisce con la risposta immune diretta contro Tat. Si è pertanto deciso di concludere il protocollo e di concentrarsi sulla combinazione di Tat e ΔV2 Env.
   Quest'ultima ha indotto una forte risposta immunitaria sia a Tat che ad Env. L'associazione di Tat e ΔV2 Env è risultata superiore a ΔV2 Env da solo o associato al mutante Tatcys22 nell'induzione di anticorpi anti-Env, sia in termini quantitativi che qualitativi (attività neutralizzante). Nel 2006 si procederà a un *boost* finale prima del *challenge* per via intrarettale per valutare l'efficacia.

5) *Produzione GLP del candidato vaccinale selezionato per le sperimentazioni cliniche di fase I.*
   La Chiron ha preparato entrambi i sottotipi B e C delle proteine di Env (ΔV2 Env) in condizioni di GMP e sono disponibili per test preclinici insieme con il candidato vaccinale Tat prodotto in condizioni di GLP dall'ISS.

Attività programmata 2006

Per l'anno 2006 il programma continuerà, secondo gli obiettivi indicati nell'accordo, al fine di raggiungere lo scopo dell'identificazione di un vaccino combinato contro l'HIV-1/AIDS. In particolare sono previsti, in collaborazione con Chiron, nuovi studi sia di base che preclinici in topi, conigli e scimmie, volti a caratterizzare numerosi aspetti di questa associazione di antigeni, da quelli biochimici e molecolari alla rilevanza nella patogenesi (infezione primaria e cronica), con l'obiettivo di ottenere informazioni rilevanti allo sviluppo di un vaccino preventivo e terapeutico. In particolare, verranno pertanto condotti studi preclinici tossicologici su piccoli animali e protocolli di vaccinazione nei vari modelli animali menzionati con lo scopo di valutare l'innocuità, l'immunogenicità e l'efficacia di varie formulazioni vaccinali basate sulla combinazione di Tat e Env di HIV-1 somministrati per via sistemica insieme ad adiuvanti sistemici e mucosali (quali Alum o MF59), o per via mucosale insieme ad adiuvanti mucosali (LT-K63). A questo riguardo sarà necessario sviluppare e standardizzare metodiche atte a misurare parametri di immunità naturale ed acquisita sia a livello sistemico che mucosale. In particolare verrà valutata l'attività di adiuvanza di Tat su cellule monocitarie, dendritiche, endoteliali, NK, B, e T. I meccanismi dell'adiuvanza Tat-dipendente verranno valutati a livello di immunità adattativa e nell'impatto sulla risposta umorale (tipologia delle classi e sottoclassi di Ig indotte, fine specificità epitopica, attività neutralizzante, ADCC, aumento della sopravvivenza e quindi della memoria di linfociti B antigene specifici) e cellulare (fenotipo T *helper* indotto, induzione di cellule T regolatorie, induzione e mantenimento della memoria di cellule citotossiche, modificazioni della quantità e qualità del repertorio epitopico ristretto dagli antigeni di istocompatibilità di classe I) in risposta a Tat ed Env.

Verrà inoltre effettuata la caratterizzazione di ceppi virali atti a valutare l'efficacia dei vaccini nel modello della scimmia. Lo scopo di questa sperimentazione è l'identificazione di risposte innate e/o adattative che correlino con un buon controllo dell'infezione, al fine di poterle riprodurre in corso di vaccinazione e dopo *challenge*.

Queste attività forniranno al Centro Nazionale AIDS le metodologie e le informazioni per il disegno, la preparazione e la conduzione di futuri *trial* clinici preventivi e terapeutici di fase I basati sull'immunizzazione con Tat e Env in combinazione.

Infine, fra gli obiettivi del 2006 è la stesura di un nuovo programma scientifico al fine di rinnovare la fruttuosa collaborazione con la Chiron in scadenza alla fine del 2006.

AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP)

Vaccini basati su prodotti di geni strutturali (Env/Gag/Pol), da soli o in combinazione, non sono stati capaci di prevenire l'infezione con SIV/HIV nel modello preclinico, mentre vaccini basati sui geni regolatori (Tat/Rev/Nef) sono stati capaci di contenere la replicazione virale e di bloccare la progressione clinica dell'infezione. Un vaccino basato sulla combinazione sia di geni strutturali che regolatori, potrebbe avere una efficacia superiore poiché indurrebbe risposte immuni contro antigeni virali sia precoci che tardivi. La missione del progetto AVIP è quella di sviluppare nuovi vaccini preventivi e terapeutici da utilizzare in *trial* clinici di fase I in Europa nell'arco dei cinque anni di durata del progetto. A questo scopo sono stati selezionati quattro candidati vaccinali sulla base di due presupposti: a) combinazione di geni regolatori di HIV (Tat, e/o Rev, e/o Nef) con geni strutturali (Env, e/o Gag/Pol) e b) lo stadio di avanzamento dei singoli candidati vaccinali con l'inclusione di studi di efficacia in modelli preclinici. Il razionale e l'obiettivo di questi vaccini è l'induzione di risposte immuni antivirali che, modificando sin dall'inizio l'interazione virus-ospite, assicurino il controllo della replicazione virale e, conseguentemente, la progressione clinica dell'infezione e, a causa della ridotta carica virale, anche la trasmissione di HIV a individui sani. Questa strategia sarà utilizzata sia in approcci preventivi che terapeutici che prevedono la combinazione di geni e prodotti genici sia regolatori che strutturali. A questo proposito, i partecipanti a questo Consorzio hanno introdotto modificazioni nel gene Env di HIV (delezione nella regione V2 di Env) che permettono la esposizione di epitopi immunogenici che sono conservati tra i diversi sottotipi virali. Questo dovrebbe impedire la selezione o la comparsa di mutanti virali non più controllabili dal sistema immune.

In particolare, la formulazione dei candidati vaccinali selezionati dall'AVIP si basa su due strategie fondamentali. In un primo approccio il vaccino è costituito da una proteina regolatoria (Tat o Nef) e una proteina strutturale (Env V2 deleto - deltaV2 Env).

1. Tat ± deltaV2 Env (*prime* e *boost* con proteina)
2. Nef ± deltaV2 Env (*prime* e *boost* con vettori virali e proteina)

Lo scopo di questa combinazione è quello di valutare il contributo del singolo gene regolatore nell'indurre immunità protettiva sia di tipo cellulare che umorale (anticorpi neutralizzanti).

Un secondo approccio che vuole mimare il vaccino basato sul virus vivo attenuato, considera invece la combinazione di molteplici proteine sia strutturali che regolatorie.

3. Multi-HIV antigeni/epitopi [geni rev, tat, nef, gag (p17, p24)] e più di 20 epitopi T delle proteine Pol, Proteasi ed Env di *clade* virali diverse (A,B,C, FGH).
4. HIV vaccino basato su una combinazione multigenica (nef, rev, tat, gag, rt, env).

L'efficacia dei diversi antigeni che compongono i candidati vaccinali di AVIP, è stata dimostrata in modelli preclinici. Inoltre, per alcuni di questi antigeni (HIV Tat *clade* B, MVA-HIV Nef *clade* B, Multi-HIV antigeni/epitopi *clade* B, HIV multigene *clade* B) *trial* clinici sono stati già completati, o sono in corso (HIV deltaV2 Env *clade* B, Multi-HIV antigeni/epitopi multiclade, HIV multigene *clade* A,B,C), mentre per altri (HIV Tat + deltaV2 Env e HIV Nef + deltaV2 Env) i *trial* clinici inizieranno a partire dal 2006.

L'analisi comparativa dei *trial* preclinici e clinici di fase I di questi candidati vaccinali permetterà la selezione di candidati vaccinali da valutare in *trial* clinici di fase II/III nell'ambito di una *partnership* tra Europa e paesi in via di sviluppo (EDCTP).

Le attività del progetto AVIP sono le seguenti:

1) Studi preclinici (topi, scimmie) per la selezione della migliore formulazione e protocollo vaccinale dei candidati da testare in *trial* clinici di fase I.
2) Produzione in GMP degli antigeni vaccinali, valutazione della tossicità, preparazione del *dossier* per l'approvazione del uso sull'uomo.
3) Esecuzione di trial clinici preventivi di fase I e *follow up*.
4) Esecuzione di *trial* clinici terapeutici di fase I e *follow up*.
5) Studi immunologici focalizzati al riconoscimento *cross-clade* dei candidati vaccinali di AVIP preparatori a futuri *trial* clinici di fase II/III da condurre nei paesi in via di sviluppo.
6) Utilizzo di "*European Vaccine against AIDS (EVA) Programme – Centralised Facility for AIDS Reagents* (NIBSC, UK)" come banca centralizzata che, attraverso la distribuzione di reagenti standardizzati, supporta tutte le attività di ricerca, sviluppo e dimostrazione di AVIP.

Tra gli scopi generali del progetto vi sono anche le attività di formazione e trasferimento tecnologico considerate come preparatorie per studi clinici di fase avanzata da condurre nel prossimo futuro in Europa e nei paesi in via di sviluppo. Il Consorzio AVIP è costituito da 20 centri di ricerca di provata esperienza e professionalità appartenenti a diversi paesi europei (Italia, Germania, Francia, Finlandia, Svezia, Regno Unito) e al Sud Africa.

Il progetto AVIP è coordinato dal Centro Nazionale AIDS, e finanziato dalla Comunità Europea (FP6).

Il Consorzio è governato da una *Steering Committee* che, a sua volta, si avvale di un *Advisory Board* e *Monitoring Committee*, i cui membri sono esperti internazionali. Inoltre, l'AVIP pone particolare enfasi in programmi di educazione e ha creato l'"*AVIP International School*" a cui concorrono centri europei e Sud Africani il cui compito principale è quello di educare giovani ricercatori e di armonizzare e standardizzare procedure e altri aspetti associati allo sviluppo di vaccini e alla conduzione di *trial* clinici.

L'AVIP sinergizza con le proprie risorse economiche e scientifiche con altri progetti nazionali e internazionali già esistenti quali: Azione concertata italiana per lo sviluppo di un vaccino contro HIV/AIDS (ICAV), ii) Agenzia svedese per lo sviluppo e cooperazione (SAREC)/SIDA), iii) programmi bilaterali con paesi in via di sviluppo (Italia-Sud Africa, Italia-Uganda, Italia-Swaziland, Svezia-Tanzania, Regno Unito-Uganda), iv) Progetti e *Network* europei (HIVIS, VIAV, MUVAPRED, EAPN).

Resoconto attività 2005

Le attività del progetto AVIP svolte nel corso del 2005 sono le seguenti:

1) Studi di immunogenicità ed efficacia in modelli preclinici (topi, scimmie) per la selezione della migliore formulazione e protocollo vaccinale dei candidati da testare in *trial* clinici di fase I. In tale contesto è stato preparato uno nuovo *stock* di SHIV CCR5-tropico da utilizzare come *challenge* su scimmie immunizzate. Inoltre, sono stati eseguiti studi per standardizzare il modello Herpes-topo come modello in cui si possa verificare anche l'efficacia oltre che la immunogenicità di combinazione vaccinali.
2) Produzione in GMP degli antigeni vaccinali, valutazione della tossicità, preparazione del *dossier* per l'approvazione del uso sull'uomo.
3) Per alcune combinazioni vaccinali (HIV Tat *clade* B, MVA-HIV Nef *clade* B, Multi-HIV antigeni/epitopi clade B, HIV multigene *clade* B) *trial* clinici preventivi o terapeutici di

fase sono stati completati, o continuati nel 2005 (HIV DV2 Env *clade* B, Multi-HIV antigeni/epitopi *multiclade*, HIV multigene *clade* A,B,C).
4) Sono stati condotti studi immunologici focalizzati al riconoscimento *cross-clade* dei candidati vaccinali di AVIP preparatori a futuri *trial* clinici di fase II/III da condurre nei paesi in via di sviluppo.
5) Al fine di supportare tutte le attività di ricerca, sviluppo e dimostrazione di AVIP, i partecipanti hanno utilizzato la "*European Vaccine against AIDS (EVA) Programme – Centralised Facility for AIDS Reagents* (NIBSC, UK)" come banca centralizzata.

Nel corso del 2005, nell'ambito del progetto AVIP sono stati fatti tre congressi:
1) "AVIP *Meeting*" 4-6 Aprile, 2005, Istituto Superiore Sanità, Roma
2) "AVIP *Plenary Meeting*", 20-21 Ottobre, 2005, Hotel Villa Torlonia, Roma
3) "Satellite AVIP Steering Commettee Meeting", 6 Giugno 2005, Stoccolma, Svezia

Attività programmata 2006

Sulla base dei risultati dei *trial* preclinici in diversi modelli animali (topi, conigli, scimmia), i candidati vaccinali saranno testati in trial clinici di fase I. La selezione è stata fatta principalmente sulla base dell'immunogenicità del candidato vaccinale. I dati di efficacia saranno valutati in modelli murini recentemente sviluppati e nella scimmia. Tali studi verranno condotti parallelamente a *trial* clinici nell'uomo e rappresenteranno un'ulteriore base di selezione di potenziali candidati vaccinali per le fasi cliniche avanzate (II/III). La decisione di procedere a *trial* clinici di fase II/III sarà fatta dopo il completamento dei *trial* di fase I. In generale, i candidati vaccinali capaci di indurre risposte immuni in una percentuale > 50% dei volontari arruolati nei *trial* saranno considerati eleggibili per *trial* clinici di fase avanzata.

Perciò, le attività previste da AVIP per il 2006 sono:
1) completare gli studi preclinici finalizzati alla selezione della migliore formulazione e protocollo di immunizzazione dei quattro candidati vaccinali, procedere alla produzione GMP dei candidati selezionati e quindi, completare tutti gli *step* necessari per l'approvazione del candidato vaccinale per l'uso nell'uomo, preparare protocolli per i *trial* clinici nell'uomo.
2) iniziare *trial* clinici con alcuni candidati vaccinali già in avanzata fase di sperimentazione nel modello della scimmia (HIV Tat + DV2 Env e HIV Nef + DV2 Env).
3) continuare la fase di acquisizione e trasferimento di nuove tecnologie e condurre studi di verifica della capacità dei candidati selezionati di indurre risposte immuni (umorali e cellulari) capaci di riconoscere il più ampio spettro possibile di sottotipi virali presenti nei paesi in via di sviluppo. Questo permetterà di condurre *trial* clinici di fase II/II nei paesi in via di sviluppo.
4) continuare la formazione di giovani ricercatori sia in Europa che nei paesi in via di sviluppo tramite la "*AVIP International School*".
5) continuare la partecipazione di "*European Vaccine against AIDS (EVA) Programme – Centralised Facility for AIDS Reagents* (NIBSC, UK)", provvedere alla distribuzione di reagenti comuni sviluppati e testati da una unica fonte e la preparazione delle S.O.P. per la standardizzazione della conduzione dei *trial* e delle analisi di laboratorio tra i vari siti nei vari paesi coinvolti.

Per garantire alti livelli di qualità intra- e inter-centro, tutte le valutazione cliniche e le procedure di laboratorio, come pure i criteri di arruolamento dei volontari, si continuerà la loro armonizzazione secondo comuni pratiche di GCP/cGLP. I principali obiettivi di questa armonizzazione includono a) definizione di SOPs; b) trasferimento di tecnologie, c) *training* e interscambio di personale tra i centri clinici e i laboratori centrali.

Archivi sostanze e preparati pericolosi

Presso il Reparto "Inventario e caratterizzazione sostanze chimiche", viene svolta un'intensa attività nel campo delle sostanze e dei preparati chimici pericolosi. Nell'ambito di tali attività sono stati creati, e vengono regolarmente aggiornati, archivi informatizzati riguardanti aspetti specifici seguiti dal Reparto, che possono essere resi accessibili o a utenti selezionati (ad esempio, i Centri Antiveleni nazionali per l'Archivio Preparati), o a tutti i cittadini, quale contributo a una migliore conoscenza sui prodotti chimici utilizzati sia in ambiente professionale che domestico, e in un'ottica di sempre maggiore trasparenza sulle informazioni disponibili e non confidenziali.

L'Archivio Preparati Pericolosi è una banca dati informatizzata sui preparati pericolosi in base a quanto stabilito dall'art. 10 del DL.vo n. 285 del luglio 1998 riguardante la classificazione, l'imballaggio e l'etichettatura dei preparati pericolosi; riporta le composizioni chimiche complete dei preparati pericolosi presenti sul mercato nazionale; poiché contiene informazioni confidenziali è accessibile solo ai Centri Antiveleni accreditati dal Ministero della Salute. Le aziende produttrici che immettono sul mercato nazionale preparati classificati come pericolosi devono produrre alcune informazioni rilevanti, compresa la composizioni chimica, all'Archivio Preparati che le registra. Queste informazioni sono molto utili per poter adottare le varie misure preventive o curative in caso di emergenza.

L'art. 9 della Legge del 23 dicembre 1978, n. 833 ha affidato all'ISS il compito di approntare e aggiornare periodicamente l'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche (INSC), corredato dalle caratteristiche chimiche, fisiche e tossicologiche necessarie per la valutazione del rischio sanitario connesso alla loro presenza nell'ambiente. Questa banca dati relazionale rappresenta per l'Amministrazione pubblica il punto di riferimento nazionale per la raccolta delle informazioni disponibili sulle sostanze chimiche di maggior rilievo.

L'Elenco delle Sostanze Classificate riporta la classificazione aggiornata di cui all'allegato I della Direttiva 67/548/CEE.

Il DL.vo 66/2000 stabilisce le norme per la protezione dei lavoratori da agenti cancerogeni. La norma fa riferimento non solo alle sostanze classificate come cancerogene dall'UE, in applicazione della direttiva 67/548/CEE, ma anche alle sostanze che, pur non essendo classificate ufficialmente, rientrano nei criteri di classificazione. Tale disposizione responsabilizza enormemente il datore di lavoro, affidandogli il compito di individuare se all'interno della propria azienda si realizzino le condizioni per l'applicazione del Titolo VII del DL.vo 626/94. Il *database*, in corso di lavorazione, realizzato dall'ISS, rappresenta uno strumento utile a supporto di tale fase decisionale, riportando le varie classificazioni di cancerogenesi effettuate da organismi internazionali e nazionali, quali l'UE, l'I*nternational Agency for Research on Cancer*, l'*Annual Report on Carcinogens*, l'*US Environmental Protection Agency* e la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale.

Le sostanze chimiche o le miscele di più sostanze (preparati) devono essere classificate ed etichettate in base alla valutazione del pericolo connesso al loro uso secondo quanto stabilito dall'UE e recepito dalla normativa italiana in continuo aggiornamento. Il risultato è l'etichetta che deve essere apposta sui contenitori e le schede informative di sicurezza che devono essere fornite agli operatori specializzati.

Resoconto attività 2005

Nel corso del 2005 è proseguita l'attività di implementazione dell'Archivio Preparati Pericolosi ed è stata perfezionata l'interfaccia con l'utenza, sia per quanto riguarda i Centri Antiveleno che accedono al Servizio, sia per quanto riguarda le aziende che trasmettono i dati

per la prima volta o modificano le voci già contenute nell'Archivio. È proseguita l'attività dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche: per circa 300 sostanze sono state approntate nuove schede tossicologiche o sono state aggiornate schede già precedentemente contenute nel *database*. È stato aggiornato anche il *database* contenente l'elenco delle sostanze classificate ai sensi della direttiva 67/548/CEE in linea con il 28° Adeguamento al Progresso Tecnico. È proseguita anche l'attività di definizione di una nuova banca dati sugli agenti cancerogeni.

Attività programmata 2006

Proseguirà la raccolta e selezione critica dei dati tossicologici ed ecotossicologici su sostanze chimiche di interesse nazionale per l'implementazione dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche. La banca dati sulle sostanze classificate a livello comunitario sarà aggiornata per tener conto del nuovo aggiornamento comunitario, il 29° Adeguamento al Progresso Tecnico.

È prevista l'implementazione della Banca Dati Cancerogeni, con l'aggiunta di nuovi campi relativi alle sostanze chimiche classificate come cancerogene dai vari organismi internazionali, a partire dall'Unione Europea. Per quanto riguarda la Banca Dati che contiene l'elenco delle sostanze classificate come pericolose ai sensi della direttiva 67/548/CEE nonché l'anagrafica delle sostanze contenute nell'Inventario Europeo EINECS, è prevista una revisione della veste grafica, nonché l'aggiornamento delle classificazioni di pericolo in linea con gli ultimi Adeguamenti al Progresso Tecnico. Infine, per quanto riguarda l'Archivio Preparati Pericolosi, è prevista l'implementazione della banca dati con l'aggiunta dei preparati detergenti, indipendentemente dalla loro classificazione o meno come pericolosi, eèd in linea con quanto previsto dal nuovo Regolamento n. 648/2004/CE. A tale scopo è stata già predisposta una nuova versione del programma *client* ISS Formula che tiene conto di tali modifiche.

Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale

In questi ultimi anni, gli sviluppi delle ricerche nel campo dell'immunologia e delle biotecnologie hanno aperto nuovi orizzonti nel trattamento di pazienti oncologici o con infezioni croniche gravi. In particolare, i progressi nel campo dell'immunologia dei tumori hanno promosso l'avvio di numerosi studi clinici di vaccinazione antitumorale o di immunoterapia del cancro. L'importanza di promuovere l'immunoterapia clinica sperimentale come disciplina specifica è stata recentemente sottolineata in editoriali su prestigiose riviste internazionali, che ne hanno evidenziato le potenzialità di ricaduta sanitaria, suggerendo strategie e iniziative idonee a superare i limiti che attualmente ne ostacolano il pieno sviluppo. In Italia, nonostante i livelli di eccellenza della ricerca di base nel settore dell'immunologia e immunoterapia dei tumori, si registra un notevole ritardo nel trasferimento dei risultati della ricerca alla sperimentazione clinica. L'attivazione di un progetto speciale dell'ISS appare particolarmente opportuno, non solo per colmare un vuoto di iniziative e coordinamento ispirati a finalità di promozione in questo importante settore della ricerca biomedica, ma anche sulla base dell'esperienza pregressa e delle prospettive della ricerca del gruppo proponente. Infatti, il gruppo possiede una lunga esperienza di ricerca sull'interferone (IFN) e altre citochine, che hanno negli anni portato all'avvio di studi clinici originali basati sul nuovo razionale di uso di IFN-alfa come adiuvante di vaccini. Il gruppo ha contribuito all'identificazione di nuovi adiuvanti di natura proteica o cellulare, individuando tecnologie e strategie terapeutiche oggetto

di brevetti dell'ISS. In particolare, il gruppo ha sviluppato un metodo per la rapida generazione di cellule dendritiche (DC) particolarmente attive a partire da monociti umani. Tale attività di ricerca ha condotto alla formalizzazione di accordi di cooperazione tra l'ISS e *partner* industriali (ad esempio l'Immuno-Designed Molecules, Parigi) coinvolti nello sviluppo di vaccini antitumorali basati sull'uso di DC e alla partecipazione a progetti europei nel settore. Il gruppo ha recentemente coordinato due studi clinici basati sull'uso di IFN-alfa come adiuvante nella vaccinazione di pazienti con melanoma, da solo o in associazione a dacarbazina, in collaborazione con centri quali l'Istituto Nazionale Tumori di Milano, l'Istituto Dermopatico dell'Immacolata di Roma, l'Istituto Regina Elena-Polo Oncologico di Roma e l'Università di Roma "Tor Vergata". Il gruppo coordina due studi, nell'ambito del V Programma Quadro della EC, riguardanti la valutazione dell'attività adiuvante di IFN-alfa nella vaccinazione contro il virus dell'epatite B. Recentemente, partendo dalla valutazione dell'importanza di avere una struttura pubblica di riferimento in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il gruppo ha gestito un finanziamento speciale dell'ISS (circa un milione di Euro) dedicato alla ristrutturazione di spazi esistenti al fine di creare idonee aree a contaminazione controllata per la preparazione di cellule e reagenti per sperimentazioni cliniche, procedendo anche all'acquisto della strumentazione necessaria per l'allestimento dei laboratori di produzione e di controllo qualità. Queste premesse generali e l'attività pregressa del gruppo proponente motivano l'inizio di un progetto speciale dell'ISS per l'avviamento di un'attività per la produzione di farmaci cellulari innovativi e per la promozione dell'immunoterapia clinica sperimentale. Un'attività importante di questo progetto speciale consisterà nella preparazione in condizioni GMP di cellule e reagenti per sperimentazioni cliniche innovative nel settore dell'immunoterapia dei tumori e delle infezioni croniche gravi, basate sui risultati di ricerche condotte in ISS stesso o da gruppi esterni, che saranno avviate in Italia in collaborazione con centri clinici. In tale ottica, l'attività consisterà anche nella preparazione di protocolli clinici e nell'attivazione e nel coordinamento dei relativi studi clinici. Altra attività prevista sarà quella di sviluppare e coordinare ricerche tese: a) all'implementazione delle metodologie correnti per il monitoraggio immunologico dei pazienti nel contesto di studi clinici di immunoterapia; b) allo sviluppo di nuove tecnologie basate sull'uso dei *microarrays* finalizzate a monitorare e, possibilmente, predire la risposta clinica. Infine, un'altra importante attività di questo progetto speciale riguarderà l'attuazione di iniziative di promozione e implementazione del trasferimento della ricerca preclinica in sperimentazioni cliniche nel settore della immunoterapia. Tale attività è conseguente e consistente con iniziative intraprese a partire dal 1999 e riguardanti azioni di promozione della ricerca italiana nel settore dell'immunoterapia dei tumori e dei vaccini antitumorali, mediante organizzazione di *meeting* nazionali e internazionali dedicati a temi specifici inerenti l'immunoterapia e l'elaborazione di documenti "*consensus*". Nel complesso, le attività configurate nel presente progetto speciale consentiranno di trasferire i risultati della ricerca preclinica italiana sull'immunoterapia dei tumori e delle infezioni croniche gravi verso terapie sperimentali di particolare interesse sanitario e permetteranno un'efficace azione di promozione e coordinamento della ricerca clinica nazionale in questo settore con potenziali forti ricadute per la salute pubblica, in una visione di stretta collaborazione nel contesto europeo e internazionale.

Attività programmata 2006

Verrà predisposto un sistema di Assicurazione di Qualità tale da soddisfare gli standard attesi per la realizzazione di prodotti per terapie cellulari in ottemperanza alle richieste degli enti regolatori quali il Ministero della Salute ed EMEA. Sarà compito dell'Assicurazione di Qualità raccogliere le necessità qualitative delle diverse fasi di sviluppo di prodotti cellulari per uso clinico trasformandole in procedure operative standard (SOP), metodi di fabbricazione (*batch*

record), metodi analitici e, in generale, in tutto il sistema di garanzia necessario all'ottenimento di prodotti conformi alle specifiche stabilite in base alla Norme di Buona Fabbricazione (GMP). Verrà redatto un Programma Generale di Validazione (VMP) che sia di riferimento per ogni settore di attività e funzione. Verranno altresì sviluppate tecnologie per la generazione di DC da pazienti oncologici utilizzando procedure e reagenti per uso clinico nel contesto di progetti finanziati dalla Comunità Europea.

Attività di valutazione di risultati nell'ambito di studi clinici coordinati dall'ISS nel settore dell'immunoterapia.

Saranno sviluppate le attività di coordinamento relative a due studi clinici finanziati dalla Comunità Europea finalizzati alla valutazione della possibile attività adiuvante di IFN-alfa nella vaccinazione contro il virus dell'epatite B. Verranno valutati i risultati degli *end-point* primari e secondari (titoli anticorpali, isotipo delle immunoglobuline, fenotipo dei monociti/DC, risposte cellulari T). Il gruppo si occuperà altresì di valutare i risultati di studi clinici recenti coordinati dall'ISS: i) studio di vaccinazione di pazienti con melanoma mediante l'uso di peptidi e di IFN-alfa usato come adiuvante (Istituto Nazionale Tumori di Milano); ii) studio di valutazione della efficacia di combinazioni sequenziali con dacarbazina e un vaccino peptidico in pazienti con melanoma (Polo Oncologico – Regina Elena e Università di Tor Vergata di Roma).

Attività di promozione e coordinamento a livello nazionale e internazionale.

Saranno iniziate le attività relative al progetto europeo "*Feasibility Study for Coordination of National Cancer Research Activities*" (EUROCAN-PLUS), coordinato dallo IARC, il cui scopo principale è quello di fornire un'analisi dello stato dell'arte della ricerca sul cancro in Europa, identificando iniziative di coordinamento e misure in grado di portare a un'ottimizzazione della ricerca oncologica europea. In tale progetto, l'ISS ha un ruolo *leader* nell'identificazione di strategie europee idonee a promuovere la ricerca nel settore dei vaccini profilattici con il cancro, dei vaccini terapeutici antitumorali e delle bioterapie. Durante l'anno 2006, saranno organizzati *meeting* e *workshop* nazionali e internazionali con l'intento di generare documenti *consensus* sui temi sopra indicati.

Attività ispettiva ad officine farmaceutiche per la verifica delle Buone Pratiche di Fabbricazione delle specialità medicinali, delle materie prime degli eccipienti ad uso farmaceutico

La valutazione dei medicinali si effettua esaminando la qualità, la sicurezza d'uso e l'efficacia, tutti parametri che forniscono una valutazione globale del medicinale stesso. In tale processo di valutazione sono coinvolti l'ISS e una specifica sezione del Ministero della Salute (dal luglio del 2004 divenuta Agenzia Italiana per il Farmaco, AIFA) che, agendo in sinergia, assicurano sempre che i medicinali utilizzati dai cittadini italiani siano sempre di livello elevato. La valutazione avviene attraverso l'esame dettagliato della documentazione, compilata dal proponente o secondo il vecchio schema (da Parte I a Parte IV) ovvero secondo il più moderno formato che prevede cinque moduli distinti (di cui i moduli 3, 4 e 5 a ricalcare le parti II, III e IV del vecchio schema). Tuttavia, non meno importante per una corretta valutazione del medicinale è l'analisi delle condizioni in cui il medicinale stesso è prodotto, condizioni che devono corrispondere a quanto stabilito in una serie di normative che definiscono le Buone Pratiche di Fabbricazione (GMP). Il rispetto di tali condizioni è valutabile esclusivamente attraverso visite ispettive, effettuato da personale adeguatamente addestrato per lo specifico

settore. In ambito ispettivo, un aspetto fondamentale è rappresentato dalla armonizzazione delle attività dei vari ispettori nei vari paesi, e per questo motivo all'inizio del 2000 si è concretizzato sempre più nei dettagli un processo di armonizzazione in ambito europeo e tra Europa e Canada, secondo quanto stabilito dalla Procedura di Mutuo Riconoscimento delle Attività Ispettive definita in sede internazionale. Come già detto nei precedenti anni, in questo processo di mutuo riconoscimento è stato ovviamente coinvolto sia una parte del Ministero della Salute (ora AIFA) e una parte dell'Istituto come struttura analitica che fornisce supporto al Ministero stesso ma anche con personale tecnico attivamente coinvolto nella effettuazione delle ispezioni stesse. L'Accordo di Collaborazione instaurato tra Istituto e Ministero è stato focalizzato sin dall'inizio su alcuni aspetti fondamentali, meglio descritti di seguito, quali lo sviluppo di un Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ), in grado di gestire tutte le attività dell'Ispettorato facente capo al Ministero della Salute. Inoltre, scopo dell'Accordo economico era anche quello di reclutare nuovi ispettori già di livello internazionale, formare quelli al momento disponibili e incrementarne contemporaneamente il numero attingendo anche dalle risorse tecniche dell'Istituto. L'area inizialmente coperta dalle maggiori attività relative all'accordo era quella delle ispezioni ad officine farmaceutiche produttrici di specialità medicinali, ma successivamente, sebbene non direttamente coinvolte nel processo di mutuo riconoscimento Canada – Europa, sono state incluse nelle attività anche le visite ispettive ad officine produttrici di materie prime farmacologicamente attive (API), con ulteriore reclutamento di un certo numero di ispettori da personale interno all'Istituto e loro formazione tecnica mediante corsi di vario livello interni ed esterni all'Istituto.

Resoconto attività 2005

L'attività relativa alla valutazione della qualità, sicurezza d'uso e l'efficacia dei medicinali viene condotta dall'ISS e dal Ministero della Salute che operano integrando competenze e responsabilità. Nell'ambito delle varie possibilità disponibili per valutare i medicinali, di grande importanza è l'analisi delle condizioni di produzione del farmaco stesso, che devono essere rispondenti a quanto prescritto dalle Buone Pratiche di Fabbricazione (GMP). Le visite ispettive sono condotte da ispettori del Ministero e dell'Istituto, opportunamente addestrati e coadiuvati da esperti a seconda delle varie tipologie del farmaco stesso.

Come riportato nella precedente relazione per il 2004, il progetto trae origine dalle attività che si sono rese necessarie nell'ambito del processo definito di "Mutuo riconoscimento delle attività ispettive" tra Unione Europea e Canada, processo in cui è stato coinvolto sia il Ministero della Salute, responsabile delle attività ispettive, che l'ISS. L'impegno dell'Istituto è stato già determinante nel 2002, anno in cui è di fatto avvenuto il riconoscimento formale delle attività ispettive e di supporto analitico. Tale riconoscimento è stato in gran parte legato allo sviluppo per il Ministero, da parte dell'Istituto, di un Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ) che ha consentito di dare valenza formale a tutti quei processi di fatto già soddisfacenti da un punto di vista sostanziale. L'istituzione di una struttura di SAQ per l'Ispettorato nell'ambito dell'Istituto, con Manuale della Qualità e procedure valide, ha consentito di fatto il conseguimento di una completa equivalenza con i requisiti imposti dall'Unione Europea e dal Canada nell'ambito del processo allora in atto.

L'impegno dell'Istituto a supporto delle attività ispettive si è focalizzato nel 2003 sulla messa a regime di tutte le attività, processo che è stato già descritto nella precedente relazione relativa appunto al 2004. Nell'ambito del 2005, il programma prevedeva il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo stesso e avviate/sviluppate con successo nel 2004. In particolare, è stata mantenuta una costante capacità di condurre ispezioni con gli esperti e gli ispettori a tempo parziale dell'Istituto e gli ispettori esperti a contratto a tempo pieno. In totale, per il 2005 sono state effettuate con *team* interamente dell'Istituto 23 ispezioni ad officine che

producono specialità medicinali e 36 ispezioni ad officine produttrici di API, per un totale di 59 ispezioni, ciascuna di durata da tre a cinque giorni.

È stata inoltre mantenuta nell'ambito di quanto programmato la formazione degli ispettori *senior*, *junior* e degli osservatori, sia utilizzando l'esperto coordinatore del CCTI Dr. Steve Farchild, sia utilizzando corsi monotematici ad alta specializzazione offerti da varie strutture esterne qualificate. Tale programma è stato formalizzato come previsto dalle relative procedure del sistema. In particolare la formazione è stata caratterizzata dalla effettuazione di *workshop*, di giornate di formazione e di momenti di scambio culturale con l'obiettivo finale di armonizzare al massimo livello possibile il comportamento dei vari ispettori nella individuazione delle deviazioni presenti e nella loro classificazione in base alla gravità e al loro impatto sul farmaco o sull'API che vengono prodotti. In tal senso è in programma la continuazione di tutte le attività legate alle cosiddette ispezioni osservate, in cui a turno l'ispettore *senior* svolge e svolgerà le ispezioni in presenza del coordinatore del CCTI che, senza influenzare minimamente lo sviluppo della ispezione stessa, ha valutato il grado di preparazione e di capacità ispettiva dell'ispettore stesso. Inoltre, il CCTI si è riunito dieci volte, con frequenza all'incirca mensile, per la definizione delle problematiche relative alla attività ispettiva, alla formazione e ad eventuali aspetti di tipo tecnico anche su specifica richiesta del Dirigente dell'Ispettorato del Ministero della Salute.

È stato inoltre rispettato per il 2005 il programma di *audit* interni, a continuazione di quello definito e svolto nel 2004, anche al fine di continuare ad identificare specifici punti che possano richiedere, a un anno e mezzo dalla messa in vigore, specifica revisione e ottimizzazione, anche alla luce delle trasformazioni in essere al Ministero della Salute e in funzione della istituita Agenzia.

Attività programmata 2006

Nell'ambito del 2006 il programma prevede il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo stesso e avviate/sviluppate con successo nel 2003, 2004 e 2005. In particolare, ci si propone di mantenere una costante capacità di condurre ispezioni ad officine che producono specialità medicinali o API con gli esperti e gli ispettori a tempo parziale dell'Istituto e gli ispettori esperti a contratto a tempo pieno, anche in considerazione dei mutamenti di organico avvenuti sia in Istituto che al Ministero della Salute in concomitanza con la creazione dell'AIFA.

Verrà continuata la programmazione della formazione degli ispettori *senior*, *junior* e degli osservatori, sia continuando ad utilizzare l'esperto coordinatore del CCTI, che i corsi monotematici ad alta specializzazione offerti da varie strutture esterne qualificate. In particolare continuerà la formazione attraverso *workshop*, giornate di formazione e momenti di scambio culturale sempre più con l'obiettivo finale di armonizzare al massimo livello possibile il comportamento dei vari ispettori, aspetto che richiede un continuo e costante lavoro per mantenere i risultati conseguiti e cercare di elevare sempre di più le capacità gestionali dell'ispettore stesso. Verranno anche continuate le attività legate alle cosiddette ispezioni osservate, che sono state al momento valutate molto positivamente anche se deve ancora essere perfezionato il meccanismo di *feed back* costruttivo tra chi osserva e chi viene osservato.

È inoltre ovviamente previsto anche per il 2006 un programma di *audit* interni a continuazione di quello definito e svolto nel 2003, 2004 e nel 2005, in base a quanto stabilito dal SAQ in vigore.

Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

La sperimentazione clinica di fase I riguarda il primo impiego di un nuovo farmaco sull'uomo ed è volta a stabilire il profilo di tollerabilità e quello farmacocinetico/metabolico del prodotto e talvolta, nei casi di impiego sui malati, anche alcuni parametri di efficacia. Al fine di eseguire tale sperimentazione in condizioni di sicurezza per i soggetti da arruolare è necessaria una corretta interpretazione dei risultati della sperimentazione preclinica.

La valutazione di questi risultati, ai fini della definizione degli effetti tossici e farmacodinamici sull'uomo, è un'attività di "eccellenza" in campo regolatorio, per la quale è necessario coinvolgere esperti con elevata competenza in particolari settori (qualità, farmacologia e tossicologia previsionale) e consolidata esperienza nella valutazione dei farmaci ai fini regolatori.

Così la normativa italiana, sin dal 1973 (Legge 519/73), ha previsto la formulazione di un parere dell'ISS prima di avviare la sperimentazione clinica di fase I in Italia. I decreti attuativi, emanati nel 1977 (DM 28 luglio 1977 e 25 agosto 1977), hanno definito le procedure e le documentazioni tecniche da allegare alla domanda.

Tale attribuzione all'Istituto è stata reiterata dapprima nel DPR 754/1994 e, successivamente, nel DPR 70/2001, che all'art. 2, comma 3, lettera c), afferma che l'ISS: "provvede all'accertamento della composizione e innocuità dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione prima della sperimentazione clinica sull'uomo".

Recentemente il DPR 21 settembre 2001 n. 439, ha introdotto una serie di misure per la semplificazione delle procedure, al fine di rendere più celere il processo globale di autorizzazione all'avvio della sperimentazione clinica di fase I in Italia. Fra queste, si demanda al Presidente dell'ISS l'identificazione della documentazione tecnica da allegare alla domanda. Ciò al fine di adeguarla tempestivamente alle nuove acquisizioni della scienza e alle linee guida emanate dagli organismi nazionali e comunitari, dove tra l'altro partecipano anche esperti dell'ISS.

Negli ultimi cinque anni si è assistito alla riduzione del numero di domande da parte dell'industria farmaceutica (da una media di 30/anno fino alla prima metà degli anni '90 ai 3-5/anno attuali), mentre si è registrato un crescente interesse di istituzioni di ricerca pubbliche (Università, IRCCS, ecc.) con proposte terapeutiche innovative (sei nei primi cinque mesi del 2002).

Negli ultimi anni, con la selezione di farmaci prodotti con le nuove tecnologie, il processo di valutazione delle domande è divenuto più complesso. Così, per facilitare i potenziali utenti nella preparazione del *dossier*, l'Istituto ha avviato un programma di audizioni *pre-submission* con i loro esperti, per una discussione preliminare della qualità e della validità dei risultati ottenuti negli studi preclinici.

Inoltre l'Istituto ha avviato una serie di iniziative, fra le quali vanno citate: i) la pubblicazione di due linee guida per i prodotti di terapia genica e cellulare somatica (Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità, 1996 e 1997) e, a distanza di alcuni anni (2000 e 2001), due *workshop* internazionali per un riesame dei loro contenuti; ii) la pubblicazione di un rapporto tecnico nel corso dell'anno 2001, per far conoscere le motivazioni scientifiche alla base delle sperimentazioni precliniche richieste; iii) un'indagine ogni tre anni per conoscere il destino dei prodotti approvati dalla Commissione dell'Istituto. Un'altra iniziativa è rappresentata dalle Tavole Rotonde che si svolgono ogni anno per una verifica dell'innovatività di singole categorie di farmaci, sulla base dei dati clinici consolidati, con particolare riguardo per quelli esaminati dalla Commissione dell'Istituto. Quest'ultima iniziativa consente, tra l'altro, un riesame critico dei contenuti del parere formulato a suo tempo dall'Istituto e delle strategie precliniche di selezione dei nuovi farmaci.

Con queste iniziative e altre similari, l'Istituto svolgerà un ruolo che avrà importanti ricadute sullo sviluppo della ricerca clinica in Italia e, più indirettamente, sulla cultura del farmaco nella classe medica.

Resoconto attività 2005

Nelle nove sedute della Commissione svoltesi durante il 2005, sono state esaminate 32 domande, 11 delle quali presentate negli anni precedenti. Sedici sperimentazioni sono state approvate, mentre per una è stato espresso un parere favorevole sul razionale rinviando l'autorizzazione a quando sarà presentata la documentazione completa sulla qualità. Cinque domande non sono state approvate: quattro per scadenza dei termini previsti dalla normativa per acquisire la documentazione integrativa richiesta ed una per rinuncia del richiedente. Una domanda riguardante un prodotto antitumorale è stata considerata non pertinente, poiché il numero di soggetti già trattati è stato ritenuto sufficiente per il primo inquadramento della sicurezza del prodotto previsto nella sperimentazione clinica di fase I. Rispetto agli anni precedenti, si è registrato un aumento delle domande presentate dalle industrie nazionali.

Sono stati approvati 67 emendamenti relativi a 17 sperimentazioni.

La Commissione ha infine soddisfatto quattro richieste di audizioni *pre-submission* per prodotti che erano nelle prime fasi dello sviluppo preclinico.

La nuova Commissione ha messo a punto nuove procedure operative per snellire il processo di acquisizione dei pareri.

La Commissione ha approvato inoltre un programma di consultazioni con i rappresentanti delle Università, degli IRCCS e dell'Industria al fine di identificare le iniziative condivise che ciascuna di loro dovrà intraprendere per favorire lo sviluppo della sperimentazione di fase I in Italia.

Si sono tenute una serie di audizioni con gli esperti dell'Istituto su una serie di argomenti scientifici di carattere generale, emersi nel corso della valutazione dei singoli protocolli.

Il dott. G. Marano, del dipartimento del Farmaco, ha illustrato i vantaggi dei modelli sperimentali disponibili (registrazione dell'ECG nel cane o nel coniglio sia acuta che mediante telemetria) per l'identificazione in fase preclinica della comparsa di un grave evento avverso cardiaco (torsione di punta).

La dott.ssa M. Rapicetta, del dipartimento delle Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate, ha illustrato il problema della sicurezza virale delle preparazioni cellulari autologhe alla luce della nuova normativa sulla produzione in GMP dei medicinali sperimentali in strutture autorizzate dall'AIFA. Si è convenuto sulla non indispensabilità di presentazione di questa documentazione, poiché l'autorizzazione del centro di produzione l'idoneità dei prodotti ad essere somministrati nell'uomo, con una minimizzazione dei rischi di contaminazione microbica.

La dott.ssa M. Bignami, dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria, ha riferito che i dati della letteratura non riportano evidenze sulla potenziale genotossicità degli anticorpi monoclonali, e quindi la mancata presentazione di questi studi non pregiudica l'approvazione di questi prodotti. Tuttavia, anche in questo caso, si dovrà riesaminare il problema qualora emergano nuove informazioni scientifiche.

La dott.ssa A. Meneguz, dipartimento del Farmaco, illustrato le recenti normative (recepimento di direttive europee) riguardanti la sperimentazione clinica con radiofarmaci.

Su mandato della Commissione, la dott.ssa Meneguz si occuperà di coordinare la stesura di linee guida sull'impiego dei radiofarmaci nelle sperimentazioni cliniche di fase I.

Attività programmata 2006

Già nel corso degli ultimi mesi del 2005 la Commissione ha iniziato la discussione degli aspetti che dovranno essere affrontati nei prossimi anni.

Innanzitutto, oltre alla normale *routine* di valutazione delle domande di sperimentazione clinica di fase I in Italia, e al programma di approfondimento di temi specifici di natura tecnica, la Commissione dovrà monitorare attraverso la nuova Banca dati l'andamento delle sperimentazioni con i prodotti per terapia genica e cellulare somatica. Nei primi mesi del 2006 è prevista tra l'altro una riunione con tutti i responsabili dei centri coinvolti in tali sperimentazioni, per una verifica dell'andamento della banca dati ed una discussione di eventuali problemi incontrati dagli sperimentatori.

Inoltre, la Commissione avrà il compito di completare l'approfondimento sulle motivazioni profonde del ritardato sviluppo della sperimentazione di fase I in Italia, e di approntare al più presto un progetto strategico condiviso con il mondo della ricerca e quello industriale per il rilancio di questi studi nel nostro Paese. A tale proposito, la Commissione ha stabilito di convocare i rappresentanti delle varie parti coinvolte per discutere possibili strategie da mettere in atto. Nel corso della riunione del dicembre 2005 sono stati convocati i rappresentanti degli IRCCS, mentre nei primi mesi del 2006 saranno ascoltati i rappresentanti di Farmindustria e dell'Università. Da tali incontri dovrebbe emergere un progetto condiviso che consenta, anche attraverso la messa in atto di attività formative e l'individuazione di opportuni incentivi, di potenziare la sperimentazione di fase I nel nostro Paese.

La Commissione intende poi proseguire ed ottimizzare tutte le iniziative fino ad ora intraprese dall'Istituto, e in particolare: 1) il sito di consultazione dell'Istituto che riporta informazioni utili su aspetti generali (procedure, modalità di presentazione delle domande, ecc.) e più strettamente tecnici sulla documentazione (linee guida di riferimento); 2) il programma di audizioni *pre-submission* per esaminare con i proponenti le strategie precliniche e i protocolli clinici; 3) il programma di consultazione con esperti su specifici argomenti; 4) l'accesso diretto degli esperti per la valutazione di competenza al *dossier* immesso elettronicamente nella banca dati dell'AIFA; 5) simposi e tavole rotonde su argomenti specifici; 6) pubblicazione di monografie su argomenti di particolare rilevanza (linee guida).

La Commissione ha infine identificato una serie di attività (stesura di procedure operative standard, organizzazione di tele- o videoconferenze, identificazione di modalità di incentivazione degli esperti, ecc.) che dovranno essere messe in atto nei prossimi mesi al fine di consentire la riduzione dei tempi di istruttoria pur mantenendo elevato il livello scientifico del processo valutativo.

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

La natura dell'agente trasmissibile delle EST (Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili) non è stato ancora definita con chiarezza, è invece acclarata l'esistenza di differenti ceppi infettanti distinguibili per caratteristiche cliniche, neuropatologiche e biochimiche della malattia causata nell'ospite.

La descrizione della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), causata dall'agente responsabile dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) ha reso fondamentale, sia nell'ambito dell'attività di ricerca che di sorveglianza delle EST umane e animali, la conduzione di appropriati studi di caratterizzazione dei ceppi di agenti delle EST circolanti nei paesi dell'UE. La necessità di condurre tali studi, è rafforzata dal timore che la BSE possa essersi

diffusa, anche alla popolazione ovi-caprina che potrebbe rappresentare un'ulteriore fonte di rischio per l'uomo (*Opinion on"pre-emptive risk assessment should BSE in small ruminants be found under domestic conditions"*, SSC, 8-9 febbraio 2001). L'UE ha sottolineato la necessità di condurre studi di caratterizzazione dei ceppi di EST in numerosi documenti ufficiali (*Opinion on "The criteria for diagnosis of clinical and pre-clinical TSE disease in sheep and for differential biochemical diagnosis of TSE agent strains"*, *Scientific Steering Committee* (Regolamento CE n.999/2001; SSC), 13-14 aprile 2000; *Opinion on "The use of non-human primate models for human TSEs"*, SSC, 6-7 settembre 2001). È stata inoltre da poco descritta nel nostro Paese una forma clinico-patologica sinora ignota di encefalopatia spongiforme bovina chiamata BASE, probabilmente causata da un ceppo differente da quello della BSE il cui spettro d'ospite è ancora da verificare.

Considerando il ruolo di primo piano svolto dall'ISS nell'ambito della sorveglianza e della ricerca sulle EST, si ritiene opportuno che presso l'ISS venga attivato un idoneo programma di caratterizzazione dei ceppi di EST umane ed animali circolanti sul territorio nazionale. Tale programma, si avvarrà della collaborazione delle strutture del SSN (IZS, Centro di referenza per le Encefalopatie Animali dell'IZS di Torino) coinvolte nella sorveglianza su questo gruppo di malattie.

A causa della natura non ancora perfettamente definita di questi agenti, i protocolli di tipizzazione dei ceppi si basano sulla caratterizzazione del quadro clinico e neuropatologico indotto su differenti linee murine in seguito all'inoculazione di omogenato cerebrale ottenuto da casi di EST. Il protocollo di caratterizzazione su topo, per quanto lungo e laborioso, è l'unico che abbia un riconoscimento da parte della comunità scientifica. Accanto a questo metodo, si prevede di utilizzare un secondo sistema più rapido, ma non ancora validato, basato sulla caratterizzazione del *pattern* di mobilità elettroforetica della proteina prionica patologica e dallo studio del rapporto quantitativo tra le tre isoforme della proteina dopo migrazione.

Lo studio si svolgerà in due parti. Verrà innanzitutto approfondita la caratterizzazione di inoculi umani e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi in topi. Questo consentirà di stabilizzare i ceppi adattati e di creare dei modelli di riferimento delle EST più diffuse in Italia.

Nella seconda fase del progetto si prevede l'inoculazione in topi di materiale cerebrale infetto proveniente da soggetti affetti da EST naturali (passaggio primario) che siano stati caratterizzati da particolari sindromi cliniche. Questi soggetti potrebbero essere affetti da particolari ceppi ad elevato potenziale di trasmissibilità di cui cercheremo di conoscere le caratteristiche biologiche.

Questa attività consentirà pertanto di valutare l'eventuale circolazione di ceppi potenzialmente dotati di maggiore rischio di trasmissibilità inter-umana, di aggiungere importanti elementi conoscitivi alla comprensione dell'eziopatogenesi di queste malattie e infine di migliorarne la classificazione. L'integrazione dei dati ottenuti dalla caratterizzazione dei ceppi di EST in ambito umano e veterinario garantirebbe un importante valore aggiunto all'attività svolta dall'ISS in questo campo. Nel campo delle EST animali, l'acquisizione di adeguate conoscenze sui ceppi circolanti nel patrimonio zootecnico nazionale consentirà di verificare se l'agente della BSE circoli nel patrimonio ovi-caprino italiano e di acquisire elementi indispensabili per porre le basi di future strategie di controllo ed eradicazione. Tale attività avrà inoltre importanti implicazioni di ordine economico, considerando che dalla qualifica sanitaria di ogni paese dell'UE (ma anche di molti paesi terzi), rispetto alle EST animali, dipenderà il futuro degli scambi commerciali dei prodotti di origine animale (Regolamento CE 999/2001). Nel campo delle EST umane, l'attività di caratterizzazione dei ceppi risulta indispensabile nei casi di malattia insorti in soggetti giovani (età <50 anni), in quelli caratterizzati da un fenotipo di malattia "atipico", soprattutto alla luce della segnalazione

nel nostro Paese di un caso di variante della MCJ. Questa attività consentirà pertanto di valutare l'eventuale circolazione di ceppi potenzialmente dotati di maggiore rischio di trasmissibilità inter-umana, di aggiungere importanti elementi conoscitivi alla comprensione dell'eziopatogenesi di queste malattie e infine di migliorarne la classificazione. L'integrazione dei dati ottenuti dalla caratterizzazione dei ceppi di EST in ambito umano e veterinario garantirà un importante valore aggiunto all'attività svolta dall'ISS in questo campo.

Resoconto attività 2005

L'attività di questo anno è stata rappresentata dalle analisi istologiche e immunoistochimiche dei cervelli dei topi raccolti durante gli esperimenti di trasmissione primaria e secondaria.

È in fase di conclusione l'analisi della trasmissione dei casi di scrapie, nessuno è al momento risultato positivo.

Per lo studio del profilo istolesivo e immunoistochimico sull'emiencefalo fissato in formalina sono state seguite procedure standard di preparazione del campione.

Gli emiencefali vengono tagliati trasversalmente in modo da ottenere nove regioni encefaliche corrispondenti al midollo allungato, cervelletto, collicoli superiori, ipotalamo, talamo, ippocampo, setto, corteccia frontale e corteccia parietale.

Dopo la colorazione, a ciascuna delle nove aree viene attribuito un punteggio da 0 a 3, a seconda della gravità della spongiosi osservata e dell'intensità dei depositi di proteina patologica a carico della sostanza grigia. Questi risultati vengono riportati in differenti grafici dove in ascisse sono rappresentate le nove aree cerebrali e in ordinate il punteggio di gravità delle lesioni in modo da costituire i "profili" istolesivi che consentono di caratterizzare il ceppo di agente EST in esame.

I risultati del confronto dei profili istolesivi dei casi di BSE italiani con quelli pubblicati sui casi di BSE in Gran Bretagna permettono di concludere che il ceppo di BSE dei casi italiani non è differente da quello dei casi inglesi.

Attività programmata 2006

L'attività programmata per questo anno sarà rappresentata dalla conclusione delle analisi istologiche e immunoistochimiche dei cervelli dei topi raccolti durante gli esperimenti di trasmissione primaria e secondaria e dal confronto dei profili istolesivi ottenuti per tutti i ceppi trasmessi sia tra di loro che con quelli già riportati in letteratura.

Controllo dei dispositivi medici

I dispositivi medici, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono a una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita di un'attenta attività di controllo sia per valutarne preventivamente la sicurezza e l'efficacia, sia per evitare o valutare possibili effetti avversi durante l'utilizzo.

Per questo motivo l'Istituto è notificato presso l'UE quale organismo di certificazione di dispositivi medici ai fini della loro commercializzazione in tutti paesi della Comunità.

Nel futuro l'Istituto, che nel corso dell'anno 2000 ha iniziato la formazione di ispettori presso la *Food and Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti, potrà proporsi come Istituto di certificazione anche nell'ambito di un accordo di mutuo riconoscimento. Sempre nel settore dei dispositivi medici, nell'ambito di un accordo di collaborazione con il Ministero della Salute,

l'Istituto svolgerà un'impegnativa attività di sorveglianza e vigilanza del mercato che comporta la preparazione e la gestione di esperti per la valutazione sia dei siti di produzione ai fini della garanzia di qualità sia dei prodotti ai fini della rispondenza ai "requisiti essenziali".

Resoconto attività 2005

L'attività svolta, che ha come oggetto i dispositivi medici ed in particolare i dispostivi medici impiantabili critici ha riguardato:

Prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di dispositivi medici Nel corso del 2005 sono stati emessi 68 certificati di tipo e 46 certificati dei sistemi di assicurazione di qualità che attestano la rispondenza dei prodotti ai requisiti essenziali previsti dall'allegato I delle direttive Europee 90/385/CEE e 93/42/CEE.

Valutazione dei rischi connessi con l'uso dei dispositivi medici Tale attività è stata essenzialmente di consulenza (pareri, risposte a interrogazioni parlamentari, ecc.) verso il Ministro della Salute, il Ministero della Salute, il CSS, le regioni e in generale tutti gli organismi del Sistema Sanitario Nazionale. Nel corso del 2005 sono stati emessi oltre cinque pareri.

Controllo sui dispositivi medici prelevati dal NAS sul territorio Nazionale Attività di verifica, su richiesta del Ministero della Salute, della rispondenza alle norme e/o ai requisiti essenziali di dispositivi medici prelevati sul mercato dai NAS, mediante prove sperimentali e analisi *ad hoc*. Nel corso del 2005 sono state evase 17 pratiche NAS.

Attività di supporto al rilascio del marchio CE sui dispositivi medici in termini di ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalle ditte produttrici di *Medical Devices* e attività di elaborazione normative in ambito comunitario. Sono state eseguite nel corso del 2005 13 ispezioni mediamente di quattro giorni e due incontri presso il CEI di Milano.

Attività di supporto alla CUD (Commissione Unica Dispositivi Medici) nell'ambito delle due sottocommissioni relative alla Vigilanza dei Dispositivi Medici e alle Autorizzazioni di Sperimentazione Clinica.

Attività si supporto al Ministero della Salute, nell'ambito dell'Accordo di Collaborazione SO.VI.DI.ME. tra il Ministero della Salute e l'ISS per la sorveglianza e vigilanza del mercato dei Dispositivi Medici secondo le Direttive Europee 90/385 e 93/42. Sono state analizzate 65 domande di sperimentazione clinica di Dispositivi Medici ai fini della certificazione CE, degli studi di follow-up e di ricerca; per ogni domanda sono stati conseguentemente redatti e trasmessi al Ministero della Salute i relativi rapporti di valutazione clinica. Sono stati organizzati due corsi per i referenti regionali delle aziende sanitarie e dei servizi regionali. Il primo corso si è tenuto a Roma il 12-13 Maggio 2005 e il secondo corso ad Acireale il 6-7 Ottobre 2005. Tali corsi sono stati accreditati per l'ECM. È proseguita l'attività ispettiva presso i fabbricanti e i distributori dei Dispositivi Medici. Sono state ispezionate 50 ditte.

Attività programmata 2006

Nel corso del 2006 continuerà l'attività di certificazione dei dispositivi medici che al solito prevede sia prove tecniche di laboratorio sui prodotti, che ispezioni al sistema di qualità messo in atto dalla ditte costruttrici. Inoltre verrà incrementata la valutazione dei rischi connessi con l'utilizzo dei Dispositivi Medici. Tale valutazione riguarderà: l'esame di protocolli di sperimentazione clinica di Dispositivi medici innovativi che verrà condotto nell'ambito della partecipazione di esperti dell'Istituto Superiore di Sanità alla sottocommisione CUD "Sperimentazione clinica e valutazione costo/beneficio dei dispositivi medici"; l'esame di *report* di incidenti o quasi incidenti sui dispositivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'Istituto Superiore di Sanità alla sottocommissione CUD

"Vigilanza e gestione del rischio dei dispositivi medici"; l'esame di pratiche riguardanti problematiche sui dispostivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'Istituto Superiore di Sanità alla commissione CUD e al CSS, e infine la consulenza in termini di pareri alle Regioni e in generale a tutti gli organi del Servizio Sanitario Nazionale. Per quanto riguarda l'Accordo con il Ministero della Salute (SO.VI.DI.ME), verrà svolta attività di supporto al Ministero della Salute per la valutazione delle domande di sperimentazione clinica dei Dispositivi Medici ai fini della certificazione CE (secondo le Direttive Europee 90/385 e 93/42), degli studi di follow-up e di ricerca. Verranno organizzati corsi di formazione per il personale del Ministero e per i Comitati Etici. Verrà proseguita l'attività ispettiva presso i fabbricanti e i distributori dei dispositivi medici.

Coordinamento e controllo sangue ed emovigilanza

Presso il Reparto di Metodologie Trasfusionali del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare viene svolto il coordinamento del sistema trasfusionale italiano attraverso i Centri di Coordinamento e Compensazione regionali. Le attività principali monitorate sono: il registro nazionale del sangue e del plasma, l'emoscambio e l'emovigilanaza.

La trasfusione è oggi una procedura sicura, ma non potrà mai essere considerata esente da rischi proprio per la natura biologica del prodotto. La sicurezza della trasfusione deve essere garantita e monitorata in tutte le sue fasi – dalla selezione del donatore fino alla trasfusione del paziente – attraverso un sistema di emovigilanza, come stabilito dal recente DL 191/05, recepimento della direttiva europea 2002/98/CE. Il nostro sistema di emovigilanza, fino al 2004, era costituito dalla sorveglianza, nella popolazione dei donatori, delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione (AIDS, epatite B e C, sifilide). Considerando che il numero maggiore di complicanze dopo una trasfusione di sangue o di emocomponenti è rappresentato dagli errori trasfusionali e dalle reazioni avverse non attese, è stato introdotto un sistema di emovigilanza che raccoglie i dati sugli eventi avversi trasfusionali di natura non infettiva, sugli errori trasfusionali e su quegli errori di processo che, pur non terminando con un evento avverso, costituiscono un serio rischio al suo verificarsi (*near-miss event*).

Resoconto attività 2005

L'attività di emoscambio nell'anno 2005 ha riguardato la segnalazione giornaliera, attraverso i CRCC, delle urgenze e delle disponibilità di emocomponenti e il soddisfacimento delle necessità di sangue ed emocomponenti previste a inizio anno dalle Regioni non autosufficienti.

L'attività di sorveglianza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione – attraverso il *software* SMITT – ha permesso di calcolare il rischio residuo di infezione da parte dei virus HIV 1 e 2, dell'epatite B e dell'epatite C, associando il tasso d'incidenza nella popolazione dei donatori e la probabilità che il sangue sia donato durante il periodo "finestra" dell'infezione.

Per monitorare gli eventi avversi dovuti alla trasfusione, è stato distribuito a tutte le Strutture Trasfusionali il *software* PETRA (Programma sugli Errori Trasfusionali e Reazioni Avverse), programma che raccoglie i dati sugli eventi avversi trasfusionali di natura non infettiva, sugli errori trasfusionali e sui *near-miss event*. Una dettagliata analisi retrospettiva di tutte le tappe del processo trasfusionale permetterà l'identificazione del problema specifico e l'attuazione di misure correttive, apportando un miglioramento del sistema e una più elevata sicurezza trasfusionale.

Attività programmata 2006

Per consentire un aggiornamento più rapido ed efficiente dei dati di sorveglianza e avere la possibilità di modificare i questionari, adeguandoli contestualmente alle future disposizioni di legge o alle nuove metodiche utilizzate, l'attività di sorveglianza sui marcatori di malattie infettive delle unità di sangue sarà trasferita sul web. Questo adeguamento dovrebbe favorire una maggiore copertura della sorveglianza.

Si prevede di trasferire su web anche la scheda di raccolta dati e di integrare il programma PETRA con le informazioni relative: a) agli errori nel sistema di raccolta e di preparazione delle unità e b) alle reazioni avverse nel donatore, come richiesto dal DL 191/05.

Elaborazione di un modello per l'istituzione del Registro nazionale degli interventi di protesi d'anca

Come più volte sottolineato da esponenti del Ministero della Salute, esiste la necessità di istituire un Registro Nazionale degli impianti protesici ortopedici considerando che ogni anno vengono effettuati circa 120.000 interventi 80.000 dei quali relativi all'anca. Tale esigenza, testimoniata anche a livello internazionale, emerge a fronte delle richieste legate alla valutazione dell'esito dell'intervento, alla sorveglianza e vigilanza *post-marketing*, al *technology assessment*, alla valutazione costo-efficacia.

L'Istituto Superiore di Sanità è stato coinvolto negli ultimi mesi nei seguenti progetti inerenti questa tematica:

- Progetto ex art. 12 "Progettazione di registro di protesi d'anca e sua implementazione in cinque Regioni italiane" (RIPOP) coordinato dagli Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna (1 dicembre 2002 – 30 Novembre 2005), che vede il coinvolgimento delle Regioni Emilia Romagna, Puglia, Lazio, Toscana e Campania;
- Progetto nazionale EIPA (Esiti di Interventi di protesi di Anca) nell'ambito di un accordo di collaborazione tra l'ISS e il Ministero della Salute (11 aprile 2002 - 11 aprile 2004), coordinato dall'ISS, inerente la valutazione degli esiti a sei mesi degli interventi di artroprotesi di anca;
- Progetto ex art. 12 "Qualità dell'intervento di artroprotesi d'anca: studio degli esiti a medio termine" (QUAANCA), coordinato dalla Regione Puglia, (1 dicembre 2002 - 31 maggio 2005) studio multicentrico inerente la valutazione degli esiti a 6 e 12 mesi degli interventi di artroprotesi di anca;
- Progetto ex art. 12 "Analisi costo-efficacia degli interventi di artroprotesi di anca", coordinato dalla Regione Emilia Romagna (17 dicembre 2003 – 16 dicembre 2005);
- Mattone "*Outcome*" del progetto Mattoni coordinato dall'ISS;
- Progetto Europeo "*EUPHORIC: EUropean Public Health Outcome Research and Indicators Collection*" finanziato nell'ambito del *Public Health Programme* 2003-2008, coordinato dall'ISS (15 dicembre 2004 - 14 dicembre 2007).

In questo contesto l'ISS ha riscontrato l'approvazione del proprio ruolo di *super partes* da parte di molti rappresentanti regionali.

Pertanto, in assenza di un Registro Nazionale degli impianti protesici ortopedici e di iniziative di enti pubblici in questo ambito, l'ISS è stato stimolato ad assumere questa responsabilità da parte di rappresentanti regionali che lo ritengono più idoneo di enti privati ad assumere questo ruolo.

Al fine di valutare la fattibilità della realizzazione di un registro nazionale inteso come coordinamento, da parte dell'ISS, di una rete di registri regionali (eventualmente interregionali),

il 24 maggio 2004 è stata organizzata presso l'ISS una riunione cui sono stati invitati a partecipare, oltre ai rappresentanti delle regioni partecipanti al progetto RIPOP già in corso, anche i referenti degli assessorati e/o osservatori epidemiologici di tutte le altre regioni, i rappresentanti della Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei Livelli Essenziali di Assistenza e dei Principi Etici di Sistema del Ministero della Salute e delle Società Scientifiche del settore (SIOT Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, OTODI Ortopedici e Traumatologi d'Italia, Società Italiana dell'Anca). Nel corso della riunione è stato esposto lo stato dell'arte dei progetti in corso e l'esperienza maturata sino a quel momento.

La valutazione della fattibilità di istituire un registro nazionale degli interventi di protesi di anca ha mostrato da una parte l'accordo di tutte le Regioni ad avviare una raccolta dati sistematica basata sull'uso delle SDO integrate da alcune informazioni di tipo clinico e relative al dispositivo, la disponibilità delle Società scientifiche del settore a divulgare e sostenere l'iniziativa nella comunità degli ortopedici, il riconoscimento da parte del Ministero della Salute (DG Dispositivi medici e DG Programmazione) della validità del Registro come strumento per il controllo dei dispositivi impiantati all'interno del SSN, dall'altra la criticità di una bassa *compliance* tra gli interventi registrati e quelli effettuati se la raccolta è volontaria e sono utilizzate schede cliniche dettagliate. É necessario quindi disporre di strumenti che utilizzino i flussi informativi correnti integrati con informazioni di tipo clinico necessarie per implementare procedure di *risk adjustment*. Poiché la letteratura mostra che la vita media di un dispositivo *in vivo* è di circa dieci anni e, attraverso i sistemi informativi, si può registrare un dispositivo che abbia fallito in quanto il paziente deve necessariamente subire un intervento di revisione, risulta indispensabile mettere a punto metodiche che permettano di valutare l'esito a breve. Tuttavia la valutazione dell'esito di interventi di sostituzione protesica è materia complessa, come dimostrato da studi condotti in ISS (EIPA e QUAANCA), non basandosi solo sulla valutazione di *endpoint* facilmente rilevabili, come potrebbe essere la mortalità a 30 giorni, ma derivando da più fattori dipendenti dallo stato di salute del paziente, dal servizio prestato nell'ospedale e dal dispositivo. In questo ambito vi è evidenza che la variabile di esito più sintetica e significativa sia la misura della qualità della vita.

Lo studio, che trarrà risorse da più linee di ricerca, si propone di organizzare il Registro nazionale come federazione di Registri regionali basato sull'utilizzo di flussi informativi correnti con il coordinamento dell'ISS e il coinvolgimento di CUD, società scientifiche e aziende, e di mettere a punto una metodologia per una valutazione sistematica dell'esito dell'intervento a breve e medio termine basata su misure della qualità della vita.

Lo studio si avvarrà della collaborazione del Dipartimento di Tecnologie e Salute per gli aspetti tecnici dei dispositivi studiati.

Resoconto attività 2005

Il presente progetto, inserito nel piano triennale 2006-2008, scaturisce e costituisce il naturale proseguimento delle attività svolte nei progetti in cui l'ISS è stato coinvolto negli ultimi anni e in particolare si basa sui risultati conseguiti dal progetto ex art. 12 "Progettazione di registro di protesi d'anca e sua implementazione in cinque Regioni italiane" (RIPOP) coordinato dagli Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna. In quest'ambito, obiettivo dell'unità operativa ISS era valutare la fattibilità di estendere a livello nazionale l'esperienza di registrazione condotta all'interno delle cinque Regioni partecipanti al progetto (Emilia Romagna, Toscana, Lazio, Campania e Puglia). Nel corso del 2005 sono stati contattati i referenti nelle istituzioni preposte alla tutela della salute pubblica di tutte le regioni, chiedendo loro di produrre un documento in cui fosse descritta l'organizzazione sanitaria della regione e fosse svolta un'analisi dei dati SDO relativi agli interventi di protesi di anca (codici ICD9CM 81.51, 81.52, 81.53). Sono stati inoltre contattati referenti del Ministero della Salute e delle

Società scientifiche del settore (SIOT, OTODI, Società dell'Anca) e a tutti è stato chiesto di formulare una valutazione riguardo l'adesione a un futuro registro nazionale inteso come federazione di registri regionali. I contributi, che sono stati inviati da tutte le 21 Regioni e Province Autonome e da tutte le altre istituzioni contattate, sono stati raccolti nel Rapporto ISTISAN 05/18 pubblicato nell'ottobre 2005. È stata evidenziata la presenza di un forte interesse nelle Regioni e Province Autonome italiane, che sono favorevoli alla realizzazione di un Registro nazionale visto come coordinamento di Registri regionali in cui l'ISS, per il suo ruolo di *super partes* e per l'esperienza maturata nel settore negli ultimi anni, assuma il coordinamento dell'iniziativa.

Tutte le Società scientifiche coinvolte hanno dichiarato di fornire il proprio supporto all'iniziativa. In particolare la SIOT ha nominato un gruppo di esperti che collabora in stretto contatto con l'ISS. È stato stabilito un rapporto di collaborazione con la CUD (Commissione Unica del Dispositivo Medico) che sta elaborando un tesserino che verrà fornito al paziente indicante il nome, tipo e lotto del Dispositivo Medico impiantato e che si propone di sensibilizzare le Regioni ad attivare negli ospedali procedure per registrare e quindi rintracciare i pazienti a cui sono stati impiantati dispositivi medici e che ritiene la costruzione dei Registri nazionali un importante passo in questa direzione.

Attività programmata 2006

Nel corso del 2006 si prevede di svolgere le seguenti attività:

1) *Raccolta di dati epidemiologici relativi all'intervento di protesi di anca*
   I dati epidemiologici necessari al disegno del Registro verranno ottenuti dall'analisi delle registrazioni delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) del Ministero della Salute. Verranno inoltre acquisiti i tipi di dati aggiuntivi raccolti nei registri regionali già in funzione e verrà valutata l'estendibilità delle singole esperienze disponibili.

2) *Valutazione ed elaborazione dei dati raccolti*
   Sulla base di dati delle SDO di almeno tre anni recenti verranno descritte le caratteristiche dei pazienti sottoposti ad intervento, le comorbidità associate, la frequenza e tipologia di eventuali ricoveri successivi all'intervento per lo stesso paziente.

3) *Selezione dei parametri utili per la realizzazione del registro*
   Verrà effettuata una revisione sistematica della letteratura scientifica per l'identificazione delle variabili predittive dell'esito dell'intervento e verrà verificata la corrispondenza con i dati italiani. Verrà organizzato un *workshop* con i referenti delle Regioni e verrà discusso il formato e le modalità di raccolta dei dati, nonché i flussi informativi per via elettronica. Verrà effettuata una sperimentazione della raccolta dati secondo un formato standardizzato.

4) *Elaborazione del progetto di registro*
   Dalla base di dati SDO verranno individuate le strutture di assistenza dove sono eseguiti gli interventi e verrà fatta una mappatura geografica per valutare l'estensione e la copertura geografica del registro nazionale. Sarà valutata la possibilità di effettuare un'indagine conoscitiva in un campione selezionato delle strutture circa le protesi utilizzate e i criteri di scelta. Verrà studiata la possibilità di collegamento della registrazione di interventi di impianto con i dati relativi ad ogni singola protesi, registrati nel repertorio dei dispositivi medici realizzato dal Ministero della Salute. Verrà sviluppata l'architettura di un sistema di registrazione dati via web per un registro nazionale.

European AIDS Treatment Network (NEAT)

Il Dipartimento del Farmaco, nella persona del suo Direttore il Dott. Stefano Vella, ha promosso nel novembre 2005 una importante iniziativa a livello comunitario facendosi promotore di un *Network of Exellence* che vede coinvolti in un programma strategico comune tutti i principali attori europei della ricerca clinica nel settore dell'HIV/AIDS.

L'iniziativa, denominata NEAT, vede coinvolte 41 istituzioni *partner* di 16 paesi europei, con oltre 350 centri clinici affiliati, che forniscono trattamenti e cure alla grande maggioranza di persone che vivono con l'HIV/AIDS in Europa. NEAT rappresenta un *mix* ben bilanciato di Agenzie Pubbliche di Ricerca e di Istituti, Università, Consorzi Pubblici e NGOs.

La missione di NEAT è quella di rafforzare la capacità europea di fare ricerca clinica nel settore HIV. Il *network* clinico e di laboratorio realizzato costituisce una massa critica di risorse e competenze in grado di promuovere, guidare ed accelerare le attività di ricerca clinica in questo delicato settore, complementando l'attività di ricerca condotta dalle industrie farmaceutiche.

Obiettivo secondario del NEAT è quello di tracciare la *roadmap* per una durevole revisione del modo di condurre la ricerca clinica nel settore HIV/AIDS in Europa al fine di giungere ad una progressiva e duratura integrazione tra gli stati membri. Nel fare ciò, NEAT preparerà il terreno per la realizzazione di un organismo di coordinamento centrale capace di promuovere e condurre programmi di ricerca integrati, indipendenti ed interdipendenti, rafforzando così il concetto di *European Research Area*.

Resoconto attività 2005

Il progetto è stato presentato per il finanziamento alla Commissione Europea nel bando FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6, nell'area LSH-2005-2.3.0-1 "*HIV/AIDS Therapeutic Clinical trials network - NETWORK OF EXCELLENCE*", nel novembre 2005, con un richiesta di finanziamento di 16 ml di euro per quattro anni. L'avvio del progetto, se accolto dalla Commissione, è atteso per marzo/aprile 2006.

Attività programmata 2006

NEAT è un progetto che ha una durata prevista di quattro anni (2006-2009). In questo periodo NEAT mobilizzerà circa 340 sperimentatori e 81 studenti di dottorato, un gruppo di lavoro che ha prodotto negli ultimi tre anni più di 1500 pubblicazioni internazionali con un *impact factor* complessivo superiore a 8.400.

Le attività del *Network* saranno focalizzate sullo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche (dalle terapie antiretrovirali di combinazione alle terapie immuno-mediate al trattamento delle confezioni), sull'incentivazione delle attività di *networking*, sulla promozione della ricerca translazionale e sulla conduzione di sperimentazioni cliniche multicentriche internazionali di fase III e IV. NEAT interagirà inoltre con le autorità regolatorie nazionali ed europee per armonizzare la raccolta dei dati di efficacia e tossicità. Contribuirà all'implementazione di nuove direttive Comunitarie sulla sperimentazione clinica, ottimizzerà risorse e infrastrutture, e diffonderà tecnologia e norme etiche. Il *Network* contribuirà alla diffusione di elevate competenze promuovendo attività di formazione e mobilità di ricercatori, con un particolare riguardo ai paesi dell'Europa centrale e dell'Est.

Il Programma Comune delle Attività del NEAT, che vede attivamente coinvolti tutti i *partner* ed è strutturato in 14 *Work Packages*, prevede tre principali aree di intervento:

– promozione dell'integrazione e armonizzazione;

- conduzione coordinata di attività di ricerca clinica;
- diffusione dell'Eccellenza.

Il *Network*, così complesso per la sua dimensione e composizione, sarà governato in maniera condivisa tra i *partner*. Il governo del NEAT sarà strutturato nei seguenti organismi:

- l'Assemblea delle istituzioni *partner*;
- uno *Steering Committee*, presieduto dal Coordinatore del NEAT (Dott. Stefano Vella) e composto da un *Vice-Chair* e da nove coordinatori eletti nelle tre Aree del JPA;
- tre JPA Area Committees, costituiti dai Workpackage Leaders;
- un *Management Team*, costituito presso l'ISS, che fornirà il supporto tecnico, segretariale e amministrativo al *Network*.

Di grande importanza per l'ISS sarà in particolare il ruolo di coordinamento e *management* globale del progetto.

European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases (EDCTP)

Tre gravi malattie trasmissibili (HIV/AIDS, malaria, tubercolosi) affliggono numerosi paesi in via di sviluppo al punto di ostacolarne lo sviluppo economico e sociale. L'affrancamento dalla povertà in questi paesi passa anche attraverso la lotta contro queste malattie. Ciò costituisce un obiettivo fondamentale delle politiche comunitarie e una delle sette priorità del piano d'azione della Commissione Europea. Il Programma d'Azione "Azione accelerata di lotta contro l'HIV/AIDS, la malaria e la tubercolosi nel quadro della riduzione della povertà" concernente le malattie connesse alla povertà, approvato dal Consiglio nel 2000 e dal Parlamento Europeo nel 2001, prevede il rafforzamento dei finanziamenti pubblici e il coordinamento della ricerca a livello europeo per lo sviluppo di nuovi farmaci, vaccini o strategie terapeutiche per affrontare le tre malattie in questione.

Gli Stati Membri dell'Unione Europea hanno pertanto riconosciuto la necessità di un impegno politico comune e di uno sforzo congiunto per valorizzare gli investimenti realizzati dall'Europa nella lotta contro le tre malattie.

In questo contesto, la DG Ricerca della Commissione ha istituito un partenariato per gli studi clinici tra Europa e i paesi in Via di Sviluppo con lo scopo di finanziare e coordinare ricerca e studi clinici per lo sviluppo di nuove strategie per la lotta ad HIV/AIDS, malaria e tubercolosi. Tale iniziativa è denominata *European and Developing Countries Clinical Trial Partnership* (EDCTP: Partenariato Europa - paesi in Via di Sviluppo per gli Studi Clinici).

La base politica dell'EDCTP è rappresentata dall'adozione dell'art. 169 del trattato dell'Unione, che prevede la realizzazione di un programma congiunto, e consente alla Comunità di partecipare a programmi di ricerca intrapresi collaborativamente da diversi Stati Membri. L'Articolo 169 è adottato mediante un processo di co-decisione tra il Parlamento europeo e il Consiglio. Attori politici del processo di adozione dell'Articolo 169 sono gli Stati Membri, mentre gli attori operativi sono i responsabili dei programmi nazionali.

L'EDCTP è il primo progetto Comunitario ad aver percorso la via dell'Articolo 169 e ha formalmente preso avvio il 26 giugno 2003. La struttura legale che l'assemblea degli Stati Membri si è data per il governo dell'iniziativa è quella di un Gruppo Europeo di Interesse Economico (GEIE), o *European Economic Interest Grouping* (EEIG). Questo è composto dagli Enti Governativi Nazionali dei paesi partecipanti identificati da ciascuno Stato Membro. Il nostro Paese è rappresentato dall'ISS, su delega del MIUR.

L'EDCTP-EEIG si compone di tre organi:

1) L'Assemblea. È il principale organo decisionale dell'EEIG. Essa delibera su aspetti legali, finanziari e di governo e fornisce l'approvazione finale dei piani strategici e operativi sviluppati dal *Partnership Board*.
2) Il *Partnership Board*. È l'organismo tecnico-scientifico dell'EDCTP. Si compone di 15 esperti, di cui 12 votanti e tre osservatori (due nominati dalla Commissione e uno dalla WHO). Ha il compito di studiare e proporre all'Assemblea tutti gli interventi più appropriati, nell'ambito della ricerca clinica e di quanto ad essa propedeutico (*capacity building* e interventi strutturali), per la lotta alle tre malattie.
3) Il Segretariato. Ha una sede a L'Aia e una sede distaccata in Sud Africa. È l'organismo esecutivo delle attività dell'EDCTP. Esso implementa le politiche e le strategie del programma stabilite dall'Assemblea.

Le risorse economiche messe in gioco in questo programma ammontano a 600 milioni di euro, per il periodo iniziale di cinque anni, dei quali 200 milioni provengono dagli Stati Membri, 200 milioni dalla Comunità Europea e 200 milioni dall'industria o altri donatori.

Resoconto attività 2005

L'ISS è stato rappresentato in seno all'Assemblea degli Stati Membri nel 2005 dal Dott. Stefano Vella, su delega del Presidente, il Prof. Enrico Garaci. Nell'autunno 2005 il Dott. Vella è stato nominato *Vice-Chair* dell'Assemblea. Inoltre, il Dott. Antonio Chiesi è stato indicato quale *European Networking Officer* per l'ISS e incaricato dell'attività di coordinamento delle politiche nazionali nell'ambito del progetto di *Networking Nord-Nord*.

L'EDCTP costituisce una novità assoluta in termini di portata e di ambizione. Coinvolge e abbraccia tutte le attività di ricerca e di sviluppo clinico svolte dagli Stati Membri e dalla Commissione Europea, e segue tre grandi obiettivi intrinsecamente legati alle politiche europee globali:

- *networking* dei programmi nazionali quale contributo alla strutturazione dello Spazio Europeo della Ricerca;
- accelerazione dello sviluppo di nuovi interventi e trasferimento tecnologico dalla ricerca alle applicazioni cliniche;
- istituzione di un vero partenariato sostenibile nel lungo periodo tra Europa e paesi in Via di Sviluppo nella lotta alle malattie legate alla povertà.

L'ISS ha apportato, fin dalle fasi iniziali di questa iniziativa, un significativo contributo al suo pieno successo, lavorando con grande impegno e riconoscimento nel 2005 in ordine ai temi legati ai tre grandi obiettivi di cui sopra. L'ISS ha partecipato attivamente alle attività di governo, coordinamento della ricerca e *networking* dell'EDCTP. In particolare l'ISS, in seno all'EDCTP, ha contribuito a promuovere nel 2005 numerose attività di *Networking* (Nord-Nord, Sud-Sud e Nord-Sud), a lanciare bandi per attività di *capacity building* e ricerca clinica in Africa, a coadiuvare il Segretariato nelle sue funzioni e nelle sue attività. Inoltre l'ISS sollecita e promuove la partecipazione di altre istituzioni nazionali ai bandi lanciati dall'EDCTP su indicazione dell'Assemblea.

Tutte le attività svolte e promosse dall'EDCTP, i bandi lanciati (aperti e chiusi), i *meeting* e i convegni promossi e quanto altro sono consultabili sul sito www.edctp.org.

Attività programmata 2006

Per il 2006 l'ISS si propone di proseguire e intensificare le attività condotte nel 2005. In particolare continueranno ad essere seguiti i lavori dell'Assemblea, del Segretariato, le attività di *Networking*, i programmi di *capacity building* e di ricerca clinica. Inoltre proseguirà l'attività

di promozione di altre istituzioni italiane nei diversi contesti in cui l'EDCTP opererà. Si lavorerà infine a migliorare la comunicazione e la collaborazione interna ed esterna al fine di "fare sistema" e garantire la migliore *performance* possibile del "sistema Italia" in un contesto così rilevante e ricco (600 ml di euro in cinque anni) non solo per la salute e la prosperità dei popoli dell'Africa sub-sahariana, ma anche per il comparto della ricerca e della cooperazione nazionale.

Incidenti in ambienti di civile abitazione

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

La Legge 3 dicembre 1999, n. 493, relativa alle "Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici" istituisce (e finanzia) un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).

L'art. 4 della stessa Legge attiva "presso l'ISS un sistema informativo per la raccolta... (*omissis*) dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali... (*omissis*)".

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

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

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

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

Resoconto attività 2005

Scopo principale del sistema è stato il monitoraggio degli incidenti domestici ai fini della formulazione dei programmi di prevenzione. Si tratta di un sistema informativo di supporto ai processi decisionali pubblici, prima che di uno studio epidemiologico basato sul punto di vista degli esperti di sanità pubblica.

L'avvio del sistema si è fondato su uno scenario informativo, secondo la cosiddetta piramide degli infortuni, proposta dalla WHO, in cui è stata fornita una prima stima induttiva della reale incidenza del fenomeno e se ne è valutata la discrepanza con i dati delle statistiche correnti. Vi è infatti una notevole differenza tra i dati ufficiali di mortalità e quelli calcolabili dall'incidenza che ci possiamo ragionevolmente attendere. Lo stesso discorso vale per i dati di dimissione ospedaliera. Non esiste ancora a livello nazionale un registro di pronto soccorso ospedaliero. Mediante il sistema SINIACA è stata avviata per la prima volta la sorveglianza degli arrivi in Pronto Soccorso.

Nel primo semestre dell'anno 2005 sono stati elaborati e analizzati i dati sinora giunti al sistema nella fase-pilota.

Attività programmata 2006

Per quanto riguarda l'attività di raccolta dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione si prevede il consolidamento del sistema informativo già attivato, SINIACA, la cui attività è iniziata dal 1 gennaio 2005 a partire dal quale tutti i centri di rilevazione e le Regioni già pronte provvedono ad inviare al sistema i dati di Pronto Soccorso con cadenza bimestrale e quelli SDO con cadenza bimestrale e quelli SDO con cadenza semestrale. Tutti i centri di Pronto Soccorso previsti nel campione SINIACA di Pronto Soccorso Ospedaliero e le Regioni cui essi afferiscono, entrano a regime nella attività di rilevazione dati di PS e delle SDO. A questo scopo saranno acquisiti dall'ISTAT anche i dati di mortalità relativi agli anni precedenti e dall'INAIL i dati della gestione dell'assicurazione per gli infortuni da lavoro domestico. Entro la fine dell'anno saranno analizzati tutti i dati pervenuti al sistema ai fini della valutazione dei risultati della fase di attivazione del SINIACA e della produzione di documentazione tecnico-scientifica per la stesura di una relazione annuale sul numero degli infortuni e le loro cause.

Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

Il Dipartimento SAAN svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nel settore dei residui di farmaci, anabolizzanti e contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale, in quello delle le infezioni da *Escherichia coli* O157 e altri *E. coli* verocitotossina produttori (VTEC) nell'uomo e negli animali e in quello delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) degli animali. Grazie a queste attività e all'eccellenza scientifica raggiunta, il Dipartimento svolge nei seguenti settori il ruolo di laboratorio di riferimento, a livello nazionale o della Comunità Europea (CE):

- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui di sostanze ad azione farmacologica, di loro prodotti di trasformazione, e di agenti contaminanti che si trasmettono agli alimenti di origine animale*

  Riferimenti normativi e funzioni. Nell'ambito delle azioni per la sicurezza alimentare riveste fondamentale importanza l'attività di ricerca e di controllo estesa alla filiera produttiva, finalizzata alla valutazione del rischio da residui di sostanze ad azione farmacologica, di loro prodotti di trasformazione, e di agenti contaminanti che si trasmettono agli alimenti di origine animale e possono costituire un rischio per la salute umana (Direttiva 96/23/CEE, e DL.vo 336/1999). Allo scopo di assicurare la qualità dei dati rilevanti ai fini della sicurezza degli alimenti di origine animale, l'UE ha ritenuto indispensabile la strutturazione di una rete di laboratori qualificati, con strutture centrali di consulenza tecnico-scientifica, i Laboratori Comunitari di Riferimento (LCR), strutture intermedie di coordinamento a livello nazionali e di consulenza su aspetti tecnico-scientifici – i Laboratori Nazionali di riferimento (LNR) – e strutture operative – i Laboratori nazionali (II.ZZ.SS.) – a cui è affidato il controllo su territorio. Dal 1989 l'ISS è designato Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui. Tale funzione è stata recentemente riconfermata, individuando nel Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale il LNR per i residui. Le attività tecnico-scientifiche del LNR per i residui sono svolte dal Reparto "Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo". Le attività di ricerca e di controllo dei due LNR sono svolte dal reparto Rischio chimico nella

filiera produttiva e qualità del controllo, e si integrano con le attività di controllo dei medicinali veterinari, compresi gli studi per l'autorizzazione al commercio e l'attività di farmacovigilanza, recentemente ridefinite dalla Direttiva 2001/82/CE, e con le ricerche finalizzate all'analisi del rischio per la sicurezza alimentare. Per l'attività dei LNR è prevista, in base all'art. 5, punto e) del DL.vo 432/1998, l'erogazione di contributi finanziari specifici. Con la Direttiva 96/23/CE, recepita con DL.vo 336/99, sono stati ridefiniti i compiti dell'LNR, individuato quale struttura centrale a livello nazionale di collegamento fra i quattro LCR e i laboratori di controllo nazionali. All'LNR è affidato il coordinamento delle attività tecnico-scientifiche degli IZS; l'assistenza al Ministero della Salute per l'elaborazione del Piano annuale di sorveglianza (PNR); il coordinamento delle norme tecniche e dei metodi di analisi per la ricerca dei residui; la valutazione dell'applicabilità dei metodi forniti dai LCR; l'intervento con metodi di riferimento in caso di contestazioni di risultati delle analisi effettuate dai Laboratori nazionali; lo sviluppo di metodi, nella attesa che vengano stabiliti metodi in sede comunitaria; l'organizzazione di prove comparative per la verifica delle competenze dei laboratori nazionali; la diffusione delle informazioni fornite dai LCR; l'implementazione dei sistemi qualità dell'LNR e dei laboratori nazionali.

– *Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli additivi nei mangimi in base al regolamento europeo 378/2005*

  Con regolamento 378/2005, il Dipartimento di Sanità Alimentare ed Animale è stato designato anche LNR per gli additivi nei mangimi, nell'ambito del Consorzio di Laboratori Nazionali di riferimento (LNRs) europei. Il LNR deve svolgere attività a sostegno del *Community Reference Laboratory* (CRL) in materia di valutazione e validazione dei metodi per gli additivi nei mangimi per fornire pareri per l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA). Le attività tecnico-scientifiche del LNR per i residui sono svolte dal Reparto "Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo". Il LNR ha compiti di consulenza per il Laboratorio Comunitario di Riferimento in materia di valutazione e validazione dei metodi per gli additivi nei mangimi per fornire pareri per l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA).

– *Laboratorio Comunitario di Riferimento Residui di contaminanti chimici inorganici negli alimenti di origine animale*

  Il Laboratorio Comunitario di Riferimento per i residui è stato istituito con mandato comunitario negli anni '90. Il CRL-ISS è stato riconfermato responsabile per gli elementi chimici. La Direttiva del Consiglio 96/33/CE, elenca i compiti e le funzioni dei Laboratori Comunitari di Riferimento (LCRs). In particolare il CRL-ISS si occupa di:
  - sviluppare e validare i metodi analitici attraverso tecniche strumentali innovative e adeguate ad esigenze analitiche dinamiche (livelli di concentrazione, prestazioni ecc);
  - fornire supporto tecnico e scientifico ai LNRs degli Stati Membri dell'UE in termini di metodi di analisi e di implementazione di sistemi qualità;
  - produrre risultati analitici in caso di controversie tra Stati Membri;
  - fornire assistenza tecnica e scientifica alla Commissione Europea;
  - organizzare Circuiti interlaboratoriali tra gli LNR al fine di armonizzare i metodi di analisi in uso negli Stati Membri, mantenere e dimostrare l'affidabilità dei Laboratori stessi;
  - organizzare riunioni tecniche e convegni per discutere sia problemi analitici che interpretativi delle norme in vigore;

- concertare l'operato dei quattro LCRs nei confronti degli LNR;
- predisporre e aggiornare, secondo un progetto d'interazione reciproca permanente, l'Handbook of Analytical Methods for Trace Elements as Adopted by National Reference Laboratories for Residues of the European Union allo scopo di raccogliere i metodi analitici e realizzare uno strumento di armonizzazione delle diverse strategie sperimentali degli LNRs. Per la realizzazione del suo mandato, il CRL-ISS considera fondamentale lo sviluppo e il mantenimento di un sistema di gestione della qualità conforme alla norma ISO/IEC/17025. Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi trasmissibili (EST) degli animali.

– *Laboratorio nazionale di riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle encefalopatie spongiformi trasmissibili degli animali*

In seguito alla comparsa dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) e alla dimostrazione del suo potenziale zoonosico, le autorità sanitarie dell'Unione Europea hanno posto grande attenzione a tutte le malattie da prioni in specie animali produttrici di alimenti per l'uomo La scrapie-EST, propria dei piccoli ruminanti ampiamente diffusa in Italia, si è pertanto aggiunta alla BSE tra le malattie ritenute di interesse prioritario per l'UE (Reg. CE/999/2001). Quest'ultima si è progressivamente dotata di strategie di controllo e profilassi innovative. Accanto ai test rapidi, i nuovi criteri di sorveglianza delle EST dei piccoli ruminanti (Reg. CE/36/2005) prevedono la conduzione di approfondimenti analitici mirati alla caratterizzazione dei ceppi di prione e allo studio del gene della proteina prionica di tutti i casi di EST confermati. La sorveglianza sui ceppi ha come primo obiettivo quello di verificare la possibile circolazione della BSE nella popolazione ovi-caprina europea e ha portato all'identificazione in Francia del primo caso di BSE in una capra. La normativa ha introdotto ulteriori elementi di forte novità individuando nella selezione per i caratteri di resistenza genetica alle malattie da prioni l'asse portante delle strategie di profilassi e controllo di tali patologie degli ovini. È nota infatti l'esistenza di particolari polimorfismi del gene della PrP in grado di modulare la suscettibilità/resistenza alle EST. Tale effetto è tuttavia in parte dipendente dal ceppo di agente in causa. La realizzazione dei piani di selezione genetica in tutti i paesi europei (Decisione 2003/100/CE) rappresenta una strategia innovativa e di enormi proporzioni nella gestione di una malattia trasmissibile. Tuttavia proprio in quanto ambiziosa e innovativa tale strategia ha la necessità di accompagnare la sorveglianza a una attenta attività di ricerca.

– *Laboratorio di Riferimento per le infezioni da Escherichia coli O157 e altri E. coli verocitotossina produttori (VTEC)*

Le infezioni da VTEC costituiscono un grave problema di sanità pubblica e sono incluse dalla UE nella lista ad elevata priorità delle zoonosi da sorvegliare e controllare (Direttiva 2003/99 EC sulla sorveglianza e il controllo delle zoonosi). Il Dipartimento svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo sulle infezioni da VTEC, sia in campo veterinario che medico. Pur in assenza di una designazione "ufficiale", il Dipartimento ha svolto in questi anni un ruolo di riferimento tecnico-scientifico su questa tematica per le strutture del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (Istituti Zooprofilattici Sperimentali, laboratori di microbiologia clinica, ARPA) e ha rappresentato l'Italia in numerose iniziative a livello europeo. Recentemente, il Dipartimento è stato designato dalla Commissione Europea quale *Community Reference Laboratory* (CRL) per quest'area tematica. La designazione è in fase di registrazione e l'attività ufficiale

potrebbe iniziare nella seconda metà del 2006. Le attività di ricerca in corso riguardano aspetti relativi alla virulenza e all'evoluzione dei principali cloni di VTEC, alla tipizzazione molecolare degli stipiti a fini epidemiologici, alla messa a punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la ricerca negli alimenti. Le attività di sorveglianza includono la partecipazione al sistema europeo di sorveglianza delle infezioni enteriche ENTER-NET, come laboratorio di riferimento italiano per le infezioni da VTEC. L'attività è basata principalmente sulla sorveglianza nazionale della sindrome emolitico-uremica (SEU) la complicanza più caratteristica e grave dell'infezione da VTEC. I risultati della sorveglianza sono disponibili per la consultazione attraverso il portale web dell'ISS. In ambito veterinario vengono condotti studi sulla prevalenza dei VTEC nelle popolazioni animali e nei prodotti di origine animale, insieme alla tipizzazione e caratterizzazione molecolare dei ceppi isolati. Tali studi forniscono le informazioni di base per tracciare le principali vie di trasmissione dell'infezione lungo la filiera di produzione degli alimenti.

Resoconto attività 2005

Nel corso del 2005 è iniziato il processo di implementazione di un sistema di gestione per la qualità (SGQ) a carattere dipartimentale, esteso a tutti i laboratori di riferimento a carattere nazionale o internazionale, in conformità a quanto previsto dalle normative in merito all'accreditamento dei laboratori di prova e per il miglioramento delle prestazioni fornite.

Laboratorio nazionale di riferimento per i residui di sostanze ad effetto anabolizzante, di medicinali veterinari e di contaminanti negli animali vivi e nei loro prodotti.

Le attività sono state finalizzate prioritariamente alla conformità del LNR alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 e alle disposizioni in materia di controllo ufficiale dei residui di medicinali negli animali vivi e loro prodotti. È stata portata a compimento l'attività di consulenza tecnico scientifica per gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali (II.ZZ.SS.) in materia di sviluppo di metodi di prova, criteri di validazione e stima dell'incertezza di misura. Nell'ambito dell'attività di consulenza e di assistenza tecnica al Ministero della Salute sono stati valutati i rischi in base ai risultati del Piano Nazionale Residui (PNR) 2005, dei programmi di ricerca e alle indicazioni degli II.ZZ.SS. e individuati i fattori di rischio per la predisposizione del PNR 2006. In relazione allo sviluppo di metodi di prova e di linee guida per la validazione e la stima dell'incertezza di misura per la ricerca di residui e trasferimento di POS agli II.ZZ.SS, sono stati predisposti e trasferiti ai laboratori di controllo nazionale n. 14 metodi di prova per la ricerca di anabolizzanti e corticosterodi in matrici biologiche e in alimenti, di sostanze vietate in matrici biologiche e in alimenti di origine animale e di sostanze vietate e additivi nei mangimi. Rielaborati i criteri di validazione dei metodi di prova e di stima dell'incertezza di misura sulla base della Decisione 2002/657/CE e della norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025. A tal fine sono state periodicamente organizzate riunioni con gli II.ZZ.SS. Effettuate attività di controllo in materia di residui di medicinali veterinari e di promotori di crescita in matrici biologiche e in alimenti, di specialità medicinali veterinarie e di additivi negli alimenti per animali, per un totale di n. 64 controlli. Nell'ambito delle attività di implementazione del SGQ sono stati completati i lavori di validazione di n. 19 metodi di prova sulla base delle indicazione degli ispettori del *Food and Veterinary Office* (FVO) della CE, ed è stata predisposta una procedura sui criteri di validazione dei metodi di prova e di stima dell'incertezza di misura.

Laboratorio nazionale di riferimento per gli additivi nei mangimi

Nell'ambito delle attività a sostegno del *Community Reference Laboratory* per l'autorizzazione degli additivi per mangimi, è stata valutata l'affidabilità delle metodologie

analitiche proposte per la determinazione di principio attivi antiossidanti, promotori della crescita, coccidiostatici e istomonostatici nelle premiscele e nei mangimi, nonché per la determinazione dei residui marcatori dei principi attivi nei tessuti bersaglio e nei prodotti di origine animale.

Laboratorio comunitario di riferimento residui.

Sono state ottemperate sia attività che hanno normalmente cadenza annuale (*workshop*, esercizi interlaboratorio) sia quelle altre articolate in programmi pluriennali (in particolare, lo sviluppo di metodi di analisi).

Laboratorio nazionale di riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle encefalopatie spongiformi trasmissibili degli animali.

Per quanto concerne l'attività di ricerca, il Dipartimento SAAN partecipa a progetti di ricerca, nazionali e internazionali, nei seguenti settori:

- patogenesi delle malattie da prioni;
- fattori genetici di resistenza/suscettibilità;
- basi molecolari della "diversità di ceppo" e sviluppo di metodiche di caratterizzazione molecolare e biologica dei ceppi;
- sviluppo di modelli animali suscettibili per gli studi di trasmissione;
- basi molecolari della "barriera di specie".

In relazione alle funzioni specifiche di riferimento nazionale per la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di Encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST), l'attività ha interessato:

- analisi del gene della proteina prionica (PrP) in tutti i casi di EST ovina confermati in Italia, nonché in un campione rappresentativo della popolazione degli ovini regolarmente macellati;
- caratterizzazione dei ceppi e discriminazione tra scrapie e BSE in tutti i casi di EST ovi-caprina confermati in Italia;
- supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute e al SSN per l'attuazione del Piano di selezione nazionale degli ovini per la resistenza alle EST;
- sviluppo e trasferimento di metodiche di analisi genetica ai laboratori che effettuano le analisi;
- controanalisi genetiche su campioni oggetto di contenzioso;
- armonizzazione di metodi di analisi impiegati dai laboratori riconosciuti e organizzazione di prove interlaboratorio;
- addestramento tecnico ad operatori del SSN;
- attività ispettiva e di verifica nei laboratori che eseguono analisi genetiche su richiesta del Ministero della Salute;
- assolvimento dei debiti informativi verso la Commissione Europea, il Ministero della Salute, il Centro di Referenza Nazionale, gli IIZZSS e altri Enti.

Laboratorio di riferimento per le infezioni da Escherichia coli O157 e altri e. coli verocitotossina produttori (VTEC).

Il Dipartimento continua a svolgere il ruolo di riferimento tecnico-scientifico per le strutture del Servizio Sanitario Nazionale e a rappresentare l'Italia nelle diverse sedi comunitarie.

Attività programmata 2006

Nell'anno 2006 sarà portato a termine il processo di implementazione di un sistema di gestione per la qualità a carattere dipartimentale.

Laboratorio nazionale di riferimento per i residui di sostanze ad effetto anabolizzante, di medicinali veterinari e di contaminanti negli animali vivi e nei loro prodotti

Nel Reparto "Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo" sono state concentrate le competenze riguardanti i residui di sostanze vietate e di medicinali veterinari e i contaminanti (direttiva 96/23/CE), gli alimenti per animali e i medicinali veterinari in commercio (Accordo siglato fra Ministero della Salute e ISS - Piano di Controllo Annuale). Obiettivo prioritario è la conformità delle attività di prova del LNR per i residui di medicinali negli animali vivi e negli alimenti e del LNR per gli additivi nei mangimi alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 e alle disposizioni in materia di controllo ufficiale. Sarà inoltre fornita l'assistenza al Ministero della Salute per la predisposizione del Piano di sorveglianza 2007 e ai laboratori nazionali di controllo con l'organizzazione di circuiti interlaboratorio e il trasferimento di metodi di prova validati.

Laboratorio comunitario di riferimento residui

Alcune attività del CRL-ISS hanno cadenza annuale (*workshop*, esercizi interlaboratorio) mentre altre, rappresentando i suoi compiti istituzionali, si articolano in programmi pluriennali. Questo è particolarmente vero per quello che riguarda lo sviluppo di metodi di analisi; questi ultimi devono rispecchiare le conoscenze scientifiche e tecnologiche più avanzate e riguardare le problematiche più significative per la tutela della salute. In relazione al ruolo di assistenza tecnica e scientifica alla Commissione Europea e ai Laboratori Nazionali di Riferimento degli Stati Membri, il CRL-ISS deve essere in grado di fornire prestazioni di elevato livello; pertanto, predispone per il personale, sugli argomenti di competenza, piani di aggiornamento continuo. In funzione di tutto ciò, il CRL-ISS deve essere necessariamente accreditato ai sensi della norma ISO/IEC/17025 e impegnarsi ad operare in conformità ad essa.

Laboratorio nazionale di riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle encefalopatie spongiformi trasmissibili degli animali

Attività di sorveglianza. Attraverso atti formali (Decreto 17 dicembre 2004; prot. DGVA.VIII/40081/P-I.8.d/28 del 22/12/2004, Prot. DGVA.VIII/22088/P-I.8.d/48 del 15/07/2004), il Ministero della Salute ha attribuito all'ISS specifiche funzioni di riferimento nazionale per la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di EST. In particolare, il Dipartimento SAAN svolge le seguenti attività: 1) analisi del gene della proteina prionica (PrP) in tutti i casi di EST ovina confermati in Italia, nonché in un campione rappresentativo della popolazione degli ovini regolarmente macellati; 2) caratterizzazione dei ceppi e discriminazione tra scrapie e BSE in tutti i casi di EST ovi-caprina confermati in Italia; 3) supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute e al SSN per l'attuazione del Piano di selezione nazionale degli ovini per la resistenza alle EST; 4) sviluppo e trasferimento di metodiche di analisi genetica ai laboratori che effettuano le analisi; 5) controanalisi genetiche su campioni oggetto di contenzioso; 6) armonizzazione di metodi di analisi impiegati dai laboratori riconosciuti e organizzazione di prove interlaboratorio; 7) addestramento tecnico ad operatori del SSN; 8) attività ispettiva e di verifica nei laboratori che eseguono analisi genetiche su richiesta del Ministero della Salute; 9) assolvimento dei debiti informativi verso la Commissione Europea, il Ministero della Salute, il Centro di Referenza Nazionale, gli IIZZSS e altri enti.

Attività di ricerca. Il Dipartimento SAAN partecipa a progetti di ricerca, nazionali e internazionali, nei seguenti settori: 1) patogenesi delle malattie da prioni; 2) fattori genetici di

resistenza/suscettibilità; 3) basi molecolari della "diversità di ceppo" e sviluppo di metodiche di caratterizzazione molecolare e biologica dei ceppi; 4) sviluppo di modelli animali suscettibili per gli studi di trasmissione; 5) basi molecolari della "barriera di specie".

Laboratorio di riferimento per le infezioni da Escherichia coli O157 e altri e. coli verocitotossina produttori (VTEC).

Il Dipartimento continuerà a svolgere su questa tematica il ruolo di riferimento tecnico-scientifico per le strutture del Servizio Sanitario Nazionale e a rappresentare l'Italia nelle diverse sedi comunitarie. Inoltre, il Dipartimento è stato designato dalla Commissione Europea quale *Community Reference Laboratory* (CRL) per quest'area tematica. La designazione è in fase di registrazione e l'attività ufficiale potrebbe iniziare nella seconda metà del 2006. Questa includerà:

- organizzazione e sviluppo di piani di monitoraggio in accordo con la Direttiva 2003/99/EC;
- sviluppo e validazione di metodi di campionamento e analisi;
- organizzazione di corsi e *workshop* per i Laboratori Nazionali di Referenza;
- collaborazione alle attività di sorveglianza di queste infezioni sviluppate dall'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC).

Lotta al *doping* sportivo

La Legge sulla "Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il *doping*" prevede che la tutela sanitaria delle attività sportive spetti al Ministero della Salute e che il *doping* diventi reato penale.

La Legge attribuisce al Ministero della Salute i seguenti compiti:

- stabilire e aggiornare per decreto, d'intesa con il Ministero per i Beni e le Attività Culturali, le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite;
- stabilire, per decreto, i requisiti organizzativi e di funzionamento dei laboratori non accreditati dal CIO;
- istituire la commissione per la vigilanza e il controllo sul *doping* e per la tutela della salute nelle attività sportive, presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento.

Con Decreto del 13 aprile 2001 (GU 8 maggio 2001 n. 105) sono state stabilite le modalità per l'esercizio della vigilanza da parte dell'ISS sui laboratori preposti al controllo sanitario dell'attività sportiva.

L'Istituto dovrà organizzare programmi di valutazione esterna di qualità, procedere alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia.

Resoconto attività 2005

In base all'accordo di collaborazione tra l'Istituto Superiore di Sanità e la Commissione per la vigilanza e il controllo sul *doping* per la tutela della salute nelle attività sportive (CVD), si elencano le attività riguardo al *doping*:

- La convenzione del 5/10/2005 per effettuare il programma di vigilanza per l'attuazione dei controlli di cui all'art. 1 del DM 13 aprile 2001, per la quale nel corso del 2005 sono state effettuate 53 missioni ispettive sul territorio nazionale, da parte degli ispettori dell'ISS incaricati di verificare le modalità di esecuzione dei prelievi antidoping.

- La convenzione del 1/02/2005 per attività di formazione/informazione sul *doping*, per la quale nel corso del 2005 l'ISS ha pubblicato un bando nazionale "*Call for proposal*" di invito alla presentazione dei progetti con scadenza il 30 aprile 2005. Le 70 domande pervenute sono state valutate dalla Commissione e 24 progetti sono stati approvati sia nella prima che nella seconda fase di presentazione dei progetti esecutivi e dei piani economici. L'ISS ha provveduto a stipulare le convenzioni.

Inoltre, tenendo conto della rimodulazione degli obiettivi da parte del Sig. Ministro e della Direzione Generale della Comunicazione e Relazioni Istituzionali del Ministero della Salute, il finanziamento dedicato ad una campagna di informazione sul *doping* è stato ripartito su tre acquisti:

- noleggio e allestimento mirato di un autoarticolato attrezzato, che funga da carovana itinerante per avvicinare e sensibilizzare il pubblico giovane, in diverse città italiane, animando strade, piazze e stadi con distribuzione di materiale informativo;
- organizzazione di eventi sul territorio, in collaborazione con il mondo dello sport, per veicolare i messaggi portanti della campagna tra gli ambienti sportivi, le palestre, i centri di aggregazione di atleti di diverse discipline;
- produzione opuscoli, manifesti e materiale informativo sul *doping*.

È stato organizzato in ISS il II convegno nazionale "La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il *doping*" in collaborazione con il Ministero della Salute.

Nel corso del 2005 si è conclusa la prima fase del prototipo di EVENT-*Reporting Doping-Antidoping* (E-RSDA), finalizzato all'archiviazione avvenimenti connessi al *doping*. In ottobre è stata presentata la bozza del *Report* finale relativo ai dati del 2003, 2004 e del primo semestre 2005. Nei mesi successivi si è lavorato al completamento dei dati per la stesura finale del *Report* 2005, da presentare al convegno *doping* 2006.

Attività programmata 2006

Sarà stipulato un nuovo accordo per il proseguimento e il mantenimento del prototipo di *Reporting Doping-Antidoping* (E-RSDA), finalizzato all'archiviazione di avvenimenti connessi al *doping*.

Il RS sarà costituito secondo le seguenti e successive fasi di strutturazioni:

- FASE I: prototipo di EVENT- *Reporting Sistema Doping Antidoping* (E-RSDA), implicante l'archiviazione di avvenimenti connessi al *doping*.
- FASE II: prototipo di *CASE-REGISTER* (C-RSDA), implicante l'archiviazione di avvenimenti connessi al *doping*, rapportati al singolo individuo, con garanzia di anonimato.

Riguardo la convenzione per attività di formazione/informazione sul *doping*, si procederà all'attuazione della campagna di informazione sul *doping* e verranno seguite tutti i 24 progetti sulla formazione.

Continueranno le attività ispettive per effettuare il programma di vigilanza sul *doping*;

Sarà organizzato in ISS il III Convegno sul *doping*, in collaborazione con il Ministero della Salute.

Organismo responsabile del riconoscimento dei laboratori (ORL) preposti al controllo dei prodotti alimentari

Ai fini del successo dell'intera politica sulla sicurezza alimentare la disponibilità di un approccio analitico affidabile ed efficiente assume un'importanza strategica e una valenza trasversale, estendendosi dalla qualifica delle informazioni scientifiche, decisive per la valutazione del rischio, fino a garantire l'efficacia delle attività di autocontrollo e di controllo ufficiale nell'intera filiera. L'individuazione di efficienti strategie di controllo ufficiale dei prodotti alimentari e di procedure di sicurezza adeguate per l'autocontrollo deve quindi confrontarsi con l'esigenza di garantire l'affidabilità della fase analitica. In attuazione al Decreto legislativo n. 156/97 e al Regolamento n. 882/2004 sul "controllo ufficiali dei mangimi e dei prodotti alimentari" i laboratori preposti al controllo ufficiale dei prodotti alimentari devono operare in conformità ai criteri generali per il funzionamento dei laboratori di prova stabiliti dalla norma europea UNI CEI EN ISO/IEC 17025.

Per la valutazione e il riconoscimento della conformità dei laboratori alle norme europee, l'Istituto Superiore di Sanità è stato designato Organismo responsabile della valutazione e del riconoscimento dei laboratori (ORL), con DM 12/05/1999. Il riconoscimento diventa uno strumento di garanzia di qualità dei controlli sia per i laboratori incaricati del controllo ufficiale, sia per i laboratori privati che operano ai fini dell'autocontrollo delle produzioni alimentari, che devono conformarsi agli stessi criteri previsti per il controllo ufficiale. Questi ultimi laboratori, in base all'accordo approvato nel luglio del 2005 dalla Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, devono essere verificati e accreditati da un ente che opera conformemente alla norma europea EN 45003.

La struttura e le attività dell'ISS quale ORL sono attualmente disciplinate dalle "Disposizioni attuative", approvate con deliberazione del Consiglio di Amministrazione in data 03/10/2001, in conformità alle disposizioni del DPR 20/01/2001, n. 70.

Resoconto attività 2005

Il Programma annuale di attività è stato finalizzato al miglioramento del sistema di controllo nazionale per la sicurezza alimentare, attraverso la valorizzazione degli *audit* ai laboratori di controllo ufficiale e l'implementazione dei processi per l'accreditamento dei laboratori di autocontrollo. Le attività sono state focalizzate a: 1) analisi orientate alla nuove disposizioni in materia di sicurezza alimentare con particolare attenzione ai Regolamenti europei, alla nuova norma UNI CEI EN ISO/IEC 17011 in materia di sistemi gestione qualità degli organismi di accreditamento; 2) assistenza tecnico-scientifica e formazione, con particolare attenzione all'innovazione di prodotto (metodi di prova, limiti di rilevabilità, incertezza delle misure, gestione del dato e incertezza in relazione ai limiti di legge) e di processo; 3) collaborazione con il SINAL operante nel settore volontario a livello internazionale. Attività tecnico-scientifica - è stata implementata e aggiornata la banca dati dei metodi di prova dei laboratori ufficiali, per valutare i punti critici del sistema analitico nazionale e proporre ai laboratori il miglioramento e/o la revisione dei metodi di prova. Sono state migliorate le applicazioni per la gestione di banche dati dei laboratori ufficiali. Gli applicativi per la gestione della banca sono disponibili tramite sito www.iss.it. È stata integrata la banca dati sulle non conformità e azioni correttive adottate dai laboratori per una valutazione tecnico scientifica dei risultati degli *audit*. La valutazione dei risultati ha portato alla redazione di linee guida interne per armonizzare i

comportamenti dei *team* ispettivi e alla definizione di una linea guida per l'interpretazione dei risultato in relazione ai limiti di legge.

È stata attivata la collaborazione l'ente di accreditamento dei laboratori che opera nel settore volontario, attraverso "il Progetto per la realizzazione di attività valutativa coordinata".

Audit laboratori ufficiali

L'attività di riconoscimento finora svolta ha portato al riconoscimento di n. 56 laboratori ufficiali. Nel 2005, sono stati effettuati n. 20 *audit* per la sorveglianza di laboratori ufficiali e n. 16 per la valutazione ai fini del riconoscimento.

Accreditamento dei laboratori di autocontrollo

È iniziato il processo di accreditamento di n. 31 laboratori di autocontrollo dei prodotti alimentari. A tale scopo è stato attivato un percorso specifico per i laboratori privati con relative applicazioni.

Formazione

Sono stati realizzati due eventi formativi, nel mesi di settembre per i valutatori e per i laboratori, e il secondo nel mese di ottobre 2005, in collaborazione con il SINAL e il SIT, finalizzato al miglioramento degli *audit*. Sono stati privilegiati gli aspetti scientifici su gestione del processo analitico, validazione dei metodi di prova, stima dell'incertezza di misura e interpretazione, in chiave di prevenzione della salute, dei risultati delle analisi.

Attività programmata 2006

Il Programma di attività intende garantire il rispetto delle disposizioni in materia di sicurezza alimentare (Reg. 882/2004, e Accordo Min. Salute, Regioni e Province autonome) attraverso la valorizzazione degli *audit* ai laboratori di controllo ufficiale e di autocontrollo degli alimenti.

Per garantire la qualità dei dati, L'ORL si avvarrà di fornitori di servizio (circuiti di interconfronto) operanti in conformità alle indicazioni UE per la qualità. Allo scopo di razionalizzare gli interventi sarà favorita la collaborazione con l'ente nazionale di accreditamento dei laboratori che opera nel settore volontario per tutti i tipi di prove.

Obiettivi: Uno degli obiettivi principali riguarda iniziative tecnico-scientifiche per il miglioramento del sistema di gestione della qualità (SGQ) dell'organismo di riconoscimento dei laboratori e per implementare il SGQ dell'ISS ORL in conformità alla nuova norma UNI CEI EN ISO DIS 17011:2005, anche ai fini del conseguimento del mutuo riconoscimento a livello europeo. Per raggiungere questo obiettivo entro la fine del 2006 , sulla base dell'accordo ISS ORL-SINAL saranno realizzate una serie di verifiche coordinate dei laboratori ARPA. La collaborazione dovrà garantire il miglioramento continuo dei criteri di valutazione e la redazione di *check list* per il mutuo riconoscimento.

Un particolare impegno sarà dedicato per incrementare il numero di laboratori accreditati, dando priorità alle prove di maggiore rilevanza sanitaria, e per dare inizio all'attività di accreditamento dei laboratori privati che operano ai fini della sicurezza alimentare. Continuerà l'aggiornamento delle applicazioni per la gestione di banche dati dei laboratori di autocontrollo, dei laboratori ufficiali e delle prove accreditate. Sarà quindi l'occasione per valutare, in una visione di insieme, lo stato dell'arte e l'evoluzioni del sistema di controllo dei prodotti alimentari, verificando la corrispondenza ai requisiti delle disposizioni europee e nazionali. Sarà cura del Progetto proporre protocolli per una miglior gestione del sistema di allerta.

Attività tecnico-scientifica e formazione Lo sviluppo del Progetto prevede un'intensa attività tecnico scientifica per armonizzare le procedure in base ai risultati degli *audit*. Sono previste

due iniziative di informazione-formazione. per favorire l'aggiornamento scientifico dei valutatori e dei laboratori.

L'attività prevista per 2006 è la seguente:

- *Audit* per la sorveglianza di n. 31 laboratori ufficiali.
- *Audit* la sorveglianza di n. 32 laboratori ufficiali accreditati da altro ente. Alcuni dipartimenti delle ARPA saranno oggetto del progetto di collaborazione con il SINAL per la realizzazione di visite coordinate.
- *Audit* per l'accreditamento dei laboratori di autocontrollo.
- Supporto sul piano tecnico-scientifico dei laboratori ufficiali e di autocontrollo.
- Aggiornamento dei Registri dei Laboratori e degli Ispettori.
- Informazione: linee guida incertezza di misura e limiti di legge e gestione del sito web.

Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga

L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche, come previste dal Ministero della Salute e raccomandate dalla WHO e dall'UE. Il Ministero della Salute si è proposto di favorire l'adozione di comportamenti e stili di vita in grado di promuovere la salute e di sostenere la diffusione di attività di controllo e di riduzione dei fattori di rischio attraverso azioni concernenti, fra l'altro, il fumo e l'alcol.

L'Osservatorio in questi anni ha:

- attivato un Telefono Verde su Fumo e Alcol e un sito web;
- prodotto le "Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell'abitudine al fumo";
- attuato una rete di centri per la disassuefazione;
- effettuato il monitoraggio della comunicazione su fumo, alcol e droga;
- costituito un *network* nazionale per la rilevazione delle attività regionali e locali dedicate al monitoraggio e alla valutazione nel settore dell'alcol;
- effettuato una campagna di educazione/informazione/sensibilizzazione sulla popolazione generale e su *target* specifici considerati "sensibili" (giovani al di sotto dei 15 anni di età, donne in gravidanza).

Le attività dell'Osservatorio hanno ottenuto un favorevole impatto sia negli operatori sanitari, sia nei mezzi di comunicazione.

Le finalità sono ancora attuali e le azioni in corso non possono essere interrotte.

In aggiunta si ritiene importante attuare un progetto di prevenzione tra i giovani in collaborazione con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e con il Ministero della Salute, nei tre settori di interesse (fumo, alcol, droga) e in quello del *doping*.

Resoconto attività 2005

Come ogni anno, anche nel 2005, l'OssFAD ha organizzato nella giornata mondiale contro il tabacco promossa dalla WHO il Convegno Nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale" giunto ormai alla VII edizione. Il tema del 2005 è stato "Le professioni sanitarie e il controllo del tabagismo".

Il Telefono Verde contro il Fumo e il Telefono Verde Alcol hanno continuato le proprie attività: dare informazioni scientifiche sugli effetti prodotti dal tabacco e dall'alcol, sulle terapie possibili e sugli aspetti legislativi; orientare l'utente a riconoscere le risorse personali, familiari e territoriali; realizzare campagne di sensibilizzazione; sostenere e facilitare un lavoro di rete tra

i servizi; svolgere attività di formazione e di ricerca. Il servizio è attivo dal lunedì al venerdì, dalle 10.00 alle 16.00.

Si è provveduto all'aggiornamento della ricerca-intervento che ha realizzato la banca dati delle strutture sanitarie nazionali che hanno attivato un ambulatorio per la cessazione dal fumo di tabacco.

Per la campagne di prevenzione sugli stili di vita sono stati prodotti materiali didattici e informativi su fumo, alcol e droga. Sono stati preparati tre *kit* (fumo, alcol, droga) ciascuno contenente diverso materiale sull'argomento. I *kit* sono stati presentati alle scuole e distribuiti a chi ne ha fatto richiesta. Nel corso del 2005 sono state fatte circa 1.500 spedizioni con oltre 4.000 *kit* distribuiti.

Ampio spazio è stato dato all'implementazione del sito web dell'OssFAD. www.iss.it/ofad: l'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga ha un proprio sito web che mette a disposizione degli utenti una grande quantità di materiale sul tema delle dipendenze. La gestione diretta del sito da parte della segreteria dell'OssFAD permette di intervenire sui contenuti in tempo reale e fornire ai visitatori delle informazioni costantemente aggiornate. In particolare nel 2005 all'interno della sezione dedicata alla Droga è stata aperta la "*Cochrane Area*" in cui sono pubblicati aggiornamenti sistematici delle attività che sono frutto della collaborazione tra l'Osservatorio e il Gruppo editoriale Cochrane su Droga e Alcol.

Sul sito sono pubblicate le revisioni sistematiche di studi sulla valutazione dell'efficacia di interventi di prevenzione, trattamento e riabilitazione dall'uso problematico di sostanze psicoattive, offrendo una panoramica sulle conoscenze a disposizione relativamente all'efficacia dei trattamenti nel campo delle tossicodipendenze e dell'alcolismo.

Inoltre è disponibile il testo: "Trattamenti delle tossicodipendenze e dell'alcolismo: le revisioni sistematiche della letteratura scientifica" (in formato.pdf) che è una raccolta dei sommari, in lingua italiana di tutte le revisioni pubblicate della *Cocrane Library*.

Sul nostro sito tale riassunto è disponibile anche in lingua inglese. Il gruppo ha pubblicato 26 revisioni e 17 protocolli di revisione.

Nella sezione "*Abstract* di articoli scientifici relativi ai trattamenti delle tossicodipendenze" tutti i documenti inseriti sono stati aggiornati mensilmente. Gli *abstract* degli articoli sono tradotti in italiano e divisi per le diverse aree tematiche a seconda delle sostanze di cui si occupano.

È stata aggiornata la sezione normativa ed è stata aggiunta la biblioteca di ricerca nazionale e internazionale.

I materiali multimediali realizzati per essere messi nei kit spediti alle scuole sono qui messi a disposizione degli studenti e degli insegnanti, disponibili per essere consultati e scaricati liberamente.

Sono state inoltre pubblicate numerose ricerche.

Attività programmata 2006

Le attività programmate nel 2006 sono:

- organizzazione della giornata mondiale contro il tabacco promossa dalla WHO il VIII Convegno Nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale";
- il telefono verde contro il fumo e il telefono verde alcol proseguiranno le attività;
- aggiornamento continuo della ricerca–intervento che ha realizzato la banca dati delle strutture sanitarie;
- proseguimento delle campagne di prevenzione sugli stili di vita con la distribuzione dei *kit* e la produzione di nuovo materiale sulla droga. I supporti saranno sia cartacei che informatici;

- aggiornamento continuo sito web;
- durante il Mese di Prevenzione Alcologica saranno proposti materiali utili alla realizzazione di iniziative e di attività di promozione della salute a livello dei differenti *target* della popolazione italiana e si organizzerà in Istituto l'*Alcohol Prevention Day*;
- proseguirà la collaborazione tra l'OssFAD e il Gruppo editoriale *Cochrane* su Droga e Alcol che si è dimostrata, nel corso degli anni, assai fruttuosa dal punto di vista scientifico.

Osservatorio sugli indicatori di qualità dei servizi e sui modelli di continuità assistenziale per l'anziano fragile

L'invecchiamento della popolazione rappresenta il principale evento demografico che ha caratterizzato il XX secolo nei paesi occidentali. In Italia la percentuale di ultra65enni è tra le più alte al mondo: il 18% della popolazione totale, pari a oltre 10 milioni di individui. L'aumento della vita media è accompagnato da un parallelo aumento della prevalenza delle patologie croniche e della disabilità che incidono in maniera significativa sulla spesa sanitaria. Attualmente in Italia il 37% dei ricoveri ordinari e il 49% delle giornate di degenza sono a carico dei soggetti ultra65enni e tra questi i soggetti fragili, quelli cioè di età molto avanzata e/o con elevata comorbilità e disabilità, assorbono la percentuale più elevata di risorse. Questi individui, estremamente vulnerabili, hanno un rischio particolarmente elevato di ospedalizzazione, pari al doppio di quello degli anziani non fragili (Fried et al, 2001) con degenze medie significativamente superiori rispetto ad altri pazienti sia per l'elevato rischio di complicanze (ad esempio stato confusionale, cadute, sindrome da immobilizzazione) (Creditor 1993) che per le frequenti problematiche di ordine socio-ambientale che ne impediscono la dimissione anche quando clinicamente possibile. L'ospedalizzazione è peraltro un evento potenzialmente rischioso per l'anziano fragile, che frequentemente va incontro a riduzione della propria autonomia funzionale. L'anziano fragile contribuisce all'elevazione del costo medio delle cure ospedaliere rendendo difficile una redistribuzione delle risorse verso il territorio, sede elettiva e primaria dell'assistenza all'anziano fragile malato cronico e disabile. Contribuiscono all'inefficace e inefficiente gestione del paziente fragile ospedalizzato l'utilizzazione, durante il ricovero, di metodologie assistenziali non idonee, spesso incongrue e la disomogenea o carente rete di assistenza continuativa tra territorio e ospedale spesso determinata dalla scarsa integrazione tra le figure professionali che operano nei due diversi ambiti sanitari. Mentre da un lato appare oggi dimostrato che la gestione dell'anziano fragile ospedalizzato attraverso la metodologia della valutazione multidimensionale determina un miglioramento della qualità dell'assistenza sia in termini di mortalità che di rischio di declino funzionale (Landefeld 1995; Cohen 2002, Saltved 2002), scarse sono le esperienze circa l'impatto di una più efficace integrazione tra medici di medicina generale e medici ospedalieri sullo stato di salute del paziente e sul consumo di risorse durante il ricovero e dopo la dimissione.

Le attività dell'Osservatorio sono basati sulle esperienze condotte attraverso tre differenti attività progettuali in costante e progressiva evoluzione. L'esperienza triennale condotta dal progetto ULISSE relativa alla valutazione multidimensionale dell'anziano e alla creazione dei banche dati che analizzano la qualità dei servizi di assistenza nei differenti *setting* assistenziali (ospedali, RSA, ADI) ha determinato l'attivazione di una nuova fase progettuale applicativa denominata "Modello Integrato Assistenza Anziano fragile" che consenta la sperimentazione di modelli di continuità assistenziale che favoriscono la creazione di reti dedicate capaci di garantire la qualità dell'assistenza e dei servizi erogati ed il miglioramento e l'ottimizzazione

delle strategie preventive e di programmazione socio-sanitaria. In particolare, riconosciute le competenze e i ruoli determinanti dell'ospedale (geriatrie) da un lato e della medicina di base dall'altro, la progettualità si concentra sulla realizzazione di un protocollo di continuità assistenziale per l'anziano fragile che interfacci e integri in maniera ottimale gli interventi preventivi e di cura da parte dei geriatri e dei medici di base nell'ottica di un incremento dei servizi e delle prestazione erogate e degli *outcome* di salute per gli utenti. Inoltre, attraverso le attività del progetto "L'anziano nella rete dei servizi: l'uso dei dati amministrativi per l'integrazione e la continuità dell'assistenza geriatria- SISAV 2" ci si prefigge di monitorare il profilo di assistenza attraverso l'utilizzo di dati amministrativi e sviluppando strumenti e schede *ad hoc* che integrino tra di loro segmenti di assistenza sanitaria ancora in parte scollegati (dati di ospedalizzazione, specialistica, farmaceutica) relativamente a due delle più frequenti e invalidanti patologie tra gli anziani: l'*ictus* e la frattura del femore.

I principali investigatori coinvolti sono l'ISS (coordinamento scientifico), l'Università Cattolica (gestione e analisi dati), Università di Perugia, Sezione di geriatra (coordinamento operativo unità di geriatria), il METISS (coordinamento operativo MMG), la Pfizer (cofinanziatore) e il Centro per l'Invecchiamento del CNR di Padova (responsabile scientifico del progetto SISAV 2 della Regione Veneto) con otto Aziende ospedaliere coinvolte e l'Azienda ospedaliera Roma 3.

L'ISS ha esperienze consolidate da numerose attività nazionali (Progetto Ulisse, Progetto SINDIS) ed europee (Progetto ECHI ed ECHIM) nell'identificazione e utilizzazione di indicatori classici ed emergenti relativi alla valutazione della qualità assistenziale dell'anziano e al monitoraggio dello stato di salute. el corso del Progetto l'ISS fornirà consulenza e supporto nel corso delle varie fasi del protocollo al fine di contribuire alla definizione dei flussi informativi e alla integrazione delle diverse sorgenti in una procedura standardizzata che possa consentire la comparazione delle analisi e la identificazione del modello di implementazione a livello dei servizi e dei *setting* assistenziali.

In sintesi le attività comprenderanno:

- Acquisizione dei flussi informativi legati agli specifici ambiti assistenziali e alle condizioni oggetto di indagine.
- Centralizzazione dei dati e strutturazione sulla base delle categorie di utilizzo e degli indicatori predefiniti di qualità dell'assistenza (durata degenza, ricovero impropri, incidenza reazioni avverse, autosufficienza all'ingresso e alla dimissione ecc).
- Analisi delle banche dati in funzione degli *outcome* del progetto e delle finalità gestionali e di assistenza della popolazione esaminata con possibile articolazione in aggregati informativi adeguati ai criteri di analisi, monitoraggio e *reporting* europei progettati sulla base del criterio di utilizzazione da parte dell'utenza (*user windows*) e relativa agli indicatori acquisiti di qualità dell'assistenza (condizione dell'autonomia personale, ospedalizzazione, istituzionalizzazione, razionalizzazione della spesa ecc).
- Analisi delle banche dati e verifica di fattibilità di incrocio e complementazione con ulteriori dati epidemiologici omogenei relativi ai differenti *setting* assistenziali presi in considerazione dal progetto (fabbisogno assistenziale, impiego mezzi di contenzione, trasferimenti in ospedale per acuti ecc.).

Resoconto attività 2005

Il Progetto ULISSE, partendo dalla considerazione del processo produttivo in sanità, ha tentato di contribuire nel corso degli ultimi tre anni alla individuazione delle tre dimensioni per la valutazione della qualità dei servizi sanitari:

- la struttura (tipo/qualità di risorse umane, tecniche, organizzative e finanziarie utilizzate);

- il processo (azioni specifiche intraprese dai fornitori di servizio a beneficio dei pazienti in base a specifiche norme scientifiche, etiche e sociali);
- l'*outcome* o esito finale (impatto del servizio erogato sulla salute e sulla qualità della vita del paziente).

L'obiettivo principale del 2005 è stato il completamento dei dati raccolti dalle infrastrutture informatizzate e di supporto che hanno reso possibile la disponibilità e l'accessibilità dei dati *ad hoc* rilevati per conoscere meglio la realtà dei diversi servizi assistenziali – Reparti per acuti, Ospedali, Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) e Residenza Sanitaria Assistenziale (RSA) – rivolti agli anziani e presenti sul territorio nazionale. L'individuazione di elementi di criticità ha permesso di fare una valutazione attualmente in itinere e preliminare delle pratiche correnti e di favorire la riflessione sulle strategie assistenziali volte a ridurre i rischi connessi alla fragilità e soprattutto a indirizzare l'attività di regolamentazione socio-sanitaria.

Nel corso del 2005 i dati sono stati raccolti mediante la scheda Ulisse, basata sull'MDS (VAOR nella versione italiana) integrata da alcuni ulteriori strumenti di valutazione,(ad es. scala GDS per la depressione). Sono state elaborate sui dati preliminari le caratteristiche demografiche e clinico-funzionali dei soggetti ultrasessantacinquenni seguiti nei servizi di ADI e RSA coinvolti nel progetto ULISSE e calcolate le misure di qualità dell'assistenza erogata rispettivamente in ADI ed in RSA. Tra i dati di sintesi il 32% dei soggetti in ADI ha lamenta una sintomatologia legata a dolore quale causa della richiesta di assistenza; il 37% ha riferito che il dolore non è stato trattato in modo adeguato; nel 29% dei casi è stato rilevato che la causa della specifica richiesta di assistenza ha determinato un problema di isolamento sociale. Solo nel 6% e 7% vengono rilevati problemi di abuso e scarso controllo delle terapie mediche, rispettivamente. L'analisi condotta sul campione di anziani assistiti in RSA ha evidenziato problematiche gestionale del *deficit* fisico dei pazienti e la presenza del 23% di anziani che necessita di aiuto in almeno una ADL (Attività del vivere quotidiano); nel 20% dei pazienti esaminati è stata registrata una ridotta mobilità a letto. Attraverso il confronto sui dati preliminari relativi al confronto tra le caratteristiche dei soggetti ricoverati in RSA e quelli assistiti in ADI è stato evidenziato che gli anziani che vengono gestiti a domicilio sono tendenzialmente più compromessi dal punto di vista funzionale, ossia nella capacità di svolgere le attività del vivere quotidiano (mangiare, vestirsi, muoversi, ecc.), rispetto a quelli in RSA. In queste ultime, sono risultati accolti soggetti con un più elevato livello di *deficit* cognitivo. I dati esposti sono stati oggetto di presentazione in sedi congressuali nazionali e oggetto di dibattito e di pubblicazione in corso.

Attività programmata 2006

Gli obiettivi secondari del progetto al termine dell'anno 2006 sono:

- definizione delle caratteristiche strutturali e organizzative dei servizi;
- definizione delle caratteristiche socio-demografiche e clinico-funzionali degli utenti;
- valutazione delle modificazioni nel tempo del loro stato funzionale e clinico;
- valutazione della qualità della vita e grado di soddisfazione degli utenti e dei familiari riguardo all'assistenza ricevuta;
- valutazione della qualità dell'assistenza fornita;
- consumo di risorse sanitarie;
- classificazione del fabbisogno assistenziale.

L'utilizzo di metodologie strutturate di monitoraggio e controllo di qualità dell'assistenza effettivamente erogata e percepita attuata attraverso l'esperienza del Progetto ULISSE permetterà di:

- razionalizzare l'assistenza e di conseguenza migliorare la qualità della vita;

- ottimizzare le procedure;
- applicare la teoria del miglioramento continuo della qualità;
- creare un osservatorio permanente per la valutazione dei servizi destinati all'anziano.

Le attività di disseminazione dei risultati saranno orientate a supportare il concetto che il controllo di qualità non deve rappresentare solo la fase finale di valutazione dell'assistenza erogata, ma deve costituire il tessuto connettivo del lavoro di tutti gli operatori coinvolti e dei familiari. Il concetto di qualità che il Progetto ULISSE svilupperà è sostanzialmente da intendere in senso dinamico; esso, infatti, è funzionale al raggiungimento dell'obiettivo primario dell'organizzazione, ossia la soddisfazione del cliente, attraverso il miglioramento complessivo delle *performance*. Il progetto ULISSE, grazie a un'attività di ricerca e di analisi strutturata che coinvolge, nello stesso arco temporale, molte organizzazioni e soprattutto *setting* assistenziali diversi utilizzando gli stessi criteri di valutazione, permetterà a partire dal 2006 una comparazione trasversale. Il *benchmarking* permetterà, infatti, di far emergere le *best practices* consentendo l'individuazione di punti di riferimento cui ispirarsi nel processo di miglioramento della propria realtà.

L'esperienza triennale condotta dal progetto ULISSE relativa alla valutazione multidimensionale dell'anziano e alla creazione dei banche dati che analizzano la qualità dei servizi di assistenza nei differenti *setting* assistenziali (ospedali, RSA, ADI) favorisce nel 2006 l'attivazione di una più ampia fase progettuale dimostrativa rivolta all'uso ottimale delle risorse sanitarie sul territorio e della telematica al servizio dell'anziano fragile ed isolato. In particolare, riconosciute le competenze e i ruoli determinanti dell'ospedale (geriatrie) da un lato e della medicina di base dall'altro, la progettualità si propone di concentrarsi sulla realizzazione di un protocollo di continuità assistenziale per l'anziano fragile che interfacci e integri in maniera ottimale gli interventi preventivi e di cura da parte dei geriatri e dei medici di base nell'ottica di un incremento dei servizi e delle prestazione erogate e degli *outcome* di salute per gli utenti. Altre attività verranno svolte al fine di valutare l'impatto di un modello di continuità assistenziale assistito dall'uso della telematica e di una piattaforma informatica per verificare i vantaggi di salute e il risparmio di risorse in casi specifici oggetto di riabilitazione cardiologica e neurologica e nella gestione integrata del paziente con scompenso cardiaco IRCSS Fondazione Don Gnocchi e Regione Toscana).

Inoltre, attraverso le attività del progetto "L'anziano nella rete dei servizi: l'uso dei dati amministrativi per l'integrazione e la continuità dell'assistenza geriatria- SISAV 2" ci si prefiggerà di monitorare il profilo di assistenza attraverso l'utilizzo di dati amministrativi e sviluppando strumenti e schede *ad hoc* che integrino tra di loro segmenti di assistenza sanitaria ancora in parte scollegati (dati di ospedalizzazione, specialistica, farmaceutica) relativamente a due delle più frequenti e invalidanti patologie tra gli anziani: l'*ictus* e la frattura del femore. L'ISS ha esperienze consolidate da numerose attività nazionali (Progetto Ulisse, Progetto SINDIS) ed europee (Progetto ECHI ed ECHIM) nell'identificazione ed utilizzazione di indicatori classici ed emergenti relativi alla valutazione della qualità assistenziale dell'anziano e al monitoraggio dello stato di salute. Nel corso del Progetto l'ISS fornirà consulenza e supporto nel corso delle varie fasi del protocollo al fine di contribuire alla definizione dei flussi informativi e alla integrazione delle diverse sorgenti in una procedura standardizzata che possa consentire la comparazione delle analisi e la identificazione del modello di implementazione a livello dei servizi e dei *setting* assistenziali.

In sintesi le attività comprenderanno:

- Centralizzazione dei dati e strutturazione sulla base delle categorie di utilizzo e degli indicatori predefiniti di qualità dell'assistenza (durata degenza, ricovero impropri, incidenza reazioni avverse, autosufficienza all'ingresso e alla dimissione ecc.).

- Analisi delle banche dati in funzione degli *outcome* del progetto e delle finalità gestionali e di assistenza della popolazione esaminata con possibile articolazione in aggregati informativi adeguati ai criteri di analisi, monitoraggio e *reporting* europei relativi agli indicatori acquisiti di qualità dell'assistenza (condizione dell'autonomia personale, ospedalizzazione, istituzionalizzazione, razionalizzazione della spesa ecc.).
- Analisi delle banche dati e verifica di fattibilità di incrocio e complementazione con ulteriori dati epidemiologici omogenei relativi ai differenti *setting* assistenziali presi in considerazione dal progetto (fabbisogno assistenziale, impiego mezzi di contenzione, trasferimenti in ospedale per acuti ecc.).
- Sperimentazione di un modello di continuità assistenziale territorio-ospedale-territorio per la gestione dell'anziano fragile che necessita di ricovero. Realizzazione di un'efficace integrazione tra medici di medicina generale e medici ospedalieri specialisti in geriatria in termini di consumo di risorse dirette sanitarie entro sei mesi dalla dimissione (costo complessivo di giornate di degenza, visite MMG e specialistiche, esami di laboratorio e strumentali, utilizzo di servizi territoriali).
- Monitoraggio del profilo di assistenza attraverso l'utilizzo di dati amministrativi e sviluppando strumenti e schede *ad hoc* che integrino tra di loro segmenti di assistenza sanitaria ancora in parte scollegati (dati di ospedalizzazione, specialistica, farmaceutica) relativamente a due delle più frequenti e invalidanti patologie tra gli anziani: l'*ictus* e la frattura del femore.

Risultati attesi

Per le attività relative al modello di continuità assistenziale:

- riduzione delle giornate di ricovero durante la prima ospedalizzazione;
- riduzione del numero di riammissioni ospedaliera e delle giornate di ricovero nei sei mesi successivi la prima ospedalizzazione;
- riduzione della mortalità;
- riduzione del rischio di declino funzionale durante la degenza ed entro sei mesi dal ricovero;
- miglioramento della qualità di vita dei pazienti;
- aumento del grado di soddisfazione dei pazienti.

Per le attività relative al monitoraggio del profilo assistenziale:

- diminuzione dell'ospedalizzazione a 180 giorni;
- diminuzione della mortalità e della disabilità a 180 giorni;
- riduzione della spesa per le patologie prese in esame;
- miglioramento del profilo di cura, della tempestività dell'ospedalizzazione, degli interventi durante la degenza;
- promozione della presa in carico domiciliare con incremento della qualità dei risultati assistenziali.

Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie

L'Istituto Superiore di Sanità svolge da alcuni anni una attività di certificazione per il rilascio del marchio CE sui Dispositivi Medici ai sensi delle direttive comunitarie 90/385/CEE il cui campo di applicazione sono i Dispositivi Medici impiantabili attivi e 93/42/CEE il cui campo di applicazione sono i dispositivi medici diversi da quelli regolamentati dalla direttiva 90/385. Questa attività è svolta dall'ISS in qualità di organo tecnico del Ministro della Salute in seguito alla designazione dell'ISS presso la Commissione UE quale Organismo Notificato (ON 0373) dall'Autorità Competente Italiana (Ministero della Salute) a fronte del recepimento delle direttive europee.

La proposta nasce su richiesta del Direttore del Dipartimento TESA Ing. G. Zapponi come razionalizzazione dell'attività già espletata in origine nella condizione strutturale dei laboratori, prima della riorganizzazione proposta dal nuovo statuto dell'ISS. Si propone di affrontare la riorganizzazione procedurale delle attività in oggetto al fine di recepire gli orientamenti internazionali più recenti, garantire che l'ISS possa utilmente affrontare l'esplosione del mercato dei DM attualmente in essere, e creare un modello di sistema organizzativo aderente alle responsabilità legali che detta attività comporta. Particolare attenzione verrà posta agli aspetti economici, infatti la proposta contempla l'adesione all'orientamento recentemente indicato dal Ministero della Salute riguardante la collaborazione tra enti sia pubblici che privati, orientata a raggiungere l'autogestione finanziaria se non l'attivo finanziario, l'incremento dell'attività in termini di efficienza e apertura di nuove linee di certificazione di prodotto, con un ritorno in termini prestigio e visibilità dell'ISS. Il progetto prevede, sulla base degli aggiornamenti comunitari in corso, una fase di studio e modellazione preliminare di sei mesi, cui seguirà un piano di progetto strutturale per l'implementazione effettiva. Per la realizzazione del progetto è auspicabile l'interazione tecnico-scientifico-amministrativa con i ruoli chiave (*Key people*) impegnate sulle tematiche oggetto dell'attività in ISS.

Le esperienze frutto del progetto permetteranno a questa amministrazione di ottenere percorsi tecnico-amministrativi definiti per questa attività; tutte le realizzazioni che saranno poste in essere potranno essere prese in considerazione per future necessità organizzative di altri dipartimenti (es. certificazione dei Diagnostici *in vitro*). Si intende stimolare la definizione di un manuale di qualità e un nuovo corpo procedurale per le attività di certificazione, facendo uso sia delle esperienze già poste in essere presso il Laboratorio di Ingegneria Biomedica, sia da esperienze gestionali realizzate presso altri dipartimenti, sia infine del contributo di privati accreditati. Infine si auspica che il SIDBAE dell'ISS possa fornire una piattaforma informatica (es. rete intranet dedicata) comprensiva di programmi appropriati per la tipologia delle pratiche da espletare e la qualità del lavoro di tutti i colleghi coinvolti.

Attività programmata 2006

I risultati attesi che questa attività prevede di ottenere sono un modello procedurale applicato ad almeno una linea di prodotto come caso concreto di implementazione e verifica, quindi una proposta strutturale per l'attività a regime che prevede le figure professionali necessarie al mantenimento e all'incremento dell'attività correlate con i continui aggiornamenti comunitari, un progetto di corpo procedurale applicabile ad ogni dipartimento. Si possono ipotizzare i

seguenti *output* secondo la seguente temporizzazione (*Kick off* è la data di approvazione economica del progetto):

- Piano di progetto preliminare (bozza) per il sistema organizzativo (tre mesi dal *Kick Off*).
- Piano di progetto implementato su una linea di prodotto con modello dei costi e dei tempi (sei mesi dal *Kick Off*).
- Studio di trasferibilità ad altre linee di prodotto (12 mesi dal *Kick Off*).

Potenziamento della rete di sorveglianza virologica dell'influenza umana e del *network* per l'implementazione della diagnostica delle polmoniti virali

In Italia è attivo un sistema di sorveglianza virologica dell'influenza che si avvale di un *network* di laboratori periferici distribuiti sul territorio nazionale e coordinati dal N.I.C. (Dip. MIPI- ISS).

Il numero sempre maggiore di casi di influenza aviaria riconducibili al salto di specie con il conseguente rischio di adattamento all'uomo di un virus a potenzialità pandemica, l'emergere di nuovi patogeni a trasmissione aerea quali il SARS-CoV, nonché la necessità di porre la sorveglianza dell'influenza dentro il vasto tema generale della sorveglianza delle virosi respiratorie, richiedono quindi 1) il continuo monitoraggio virologico dell'influenza per l'identificazione rapida e lo studio delle nuove varianti virali emergenti nella stagione invernale, al fine di aggiornare la composizione del vaccino, 2) l' estensione geografica della rete di laboratori a coprire l'intero territorio nazionale, 3) il monitoraggio virologico nei soggetti in contatto con il serbatoio animale, 4) la disponibilità di metodologie diagnostiche più rapide e accurate volte a rilevare tempestivamente i *cluster* di polmoniti e influenza-*like illness*, che potrebbero rappresentare il primo segnale dell'introduzione di un virus emergente o ri-emergente nella comunità.

Il Progetto prevede, dunque, l'implementazione di una serie di misure in grado di rendere più precoce ed efficace la risposta di Sanità Pubblica in caso di emergenza pandemica.

In particolare, per quanto riguarda i punti 1, 2 e 3, il progetto dovrà:

- procedere a una rapida caratterizzazione sierologica e molecolare dei virus influenzali circolanti per valutare l'omologia tra ceppi circolanti e ceppi vaccinali;
- garantire che la raccolta dei campioni da pazienti con influenza-*like illness* sia omogenea su tutto il territorio nazionale e che permetta l'isolamento e la caratterizzazione di virus influenzali nelle diverse classi d'età con particolare attenzione ai soggetti immunizzati (rilevamento di *escape mutant*);
- coinvolgere soggetti in contatto con il serbatoio animale, con particolare riferimento agli allevamenti avicoli del Nord-Italia.

Per quanto riguarda il punto 4, il Progetto dovrà procedere a una implementazione della diagnostica delle infezioni virali delle vie aeree superiori e inferiori, con particolare attenzione alle forme atipiche di polmonite al fine di:

- identificare e caratterizzare precocemente ceppi a potenzialità pandemica che presentino glicoproteine di superficie, proteine strutturali o non-strutturali di origine animale;
- attivare la risposta di Sanità Pubblica al fine di contenere e controllare il rischio di diffusione;

- migliorare il *management* del paziente alla luce delle terapie antivirali disponibili, riducendo il periodo di ricovero e abbattendo il rischio di complicanze;
- permettere la messa in atto delle misure di prevenzione delle infezioni a trasmissione aerea, riducendo il rischio di trasmissione intra-ospedaliera di patogeni aerogeni e, quindi, il rischio di complicanze e il periodo di ricovero nei contatti del caso.

Il raggiungimento degli obiettivi di cui al punto 4 sarà realizzato anche attraverso un Programma di addestramento dei laboratori partecipanti alla sorveglianza dell'influenza. Il suddetto Programma verrà organizzato e coordinato dal N.I.C.

Resoconto attività 2005

Il Progetto è attivo dal Settembre 2005. Delle attività descritte nei precedenti punti, si è provveduto a:

- Avviare le attività di sorveglianza virologica previste dal Protocollo operativo "Influnet" durante il periodo interpandemico.
- Individuare e inserire nel *network* tre nuovi laboratori (Padova, Torino e Palermo) che inizieranno a collaborare a partire dalla presente stagione 2005/06.
- Avviare accordi preliminari con la Regione Veneto per il monitoraggio virologico negli allevatori.
- Elaborare un Protocollo per lo svolgimento di un Programma di verifica delle attuali capacità diagnostiche della rete di sorveglianza, che prevede un controllo di qualità (QCA) e, laddove necessario, il successivo addestramento tecnico del personale. La proposta per l'esecuzione di tale Programma è stata già presentata e approvata dal Comitato Strategico del CCM ed il Protocollo per il QCA è stato presentato e discusso con i laboratori periferici.
- Mettere a punto metodiche molecolari rapide, quali ad esempio la *Real-time* PCR, utili a identificare tempestivamente i primi casi di infezione da virus pandemico nel Paese.

Attività programmata 2006

- Prosecuzione delle attività di sorveglianza virologica dell'influenza sul territorio nazionale.
- Comunicazione dei dati raccolti alle Organizzazioni internazionali (WHO, EISS, EMEA).
- Elaborazione di un rapporto finale e distribuzione ai Laboratori periferici e ai medici partecipanti alla sorveglianza.
- Svolgimento del Programma QCA per i 15 laboratori periferici e dei successivi Corsi di formazione per i centri periferici non ancora in possesso del requisito livello di competenza tecnico-laboratoristico in caso di una eventuale emergenza pandemica.

Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta

Il progetto di ricerca "Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta" costituisce la prima risposta istituzionale per la protezione dei cittadini italiani esposti alla radiazione ultravioletta (RUV) solare e/o artificiale. Gli elementi di valutazione che sono alla base del progetto sono sostanzialmente di ordine scientifico e di ordine socio-economico, e sono tali da far risaltare ampiamente la sua valenza sanitaria.

In sintesi essi sono:

- l'evidenza di effetti sanitari;

- la notevole rilevanza dei costi umani e sociali associati agli effetti provocati dalla eccessiva esposizione alla RUV solare o da sorgenti artificiali;
- la dimostrazione, fornita dai programmi simili al Progetto, adottati in altri paesi, che è possibile ridurre in misura tangibile i rischi e i costi ad essi associati con misure di prevenzione primaria.

Resoconto attività 2005

Nel corso del 2005 in collaborazione con l'Associazione Italiana Medici di Famiglia che era stata coinvolta sin dall'inizio nello svolgimento del progetto è stato completato il testo di un volume rivolto ai medici di famiglia che ha per titolo "La prevenzione dei tumori cutanei e la loro diagnosi precoce". Questo libro, che non è stato possibile realizzare con i fondi del progetto, è stato stampato (agosto 2005) dall'editore Passoni. Presentato al Convegno annuale dell'Associazione Medici di Famiglia (novembre 2005) ha ricevuto un'accoglienza estremamente favorevole e il plauso del Direttivo dell'Associazione.

Attività programmata 2006

Nel corso del 2006 si spera di poter sviluppare il lavoro volto alla preparazione di documenti di educazione sanitaria sulla prevenzione del rischio da eccessiva esposizione alla radiazione ultravioletta dedicati specificamente ai ragazzi e ai giovani delle scuole medie inferiori e superiori.

Prodotti fitosanitari

Nell'ambito degli adempimenti previsti ai fini della semplificazione delle procedure di autorizzazione alla immissione in commercio dei prodotti fitosanitari è stato pubblicato il DPR 290/2001, che prevede due elementi fondamentali:

- abrogazione della Commissione Consultiva, di cui all'art. 20 del DL 17 marzo 1995 n. 194 (Commissione Fitofarmaci), attualmente operativa presso il Ministero della Salute;
- attribuzione all'ISS di buona parte dei compiti precedentemente svolti dalla suddetta Commissione.

Tali compiti, per i quali il Ministero della Salute di concerto con il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e il Ministero delle Politiche Agricole e Forestali stipulerà una convenzione con l'ISS e, eventualmente, con altri Istituti di diritto pubblico di specifica competenza, consistono in:

- proporre, in base alla documentazione presentata dal richiedente, la classificazione tossicologica dei prodotti fitosanitari e dei presidi sanitari;
- proporre la concessione o il diniego dell'autorizzazione;
- effettuare il controllo analitico, tossicologico, agronomico e dei rischi ambientali, dei prodotti fitosanitari e dei principi attivi in essi contenuti e dei presidi sanitari, anche attraverso l'esame dei dati forniti da richiedenti le autorizzazioni;
- proporre l'eventuale modifica di classificazione dei principi attivi dei prodotti fitosanitari e dei presidi sanitari;
- proporre, per ciascun principio attivo e per ciascun prodotto fitosanitario o presidio sanitario, eventuali prescrizioni e limitazioni particolari quali: tipo di formulazione, compatibilità di miscela, natura e caratteristiche delle confezioni e loro contenuti precisando, caso per caso, la massima contrazione dei principi attivi che può essere

consentita nel presidio sanitario, l'eventuale colorazione o altro trattamento dello stesso, le indicazioni e istruzioni particolari da inserire in etichetta e le eventuali misure minime delle indicazioni obbligatorie;
- proporre, per ciascun principio attivo o per associazione di principi attivi, i limiti di tolleranza nei diversi prodotti agricoli e derrate alimentari e l'intervallo minimo di tempo che deve intercorrere tra l'ultimo trattamento e la raccolta e, per le derrate immagazzinate, tra l'ultimo trattamento e l'immissione al consumo;
- esprimere, in base all'esame della relativa documentazione tecnica, un giudizio sulla effettiva consistenza dei metodi di analisi proposti dalla ditta richiedente per effettuare le determinazioni sia dei principi attivi nel presidio sanitario e prodotti fitosanitari, sia dei residui dei principi attivi e dei loro eventuali metabolici nocivi, secondo quanto richiesto in forza di legge e del presente regolamento;
- scegliere e proporre i metodi di analisi, sia per il controllo dei principi attivi nei presidi sanitari e prodotti alimentari, nel suolo e nelle acque, nonché i rispettivi aggiornamenti;
- provvedere ad effettuare il programma di valutazione delle sostanze attive oggetto di revisione comunitaria, nonché procedere alla valutazione tecnico-scientifica delle domande prodotte ai fini dell'iscrizioni di una sostanza attiva nell'allegato I del DL.vo 17 marzo 1995, n. 194.

Oltre a queste attività, a seguito dell'assegnazione di nuovi compiti e dell'estensione di compiti esistenti, attraverso precisi provvedimenti, l'Istituto svolgerà:
- compiti di certificazione per i dispositivi medici dell'UE;
- controllo delle attività trasfusionali e dei prodotti derivanti dal plasma;
- valutazione e controllo delle sostanze chimiche "esistenti" (regolamento UE 93/793; DPCM 29 novembre 1994);
- collaborazione con il Ministro della Salute per l'individuazione e l'adeguamento dei percorsi diagnostici e terapeutici (art. 1, comma 28, Legge finanziaria 23 dicembre 1996, n. 662);
- collaborazione con il Ministro della Salute allo scopo di acquisire, con l'apporto dell'Osservatorio nazionale sulla salute mentale, i dati relativi all'attuazione della Legge 13 maggio 1978, n. 180, al fine, tra l'altro, di redigere il progetto obiettivo "Tutela della salute mentale", all'interno del PSN (art. 32, comma 5 della Legge 27 dicembre 1997, n. 449);
- attività relative alla realizzazione dei piani triennali di indagini previste dall'art. 17, comma 4, del DL.vo 194/195, la cui attuazione sarà regolamentata con un DM di prossima emanazione.

Resoconto attività 2005

In attesa della piena attuazione del DPR n. 290/2001 e della Convenzione mediante la quale verranno trasferite all'Istituto le competenze della Commissione Consultiva di cui all'art. 20 del DL.vo 17/03/95 n. 194, l'Istituto ha continuato a svolgere il proprio ruolo nell'ambito delle attività della suddetta Commissione.

In particolare:
- partecipazione ai lavori del Gruppo 1 (sostanze nuove), Gruppo 2 (sostanze note e variazioni tecniche), Gruppo 3 (sostanze in revisione), Gruppo microorganismi (prodotti biologici);
- partecipazione ai lavori della Commissione plenaria.

Inoltre sono proseguiti i lavori per la revisione della classificazione di tutti i preparati fitosanitari esistenti sul mercato (DL.vo n. 65 del 14/03/03).

Attività programmata 2006

- Prosecuzione delle attività già svolte nel 2004 e 2005 e avvio dell'attività di valutazione ai sensi della emananda Convenzione che dovrà trasferire all'Istituto le competenze della Commissione Fitofarmaci.
- Prosecuzione e conclusione delle attività di riclassificazione dei preparati esistenti.
- Partecipazione ai gruppi di lavoro e alla Commissione plenaria. In attesa della definizione circa la modalità di attuazione del DPR n. 290/2001 e della Convenzione mediante la quale competenze della Commissione Fitofarmaci verranno attribuite all'Istituto Superiore di Sanità, quest'ultimo continuerà a svolgere il proprio ruolo nell'ambito della Commissione.

Progetto europeo: strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla (NeuroproMiSe)

L'Istituto Superiore di Sanità coordina il Progetto Integrato NeuroproMiSe, finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito del Sesto Programma Quadro (FP6) per la Ricerca e lo Sviluppo Tecnologico, Priorità tematica: Scienza della vita, genomica e biotecnologie per la salute. Il progetto comprende 19 partecipanti, per un totale di 20 gruppi di ricerca tra cui quattro industrie di biotecnologie, appartenenti a nove paesi europei. Nel suo insieme, il progetto si propone di acquisire nuove conoscenze sui meccanismi patogenetici delle malattie neuroinfiammatorie, con particolare attenzione alla sclerosi multipla (SM), e di tradurle in concetti innovativi validati in modelli preclinici. NeuroproMiSe integra gli studi sui meccanismi molecolari dell'infiammazione e della neurodegenerazione con le tecnologie e i prodotti di *partner* industriali in una ricerca interdisciplinare e traslazionale finalizzata allo sviluppo di nuovi composti terapeutici in grado di prevenire i *deficit* neurologici causati dall'infiammazione.

La SM è una malattia cronica infiammatoria del SNC, ad eziologia sconosciuta, alla quale contribuiscono sia fattori genetici che ambientali. Essa rappresenta la principale causa di disabilità neurologica nei giovani-adulti nel mondo occidentale, con i tassi di prevalenza più elevati riscontrati nell'Europa centrale e settentrionale (>30 casi ogni 100.000 abitanti). Nonostante la notevole mole di studi clinici e sperimentali sulle cause e sulla patogenesi della SM, le basi genetiche di questa malattia e i complessi meccanismi immunopatologici che sottendono al danno della mielina e dei neuroni sono ancora largamente sconosciuti. Ad oggi, nessuno dei farmaci immunosoppressivi e immunomodulatori approvati per la cura della SM, pur riducendo la comparsa di nuove lesioni infiammatorie nella sostanza bianca, è in grado di bloccare il processo neurodegenerativo responsabile dei *deficit* neurologici permanenti. Pertanto, lo sviluppo di composti che siano in grado di prevenire la perdita delle cellule neuronali resta uno degli obiettivi prioritari della ricerca biomedica e dell'industria farmaceutica. Il progetto integrato NeuroproMiSe intende promuovere la ricerca europea in questa nuova area di indagine attraverso un programma di ricerca integrato e altamente focalizzato che indaga le basi genetiche e i processi molecolari implicati nella neurodegenerazione su base infiammatoria e utilizza le conoscenze acquisite per sviluppare nuove terapie neuroprotettive.

Attività programmata 2006

Gli obiettivi principali del progetto sono: 1) Identificare i principali geni e meccanismi molecolari associati con la SM utilizzando un approccio genetico comparativo e tecniche di genomica e proteomica in modelli sperimentali appropriati; 2) comprendere i meccanismi immunopatologici della SM studiando il ruolo della risposta immunitaria innata e adattativa nei processi neurodegenerativi; e 3) sviluppare nuovi composti con attività anti-infiammatoria e neuroprotettiva e validarne l'efficacia terapeutica in modelli preclinici. Per raggiungere questi obiettivi, NeuroproMiSe si avvarrà delle conoscenze, dell'esperienza e delle piattaforme tecnologiche di centri di ricerca accademici e governativi e di *partner* industriali con competenze specifiche in aree diverse e complementari quali la genetica, la neuropatologia, la neurologia, le neuroscienze di base, l'immunologia, la biochimica e le nanotecnologie. Una migliore comprensione delle componenti genetiche e dei meccanismi immunitari implicati nella SM, unita allo sviluppo di nuove molecole con attività immunomodulatoria e neuroprotettiva, permetterà l'individuazione di nuovi bersagli terapeutici e getterà le basi per il trasferimento di nuovi prodotti e schemi terapeutici alla pratica clinica. Si prevede che le conoscenze e i prodotti generati serviranno ad accrescere la comprensione dei meccanismi patogenetici e lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici anche in altre malattie neuroinfiammatorie.

Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 e finanziato dal Ministero della Salute, è coordinato dal Centro Nazionale AIDS. Tale Programma ha portato l'Italia all'avanguardia per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività scientifica nel campo. Grazie al Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori di alta qualità e inserita nei circuiti internazionali. In particolare, il Programma ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo preminente nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti in ambito internazionale ottenuti dai nostri ricercatori. Recentemente un'analisi pubblicata sulla rivista "AIDS" ha confermato che la produttività scientifica italiana sull'AIDS è al quarto posto sul totale delle pubblicazioni mondiali sul tema.

L'organizzazione e la gestione di Progetti annuali hanno subito nel corso degli anni alcune modifiche nell'impostazione e articolazione per consentire quel rinnovamento indispensabile ad affrontare le mutate situazioni dell'epidemia dell'AIDS. Tra queste, si sottolinea una maggiore cooperazione con i paesi in via di sviluppo e l'allineamento del Programma, almeno in alcune sue parti, con i programmi della Comunità Europea.

Fino al V Programma Nazionale AIDS (2003-2005) si è provveduto a una suddivisione dei finanziamenti tra fondi intramurali, destinati ad unità interne dell'ISS, e fondi extramurali, per unità esterne. I finanziamenti sono stati assegnati sia sulla base di bandi per singole proposte di ricerca, sia sulla presentazione di azioni concordate su argomenti ritenuti prioritari, svolti da gruppi di ricerca di consolidata esperienza. Nel V Programma Nazionale non si è operata la distinzione tra fondi intramurali e fondi extramurali, ma si è provveduto ad emanare un bando unico per i partecipanti interni o esterni all'ISS.

La valutazione delle proposte di ricerca è effettuata da Comitati Scientifici *ad hoc* i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati si avvalgono della collaborazione di esperti esterni nazionali e internazionali (*referee*) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS.

Ulteriore elemento di valutazione per i Comitati Scientifici è l'annuale Convegno di Rendicontazione Scientifica dell'attività svolta. Tale Convegno, organizzato dal Centro Nazionale AIDS, oltre ad essere un momento estremamente importante di confronto scientifico fra tutti i Responsabili delle varie Unità Operative finanziate, è sicuramente un valido ausilio per i Componenti dei Comitati Scientifici per la valutazione delle attività svolte, in vista di un possibile rinnovo dei finanziamenti.

L'articolazione del V Programma Nazionale AIDS è stata la seguente:

A. Call for proposal

1) Epidemiologia dell'HIV/AIDS;
2) Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AlDS;
3a) Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV;
3b) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS.

B. Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro HIV/AIDS (ICAV)

1) Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS.

C. Call for proposal - AIDS sociale

1) Aspetti psicosociali.

Una speciale menzione la merita l'ICAV, l'Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS, per la sua capacità di coagulare la ricerca sul vaccino contro l'HIV/AIDS di 70 centri di ricerca italiani ad alto livello di esperienza scientifica.

Infatti, l'ICAV, che da solo costituisce il Progetto "Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS", è un programma traslazionale, dalla ricerca di base agli studi preclinici e clinici, indirizzati allo sviluppo di un vaccino preventivo e terapeutico contro l'HIV/AIDS. L'ICAV è nato nel 1998 come controparte dell'Accordo Italy/USA tra ISS e i *National Institutes of Health* (NIH) – rinnovato a Palazzo Chigi nel 2003 per "lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS". L'ICAV è anche parte dello *European HIV/AIDS Prevention Network* (EAPN), un consorzio che riunisce specialisti europei nel campo della ricerca sull'HIV/AIDS, mirato allo sviluppo di vaccini e microbicidi. Molti partecipanti dell'ICAV sono anche parte del Consorzio Europeo "*AIDS Vaccine Integrated Project* (AVIP)" che riunisce 20 centri da sette paesi (Italia, Francia, Germania, Finlandia, Svezia, Regno Unito e Sudafrica) e si propone di sviluppare e saggiare in fase I quattro nuovi candidati vaccinali sviluppati dall'Italia, Svezia, Finlandia e Germania.

Resoconto attività 2005

Il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, avviato alla fine degli anni '80 e finanziato dal Ministero della Salute, è coordinato dal Centro Nazionale AIDS. Tale Programma ha portato l'Italia all'avanguardia per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività scientifica nel campo. Grazie al Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS si è selezionata, nel corso degli anni, una popolazione di ricercatori di alta qualità e inserita nei circuiti internazionali. In particolare, il Programma ha consentito all'Italia di acquisire un ruolo preminente nel panorama scientifico internazionale, come dimostrato dai numerosi riconoscimenti ottenuti dai nostri ricercatori. A differenza dei precedenti Programmi Nazionali di Ricerca sull'AIDS, nei quali i finanziamenti erano suddivisi tra fondi intramurali, destinati ad unità interne dell'ISS, e fondi extramurali, per unità esterne, nell'ultimo Programma AIDS (V Programma Nazionale AIDS, 2003-2005) non si è operata la distinzione tra fondi intramurali e

fondi extramurali, ma si è provveduto ad emanare un bando unico per i partecipanti interni o esterni all'ISS.

I finanziamenti sono stati assegnati sia sulla base di bandi per singole proposte di ricerca (*Call for Proposal*), sia sulla presentazione di Azioni Concertate su argomenti ritenuti prioritari, svolti da gruppi di ricerca di consolidata esperienza, come nell'Azione Concertata Italiana per lo Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS (ICAV).

L'articolazione del V Programma Nazionale AIDS è stata la seguente:

A. Call for proposal
   1) Epidemiologia dell'HIV/AIDS;
   2) Eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS;
   3a) Ricerca clinica e terapia della malattie da HIV;
   3b) Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS.

B. Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro HIV/AIDS (ICAV)
   1) Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS.

C. *Call for proposal* - AIDS sociale
   1) Aspetti psicosociali.

La valutazione delle proposte di ricerca del V Programma Nazionale AIDS è stata effettuata da Comitati Scientifici *ad hoc* i cui componenti sono tra i massimi esperti nazionali sul tema. Inoltre, questi Comitati, si sono avvalsi della collaborazione di esperti esterni nazionali e internazionali (*Referee*) secondo i vari obiettivi in cui si articolano i diversi Progetti del Programma AIDS. Ulteriore elemento di valutazione per i Comitati Scientifici è stato l'annuale Convegno di Rendicontazione Scientifica dell'attività svolta. Tale Convegno, organizzato dall'ISS dal 2 al 6 maggio 2005, oltre ad essere stato un momento estremamente importante di confronto scientifico fra tutti i Responsabili delle varie Unità Operative finanziate, ha fornito un valido ausilio per i Componenti dei Comitati Scientifici per la valutazione delle attività svolte, in vista di un possibile rinnovo dei finanziamenti.

Attività programmata 2006

Coerentemente con quanto avvenuto nei precedenti Programmi AIDS, e in linea con quanto suggerito dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS presso il Ministero della Salute, il VI Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, che sarà bandito nel 2006, includerà nuovamente la ripartizione tra fondi intramurali, destinati a gruppi di ricerca dell'ISS, ed extramurali, destinati a gruppi esterni all'ISS.

In continuità con gli anni precedenti, il VI Programma Nazionale AIDS sarà organizzato, per entrambe le parti, intramurale ed extramurale, in differenti aree tematiche. Per quanto riguarda la parte intramurale, inoltre, verrà proposto che ogni area tematica si organizzi in Azioni Concertate. L'articolazione di queste aree e la seguente:

- Epidemiologia dell'HIV/AIDS;
- Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS;
- Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV;
- Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'HIV;
- Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS (*Italian Concerted Action on the Development of a Vaccine against HIV/AIDS*);
- Aspetti assistenziali e psicosociali.

Il Progetto 1, "Epidemiologia dell'HIV/AIDS", finanzierà proposte relative a studi osservazionali di tipo "*cross-sectional*" e longitudinale. Particolare enfasi sarà riservata a settori innovativi, quali l'epidemiologia molecolare, per incentivare studi sull'andamento delle

resistenze ai farmaci antiretrovirali e sulla distribuzione dei sottotipi e ricombinanti di HIV nelle popolazioni.

Il Progetto 2, "Eziopatogenesi, studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS" prenderà in esame proposte mirate a chiarire il significato patogenetico di alcune proteine virali, i meccanismi sottostanti la variabilità del virus e le modificazioni del suo tropismo durante l'infezione naturale e i meccanismi implicati nel danno e nella morte cellulare. Saranno inoltre considerate di enorme interesse quelle proposte che mirano a incrementare le conoscenze su come l'HIV determini quella sequenza di alterazioni immunologiche che caratterizza la storia naturale dell'infezione da HIV, fino al manifestarsi dell'AIDS conclamato, e su come, d'altro canto, le difese dell'ospite siano efficaci nel contenere l'infezione, almeno nei suoi stadi precoci. Altre aree di ricerca centrali sono quelle concernenti gli studi sui fattori biologici di suscettibilità e resistenza all'infezione da HIV e all'evoluzione in AIDS, e lo studio sul ruolo di fattori cellulari nel prevenire l'infezione o inibire la replicazione del virus.

Il Progetto 3, "Ricerca clinica e terapia della malattia da HIV" tenderà a dare continuità alle linee di ricerca degli anni passati, anche se si tenterà di focalizzare ulteriormente le proposte su alcuni temi prioritari, quali: i) la terapia dell'infezione acuta/primaria da HIV in rapporto agli effetti sul decorso dell'infezione; ii) la valutazione delle tossicità dei farmaci antiretrovirali, delle interazioni farmacologiche, del monitoraggio terapeutico e delle resistenze; iii) lo studio dei determinanti della risposta clinica e biologica ai trattamenti antivirali e iv) le strategie terapeutiche, innovative, incluse l'immunoricostituzione/immunostimolazione.

Il Progetto 4, "Coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'HIV" sarà in linea con gli scopi primari già stabiliti nei precedenti Programmi, atteso che le Infezioni Opportunistiche ancora causano la maggioranza delle patologie legate all'AIDS nei fallimenti terapeutici e nelle ricadute e che c'è un continuo bisogno di migliorare la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle Infezioni Opportunistiche e dei tumori associati all'AIDS.

Nel Progetto 5, "Sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS", l'*Italian Concerted Action on the Development of a Vaccine against HIV/AIDS* continuerà il lavoro in concerto (intramurale ed extramurale), come avvenuto precedentemente. In particolare, sulla base delle positive esperienze accumulate si ritiene che la sinergia fra gli scienziati intramurali ed extramurali, insieme ai *partner* e alle organizzazioni internazionali, continuerà a portare al conseguimento di importanti risultati nell'ambito dello sviluppo di un vaccino e di nuove biotecnologie contro l'HIV/AIDS. Come già avvenuto nel passato e in linea con i Progetti europei, l'ICAV sarà valutato da *referees* internazionali facenti parte dell'ICAV *Advisory Board*.

Il Progetto 6, "Aspetti assistenziali e psicosociali", sarà articolato principalmente su programmi di sperimentazione e intervento, che hanno la finalità di raggiungere risultati direttamente trasferibili alle realtà del Paese o di migliorare il livello assistenziale per i soggetti con infezione da HIV e la loro qualità di vita. In questo ambito, potranno essere finanziate anche proposte di organizzazioni non governative in grado di realizzare interventi di elevato impatto, meglio se condotti a livello multiregionale.

Programma nazionale di ricerca sulle cellule staminali umane post-natali

La Legge finanziaria 2001 (23 dicembre 2000, n. 2388, art. 92, comma 6) ha varato il Programma nazionale di ricerca sulle cellule staminali, con un finanziamento di cinque miliardi

di lire per tre anni (2002, 2003 e 2004). Il Programma prevede ricerche sperimentali, precliniche e cliniche specificamente focalizzate sulle cellule staminali umane post-natali.

La gestione del Programma sulle cellule staminali è stata affidata alla Commissione Nazionale sulle Cellule Staminali (CNCS), nominata nel novembre 2001 e con sede presso l'ISS, secondo il modello di gestione già attuato per i Programmi di ricerca sulla Terapia dei Tumori.

Un ulteriore finanziamento di 20 miliardi di lire è stato varato dalla Legge finanziaria 2002 (28 dicembre 2001, n. 448, art. 52, comma 41). La CNCS ha suggerito che tale finanziamento venga associato a quello summenzionato (Legge finanziaria 2001), al fine di varare un bando pubblico per Progetti di ricerca sulle cellule staminali, oltre che altri programmi di elevata priorità (banche di cellule staminali, aspetti etici e regolamentativi delle cellule staminali).

La cornice scientifica nella quale si colloca questo Progetto è di particolare rilievo, come viene sinteticamente tratteggiato di seguito.

Le cellule staminali rappresentano un'area di ricerca biomedica in rapidissimo sviluppo e di enorme potenziale.

In età embrionale, le cellule staminali generano gli organi e i tessuti dell'organismo. In una prima fase sono totipotenti, e in grado di generare la totalità degli organi e l'intero organismo. Successivamente, le cellule staminali divengono gradualmente unipotenti, e sono quindi specializzate a generare specificamente le cellule del tessuto in cui risiedono. Dopo la nascita le cellule staminali mantengono l'attività proliferativa nei tessuti con ricambio cellulare continuo (ad esempio, il tessuto ematopoietico, che genera continuamente le cellule del sangue). Viceversa, nei tessuti costituiti da cellule perenni (ad esempio, il tessuto muscolare scheletrico) le cellule staminali sono quiescenti; tuttavia, esse vengono indotte a proliferare in seguito a fenomeni patologici associati a danno cellulare, e in tal caso possono determinare una rigenerazione tissutale.

Recentemente, è stato dimostrato che le cellule staminali post-natali sono dotate di un'attività "plastica": in tal senso, esse sono in grado di transdifferenziare in cellule diverse da quelle del tessuto di residenza, comprese cellule derivate da altri foglietti embrionali (ad esempio, cellule staminali dell'SNC possono generare cellule ematopoietiche). La plasticità staminale ha un evidente significato terapeutico: è stato, ad esempio, dimostrato che, nell'infarto sperimentale del miocardio, le cellule staminali del sangue, trapiantate in zona periinfartuale, transdifferenziano in cardiomiociti e determinano un parziale effetto terapeutico.

In questo panorama scientifico, i ricercatori italiani hanno fornito contributi pionieristici, in particolare sui fenomeni di plasticità e sulla purificazione delle cellule staminali.

Il potenziale futuro delle ricerche sulle cellule staminali è del massimo rilievo. A livello delle indagini di base, è prevedibile che si pervenga all'isolamento di diversi tipi di cellule staminali, alla loro "espansione *ex vivo*" e alla ottimizzazione della loro plasticità. A livello clinico, le cellule staminali costituiranno il pilastro portante delle terapie cellulari rigenerative. Specificamente, le cellule staminali potranno essere trapiantate a livello *loco*-regionale o sistemico, per indurre la rigenerazione tissutale nelle patologie associate a danno cellulare irreversibile (ad esempio, nelle miocardiopatie coronariche, nelle malattie neurodegenerative, nelle epatopatie croniche e così via).

Per svolgere questa attività l'Istituto si avvarrà, oltre che della competenza intramurale, anche dell'apporto che deriverà da qualificati gruppi di ricerca presenti in Italia selezionati attraverso un bando nazionale.

Resoconto attività 2005

Tale Programma di Ricerca si è concluso nell'ottobre 2005. In tale data sono stati richiesti, ai singoli responsabili scientifici, i *progress report* e i rendiconti finanziari.

Programma nazionale per la sorveglianza delle infezioni batteriche gravi in ambito comunitario e ospedaliero

Si tratta del più importante Progetto nazionale a carattere interdisciplinare co-finanziato in maniera congiunta dalla multinazionale farmaceutica Pfizer e dal Ministero della Salute. Esso ha i seguenti scopi:

valutare l'incidenza di patologie batteriche gravi (quali, ad esempio, sepsi, batteriemie, meningiti, polmoniti, artrite settica, peritonite, ecc.) in ospedale e in comunità;

accertare la reale incidenza dei fenomeni di antibioticoresistenza dei batteri causa di queste patologie nel nostro Paese;

conoscere modalità ed esito del trattamento antibiotico nelle patologie summenzionate.

È lo sforzo più serio che sia stato fatto nel nostro Paese per affrontare uno dei più gravi problemi di sanità pubblica internazionale, cioè la resistenza agli antibiotici. Sono stati reclutati i più importanti e qualificati Centri di microbiologia clinica del nostro Paese (una cinquantina e si stima che si otterranno dati per circa 10.000 infezioni gravi, quindi un uguale numero di microrganismi, cioè per quantità e per qualità dei dati un assoluto primato per il Paese.

Resoconto attività 2005

Sono stati raccolti i primi 5000 ceppi batterici previsti nel programma con la esatta definizione dei casi di malattia e la loro prevalenza. Sono state definite le maggiori resistenze agli antibiotici riscontrate nel nostro Paese. Sono emersi alcuni patogeni particolari, quali *Acinetobacter baumani*,e *Stenothrophomonas multophilia* multiresistenti agli antibiotici, attualmente intensamente studiati. Una completa relazione sui risultati del programma è stata inviata al Ministero della Salute e all'Ente co-finanziatore.

Attività programmata 2006

Verrà completata la raccolta dei dati dell'antibiotico-resistenza di tutti gli isolati batterici (si stima che alla fine del programma potranno essere attorno a diecimila) Verranno studiati alcuni batteri maggiori cause di sepsi e polmoniti per la loro clonalità, meccanismi di virulenza e di antibioticoresistenza.. Saranno preparati *paper* e ulteriori relazioni conoscitive circa l'entità del fenomeno in Italia, la sua distribuzione geografica, l'impatto relativo delle infezioni ospedaliere verso quelle comunitarie. Alla fine dell'anno tutti i principali risultati saranno illustrati in un Convegno *ad hoc*.

Programma Oncotecnologico

Il Programma Oncotecnologico mira a sviluppare terapie anti-tumorali innovative, seguendo diversi approcci scientifico-strategici e operando in forma di collaborazioni multipolari tra laboratori afferenti all'ISS, agli IRCCS e i centri di ricerca universitari ed extra-universitari. Il coordinamento del Progetto è affidato all'ISS (Responsabile Scientifico, Prof. Cesare Peschle).

In particolare, viene focalizzato lo sviluppo del test *in vitro* di resistenza delle cellule tumorali ai chemioterapici antiblastici a dosaggi assai elevati (test "*extreme drug resistance*", EDR), capace di predire la combinazione ottimale di farmaci da adottare in ciascun paziente. Questo progetto, inizialmente focalizzato sui tumori ovarici, verrà esteso a quelli della mammella e ad altre neoplasie solide, avvalendosi di nuove procedure di saggio automatizzato.

L'applicazione estensiva di questo approccio di chemioterapia "mirata" condurrebbe ad evidenti benefici sul piano clinico-terapeutico e a una rilevante riduzione di spesa per il SSN.

In parallelo viene proposto lo sviluppo di altre forme di terapie innovative anti-tumorali, basate sul continuo avanzamento della ricerca oncologica di base a livello molecolare e cellulare.

Specificamente, l'analisi genomica delle cellule tumorali, mediante l'uso dei "*microarrays*", potrebbe consentire di a) identificare i meccanismi molecolari della farmacoresistenza e b) di sviluppare farmaci capaci di interferire specificamente a livelli di processi molecolari oncogenetici, senza effetti secondari di rilievo sulle cellule normali. È stato questo il modello di sviluppo del Glivec (STI571), che è in grado di inattivare selettivamente il segnale mitogenico e anti-apoptotico innescato dal recettore *kit* mutato in cellule tumorali di diverso tipo (leucemia mieloide cronica, seminoma e altre neoplasie). A questa area di ricerca è dedicato il Progetto (II); taluni aspetti sono anche affrontati in altri Progetti, che svolgeranno la loro attività in sinergia col Progetto (II).

In parallelo, studi di biologia cellulare mirano ad ottimizzare le terapie anti-tumorali sia a livello della componente neoplastica staminale, sia della neangiogenesi e del microambiente tumorale.

Studi molto recenti hanno evidenziato la possibilità di isolare all'interno dei tumori cerebrali e mammari una piccola popolazione cellulare in grado di autorinnovarsi e di dare origine ai rispettivi tumori. Queste cellule primitive neoplastiche sembrano essere responsabili dell'insorgenza, della crescita, del mantenimento e della diffusione metastatica delle neoplasie. Il Progetto III prevede di utilizzare le cellule primitive tumorali per studiare l'oncogenesi e la farmacoresistenza nei tumori della mammella, del sistema nervoso e in una serie di altre patologie neoplastiche di rilievo. La caratterizzazione delle vie di trasduzione del segnale apoptotico attivabili in queste cellule rappresenta infatti uno strumento formidabile per la validazione delle terapie convenzionali e per l'allestimento di efficaci terapie innovative.

La capacità di promuovere la neoformazione vasale è una caratteristica fondamentale dei tumori maligni. L'identificazione di nuovi *target* molecolari coinvolti nei processi di neoangiogiogenesi tumorale che viene proposta nel Progetto IV A potrebbe consentire l'allestimento di strategie terapeutiche innovative basate sull'impiego di agenti che inibiscano la crescita, la sopravvivenza e il differenziamento dei progenitori e precursori endoteliali. Analogamente, lo studio del microambiente tumorale costituisce un elemento basilare per la comprensione dell'interazione tra l'ospite è il tumore. In particolare, la risposta flogistica sembra spesso favorire la progressione tumorale. Sebbene una serie di composti anti-infiammatori siano stati proposti come coadiuvanti della terapia antitumorale, la mancanza di adeguati modelli sperimentali non permette un uso efficace degli agenti antiflogistici nei pazienti affetti da neoplasie. Pertanto, il Progetto IV B propone l'allestimento di una serie di modelli sperimentali che permettano di ottimizzare l'impiego di molecole antiflogistiche nelle neoplasie della mammella, della prostata e del colon-retto.

Il Progetto V propone l'utilizzo di sequenze antisenso per la modulazione dell'espressione di bcl2 nei linfomi a cellule B follicolari: questa proposta si colloca nel quadro generale delle terapie con sequenze antisenso, potenzialmente assai rilevanti sia a livello sperimentale, sia anche verosimilmente per futuri *trial* a livello clinico.

Il Progetto VI propone un approccio innovativo di terapia antitumorale, basata sull'uso di farmaci anti-retrovirali inibitori della proteasi di HIV e della trascrittasi inversa, da impiegare da soli o in combinazione in studi *in vitro*, e preclinici *in vivo*.

Un aspetto fondamentale dell'intero Programma Oncotecnologico è rappresentato dalla sinergia tra i diversi gruppi di ricerca, sia nell'ambito di uno stesso Progetto, sia tra Progetti diversi. Questi ultimi, infatti, sono focalizzati su aree limitrofe e interconnesse, e prevedono

spesso una stretta interazione operativa: ad esempio, il Progetto (I), focalizzato sul test "*Extreme drug resistance*" nel carcinoma ovarico, fornirà cellule tumorali e cellule normali di controllo per il Progetto (II), che prevede lo studio dei meccanismi molecolari della resistenza chemioterapica e dell'oncogenesi.

Resoconto attività 2005

Nel corso del 2005 sono stati raggiunti i seguenti risultati.

Nel sottoprogetto I è stato messo a punto il test EDR sul carcinoma dell'ovaio, che è stato eseguito con successo in più di 200 pazienti. Ciò ha permesso l'attivazione di uno studio clinico multicentrico, che ha come obiettivo la comparazione tra la chemioterapia standard e quella basata sui risultati del test EDR in una casistica randomizzata di carcinomi dell'ovaio. La presenza di un platino-derivato insieme al farmaco selezionato sulla base del test è considerata obbligatoria, per assicurare il trattamento antineoplastico migliore ad ogni paziente reclutato.

Nel sottoprogetto II è stata indagata la farmacoresistenza mediata dalla perdita di espressione di nuovi fattori di soppressione tumorale (FEZ1, WWOX, Fhit) nei carcinomi renali e mammari, nonché i relativi meccanismi di azione. È stato inoltre documentato l'aumento di espressione di recettori (claudina 3, 4) della enterotossina di *clostridium perfringens* in carcinomi ovarici, particolarmente in quelli chemioresistenti. Questi risultati appaiono importanti per lo sviluppo di nuove terapie nei carcinomi renali, mammari e ovarici, basati sull'impiego di terapie molecolari e di enterotossine ingegnerizzate.

Il sottoprogetto III è stato focalizzato sulle cellule primitive ("staminali") neoplastiche che sono a bassa frequenza (<1-2%) nella popolazione tumorale, ma costituiscono la sorgente cellulare delle neoplasie e l'unica popolazione tumorigenica. Inoltre, sono spesso resistenti alla radio-chemioterapia convenzionale, e sono quindi alla base delle recidive e ricorrenze tumorali.

I risultati ottenuti nel primo anno sono di grande rilievo sia per la patogenesi che per la terapia oncologica. Sono state infatti isolate e caratterizzate dai tumori del colon, del cervello, della tiroide, dello stomaco, della mammella e dell'ovaio le cellule "staminali" neoplastiche. Queste cellule possono essere coltivate *in vitro* indefinitivamente sotto forma di sfere tumorali, che sono in grado di riprodurre nell'animale da esperimento la neoplasia del paziente di origine. Con analoga metodologia possono essere generate le sfere staminali dei corrispondenti tessuti normali (seppure le difficoltà tecnologiche sono in questo caso maggiori). In definitiva, le sfere delle cellule staminali tumorali forniscono degli eccellenti modelli *in vitro* e *in vivo*, sia per lo studio dei meccanismi oncogenetici staminali, sia per lo sviluppo e la validazione di terapie tumorali innovative, a carattere eradicante.

Il sottoprogetto IVA ha fornito delle informazioni di rilievo sull'inibizione della angiogenesi tumorale, tramite l'impiego di modelli sperimentali sofisticati basati sull'analisi di 12.000 geni effettuata in cellule microvascolari di tessuti diversi, stimolate o meno con FGF2. Queste analisi hanno permesso di identificare una serie di geni che costituiscono potenziali bersagli terapeutici per bloccare l'angiogenesi e la metastatizzazione tumorale (fattori di crescita e loro recettori, proteine coinvolte nel segnale intracellulare, proteasi e proteine della matrice extracellulare). Inoltre è stato studiato il meccanismo responsabile dell'azione anti-angiogenetica degli inibitori delle proteasi dell'HIV (indinavir e saquinavir), che si sono dimostrati in grado di far regredire le lesioni angioproliferative in modelli di sarcoma di Kaposi. Infine, sono stati sviluppati dei modelli murini di "*knock-out* condizionale" per geni-chiave nella angiogenesi, quali i recettori dei fattori di crescita vasculoendoteliali, ovverosia delle isoforme del VEGF (Flt1, Flk1, Flt4), e i fattori *downstream* a tali recettori (ad esempio, Akt2). Questi modelli potranno fornire informazioni importanti sui meccanismi della neongiogenesi tumorale e dei relativi *target* terapeutici.

Il sottoprogetto IVB ha fornito una serie di dati sperimentali che dimostrano come i principali componenti della risposta infiammatoria (specificamente iNOS e COX2, che attivano NF-KB) siano attivi nelle cellule dei tumori della prostata e del colon in progressione. Sono state quindi poste le basi per una terapia farmacologia antinfiammatoria mirata in queste neoplasie, specificamente in modelli sperimentali tumorali di tipo transgenico o da carcinogeni chimici.

Il sottoprogetto V ha fornito una serie di dati sperimentali che permetteranno di ottimizzare la terapia dei linfomi B follicolari attraverso la creazione di trascritti antisenso per Bcl2 e la regolazione dell'attività trascrizionale di questo gene. In particolare sono stati individuati una serie di trascritti antisenso nel *database* delle sequenze EST non ancora identificate. Inoltre è stata individuata una nuova proteina umana (TINO) che svolge un'azione regolatoria negativa sui livelli post-trascrizionali di Bcl2. La modulazione di Bcl2 verrà valutata terapeuticamente sui linfomi follicolari chemoresistenti, anche in combinazione con farmaci convenzionali.

I dati ottenuti nel sottoprogetto VI hanno validato l'effetto anti-angiogenico e anti-tumorale degli inibitori delle proteasi dell'HIV e hanno dimostrato l'effetto antitumorale degli inibitori della trascrittasi inversa (nevinaprina, efavirenz). Questi ultimi hanno determinato *in vitro* e *in vivo* un rallentamento della proliferazione e un marcato processo differenziativo nelle cellule tumorali, con regressione neoplastica in modelli sperimentali di microcitoma, melanoma, carcinoma del colon e della prostata.

Attività programmata 2006

Il Programma Oncotecnologico mira a sviluppare nuove ed efficaci terapie anti-tumorali, sulla base delle più recenti acquisizioni della tecnologia biomedica. Il programma prevede di affrontare diverse aree scientifico-strategiche in cinque sottoprogetti multipolari, ai quali afferiscono laboratori afferenti all'ISS, agli IRCCS e i centri di ricerca universitari ed extra-universitari. Un aspetto fondamentale dell'intero programma è rappresentato dalla sinergia tra i diversi gruppi di ricerca, sia nell'ambito di uno stesso sottoprogetto, sia tra sottoprogetti diversi. Questi ultimi, infatti, sono focalizzati su aree limitrofe e interconnesse, e prevedono spesso una stretta interazione operativa.

Promozione dell'allattamento materno

Gli obiettivi del progetto sono:

- Promozione dell'allattamento al seno;
- Incremento della percentuale di allattamento precoce al seno (entro le 24 ore);
- Incremento delle percentuale di allattamento al seno al terzo mese, al sesto mese, nel dodicesimo mese.

Saranno previsti vari messaggi informativi (manifesti, adesivi ecc.), da distribuire nei consultori familiari al fini di raggiungere le fasce di popolazione interessate. La popolazione bersaglio è rappresentata da: donne in gravidanza, puerpere, coppie e famiglie, operatori sanitari: ostetriche, medici, infermieri, ecc.

Lo scopo del progetto è quello di rilanciare in positivo la pratica dell'allattamento al seno secondo il modello raccomandato delle istituzioni (WHO, UNICEF, accademie e società scientifiche).

Resoconto attività 2005

È seguitata la distribuzione del materiale informativo a suo tempo allestito alle ASL che ne hanno fatto richiesta e che si sono impegnate a utilizzarlo nell'ambito di attività di promozione dell'allattamento al seno secondo il modello operativo proposto dall'ISS. Sono stati messi a punto questionari precodificati, con predisposizione di maschere per inserimento informatico delle schede sotto EpiInfo ed Excel per la valutazione della prevalenza dell'allattamento al seno alla dimissione dal reparto (1° questionario) e a 3, 6, 10-12 mesi (2° questionario). Si è conclusa l'analisi sulla valutazione dei corsi di formazione per formatrici di ostetriche riguardanti la promozione dell'allattamento al seno in collaborazione con la Federazione Nazionale Collegi delle Ostetriche.

Sono state promosse attività di promozione dell'allattamento al seno all'interno della comunità con particolare riferimento alle scuole.

Attività programmata 2006

Si analizzeranno i dati raccolti con i questionari di valutazione nelle ASL che hanno deciso di collaborare.

Raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue ed emocomponenti e di una sempre maggiore sicurezza in campo trasfusionale

Il recente Decreto Legislativo 19 agosto 2005, n. 191, che attua la Direttiva 2002/98/CE, stabilisce che le Strutture Trasfusionali operino all'interno di un sistema di qualità che garantisca la tracciabilità del sangue e degli emocomponenti, la corretta tenuta dei registri, il rispetto delle norme di buona pratica trasfusionale e la segnalazione delle reazioni avverse imputabili alla trasfusione.

Il Decreto prevede che le Strutture Trasfusionali siano sottoposte a regolari accertamenti ispettivi da parte delle Regioni, e che tali accertamenti siano eseguiti con cadenza biennale. Nell'ambito delle competenze assegnate all'Istituto Superiore di Sanità, si prevede di svolgere formazione nel campo delle ispezioni alle Strutture Trasfusionali, al fine di armonizzare i criteri di conduzione delle verifiche ispettive. L'unitarietà del sistema trasfusionale nazionale sotto il profilo tecnico-scientifico è un aspetto da tutti considerato fondamentale per affrontare le problematiche esistenti o emergenti.

Resoconto attività 2005

È stata svolta un'indagine mediante l'invio di un questionario agli Assessorati alla Sanità delle Regioni. In particolare, il questionario chiedeva le procedure per: a) la programmazione delle verifiche ispettive, b) l'assicurazione della competenza dei verificatori e dei responsabili del gruppo, c) la costituzione di appropriati gruppi di verifica ispettiva e l'assegnazione dei rispettivi ruoli e responsabilità, d) la conduzione della verifica ispettiva, e) l'esecuzione delle azioni successive alla verifica ispettiva, quando necessarie.

Le informazioni acquisite da ogni Assessorato alla Sanità sono state elaborate ed è stato verificato che esiste una grande eterogeneità nell'organizzazione dei sistemi ispettivi nelle diverse Regioni e che è quindi indispensabile un'armonizzazione sul territorio nazionale.

Attività programmata 2006

Al fine di garantire un'omogenea formazione degli ispettori nominati dalle Regioni a condurre verifiche ispettive nei Servizi operanti nell'ambito della Medicina Trasfusionale, s'intende organizzare corsi di formazione per l'accreditamento delle Strutture trasfusionali. I principali temi che saranno sviluppati riguarderanno: la legislazione e i requisiti tecnici comunitari inerenti la qualità e sicurezza del sangue e dei suoi componenti, la buona pratica di fabbricazione in medicina trasfusionale, i requisiti minimi per l'esercizio delle attività di medicina trasfusionale, l'accreditamento delle strutture trasfusionali e la gestione di un programma di verifiche ispettive.

Sarà inviata agli Assessorati alla Sanità delle Regioni la parte documentale di riferimento relativa sia alla gestione della qualità sia delle Strutture Trasfusionali, sia dei sistemi ispettivi. Tale documentazione comprenderà direttive e raccomandazioni europee sulla qualità e sicurezza del sangue umano e dei suoi componenti e la normativa nazionale di riferimento.

Registro nazionale AIDS (RAIDS)

Dalla prima metà del 1980 il Registro Nazionale AIDS ha rappresentato la pietra miliare per guidare gli sforzi nazionali nel controllo dell'epidemia di AIDS/HIV e per attivare programmi di prevenzione e una corretta gestione dei servizi socio-sanitari. In collaborazione con le regioni, il Centro Operativo AIDS (COA) provvede alla raccolta e all'analisi periodica dei dati sui nuovi casi di AIDS, nonché alla pubblicazione e diffusione degli stessi tramite un rapporto semestrale. Un rappresentante del COA partecipa periodicamente alle riunioni della Commissione Nazionale AIDS presso il Ministero della Salute.

Il Registro è servito da base per una serie di studi collaterali, quali lo studio sistematico del ritardo di notifica, la verifica dei decessi per AIDS (Codice ISTAT 279.1) e dello stato in vita dei pazienti con AIDS, consentendo la stima della sottonotifica dei casi di AIDS e l'elaborazione di accurate stime di sopravvivenza.

Sono stati, inoltre, sviluppati modelli matematici per la previsione dell'andamento della malattia che hanno premesso di costruire le basi epidemiologiche su cui si è articolato il Piano Nazionale AIDS nell'ultimo triennio.

Negli ultimi anni, l'avvento delle nuove terapie antiretrovirali e un'assistenza medica avanzata hanno modificato le caratteristiche principali dell'epidemia di AIDS in Italia. Rispetto agli anni ottanta, infatti, i pazienti sieropositivi sperimentano oggi un periodo asintomatico e di benessere molto prolungato e una migliore qualità della vita. Questo spiega perché non sia più sufficiente la sola sorveglianza dei casi di AIDS ma sia necessaria anche un'analisi dei nuovi infetti per stimare la diffusione dell'HIV nel nostro Paese. Questa analisi viene effettuata grazie ai dati provenienti dai sistemi di sorveglianza delle nuove infezioni da HIV attivi in sette Regioni/Province italiane, che vengono accorpati e analizzati presso il COA.

Il registro nazionale AIDS è un'attività specifica del COA, che provvede alla gestione delle schede di notifica dei casi nonché alla pubblicazione di rapporti sull'andamento dell'epidemia. Il COA provvede alla diffusione di un aggiornamento semestrale (fino al 1998 trimestrale) dei dati sui nuovi casi di AIDS che viene pubblicato sul notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. I dati del RAIDS vengono inoltre inviati presso il centro europeo di Parigi ove viene coordinata la sorveglianza europea per il monitoraggio dell'infezione HIV/AIDS.

Resoconto attività 2005

Dall'inizio dell'epidemia al 30 giugno 2005, in Italia sono stati notificati 55.286 casi di AIDS con un tasso di letalità del 62,5%. Data la non obbligatorietà della notifica del decesso per AIDS, la quota dei decessi è probabilmente sottostimata. L'incidenza dei casi di AIDS è andata aumentando nel corso degli anni sino al 1995; in seguito si è verificata una tendenza alla diminuzione. La proporzione delle donne è andata progressivamente aumentando (16% nel 1985, 22,4% nel 2005). L'età media alla diagnosi dei casi adulti è in aumento sia tra gli uomini che tra le donne (nel 1985 era 29 anni per i maschi e 24 anni per le donne, nel 2005 rispettivamente 34 e 32 anni). Si evidenzia un gradiente decrescente Nord-Sud nella diffusione della malattia. La proporzione di casi attribuibili all'uso di sostanze stupefacenti è andata diminuendo nel tempo (67,7% nel 1991, 32,8% nel 2005) mentre quella attribuita a contatti eterosessuali è in aumento (6,6% nel 1991, 40,4% nel 2005). I casi pediatrici (età inferiore ai 13 anni) al 30 giugno 2005 sono stati 742 e hanno mostrato un andamento in diminuzione parallelo a quello dei casi adulti. Il 93% di questi ha contratto l'infezione dalla madre. La proporzione di stranieri affetti da AIDS presenti in Italia è aumentata negli ultimi anni (1% dei casi totali prima del 1987, oltre il 17,6% nel 2005).

Attività programmata 2006

Il Registro Nazionale AIDS fornirà i dati per uno studio sistematico del ritardo di notifica dei casi, permettendo di correggere il trend e di fornire dati maggiormente accurati e aggiornati.

Verrà attivata una verifica dei decessi in soggetti HIV-positivi (con AIDS e non) per studiare meglio le cause di mortalità in soggetti sieropositivi, per stimare la sottonotifica dei casi di AIDS, e per elaborare accurate stime di sopravvivenza.

Verranno studiate le cause alla base di un ritardo di accesso alla diagnosi di AIDS e alle relative cure.

Saranno particolarmente analizzate alcune sottopopolazioni di soggetti con AIDS, quali gli anziani, gli adolescenti, gli eterosessuali e gli stranieri.

Sarà studiata la sopravvivenza dei pazienti affetti da AIDS e sarà stimato il numero dei casi di AIDS viventi.

Sulla scorta dei dati dei casi di AIDS e delle nuove diagnosi di infezione da HIV verranno sviluppati modelli matematici per ricostruire l'incidenza dell'infezione da HIV, per valutare con buona approssimazione le dimensioni dell'epidemia HIV e per prevedere l'andamento futuro della epidemia in Italia.

A livello sia nazionale che regionale verranno proposti corsi di formazione e aggiornamento rivolti a medici, infermieri professionali, psicologi e sociologi operanti nelle strutture adibite a effettuare il test e il *counselling* per l'infezione da HIV al fine di migliorare la copertura del registro e la qualità dei dati riportati.

Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita

Il Registro Nazionale degli assuntori di ormone della crescita è operativo in Istituto sulla base di un DM del 29 novembre 1993, (G.U. serie generale n. 290 dell'11 dicembre 1993) che ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, detto anche ormone della crescita o HGH, al fine di evitare che un uso

incontrollato delle stesse potesse determinare situazioni di pericolo per la salute pubblica e spreco di risorse.

Questo provvedimento deriva dal DL 30 ottobre 1987, n. 443 che sottopone a forme speciali di farmacovigilanza i medicinali il cui impiego presenti rischi elevati e dal parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità (CSS) nelle sedute del 26 gennaio 1989 e del 25 settembre e 23 ottobre 1991. In tale occasione il CSS propone che le prescrizioni siano effettuate da centri specializzati e che tutti i pazienti siano iscritti in appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'Istituto Superore di Sanità. In seguito a tali disposizioni, il DM del 29 novembre 1993 ha stabilito che l'HGH dovesse essere somministrato solo ai soggetti con deficit accertato di tale ormone, inclusi i pazienti con sindrome di Turner, e che la prescrizione di tale farmaco potesse essere attuata solo da centri regionali abilitati (presidi sanitari delle ASL, centri universitari o ospedalieri di endocrinologia elencati nella GU n. 165 del 16/07/1994.

Negli anni successivi, il Ministero della Salute ha dato incarico alla Commissione Unica del Farmaco (CUF) di classificare i medicinali autorizzati all'immissione in commercio, per l'individuazione di quelli che possono essere erogati a totale o parziale carico del Servizio Sanitario Nazionale. La CUF ha, quindi, adottato note relative alla prescrizione e al controllo delle confezioni di alcuni medicinali inquadrandoli in classi a totale o a parziale rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (classi A e B), che vengono periodicamente aggiornate. Attualmente sono in vigore le note CUF/AIFA 2004 (Bollettino D'Informazione sui Farmaci-AIFA-Ministero della Salute, Anno XI N. 3-4 2004) che, relativamente alla prescrizione di medicinali a base di ormone della crescita, con la nota 39 stabiliscono i criteri diagnostici per i centri autorizzati e il flusso di informazioni sulle prescrizioni effettuate alle autorità regionali e da queste, annualmente, all'Istituto Superiore di Sanità, che si fa carico della "sorveglianza epidemiologica nazionale".

Il Registro Nazionale degli Assuntori di Ormone della Crescita, quindi, si pone le seguenti finalità:

- stimare l'entità (incidenza/prevalenza) del nanismo somatotropo-dipendente nella popolazione italiana;
- valutare l'appropriatezza della prescrizione dell'hGH;
- condurre il follow-up al fine di verificare l'efficacia e la sicurezza del trattamento;
- valutare gli aspetti epidemiologici e clinici nei pazienti GH-trattati.

Resoconto attività 2005

Nel corso del 2005, è stato completato l'inserimento delle schede di segnalazione, presenti presso il nostro archivio, consentendoci di terminare la messa a punto della scheda informatizzata e rendere utilizzabile l'intero *database* del Registro. I dati disponibili fino ad oggi indicano un numero pari a 4371 ingressi in terapia, di cui 2541 maschi e 1830 femmine (3941 segnalazioni sotto i 15 anni di età), e circa 6046 visite di follow-up (3602 maschi e 2444 femmine) di cui 5561 sotto i 15 anni di età. L'analisi di queste schede, resa possibile dal sistema informatizzato, ha consentito di verificare un flusso discontinuo delle segnalazioni nel corso degli anni e rispetto alla provenienza regionale, la non regolare comunicazione del follow-up (deducibile dalla mancata corrispondenza del numero delle visite di controllo rispetto all'ingresso in terapia), l'impossibilità di verificare appropriatezza e sicurezza del farmaco stesso, in considerazione della generica diagnosi e/o terapia riportate.

Sulla base di questi risultati, si è proceduto a organizzare un incontro a livello nazionale che si è tenuto in questo Istituto il 28 ottobre 2004, allo scopo di stabilire una comunicazione fra le entità coinvolte dalla gestione di questa problematica. Sono stati invitati alla riunione rappresentanti dell'Agenzia Italiana del Farmaco, delle Società Scientifiche afferenti alle aree

mediche interessate, Società Italiana di Pediatria (SIP), Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) Società Italiana di Endocrinologia (SIE) ed esponenti della Associazione Culturale Pediatri (ACP), e rappresentanti delle Regioni italiane. In tale occasione la sessione dedicata agli aspetti clinici ha consentito di illustrare le problematiche relative all'attuazione della nota 39, mentre la parte della riunione dedicata alle Regioni, che ha visto la partecipazione di gran parte delle realtà locali coinvolte, ha fatto emergere il diverso stato di attuazione della normativa su aspetti che riguardano l'attivazione del Registro Regionale, la nomina delle Commissioni Regionali e l'autorizzazione dei Centri Prescrittori. Al fine di utilizzare banche dati omogenee e comunicanti tra loro, è emersa l'esigenza di una piattaforma comune di lavoro che consenta a tutte le realtà coinvolte di espletare i propri compiti, con l'ipotesi di valutare l'eventuale adozione della struttura del Registro GH della Regione Piemonte come base comune, che possa eventualmente essere adattata a particolari esigenze locali.

Attività programmata 2006

L'attività del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita sarà indirizzata a realizzare e gestire la piattaforma comune cui avranno accesso le gestioni locali, effettuare il coordinamento nazionale di tali procedure attraverso lo strumento del Registro Nazionale, opportunità unica di conoscenza e approfondimento di questa tematica, e offrire la propria sede come punto di incontro, a cadenze regolari, delle realtà cliniche e amministrative coinvolte in tale progetto. Si è già stabilita la data del 10 novembre 2006 come *workshop* nazionale in ISS sui temi della terapia con ormone somatotropo. Saranno organizzate altre riunioni ristrette tra i responsabili regionali anche al fine di mettere a punto la gestione informatizzata dell'inserimento dei dati.

Il Registro Nazionale provvederà ad elaborazione periodiche delle segnalazioni ricevute che saranno comunicate ai centri prescrittori, alle Regioni e alle Società Scientifiche attraverso mezzi di diffusione quali comunicati, articoli scientifici e comunicazioni a congressi nazionali e internazionali.

L'attività del Registro Nazionale farà da base per l'inizio di attività di ricerca clinica e sperimentale che saranno stabilite con centri clinici dell'eccellenza e con collaborazioni interne all'Istituto al fine di chiarire alcuni dei molteplici aspetti legati alla terapia con ormone somatotropo.

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Progetto "Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori" ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari in aree geografiche rappresentative del Paese in particolare di calcolare i tassi di attacco e la letalità, di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e posT-acuta e di studiare l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche.

Resoconto attività 2005

Sono stati stimati i tassi di attacco e la letalità per gli eventi coronarici e cerebrovascolari per la fascia di età 35-74 anni in diverse aree del Paese (Regione Friuli e Veneto, Comune di Modena, Firenze, Roma, Napoli, Caltanissetta, Area Brianza) riferiti agli anni 1998-99. Per

identificare gli eventi correnti sono state utilizzate due fonti di informazione: i certificati di morte e le diagnosi di dimissione ospedaliera. Sono stati identificati gli eventi in base ai codici indicativi di malattia ischemica del cuore (ICD-9: 410-414 in diagnosi di dimissione principale oppure per i deceduti i codici 410-414 in causa principale o 250, 401-405 e 428 quando accompagnato da 410-414 in causa secondaria) e di accidente cerebrovascolare (ICD-9: 430-432, 434, 436 in diagnosi di dimissione principale oppure per i deceduti i codici 430-438 in causa principale o 250, 401-405 e 440 in causa principale quando accompagnato da 430-438 in causa secondaria) e alla durata dell'evento (28 giorni); il numero degli eventi correnti di ogni singola area è stato moltiplicato per il valore predittivo positivo dello specifico codice di dimissione ospedaliera o di causa di morte derivato dalla validazione degli eventi sospetti (500 coronarici e 500 cerebrovascolari per ogni singola area) applicando i criteri diagnostici del Progetto MONICA. Il tasso di attacco è stato calcolato come tasso medio di un biennio, dividendo il numero medio di eventi stimati nel biennio per la popolazione media residente; la letalità è stata calcolata a 28 giorni come rapporto tra gli eventi fatali e totali.

I tassi di attacco per gli eventi coronarici sono risultati più elevati negli uomini rispetto alle donne: il tasso di attacco medio per tutte le aree, standardizzato per età, è risultato di 33,9 per 10.000 negli uomini e 9,1 per 10.000 nelle donne; la letalità a 28 giorni standardizzata per età è risultata più elevata nelle donne (35,5%) rispetto agli uomini (27,3%). Differenze geografiche significative rispetto al tasso di attacco medio per tutte le aree sono state registrate sia negli uomini che nelle donne.

I tassi di attacco per gli eventi cerebrovascolari sono risultati più elevati negli uomini rispetto alle donne; il tasso di attacco medio per tutte le aree, standardizzato per età è stato di 25,7 per 10.000 negli uomini e di 14,7 per 10.000 nelle donne; la letalità a 28 giorni standardizzata per età è risultata leggermente più elevata nelle donne (17,3%) rispetto agli uomini (14,8%).

Con questi dati si è dimostrata la fattibilità di un registro di popolazione nazionale per gli eventi coronarici e cerebrovascolari utile per la sorveglianza delle malattie cardiovascolari.

Attività programmata 2006

In collaborazione con l'Agenzia dei Servizi Sanitari della Regione Friuli Venezia Giulia verrà realizzato un algoritmo per l'applicazione contemporanea dei nuovi (ESC/ACC) e vecchi (MONICA) criteri diagnostici per la definizione di infarto del miocardio/sindrome coronaria acuta negli eventi coronarici sospetti ricoverati in ospedale. Il confronto fra i due criteri permetterà di valutare l'aumento degli eventi non fatali previsto con l'introduzione di test enzimatici ematochimici (troponina) nei nuovi criteri diagnostici. Verranno raccolti 300 eventi sospetti coronarici fatali e non fatali ricoverati consecutivamente in un ospedale di elevata affluenza nei centri dell'Area Brianza, della Regione Friuli e del Comune di Napoli; gli eventi sospetti verranno classificati applicando entrambi nuovi e vecchi criteri diagnostici; il risultato derivato dalla applicazione di entrambi i criteri nei tre centri dislocati in differenti aree del Paese permetterà di valutare se esiste una differenza nella applicazione dei criteri diagnostici nelle diverse aree geografiche e di quantificare la sovrastima attesa degli eventi coronarici ricoverati in ospedale per l'introduzione di marcatori più sensibili della necrosi miocardica.

La raccolta di 300 eventi cerebrovascolari fatali e non fatali ricoverati in un ospedale di elevata affluenza nei centri dell'Area Brianza, delle Regioni Friuli e Veneto e del Comune di Napoli, permetterà di valutare la severità degli eventi e l'incremento del valore informativo in sanità pubblica dovuto alla raccolta di informazioni sulla severità per la pianificazione delle terapie e riabilitazione nell'ictus cronico.

Inoltre per l'anno 2006 è prevista la riattivazione delle aree di Firenze, Napoli, Friuli, Veneto per la raccolta e l'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera relativi all'anno 2003. Verranno selezionati in modo casuale 500 eventi coronarici e 500 eventi

cerebrovascolari in ogni area per la validazione delle diagnosi di dimissione ospedaliera e delle cause riportate nei certificati di morte. Ciò permetterà di costruire indicatori confrontabili a cinque anni di distanza (tassi di attacco/incidenza e letalità) su una popolazione di 5.000.000 di persone di età compresa fra 35 e 74 anni.

Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)

Il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (RNIC) è stato avviato come progetto del Ministero della Sanità nel 1987 con l'adesione di tutti i Centri di *Screening* e delle strutture deputate alla cura e al follow-up dei bambini con Ipotiroidismo Congenito (IC) che operano nel nostro Paese. Come previsto dal Piano Sanitario Nazionale e dal DPC del 09/07/1999, il coordinamento del Registro è affidato all'Istituto Superiore di Sanità.

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all'introduzione, nei paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello *screening* tiroideo di massa. Nel mondo un neonato su 3000-4000 nati vivi è colpito da questa patologia causata, nella maggior parte dei casi, da alterazioni dell'embriogenesi della ghiandola tiroidea. Tali alterazioni si manifestano con assenza della ghiandola (agenesia), ipoplasia, o con la presenza di abbozzi tiroidei in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficienti ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente l'IC è provocato da un *deficit* geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa 1 su 100.000) sono le forme secondarie di IC dovute ad un *deficit* congenito ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di IC dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

I danni dovuti alla carenza protratta di ormoni tiroidei sono molteplici e diffusi a tutti gli organi e sistemi. In particolare, le lesioni a carico del sistema nervoso centrale determinano grave ritardo mentale. Tuttavia un'adeguata terapia ormonale sostitutiva (L-tiroxina), poco costosa e di semplice somministrazione, consente di prevenire tali danni purché sia attuata precocemente. Poiché alla nascita la sintomatologia dell'IC può essere aspecifica, sfumata o spesso completamente assente, è estremamente difficile effettuare una diagnosi clinica della patologia in epoca neonatale. È invece possibile effettuare una diagnosi sicura mediante la esclusiva determinazione biochimica dell'ormone ipofisario tireostimolante TSH (sempre al di sopra della norma nei casi di IC) o in associazione alla determinazione dell'ormone tiroideo T4 attraverso metodi di dosaggio in grado di determinare questi ormoni su piccolissime quantità di sangue prelevato e assorbito su carta prima della dimissione dal reparto di nascita.

In Italia lo *screening* neonatale tiroideo è iniziato nel 1977 estendendosi progressivamente a tutto il territorio nazionale e raggiungendo velocemente livelli eccellenti di copertura della popolazione neonatale. Dal 1995 la totalità dei nati in Italia viene sottoposta a *screening* grazie all'esistenza di 26 Centri di *screening* per la diagnosi precoce di IC, regionali o interregionali, dislocati su tutto il territorio nazionale (Legge naz. n. 104 del 05/02/1992 che prevede, nell'ambito degli interventi di medicina preventiva, lo *screening* neonatale per l'IC).

L'attuazione su scala nazionale di tale programma di prevenzione ha comportato uno stretto collegamento tra reparti neonatali, centri di *screening* e strutture di riferimento per la cura ed il follow-up dei bambini con IC, e la necessità di realizzare un coordinamento nazionale dello *screening* tiroideo e delle altre attività connesse a tale patologia attraverso il Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti. Il Registro infatti, è una struttura epidemiologica che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione di dati relativi ai bambini affetti da IC identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di sorveglianza

permette la conoscenza dell'incidenza e delle fluttuazioni nello spazio e nel tempo dell'IC e rende possibile, inoltre, la verifica dell'efficienza, in termini di organizzazione e di funzionamento, e dell'efficacia delle azioni di prevenzione intraprese e delle scelte sanitarie effettuate.

Gli obiettivi che il Registro si propone sono:

- il censimento di tutti i bambini con IC diagnosticati mediante *screening* neonatale;
- la verifica dell'efficienza e dell'efficacia dello *screening* stesso;
- l'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia.

La raccolta delle informazioni anonime relative ai bambini ipotiroidei si avvale di schede informatizzate contenenti i risultati dei test di *screening* (a cura del centro di *screening*); l'obiettività clinica dei neonati nella prima settimana di vita (a cura del reparto di nascita); l'anamnesi familiare e materna in gravidanza, i dati biochimici e strumentali relativi al periodo pre-trattamento, l'inizio e il dosaggio della terapia, la presenza di eventuali malformazioni congenite associate, i dati relativi al follow-up a un anno di vita e quelli relativi all'eventuale rivalutazione della diagnosi a 2-3 anni di vita (a cura delle strutture deputate al follow-up dei bambini con IC).

Data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un efficace strumento di sorveglianza della patologia sul territorio, ma anche un potente strumento di ricerca. Dai dati del Registro infatti si sono originati studi multicentrici mirati all'individuazione dei più importanti fattori di rischio per la patologia. Inoltre, grazie alla attivazione di una banca biologica associata al Registro, che raccoglie il DNA dei bambini con IC, dei loro genitori e in alcuni casi dei fratelli, sono attualmente in corso studi molecolari mirati alla individuazione di nuovi geni candidati che possano aiutare a spiegare le cause delle forme disgenetiche di ipotiroidismo congenito.

Resoconto attività 2005

Nell'anno 2005 l'attività relativa al Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti ha riguardato la sorveglianza della patologia sul territorio e un'attività di ricerca relativa a studi di tipo eziologico.

Relativamente all'attività di sorveglianza, è stata condotta l'analisi relativa al *trend* temporale dell'incidenza media nazionale di IC che ha consentito di accertare un aumento significativo dell'incidenza sul territorio, negli ultimi dieci anni, con valori che si attestano intorno a un caso su 2700 nati vivi. È stato appurato inoltre, che tale aumento è stato prevalentemente determinato dall'ottimizzazione delle procedure di *screening* in base alle quali la riduzione del *cut off* del TSH neonatale ha comportato il rilevamento, e quindi il trattamento, di forme di IC che prima rimanevano misconosciute. L'analisi ha consentito di accertare anche che l'aumento di incidenza ha riguardato esclusivamente solo le forme di IC con ghiandola in sede. Queste infatti, rappresentano oggi nel nostro Paese circa il 35% di tutte le forme di IC diagnosticate mediante *screeening*.

Per ciò che riguarda la verifica dell'efficienza delle procedure di *screening* attuate in Italia, i dati del Registro hanno evidenziato come negli ultimi cinque anni l'età di inizio della terapia sostitutiva risulta mediamente intorno alla diciottesima giornata di vita, ovvero ampiamente al di sotto del primo mese di vita, limite oltre il quale il trattamento sostitutivo più difficilmente riesce a prevenire le sequele neuropsichiche dovute alla condizione di ipotiroidismo neonatale.

Per ciò che riguarda l'attività di ricerca connessa al Registro, è stato completato uno studio caso-controllo *population based* mirato all'identificazione dei principali fattori di rischio per l'IC. Allo studio hanno partecipato otto dei 26 Centri di *screening* e follow-up attivi sul territorio grazie ai quali è stato possibile arruolare 155 bambini con IC (di cui 15 con IC

transitorio) e 619 controlli. Utilizzando un modello di regressione logistica per dati appaiati sono stati stimati i rischi aggiustati per i diversi fattori di rischio e sono state valutate le possibili interazioni. L'analisi ha messo in evidenza un'origine multifattoriale dell'IC in cui fattori genetici e ambientali giocano un ruolo nell'eziologia della malattia. In particolare è stato osservato un rischio di IC permanente estremamente elevato per i gemelli, nonostante un bassissimo tasso di concordanza per la patologia alla nascita. È stato inoltre confermato un maggior rischio tra le femmine, tra i bambini nati con malformazioni e per quelli nati dopo la 40a settimana di gestazione. Un rischio elevato è stato stimato per i casi con familiarità per ipotiroidismo e/o gozzo. Infine, l'analisi approfondita dei bambini nati con peso superiore al 90° percentile in riferimento alla settimana gestazionale ha evidenziato che il rischio di forme permanenti di IC nei figli di madri con diabete durante la gravidanza è 15 volte superiore a quello stimato nei figli di madri non diabetiche. Per ciò che riguarda i casi con forme transitorie di IC, la bassa età gestazionale e il ritardo di crescita intrauterina sono risultati significativamente associati a tale forma di IC.

Per ciò che riguarda infine l'attività relativa alla Banca del DNA associata al Registro, alla fine del 2005 sono stati raccolti 250 campioni di DNA di bambini con IC e circa 500 campioni relativi ai loro genitori.

Attività programmata 2006

Verranno continuati gli studi mirati a individuare le cause dell'Ipotiroidismo Congenito (IC) che, ad oggi non sono ancora completamente chiarite. Infatti, sebbene i numerosi studi condotti negli ultimi anni abbiano dimostrato la presenza, in soggetti con IC, di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, THOX2), l'osservazione di tali mutazioni può spiegare soltanto un minimo numero di casi di IC. Inoltre, sebbene non manchino casi familiari della patologia, l'IC si presenta prevalentemente in maniera sporadica. È chiaro quindi, che lo studio di fattori di rischio ambientali che possano avere un ruolo nell'eziologia della patologia riveste notevole importanza dal momento che si tratta di fattori di rischio modificabili la cui riduzione pertanto, può contribuire alla prevenzione della malattia stessa. In quest'ottica verranno analizzati i dati del Registro, in particolare verranno aggiornati i dati di incidenza a livello regionale e si tenterà di spiegare le già note differenze a livello locale attraverso l'individuazione di fattori di rischio strettamente legati al territorio.

Verrà continuata inoltre l'attività di sorveglianza sul territorio della patologia, come pure la raccolta dei campioni di DNA relativi alla banca biologica associata al Registro.

Registro nazionale della legionellosi

Nel 1983 (DM 7 febbraio 1983) il Ministero della Sanità ha incluso la legionellosi tra le malattie infettive e diffusive soggette ad obbligo di denuncia. Data la necessità di promuovere la raccolta di informazioni più accurate l'ISS ha avviato un Programma nazionale di sorveglianza e l'istituzione del Registro nazionale della legionellosi. Una successiva Circolare Ministeriale del 29 dicembre 1993 ha ribadito che ogni qual volta sia diagnosticato un caso di legionellosi, la scheda di sorveglianza, compilata in tutte le sue parti, deve essere inviata all'ISS-Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica. Le schede di segnalazione, inviate dalle Direzioni sanitarie degli ospedali in cui viene posta la diagnosi o dai Servizi di Igiene pubblica delle Regioni,

contengono i dati anagrafici dei pazienti, gli aspetti clinici, e le possibili fonti di esposizione all'infezione.

Gli obiettivi del Registro sono:

monitorare la frequenza di legionellosi in Italia, sia dal punto epidemiologico che clinico-nosologico, con particolare attenzione ai fattori di rischio per l'acquisizione della malattia;

identificare eventuali variazioni nei *trend* della malattia;

identificare tempestivamente *cluster* epidemici di legionellosi dovuti a particolari condizioni ambientali al fine di interrompere il rischio di trasmissione.

Esiste inoltre un programma di sorveglianza internazionale (*European Working Group for Legionella Infections*, EWGLI) che ha preso l'avvio nel 1986, coordinato fino al 1993 dal *National Bacteriology Laboratory* di Stoccolma e successivamente dal *Public Health Laboratory Service* (PHLS), *Communicable Disease Surveillance Centre* (CDSC) di Londra al quale aderisce anche l'Italia.

Tale programma raccoglie informazioni relative ai casi di malattia dei legionari associati ai viaggi internazionali che si verificano nei cittadini di 24 paesi europei attualmente partecipanti al programma.

I dati più recenti relativi agli anni 1997-2004 sono disponibili nei relativi Notiziari dell'Istituto Superiore di Sanità sulla legionellosi in Italia. Gli ultimi dati disponibili (2004)sostanzialmente confermano i *trend* degli anni precedenti con 604 casi registrati, di cui 552 sono stati confermati. I dati del 2005 sono in fase di elaborazione

Resoconto attività 2005

I dati del 2005 sono in fase di elaborazione, ma nella sostanza non sembrano distinguersi molto dai dati delle precedenti annualità.

In relazione all'attività del registro, tesa ad utilizzare i dati che da esso derivano per la stesura di normative volte alla prevenzione ed al controllo della legionellosi , è iniziata l'implementazione di due documenti fondamentali per il controllo della legionellosi nonché è in attiva fase il QC nazionale per la validazione dei laboratori regionali di riferimento della legionellosi. Èstato inoltre definitivamente approvato il "Laboratorio di riferimento Nazionale della Legionellosi" presso il nostro Istituto.

I documenti di cui sopra sono:

- Linee guida recanti indicazioni sulla legionellosi per i gestori di strutture turistico-recettive e termali;
- http://pbi.wp.ebixtrade.it/site/pbi_wp_ebixtrade_it/GazzettaUfficialen28Febbraio05.pdf;
- Linee guida recanti indicazioni ai laboratori con attività di diagnosi microbiologica e controllo ambientale della legionellosi;
- http://pbi.wp.ebixtrade.it/site/pbi_wp_ebixtrade_it/GazzettaUfficialen29Febbraio2005.pdf.

Attività programmata 2006

Nel 2006 si continuerà la raccolta di tutte le schede di notifica dei casi di legionellosi. Inoltre, con la implementazione dei documenti e linee guida elaborati nel 2004 e sopra citati si auspica una maggiore attività di prevenzione ad opera delle strutture recettive e termali che dovrebbe ridurre la quota di casi associati a queste strutture. Anche l'individuazione dei laboratori di riferimento regionali con attività di controllo ambientale della legionellosi dovrebbe garantire un controllo e una prevenzione capillare in tutto il Paese, con un intervento tempestivo soprattutto in caso di *cluster*. È possibile che questa attività porti a un aumento del numero dei casi diagnosticati (prima sotto notificati) ma ad un superiore livello di diagnosi clinica e migliore prognosi.

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro Nazionale della Malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) e sindromi correlate è stato istituito nel 1993 presso l'Istituto Superiore di Sanità per attuare la sorveglianza delle Encefalopatie spongiformi trasmissibili dell'uomo (TSE) su tutto il territorio nazionale. Le TSE sono causate da agenti trasmissibili che determinano nell'ospite una patologia neurologica progressiva e rapidamente fatale con un periodo d' incubazione che varia da alcuni mesi a diversi anni. La sorveglianza di queste patologie è particolarmente impegnativa, perché la diagnosi di certezza si può ottenere solo con l'esame istologico e immunoistochimico sul tessuto cerebrale dei soggetti affetti. Fondamentale per questa attività di sorveglianza è stata quindi la definizione di caso che si basa sulla distinzione eziopatogenetica dei casi in sporadici, genetici, iatrogeni e variante della MCJ (vMCJ) e su vari gradi di accuratezza diagnostica: i casi sono certi se è stato effettuato l'esame neuropatologico, probabili se oltre alla presenza di alcuni segni clinici sono positivi l'esame elettroencefalografico e il test per la proteina 14-3-3 sul liquido cefalorachidiano, possibili se vi sono i segni clinici, la durata della malattia è inferiore ai 24 mesi, ma gli esami di laboratorio non sono suggestivi. La sorveglianza di queste patologie è stata avviata in Italia e in altri paesi europei (Francia, Gran Bretagna, Olanda, Slovacchia, Spagna, Svizzera) e non europei (Australia e Canada), per monitorare eventuali variazioni delle caratteristiche cliniche ed epidemiologiche delle TSE in relazione alla comparsa dell'epidemia di Encefalopatia Spongiforme del Bovino (BSE) in Gran Bretagna e successivamente in altri paesi europei. Questa attività di sorveglianza ha permesso di individuare e descrivere nel 1996 per la prima volta la vMCJ in Gran Bretagna, causata dall'esposizione per via alimentare a tessuti di animali affetti da BSE. In seguito la vMCJ è stata individuata anche in altri paesi europei. In Italia il primo caso di vMCJ è stato notificato al Registro nel 2001.

Il Registro della MCJ raccoglie tutti i casi sospetti di TSE dell'uomo: i casi di MCJ sporadica, i casi iatrogeni di MCJ, le forme genetiche (questi casi includono la MCJ genetica, la sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker, e la insonnia fatale familiare) e i casi di vMCJ.

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

Gli obiettivi della sorveglianza sono:

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

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

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

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

Il Registro Nazionale della MCJ è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ legge 18 giugno 2002, n. 118 GU n. 75 del 31/03/2003.

Resoconto attività 2005

Nell'ultimo anno sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 230 nuove segnalazioni di casi con sospetto di malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Per tutte le 230 segnalazioni, sono stati contattati telefonicamente i medici che hanno segnalato i casi con sospetto clinico per un iniziale inquadramento diagnostico secondo i criteri di definizione di caso stabiliti dall'Unione Europea; periodicamente i consulenti clinici del Registro hanno inoltre aggiornato questi casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate;
- sono stati visitati personalmente dai medici del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 50 nuovi casi sospetti ed è stato somministrato ai pazienti o a i loro parenti un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare;
- sono state visionati i tracciati elettroencefalografici in 134 casi segnalati;
- sono state richieste e visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 30 casi segnalati;
- sono stati studiati con analisi della sequenza dell'intero gene della PrP (PRNP) 117 nuovi casi sospetti di cui 15 sono stati trovati mutati, mentre è stato analizzato il polimorfismo al codone 129 del gene PRNP nei casi sporadici;
- sono stati effettuati 111 test sul *liquor* per la proteina 14-3-3 mediante *Western blot*; ogni campione è stato sempre analizzato in due corse differenti per confermare il risultato;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti il trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 36 casi sospetti di MCJ;
- sono stati studiati con esame neuropatologico condotto su varie aree dell'encefalo fissato in formalina 36 pazienti deceduti con sospetto clinico di MCJ nel 2005. Di questi, 26 casi sono risultati affetti dalla forma sporadica della malattia, due casi sono risultati forme genetiche, cinque sono stati classificati come affetti da altre patologie del sistema nervoso e tre sono tuttora in corso;
- sono state effettuati sui casi sporadici anche gli esami su materiale cerebrale congelato per la caratterizzazione all'*immunoblot* della proteina patologica PrPsc (*typing*) secondo la classificazione molecolare proposta da Parchi et al. (Ann, Neurol. 46:224-233 1999);
- è stata inoltre portata avanti la collaborazione con il CINECA per la base dati informatizzata;
- si è proceduto alla valutazione dei casi segnalati in base alla clinica, agli esami strumentali e di laboratorio secondo i criteri adottati in ambito europeo e quindi alla loro classificazione definitiva nel caso in cui si è già in possesso del risultato dell'esame neuropatologico mentre gli altri rimangono "in corso";
- si è provveduto all'aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del registro della MCJ dell'Istituto Superiore di Sanità e all'aggiornamento trimestrale dei decessi per MCJ sul sito web della sorveglianza europea;

- si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2004;
- sono stati elaborati sei pareri per la richiesta di classificazione dei casi con sospetto di MCJ per il risarcimento previsto per i casi di variante MCJ previsto dal DM del 12 marzo 2003, GU n. 75 del 31/03/2003.

Attività programmata 2006

Per l'anno 2006 sono state programmate le seguenti attività:

- avvio dell'utilizzazione del nuovo *database* elettronico italiano e immissione dei dati precedentemente raccolti nel nuovo sito;
- avvio dell'utilizzazione del nuovo *database* elettronico europeo e immissione dei dati precedentemente raccolti nel nuovo sito;
- avvio della collaborazione al progetto di validazione della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) cerebrale come nuovo criterio diagnostico per i casi di MCJ sporadica, questo progetto implica la richiesta dell'invio delle immagini di RMN all'ISS da parte delle direzioni sanitarie dei centri segnalatori e la valutazione degli esami da parte dei neurologi del Registro;
- segnalazioni dei casi sospetti seguite dai medici del registro con aggiornamento delle informazioni periodicamente tramite contatti telefonici;
- casi, laddove possibile, visitati personalmente dai medici del registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, e con somministrazione ai pazienti o a i loro parenti di un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare;
- avvio dell'estensione della somministrazione del questionario epidemiologico ad una popolazione di controllo adattata per età e sesso ai casi di MCJ già sottoposti al questionario per l'analisi statistica dei fattori di rischio;
- test per la proteina 14-3-3 e sequenza dell'intero gene della PrP eseguiti in ISS, se i centri segnalatori non sono in grado di eseguire esami diagnostici sul liquor e sul sangue;
- coordinamento dei riscontri autoptici laddove le strutture non siano in grado di eseguire l'esame neuropatologico;
- elaborazione dei dati di mortalità e aggiornamento dei siti web dell'ISS con scadenza mensile e con scadenza trimestrale del sito EUROCJD.

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

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

- censirà i centri di PMA presenti sul territorio nazionale;
- censirà gli embrioni prodotti e crioconservati presenti;

- raccoglierà i dati relativi alle autorizzazioni regionali sui requisiti tecnici organizzativi dei centri;
- raccoglierà in maniera centralizzata i dati relativi alle coppie che accedono alle tecniche di PMA per valutare l'efficacia la sicurezza e gli esiti delle tecniche medesime;
- eseguirà studi di follow-up a lungo termine sui nati da tali tecniche per valutarne lo stato di salute ed il benessere.

La raccolta dati avverrà attraverso l' utilizzo di diversi strumenti offerti ai centri di PMA, tra cui un sito web all'interno del portale dell'ISS dove verranno raccolti i dati in forma aggregata.

Inoltre è stato messo a punto un *software* di gestione dei dati relativi alle coppie con problemi di infertilità, che faciliterà la raccolta nei Centri dei dati su *record* individuali. Sui dati raccolti verranno realizzate analisi a carattere epidemiologico, con continuità nel tempo, al fine di monitorare l'evoluzione del fenomeno e consentire il paragone con quanto avviene in altri paesi.

La gestione del registro verrà svolta in stretta collaborazione con le Regioni.

Resoconto attività 2005

- Censimento dei centri di PMA esistenti in Italia.
- Riunioni e gruppi di lavoro con i referenti regionali per la messa a punto del documento sui requisiti minimi essenziali tecnici- scientifici organizzativi dei centri PMA.
- Progettazione e realizzazione di un *software* per la gestione dell'archivio dei centri per la gestione clinica dei singoli pazienti e per la raccolta dati in forma aggregata.
- Progettazione e realizzazione di un sito web del Registro Nazionale PMA all'interno del portale dell'ISS, con accesso differenziato per utenze differenti:
  - Centri (con accesso esclusivamente ai dati di loro competenza).
  - Regioni (con accesso ai dati dei centri che operano nel proprio territorio).
  - Istituto Superiore di Sanità (che avrà la possibilità di monitorare i dati di tutti i centri).
  - Ministero della Salute;
  - Cittadini (con accesso esclusivamente ai dati generali sui centri operanti nel territorio nazionale, la loro ubicazione i servizi offerti, e successivamente a informazioni più dettagliate su ogni centro e sui risultati conseguiti).
- Inizio raccolta dati retrospettiva anni di attività 2003-2004.
- Elaborazione schede raccolta dati retrospettiva sull'attività svolta nei centri di PMA.

Attività programmata 2006

- Completamento raccolta dati retrospettiva anni 2003-2004.
- Iscrizione dei centri autorizzati al Registro PMA.
- Proposta ai centri PMA del *software* elaborato per la gestione dell'archivio dei centri, per la gestione clinica dei singoli pazienti e per la raccolta dati in forma aggregata.
- Adozione e messa in rete da parte dei centri e del personale ISS del *software* proposto.
- Formazione degli operatori dei centri sulle modalità di raccolta dati e sull' utilizzo specifico del *software*. Implementazione del *software* per la gestione dell'archivio dei centri, per la gestione clinica dei singoli pazienti e per la raccolta dati su *record* individuali e in forma aggregata.
- Apertura del sito web del Registro PMA con inizio della raccolta dati in forma aggregata.
- Inizio raccolta dati su *record* individuali.
- Stesura Relazione per il Ministro della Salute da presentare in Parlamento.

- Ideazione e avviamento campagna di informazione sull'esistenza del registro e sulle sue finalità.
- Incontri con le associazioni di pazienti.
- Indagine qualitativa sui bisogni informativi delle coppie che accedono alla PMA.

Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma

La normativa vigente in materia trasfusionale prevede che, allo scopo di definire un piano di produzione e distribuzione di sangue, emocomponenti ed emoderivati necessari per il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale, ogni Regione istituisca un flusso informativo stabile coordinato a livello nazionale e collegato con il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità. Attraverso la rete informativa nazionale, dedicata all'autosufficienza e sicurezza del sangue, sono gestiti dati di base (donatori, donazioni, caratteristiche del sangue donato, distribuzione del sangue e dei suoi prodotti, ecc.) e dati derivanti da elaborazioni regionali e centrali (emoscambio, consumi, stato di salute della popolazione dei donatori, ecc.). Tali dati, raccolti dalle Strutture Trasfusionali e trasmessi ai Centri Regionali di Coordinamento e Compensazione (CRCC) e da questi all'Istituto Superiore di Sanità, consentono il monitoraggio del sistema trasfusionale nazionale.

Il Registro è attualmente basato su un questionario definito per Decreto Ministeriale, compilato annualmente dai Responsabili di ogni Struttura Trasfusionale e trasmesso al proprio CRCC (o all'Ufficio Regionale competente). È costituito essenzialmente da due sezioni: la prima fornisce dati relativi alla gestione dei donatori e delle unità di sangue e plasma; la seconda parte fornisce informazioni relative alle altre attività trasfusionali (diagnostica di laboratorio, gestione computerizzata, controlli di qualità, organico del servizio, ecc.). Il questionario è compilato dal responsabile di ogni centro o servizio trasfusionale e inviato al CRCC che provvede a validarlo e a trasmetterlo all'ISS. L'ISS prepara un rapporto annuale per il Ministro della Salute che viene pubblicato nella serie Rapporti ISTISAN e diffuso a tutte le strutture interessate.

Resoconto attività 2005

Nell'ambito di tale attività sono stati raccolti, analizzati ed elaborati i dati delle 300 strutture trasfusionali relativi all'anno 2004 ed è stato presentato il relativo rapporto, in corso di pubblicazione su Rapporti ISTISAN. Il numero dei donatori totali è aumentato rispetto al 2003 (1.451.641 vs. 1.393.204); i donatori periodici rappresentano l'85% dei donatori totali. La raccolta delle unità di sangue intero è aumentata rispetto allo scorso anno di circa il 4,5%: in totale sono state raccolte 2.274.513 unità di sangue intero.

È stato organizzato l'incontro annuale con i responsabili dei CRCC, le principali associazioni di volontariato e i responsabili del Ministero della Salute, nel quale – oltre a vari aspetti che rientrano nel coordinamento delle strutture trasfusionali – sono stati analizzati i dati del Registro, stimato il fabbisogno di emazie per l'anno 2006 (circa 74.000 unità) e sono stati definiti gli scambi tra Regioni per il mantenimento dell'autosufficienza nazionale.

Attività programmata 2006

È necessario aggiornare il Registro in uso, per adeguarlo alle nuove tecnologie utilizzate per la raccolta delle unità di sangue. Si provvederà, quindi, all'aggiornamento del *software* utilizzato oggi per la raccolta dei dati, apportando le modifiche stabilite con alcuni responsabili

dei CRCC – con i quali si è costituito un Gruppo di lavoro *ad hoc* che si è riunito varie volte nel corso del 2005 – e approvate dalla CNST (Commissione Nazionale per il Servizio Trasfusionale).

Il progetto prevede il trasferimento del Registro su web, obiettivo che permetterà l'immissione e l'invio immediato dei dati da parte delle Regioni consentendo un monitoraggio continuo del Sistema trasfusionale italiano.

Registro nazionale gemelli

L'approvazione del progetto "Fattori genetici e ambientali nelle malattie multifattoriali: istituzione di un registro nazionale dei gemelli", finanziato dal Ministero della Salute nell'anno 2000, ha permesso di avviare il progetto denominato "Registro Nazionale Gemelli" (RNG www.gemelli.iss.it) con l'obiettivo principale di utilizzare i dati gemellari per evidenziare e analizzare i fattori ereditari e ambientali che contribuiscono all'espressione fenotipica di un certo carattere, normale e/o patologico.

La costituzione del registro nazionale dei gemelli in Istituto ha permesso la partecipazione dell'ISS al *network* dei registri europei dei gemelli (GENOMEUTWIN), che costituisce uno dei centri di eccellenza per la Genomica in Europa e si propone di combinare le informazioni epidemiologiche e genetiche relative a patologie comuni, definire il "profilo genetico" implicato nelle varie condizioni, identificare le interazioni tra genotipo e ambiente, e stimare il contributo del patrimonio ereditario e dello stile di vita al rischio di malattia.

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

Resoconto attività 2005

Sono stati arruolati nel registro circa 6.000 gemelli nati nel 1983, 1984 e 1985 residenti in tutta Italia. Questi gemelli hanno fornito informazioni sulla loro zigosità, su alcune loro caratteristiche socio-demografiche e sullo stato di salute. I dati di altezza e peso dei gemelli ventenni sono stati utilizzati nell'ambito del progetto europeo Genomeutwin (www.genomeutwin.org) per stimare la componente ereditaria dell'indice di massa corporea. I gemelli hanno dato inoltre il consenso ad essere ricontattati per studi speciali.

Circa 400 coppie di gemelli arruolati nella provincia di Milano e Lecco hanno partecipato a una ricerca sul disagio psico-sociale in età infantile e in adolescenza. Lo studio, fatto in collaborazione con l'Università Vita e Salute del S. Raffaele di Milano, ha permesso di valutare il ruolo della componente genetica sui fenomeni di ansia e di depressione in quella fascia di età (Ogliari A, Citterio A, Zanoni A, Fagnani C, Patriarca V, Cirrincione R, Stazi MA, Battaglia M. Genetic and environmental influences on anxiety dimensions in Italian twins evaluated with the SCARED questionnaire. J Anxiety Disord. 2005).

Sono stati stimati, con un approccio tipo analisi di sopravvivenza, i rischi di sviluppare la celiachia nei gemelli che avevano già il fratello affetto. Tale rischi sono stati calcolati a seconda della zigosità e dell'aplotipo HLA (Nistico L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, Paparo F, D'Alfonso S, Giordano M, Sferlazzas C, Magazzu G, Momigliano-Richiardi P, Greco L, Stazi MA. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins.Gut. 2005).

È stata stimata l'ereditabilità della sclerosi multipla utilizzando un campione di 210 coppie di gemelli in cui almeno era affetto dalla patologia (Ristori G, Cannoni S, Stazi MA, Vanacore N,

Cotichini R, Alfo M, Pugliatti M, Sotgiu S, Solaro C, Bomprezzi R, Di Giovanni S, Figa Talamanca L, Nistico L, Fagnani C, Neale MC, Cascino I, Giorgi G, Battaglia MA, Buttinelli C, Tosi R, Salvetti M. Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: A nationwide study. Ann Neurol. 2005).

È terminato l'arruolamento dei gemelli 65-74 anni della provincia di Latina e del comune di Roma (circa 400 coppie). Nel comune di Roma è stato avviato il follow-up delle coppie arruolate con visite e test neuropsicologici presso l'ospedale S. Andrea dell'Università La Sapienza.

Sono stati messi a punto, in collaborazione con il reparto di Salute Mentale del CNESPS, i questionari per la valutazione del benessere psicologico, le emozioni avvertite, il modo di vivere le esperienze affettive e le relazioni sentimentali in adolescenti e giovani adulti.

È stato avviato l'arruolamento delle coppie di gemelli ultranovantenni afferenti allo studio GEHA (*GEnetics of Healthy Ageing*, www.geha.unibo.it) il cui obiettivo è quello di individuare il profilo genetico associato al fenotipo longevo e in particolare al fenotipo longevo in buono stato di salute.

È stato avviato, in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Otorino-Odonto-Oftalmologiche e Cervico Facciali dell'Università di Parma, l'arruolamento delle coppie di gemelli di età superiore ai 49 anni residenti nella provincia di Parma per stimare la ereditabilità delle patologie oculari senili (cataratta e degenerazione maculare).

È stato avviato, in collaborazione con la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica uno studio, su base di popolazione, per valutare la concordanza nei gemelli del diabete di tipo 1 insorto in età pediatrica.

Sono state messe a punto le procedure operative per la partecipazione allo studio europeo EUROCLOT sulla genetica dell'*ictus*.

Attività programmata 2006

Verrà valutata la componente genetica dell'abitudine al sonno su circa 200 coppie di gemelli tra i 9 e i 10 anni, che avevano preso parte a uno studio denominato "Mercurio", e di cui si hanno a disposizione dati sulla gravidanza, sul parto e sulla storia neonatale.

Verrà quantificata la quota del declino delle capacità cognitive attribuibile a fattori genetici, ambientali, socio-comportamentali e alla loro interazione nel campione dei gemelli 65-74 anni della provincia di Latina e del comune di Roma.

Verrà avviata l'indagine sulla valutazione del benessere psicologico, le emozioni avvertite, il modo di vivere le esperienze affettive e le relazioni sentimentali nel campione dei 6000 gemelli ventenni italiani e nei gemelli adolescenti residenti nel comune di Roma.

Compatibilmente con il numero delle coppie di gemelli reclutate potranno essere stimate le concordanze per zigosità e genere, i tempi di discordanza di diabete di tipo 1 tra il gemello probando e il suo co-gemello, le concordanze stratificate per genotipi di rischio nei *loci* di suscettibilità noti.

Sarà avviato uno studio sulla concordanza nei gemelli di *Inflammatory Bowel Disease* (IBD) in collaborazione con il Gruppo Italiano – IBD, coordinato dall'ospedale di S. Giovanni Rotondo.

Sarà avviato uno studio sulla concordanza nei gemelli di Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) in collaborazione con il Gruppo di Ricerca Italiano sulla SLA, coordinato dall'Università del Piemomte Orientale.

Continuerà l'arruolamento delle coppie di gemelli di età superiore ai 49 anni residenti nella provincia di Parma per stimare la ereditabilità delle patologie oculari senili (cataratta e degenerazione maculare).

Sarà avviato l'arruolamento di 150 coppie di gemelli di zigoti dello stesso sesso per la partecipazione al progetto EUROCLOT.

Nell'ambito di una collaborazione con il Registro Nazionale dell'Ipotiroidismo Congenito dell'ISS, sarà avviato il follow-up dei nuovi casi di IC nati da parto gemellare e per valutare la transitorietà della condizione o la diagnosi, successiva alla nascita, di forme di ipotiroidismo nel cogemello.

Verrà incrementata l'attività relativa alla collezione di campioni biologici dei gemelli afferenti ai vari studi.

Registro nazionale malattie rare

Le caratteristiche proprie delle malattie rare (MR), le problematiche connesse agli aspetti preventivi, diagnostici, terapeutici e più in generale assistenziali, comportano un impegno notevole di risorse umane, tecnologiche e finanziarie.

In questo contesto è pertanto evidente il ruolo dell'approfondimento epidemiologico, in senso descrittivo e analitico, quale indispensabile presupposto per programmazione, organizzazione e gestione dei servizi sanitari.

L'istituzione all'Istituto Superiore di Sanità del Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) (DM n. 279/2001, GU n. 160, 12 luglio 2001, Suppl. Ord. n. 180/L) ha lo scopo di ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia e relativa distribuzione sul territorio) utili a definire le dimensioni del problema e alla programmazione nazionale e regionale di interventi di sanità pubblica.

Il RNMR si propone quale strumento epidemiologico per definire prevalenza/incidenza di MR e la loro distribuzione sul territorio anche attraverso l'integrazione con altri flussi informativi (es. schede di dimissione ospedaliere e i certificati di assistenza al parto). Altri obiettivi sono: identificare possibili fattori di rischio; supportare la ricerca clinica; valutare i tempi di latenza tra l'esordio della sintomatologia e la diagnosi; promuove il confronto tra gli operatori sanitari per la definizione dei criteri diagnostici.

In particolare, il RNMR permette di:

- ampliare la finestra di osservazione e aumentare le conoscenze sulla storia naturale delle malattie rare;
- migliorare le conoscenze sulla diagnosi, trattamento e assistenza;
- realizzare e rafforzare una rete di collaborazioni tra i soggetti coinvolti.

Resoconto attività 2005

Le attività del RNMR riguardano la raccolta dei dati di incidenza di MR e si è avvalsa della collaborazione di Centri regionali, identificati mediante deliberazioni regionali. In attesa che tutte le Regioni identificassero i Centri dedicati alle MR, il RNMR ha anche raccolto dati epidemiologici provenienti da tutti i Centri regionali. Le segnalazioni di MR da queste strutture è avvenuta attraverso la scheda di arruolamento, costituita da due parti: a) parte A con la rilevazione di dati socio- economico e anagrafici; b) parte B rileva i dati sanitari: nome della MR; esami clinici, strumentali e di laboratorio effettuati sul pazienti al fine di formulare la diagnosi; data di esordio e diagnosi della MR; ente e reparto di diagnosi; criteri di diagnosi utilizzati nella definizione di "caso". La trasmissione, archiviazione ed elaborazione dei dati è effettuata nel rispetto della normativa vigente sulla *privacy* (Legge 196/2003). In totale hanno aderito al RNMR 190 strutture sanitarie distribuite sul territorio nazionale, di queste 94 hanno inviato dati epidemiologici.

Il RNMR dal 2001 ad oggi ha raccolto informazioni relative a 540 diverse entità nosologiche. La numerosità delle MR comporta un estremo frazionamento dei dati, per cui il

61% delle patologie presenti nel registro sono rappresentate da una singola scheda di arruolamento, mentre solo il 5% sono rappresentate da un numero superiore alle 10 unità. Inoltre, la collaborazione fra il RNMR e i Registri regionali delle malformazioni congenite ha prodotto uno studio *ad hoc* e la pubblicazione del Rapporto ISTISAN 02/36 "Registro Nazionale Malattie Rare. Epidemiologia di 44 malformazioni congenite rare in Italia". Le attività del RNMR hanno messo in evidenza alcune criticità nei processi assistenziali rivolti alle persone con MR, ad es. ritardi di diagnosi e disomogeneità nei protocolli diagnostico-teraupeutici. Queste evidenze hanno avviato iniziative a favore delle Associazioni dei pazienti. In particolare, la realizzazione di un *database* nazionale delle Associazioni dei pazienti, disponibile sul sito dell'ISS www.cnmr.iss.it; la realizzazione di Corsi e Convegni con il coinvolgimento diretto delle associazioni; la pubblicazione di articoli scientifici in collaborazione con le associazioni (Agazio E, Salerno P, Mirabella F,et al Accessibilità e la qualità dei servizi socio sanitari italiani per i pazienti con malattie rare: il parere delle Associazioni. Ann Ig. 17: 121-128, 2005). Inoltre, i dati del RNMR sono stati utilizzati per le attività volte all'aggiornamento dell'Allegato 1 del DM 2709/2001, nell'ambito delle attività istituzionali del Tavolo Interregionale Permanente per le Malattie Rare.

Attività programmata 2006

Le attività del RNMR previste nel 2006 consistono nel continuare la raccolta e l'elaborazione dei dati epidemiologici provenienti dai Presidi della Rete per aumentare la copertura del territorio nazionale e permettere stime epidemiologiche affidabili.

Al fine del raggiungimento di questo obiettivo si prevede l'integrazione delle informazioni anche attraverso altri flussi informativi quali le Schede di dimissione ospedaliere e il Certificato di assistenza al parto.

SARS

Il progetto di ricerca "Lotta alla SARS", finanziato dal Ministero della Salute attraverso fondi assegnati dalla Commissione per la Ricerca Sanitaria per l'anno 2003-2004, è stato proposto dall'ISS in riconoscimento non solo della necessità di prepararsi ad un'eventuale riemergenza di questa grave sindrome ma anche e soprattutto per la consapevolezza dell'importanza di studiare in maniera approfondita un gruppo di virus, i *Coronavirus*, francamente trascurato nel nostro Paese (e anche altrove) nonché per avviare studi più generali sulle infezioni virali respiratorie, in particolare per una loro rapida ed efficiente diagnosi, premessa quanto mai fondamentale per contrastare dette malattie. Sulla base di questi ragionamenti, sono state scelte ricerche proposte da Unità Operative che collettivamente e in maniera il più possibile integrata potessero affrontare la tematica in oggetto. Le proposte di ricerca includevano sia aspetti prettamente virologici e di patogenesi virale che finalità epidemiologiche, diagnostiche e terapeutiche, con condivisione di obiettivi di ricerca nei settori umani e veterinari, cosa di ovvia importanza per una malattia come la SARS, e più in generale per molte virosi respiratorie.

Resoconto attività 2005

Le ricerche sono iniziate attivamente solo agli inizi del 2004 e con un *budget* sostanzialmente limitato. Ciononostante, parecchie di esse hanno già portato a significativi risultati, dimostrati anche da rilevanti pubblicazioni. Oltre a ciò, si vuole sottolineare il grande

spirito di collaborazione e le sinergie già in essere nell'intero progetto, con grande scambio di tecnologie e approcci, collaborazioni e sinergie da cui ci si aspetta un forte progresso nelle ricerche entro quest'anno con il raggiungimento di molti degli obiettivi che le ricerche proposte si erano dati.

Nello specifico, fra i risultati già ottenuti che si ritiene debbano essere qui messe in luce, e all'ottenimento dei quali hanno contribuito tutte le Unità Operative, si segnala :

- la dimostrazione della capacità inibitoria dell'interferon di tipo 1 sulla replicazione del virus della SARS.
- la messa a punto e la validazione di metodi diagnostici avanzati, inclusi *microarrays* proteomici, per la SARS, altri *Coronavirus* umani e animali, nonché di altre virosi respiratorie rilevanti in clinica.
- la conoscenza approfondita della variabilità del genoma dei *Coronavirus* accoppiata all'ottenimento di antigeni ricombinanti del virus utili sia per studi diagnostici e di immuno-patogenesi.
- l'ottenimento di antigeni ricombinanti e anticorpi monoclonali da librerie di espressione fagica e il loro uso diagnostico.
- la capacità inibitoria di sostanze antinfiammatorie verso *Coronavirus* umani e animali, con particolare riguardo a sostanze derivato dai prostanoici ciclopentenonici.

Tutti questi risultati sono stati pubblicati o sono in corso di pubblicazione.

Attività programmata 2006

Nel 2006 l'attività programmata sarà svolta secondo le linee di ricerca già approvate nell'attività del 2004, con buoni risultati già ottenuti nel 2005, che includono tutti gli aspetti della patogenesi dell'immunità e dell'epidemiologia delle infezioni da SARS *Coronavirus*.

Saranno ulteriormente sviluppati gli approcci diagnostici e di filogenesi molecolare dei *Coronavirus*, inclusi quelli di origine animale.

In un successivo sviluppo temporale (2006) saranno in particolare studiate le azioni degli anticorpi neutralizzanti la particella virale generati presso una unità del progetto insieme al lavoro svolto nel programma cofinanziato dalla Chiron per la ricerca sul vaccino anti Sars.

Sicurezza stradale

Gli incidenti stradali rappresentano un problema prioritario per la sanità pubblica in quanto a questi eventi conseguono ogni anno 7.000 morti, 20.000 invalidi, 150.000 ricoverati e oltre 1.500.000 prestazioni di Pronto Soccorso non seguite da ricovero.

Il gruppo più vulnerabile è rappresentato dai giovani tra i 15 e i 29 anni: dei 300.000 soggetti morti dal 1970 ad oggi per incidente stradale un terzo era costituito dai giovani di questa fascia di età.

Negli ultimi anni, l'azione dell'Istituto in questa area-problema è stata incisiva e di rilievo, non solo per gli aspetti strettamente epidemiologici ma anche per quelli legislativi e valutativi, come mostrano i contributi dati alla formulazione di leggi quali quelle sull'uso obbligatorio del casco e delle cinture, o la definizione del limite legale dell'alcolemia dei conducenti e delle modalità di determinazione dell'alcolemia mediante idonea apparecchiatura, nonché le valutazioni promosse per il loro impatto.

Nel 2001 l'Istituto ha contribuito alla definizione degli "Indirizzi Generali e Linee Guida di attuazione del Piano Nazionale della Sicurezza Stradale" e attualmente partecipa con i suoi rappresentanti:

- alla Consulta Nazionale sulla Sicurezza Stradale, istituita presso il CNEL;
- al Comitato della Sicurezza Stradale, istituito presso il Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti.

Nel corso del 2003 l'ISS ha coordinato un progetto globale sugli aspetti sanitari della sicurezza stradale (progetto DATIS), che ha fornito le prime stime affidabili di incidenza dei traumi stradali, di prevalenza dell'invalidità conseguente e dei relativi costi. Sempre nell'ambito di questo progetto, ha attivato una sorveglianza nazionale dell'uso del casco e delle cinture di sicurezza (sistema ULISSE).

Ha coordinato il progetto COMASS per la ripresa della guida da parte dei soggetti con il pregresso trauma cranico grave, in collaborazione con l'IRCCS Fondazione S. Lucia.

Ha partecipato, come *partner* italiano al progetto europeo EUROCOST sul costo dei traumi.

Ha coordinato il progetto di informazione del medico di famiglia sull'interazione tra farmaci e guida di autoveicoli (progetto FARMIS). Attualmente l'ISS coordina il progetto DATIS2, con finanziamento del Ministero Infrastrutture e Trasporti, naturale proseguimento delle attività promosse con il progetto DATIS. Tutte queste attività rientrano nell'accordo-quadro esistente fra ISS e Ministero delle Infrastrutture e dei Trasporti, e sono da quest'ultimo finanziate.

Inoltre l'Istituto ha partecipato come unità operativa al progetto di ricerca sulla gravità dei traumi (progetto GRAVIT) coordinato dall'ISPESL.

Resoconto attività 2005

Nel corso del 2005 sono state consolidate le conoscenze relative agli incidenti stradali, incidenti domestici, sicurezza in acqua ed in montagna. È stato in particolare:

- messo in luce con modelli e sperimentazione il ruolo dell'alcol e delle sostanze negli incidenti stradali;
- attivato definitivamente il Sistema Nazionale SINIACA degli incidenti in casa;
- attivato nella forma definitiva il Sistema Ulisse di monitoraggio dell'uso del casco e delle cinture;
- attivato il sistema SIMON per la sicurezza nello sci.

Molti dei sistemi così messi a punto sono confluiti in iniziative di carattere europeo e alcuni di essi rientrano in contratti che l'Unione Europea ha stipulato con l'ISS.

Attività programmata 2006

Il Progetto DATIS 2 è stato concluso il 31/12/2005.

Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)

Lo scopo principale del SEIEVA è di promuovere a livello locale e nazionale l'indagine e il controllo sull'Epatite Virale Acuta (EVA). Attraverso l'integrazione di questionari epidemiologici con i risultati di laboratorio, i dati provenienti dalla sorveglianza possono essere utilizzati per la stima del contributo relativo dei diversi fattori di rischio. Ciò permette anche la definizione di misure preventive alle quali dare priorità e il monitoraggio degli effetti dei diversi programmi di prevenzione. Attraverso l'aggregazione dei dati è possibile una migliore conoscenza dell'epidemiologia dell'epatite a livello nazionale.

Gli obiettivi specifici sono:

- Notifica dei casi differenziata per tipo specifico di epatite virale acuta.

- Epidemiologia descrittiva dell'epatite virale acuta tipo specifico, con particolare riferimento all'incidenza per data di insorgenza, luogo, età e sesso.
- Precoce individuazione di focolai epidemici.
- Valutare la proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.
- Per ciascun tipo di epatite virale, studiare nel tempo le variazioni dei rischi relativo e attribuibile associati a particolari esposizioni.
- Definire appropriate strategie di controllo basate sull'importanza relativa, a livello locale, dei diversi fattori di rischio.

Il metodo generale consiste in:

- Intervista dei casi usando un questionario standardizzato di raccolta dei dati (Scheda SEIEVA) contenente informazioni demografiche e sui fattori di rischio; l'intervista ha luogo prima che sia noto il tipo di epatite.
- Registrazione dei *marker* sierologici disponibili.
- Invio al centro trasfusionale della Scheda Trasfusioni quando il caso riferisce di essere stato trasfuso nei sei mesi precedenti la malattia.
- Ove necessario, soprattutto in caso di epidemie, verranno condotti studi analitici per valutare il ruolo dei diversi fattori di rischio, utilizzando l'approccio caso-controllo e, quando possibile, l'approccio di coorte.

Tutto il sistema di sorveglianza si basa sulla collaborazione tra l'Istituto e le ASL che decidono volontariamente di aderire al SEIEVA. Attualmente, le ASL che partecipano coprono approssimativamente il 57% della popolazione italiana. Quando un caso di EVA viene notificato, il responsabile della sorveglianza della ASL contatta l'ospedale o il medico curante (nel caso di pazienti non ospedalizzati) per ottenere informazioni circa la conferma diagnostica e gli esiti della ricerca dell'antigene di superficie del virus B (HBsAg), delle IgM anti-HBc, delle IgM anti-HAV, dell'anti-HCV e dell'anti-Delta. Successivamente alla notifica di una epatite virale, ciascun caso è intervistato da un assistente sanitario o da un medico. Per raccogliere i risultati dell'intervista viene usato un questionario standardizzato: oltre alle informazioni demografiche, il questionario comprende domande sui fattori di rischio parenterali, nei sei mesi precedenti l'insorgenza della malattia, e sui fattori di rischio oro-fecali nelle sei settimane precedenti. Una volta completata l'intervista, vengono registrati sul questionario i risultati dei test di laboratorio. Se l'intervistato riferisce di essere stato trasfuso, verranno richieste informazioni al Centro Trasfusionale mediante una apposita scheda. Tutti i questionari compilati sono alla fine inviati al Centro di coordinamento per essere immessi nell'apposito *database* per l'elaborazione. Quando si verificano focolai epidemici viene intrapresa un'indagine *ad hoc* per identificare le possibili fonti di rischio e, usando uno studio appositamente disegnato, per testare le ipotesi sul modo di trasmissione dell'infezione. Per la distribuzione dei fattori di rischio si è utilizzata una definizione di caso che tiene conto delle IgM anti-HBc e della positività per anti-HCV. Per il calcolo dei tassi di incidenza, il denominatore utilizzato è costituito dalla somma delle popolazioni delle singole ASL che aderiscono al SEIEVA; la popolazione divisa per fasce di età viene segnalata da ogni ASL al Centro nazionale presso il Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute al momento dell'adesione.

Resoconto attività 2005

Nel corso del 2005 è proseguita l'attività di *routine* della Sorveglianza delle Epatiti Acute Virali (SEIEVA), che era iniziata nel 1985 ad opera del Reparto di Epidemiologia Clinica dell'Istituto Superiore di Sanità; questa attività routinaria prevede la raccolta di tutti i casi di

epatite virale acuta notificati dalle Aziende Sanitarie Locali partecipanti, in maniera volontaria alla sorveglianza.

Alla fine del 2005 il numero delle ASL che inviano dati al SEIEVA coprivano una popolazione pari a più del 60% della popolazione italiana.

Attraverso il sito internet dell'Istituto Superiore di Sanità sono stati diffusi i dati di incidenza dei diversi tipi di epatite ed i dati di prevalenza dei fattori di rischio relativi all'anno 2004.

Nello stesso 2004 sono stati elaborati dati provenienti dal SEIEVA per verificare l'ipotesi di associazione tra i trattamenti di bellezza (tatuaggi, *piercing* e *manicure*/*pedicure*) e il rischio di contrarre epatite B o C. Il lavoro relativo è stato pubblicato su "Journal of Medical Virology".

Epatite B in vaccinati: Attraverso l'archivio del SEIEVA si stanno raccogliendo sieri di soggetti con epatite acuta di tipo B che riportavano, sulla scheda epidemiologica, di essere stati vaccinati contro questo tipo di epatite. Su questi soggetti è in corso la ricerca di mutanti del virus nelle regioni "S", "pre-S", "*core*" e "pre-*core*" (*immune escape mutants*).

Epatite B fulminante: Nel 2003 è iniziato uno studio per la valutazione delle caratteristiche clinico-epidemiologiche e immunovirologiche dei casi di epatite fulminante da HBV sottoposti a trapianto di fegato. Sono stati finora arruolati tre casi presso la VI UOC di Malattie Infettive dell'AO Cotugno (Napoli). Questo studio è tuttora in corso. Per ogni paziente sono stati raccolti i seguenti dati: informazioni clinico-epidemiologiche; cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC), linfociti infiltranti il fegato espiantato (LIL) e cellule dei linfonodi periepatici; campioni sierologici e biopsie del fegato espiantato per le analisi virologiche.

Attività programmata 2006

Nel corso del 2006 proseguirà la raccolta di casi di epatite virale acuta.

A partire dal mese di maggio verranno sistemati assemblati ed elaborati i dati relativi al 2004 provenienti dalle diverse ASL, e i risultati in termini di incidenza e prevalenza dei diversi fattori di rischio, verranno pubblicati sul sito internet del SEIEVA.

Si riportano di seguito i risultati sintetici dell'attività nelle diverse aree:

- *Epatite Delta*: Utilizzando i dati provenienti dall'archivio, verrà eseguita una elaborazione per descrivere l'andamento dell'epidemiologia dell'epatite Delta in Italia negli ultimi dieci anni.
- *Epatite B in vaccinati*: Proseguirà la raccolta ed analisi di sieri provenienti da casi con epatite acuta di tipo B che riportavano la vaccinazione contro questo tipo di epatite.
- *Epatite B e C negli operatori sanitari*: Attraverso l'archivio SEIEVA verranno analizzati i dati di incidenza delle epatiti B e C negli operatori sanitari, per verificare l'esistenza di un eccesso di rischio in questo gruppo di popolazione.

Nel corso del 2006 è previsto l'inizio di una "sperimentazione" e messa a punto che porterà ad una sostanziale modifica nel sistema di raccolta dati. Durante l'anno verrà infatti costruita una procedura di inserimento delle schede epidemiologiche del SEIEVA attraverso un apposito sito web. Questo sistema permetterà di ricevere i dati in tempo reale e, attraverso i grafici e le tabelle previste dal sito, permetterà di evidenziare tempestivamente eventuali focolai epidemici.

Sistema per l'assicurazione della qualità

L'ISS, nell'adempimento di gran parte dei compiti istituzionali che gli vengono attribuiti, deve seguire un insieme di regole e procedure che assicuri il corretto funzionamento dei Dipartimenti e dei Servizi fornendo un'evidenza esterna obiettiva della qualità del lavoro svolto.

In altri termini, l'Istituto deve applicare il Sistema per l'Assicurazione della Qualità (SAQ). Tale Sistema - definito e controllato in maniera dinamica - è l'insieme di azioni pianificate e sistematiche necessarie per garantire che le attività da esso controllate soddisfino determinati requisiti di qualità.

È vantaggioso che l'applicazione del SAQ sia effettuata in accordo con la normativa tecnica vigente (norme delle famiglie UNI EN ISO 9000 e UNI EN 45000 e versioni successive). L'applicazione del sistema è indispensabile, tra l'altro, per lo svolgimento dell'attività istituzionale di cui al DL.vo 30 giugno 1993, n. 267. Tale attività, infatti, attribuisce all'ISS ulteriori compiti attinenti alla sanità pubblica, quali quello di accreditamento dei laboratori di prova e quello di certificazione di produttori e di prodotti.

Da quanto sopra esposto, appare chiaro che, nella sua globalità, il processo di sviluppo di un SAQ richiede un grande impegno per essere messo in opera e un'attenta conduzione per poter mantenere gli standard richiesti. Esso considera numerosi aspetti particolari e prevede, come logica sequenza temporale, in prima istanza un coinvolgimento delle strutture dell'Istituto più direttamente deputate alla erogazione di prestazioni.

In tal senso, il programma prevede, come obiettivo generale, l'adeguamento delle strutture, delle apparecchiature, delle risorse umane, delle procedure operative di controllo e del *modus operandi* del personale, così come previsto dal Sistema che assicura le corrette procedure da adottare nel controlli ufficiali.

Questo processo, tuttavia, richiede ancora un impegno notevole di uomini e mezzi perché possa raggiungere un accettabile livello, anche se lo sforzo può essere articolato in passi successivi.

In particolare sono stati già svolti i seguenti punti:

- è stato attivato un Gruppo di Lavoro che ha avviato il processo di preparazione dei Manuali di Qualità dei Laboratori e delle necessarie Procedure Operative Standard;
- sono stati svolti gli *audit* annuali dei laboratori coinvolti nel programma di mutuo riconoscimento europeo per il farmaco umano;
- è stato nominato il Responsabile dell'assicurazione di qualità;
- è stata emanata la politica della Qualità dal Presidente dell'Istituto;
- sono pronti in bozza il manuale della qualità, alcune procedure standard e altri documenti della Qualità per la gestione e il controllo del Sistema.

Resoconto attività 2005

L'attività connessa alla gestione di un SAQ è fondata su innovazione e manutenzione; più passa il tempo dall'inizio dell'applicazione del sistema e più l'attività migra da quella innovativa a quella di manutenzione fino a raggiungere uno stato di equilibrio fra le due componenti. Tale attività richiede, almeno fino a uno stato di regime in cui si possono svolgere tutti i compiti pianificati, un incremento nell'apporto di risorse, sia in mezzi che in persone, in quanto richiede una maggior quantità di controlli.

In Istituto nel corso degli anni precedenti si è definito in modo parziale un SAQ, in quanto sono state realizzate le strutture della qualità in alcune strutture per le quali ciò era particolarmente necessario.

In prospettiva il SAQ dovrebbe essere ampliato ad altre strutture e potrebbe essere infine utile un maggiore coordinamento di questi aspetti a livello di Istituto.

In ogni caso sono stati raggiunti i seguenti risultati:

- È stato eseguito un *audit* al dipartimento di Sanità alimentare e animale.
- È stata offerta la necessaria consulenza ai dipartimenti che avessero avuto dei problemi contingenti di minima portata.

– È stata superata in modo soddisfacente l'ispezione da parte degli OMCL alle strutture dell'Istituto appartenenti al dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare.

Attività programmata 2006

Sulla base di quanto osservato in merito all'attività svolta nel 2004, è prevedibile che nell'anno 2005 si possa svolgere un'attività sostanzialmente comparabile a quella dell'anno precedente.

La necessità di operare in qualità è richiesta più frequentemente in relazione alle nuove norme esistenti, e questo aspetto necessita attenzione.

Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo

Il programma ESTHER, attraverso programmi di *partnership* tra strutture italiane impegnate nella lotta all'AIDS e ospedali africani, vuole favorire il trasferimento di conoscenze, professionalità, *know out* specifici nel campo dell'AIDS. Inoltre i finanziamenti collegati sono finalizzati all'acquisizione di beni e servizi relativi alla cura dell'AIDS. Sono programmati corsi di formazione per personale sanitario, interventi per migliorare l'accesso alla terapia, del VCT, e della diagnostica.

Resoconto attività 2005

Per il biennio 2004-2006 il Ministero della Salute ha stanziato un milione di euro per il proseguimento e potenziamento del programma di solidarietà contro l'AIDS nei PVS. Parte cospicua del contributo è stata utilizzata per finanziare, nell'anno 2005, 32 centri clinici italiani, dieci in più rispetto al programma del biennio 2002-2004, operanti in 16 paesi in via di sviluppo. L'attività svolta ha previsto la predisposizione di programmi finalizzati al trasferimento di conoscenze e tecnologie in campo scientifico, un supporto sanitario al personale locale e il proseguimento delle attività di formazione già predisposte dal programma precedente. È stata effettuata una serie di missioni per verificare la realizzazione delle attività programmate dai centri clinici, che operano all'estero tramite unità sanitarie già stanziate *in loco*.

Infine nel mese di giugno, è stato organizzato un incontro presso l'ISS, con tutti i centri clinici coinvolti nel programma, durante il quale si è discusso delle varie attività svolte nei paesi africani, degli obiettivi raggiunti e di una possibile proseguimento del progetto.

Attività programmata 2006

Per il 2006 si prevede il rifinanziamento ai centri clinici partecipanti al programma del biennio 2004-2006, per consentire la prosecuzione delle attività in corso presso le strutture sanitarie in Africa.

Nuovi interventi sono previsti nel campo del *training* del personale, della prevenzione della trasmissione materno infantile, della terapia negli adulti e nel miglioramento delle capacità diagnostiche.

Sono previste periodiche riunioni di coordinamento e di valutazione delle attività svolte dai centri.

Inoltre, in accordo con gli altri paesi europei *partner*, si prevede la possibilità di attivare alleanze europee che consentirebbero di offrire una professionalità più elevata in campo medico e garantire così l'implementazione di centri di qualità in Africa.

Esther potrebbe così offrire un supporto tecnico altamente qualificato riguardo i vari aspetti dell'intervento: l'approccio integrato, (terapia e prevenzione) la supplementazione nutrizionale, la formazione di personale locale, l'aumento della *local capacity building*.

È, inoltre, prevista una serie di incontri sia con il Ministero della Salute che con il Ministero degli Affari Esteri, finalizzati alla predisposizione di un programma congiunto relativo al proseguimento delle attività in corso in Africa.

Sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS

L'inesorabile diffusione dell'infezione da HIV che conta 45 milioni di infettati nel mondo e il numero sempre maggiore di decessi per AIDS soprattutto nei paesi in via di sviluppo evidenziano l'urgenza della messa a punto di un vaccino sicuro ed efficace. Gli approcci vaccinali studiati negli ultimi 20 anni al fine di bloccare l'infezione da HIV-1, hanno, o hanno avuto, come principale bersaglio le proteine strutturali di HIV-1 e, quasi esclusivamente, quelle del rivestimento esterno (*envelope*, ENV), con l'obiettivo di indurre un'immunità sterilizzante in grado di proteggere dall'entrata del virus la cellula bersaglio. Tuttavia, l'estrema variabilità del virus proprio in questi antigeni di superficie nelle differenti aree geografiche, ma anche da individuo ad individuo e nello stesso individuo nel tempo, è alla base degli insuccessi finora conseguiti. Più recentemente, si è fatta strada l'ipotesi secondo la quale se, allo stato attuale delle conoscenze, è impossibile prevenire l'infezione della cellula da parte dell'HIV-1, potrebbe comunque essere possibile controllare la replicazione del virus dopo la sua entrata nelle cellule e, pertanto, bloccare l'evoluzione dell'infezione e, conseguentemente, lo sviluppo di malattia.

Il Centro Nazionale AIDS ha basato i propri studi su quest'ultimo razionale, indirizzando la ricerca su una componente virale che fosse prodotta subito dopo l'entrata del virus nella cellula, che avesse un ruolo fondamentale nella replicazione del virus, che fosse immunogenica e che fosse conservata tra i vari sottotipi di HIV-1. Questi requisiti corrispondevano a quelli posseduti dalla proteina regolatoria Tat di HIV-1. In studi preclinici nelle scimmie, è stato dimostrato che la proteina Tat, nella sua forma biologicamente attiva, è innocua e induce una risposta immune specifica in grado di controllare la replicazione del virus e di bloccare lo sviluppo della malattia.

Sulla base di questi risultati l'ISS ha sponsorizzato la sperimentazione clinica di Fase I, sia per l'approccio preventivo (nell'individuo sano) che per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat.

I *trial* clinici di Fase I multicentrici, controllati con *placebo* e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani (Ospedale San Raffaele di Milano, Ospedale San Gallicano di Roma, Policlinico Umberto I di Roma e Ospedale Spallanzani di Roma), allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), e in 27 volontari HIV-1 positivi, appartenenti alla categoria clinica A (secondo la classificazione CDC di Atlanta) con un valore di linfociti T CD4+ > 400/mL e un livello di viremia plasmatica <50.000 copie/mL (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7.5, 15 e 30 mg) o il *placebo* è stato somministrato per via sottocutea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12, e 16.

I risultati ottenuti indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico, avendo indotto sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. È pertanto necessario proseguire rapidamente nella realizzazione di *trial* clinici di Fase IIA e IIB del vaccino Tat, che verranno condotte su migliaia di volontari sieronegativi ad alto rischio di infezione e volontari infettati in differenti stadi di

progressione della malattia, sottoposti a differenti regimi terapeutici. Nell'ambito di tali sperimentazioni saranno realizzate ulteriori valutazioni di innocuità e di immunogenicità dei candidati vaccinali. In particolare, la risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione sarà valutata come segue:

- *Immunità umorale*: determinazione e titolazione di IgG, IgA and IgM specifiche; mappatura degli epitopi B-cellulari; valutazione della attività neutralizzante degli anticorpi identificati; *cloning* e caratterizzazione di cellule B specifiche; *microarray*.
- *Immunità cellulo-mediata*: risposta linfoproliferativa; determinazione della risposta CTL; mappatura degli epitopi T- cellulari; *cloning* e caratterizzazione di cellule T specifiche; *microarray*.
- *Immunità naturale*: analisi della produzione di chemochine e alpha-defensine; determinazione dell'attività NK.

Il programma di sviluppo clinico prevede inoltre la sperimentazione (Fase I) di vaccini innovativi basati sulla combinazione di Tat ed Env, con particolare riferimento ad una modificazione di quest'ultima che ne comporta l'esposizione di epitopi conservati (deltaV2 Env). Tali combinazioni vaccinali sono state sviluppate nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Chiron. In parallelo, si intende ottimizzare le formulazioni vaccinali tramite l'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore stabilità del vaccino, ampliandone quindi le potenzialità applicative. Saranno condotte, pertanto, sperimentazioni cliniche con il vaccino Tat legato a questi nuovi sistemi di *delivery*, che sono stati sviluppati nell'ambito del programma ICAV.

Resoconto attività 2005

Le strategie utilizzate finora al fine di allestire un vaccino efficace contro l'HIV si sono basate sull'utilizzo di proteine del rivestimento esterno del virus (*envelope*), allo scopo di indurre anticorpi neutralizzanti capaci di bloccare l'entrata del virus nelle cellule. Questi approcci sono falliti a causa dell'elevata variabilità virale, soprattutto delle proteine dell'*envelope*. Il CNAIDS ha perseguito nuovi approcci vaccinali, mirati alla induzione di un'immunità capace di controllare la replicazione virale e impedire l'insorgenza e progressione della malattia, e i cui bersagli sono rappresentati da proteine del virus con un ruolo chiave nella regolazione della replicazione virale. Tali requisiti corrispondono a quelli posseduti dalla proteina Tat. Sulla base di questo razionale e dei risultati ottenuti dagli studi preclinici, l'ISS ha sponsorizzato e condotto la sperimentazione clinica di Fase I, sia per l'approccio preventivo (nell'individuo sano) che per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat biologicamente attiva.

I *trial* clinici di Fase I multicentrici, controllati con placebo e randomizzati in doppio cieco, sono stati condotti in quattro centri clinici italiani (Ospedale San Raffaele, Milano; Ospedale San Gallicano, Roma; Policlinico Umberto I, Roma; Ospedale Spallanzani, Roma), allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), e in volontari HIV-1 positivi, appartenenti alla categoria clinica A (secondo la classificazione CDC di Atlanta) con un valore di linfociti T CD4+ > 400/mL e un livello di viremia plasmatica <50.000 copie/mL (protocollo terapeutico). Il vaccino Tat (ai dosaggi di 7.5, 15 o 30 mg) o il *placebo* è stato somministrato per via sottocutanea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12, e 16.

Tutti i volontari arruolati (20 per il protocollo preventivo e 27 per il protocollo terapeutico) hanno ricevuto le cinque immunizzazioni previste dai protocolli clinici, completando la fase di

trattamento (24 settimane) e hanno iniziato la fase di *follow up*. Nel corso della fase di trattamento sono state effettuate le seguenti valutazioni di sicurezza e immunogenicità:

- monitoraggio di parametri ematologici, biochimici e immunologici;
- monitoraggio della viremia plasmatica (protocollo terapeutico);
- monitoraggio di reazioni avverse locali e sistemiche;
- immunità umorale: titolazione di IgG, IgA e IgM specifiche; mappatura degli epitopi B-cellulari; valutazione della attività neutralizzante;
- immunità cellulare: risposta linfoproliferativa; produzione di gIFN e IL4 (Elispot *assay*), mappatura degli epitopi T- cellulari.

I risultati ottenuti indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico, avendo indotto la produzione di anticorpi specifici in tutti i volontari immunizzati (100%) e risposte cellulari specifiche nel 93% degli individui sieronegativi e nell'83% degli individui sieropositivi, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati e sostenendo il rapido passaggio alle fasi successive di sperimentazione clinica.

Attività programmata 2006

Il CNAIDS ha sviluppato un vaccino innovativo contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat biologicamente attiva. I risultati ottenuti dalla sperimentazione clinica di Fase I preventiva e terapeutica indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico e permettono il passaggio alle fasi successive di sperimentazione clinica (fase IIA e IIB). Il programma di sviluppo clinico prevede inoltre la sperimentazione di vaccini innovativi basati sulla combinazione della proteina Tat con proteine virali strutturali, con particolare riferimento a una modificazione della proteina dell'*envelope* virale che ne comporta l'esposizione di epitopi conservati (DV2 Env), sviluppata nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Chiron. Si intende inoltre ottimizzare le formulazioni vaccinali tramite l'utilizzo di micro/nanoparticelle, sviluppate nell'ambito del programma ICAV, per la veicolazione dell'immunogeno, al fine di ottenere una maggiore stabilità del vaccino.

Le sperimentazioni cliniche saranno sviluppate come segue e finanziate dal Ministero della Salute per le sperimentazioni in Italia, e dal Ministero degli Affari Esteri per la sperimentazione in Sud Africa:

- Follow-up dei *trial* clinici di Fase I del vaccino Tat: esecuzione delle valutazioni virologiche e immunologiche previste dai protocolli clinici relative alla fase post-immunizzazione.
- *Trial* clinici (preventivo e terapeutico) di Fase IIA del vaccino Tat: conduzione di *trial* clinici di fase IIA per la valutazione della sicurezza e immunogenicità del vaccino su volontari sieronegativi ad alto rischio di infezione e su volontari infettati sottoposti a differenti regimi terapeutici al fine di valutare le interazioni tra la terapia antiretrovirale e la vaccinazione, in preparazione dei protocolli clinici delle fasi IIB.
- Preparazione dei *trial* clinici di Fase IIB ("*proof of concept*" di efficacia): tali *trial* permetteranno la valutazione delle risposte immuni al vaccino su migliaia di volontari e l'ottenimento delle prime indicazioni di efficacia. Il *trial* preventivo sarà condotto in Sud Africa in popolazioni ad elevata incidenza e prevalenza di infezione. Il *trial* terapeutico sarà condotto in Italia in popolazioni di pazienti in differenti stadi di progressione della malattia sottoposti a differenti regimi terapeutici.
- *Trial* clinici di Fase I (preventivo e terapeutico) del vaccino combinato Tat/Env: valutazione della sicurezza e l'immunogenicità del vaccino basato sulla combinazione delle proteine Tat e DV2 Env di HIV. I componenti di tale formulazione vaccinale sono

stati già testati in *trial* clinici di fase I nell'ambito di sperimentazioni cliniche sponsorizzate e condotte dall'ISS (Tat) e dalla Chiron (DV2 Env).
- Preparazione dei *trial* clinici di Fase I (preventivo e terapeutico) del vaccino Tat coniugato a micro/nanoparticelle. Tali *trial* saranno preparati e condotti al fine di valutare la sicurezza e dell'immunogenicità della formulazione vaccinale basata sull'utilizzo di micro/nanoparticelle per la veicolazione della proteina Tat. Tale formulazione è in grado di garantire una maggiore stabilità dell'immunogeno anche a temperatura ambiente, aspetto di particolare importanza nella conduzione di *trial* clinici nei paesi in via di sviluppo.

Studio sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli esiti delle tecniche di procreazione medicalmente assistita

Valutazione, dell'efficacia, sicurezza ed esiti delle tecniche di PMA in dieci centri rappresentativi del panorama italiano e creazione di un *database* per condurre analisi epidemiologiche sulla efficacia e sicurezza ed esiti delle tecniche stesse.

Resoconto attività 2005

Per l'anno 2005 il primo progetto era concluso ed è stato proposto il secondo.

Attività programmata 2006

- Arruolamento dei centri che hanno già partecipato all'indagine e raccolta dati del precedente progetto negli anni 2003 e/o arruolamento di nuovi centri selezionati in base ai seguenti criteri: numero di cicli effettuati, donne trattate nell'ultimo anno, effettuazione di crioconservazione di embrioni e/o ovociti, area geografica, equa ripartizione tra strutture pubbliche e private, competenza e affidabilità scientifica.
- Invio della bozza del protocollo dello studio ai Centri partecipanti.
- Convocazione prima riunione del gruppo di studio presso l'ISS.
- Condivisione e approvazione della bozza del protocollo e stesura del protocollo definitivo.
- Affidamento a ciascun centro o unità operativa partecipante allo studio di un aspetto di approfondimento sulle complicanze e sugli esiti dell'applicazione delle tecniche di riproduzione (rischio di iperstimolazione durante la terapia farmacologica, abortività gemellarità gravidanze multiple)e sulle differenti prassi attuate con particolare attenzione a quelle modificate dopo l'entrata in vigore della legge 40/2004 (percentuali di fecondazione ovocitaria, numero di embrioni trasferiti).
- Arruolamento di tutte le coppie che soddisfano i criteri del protocollo dello studio che si rivolgono ai centri per un ciclo di trattamento di riproduzione assistita durante l'anno 2006.
- Utilizzo per l'immissione dei dati del *software* elaborato dall'ISS per la gestione dei trattamenti di riproduzione assistita per la raccolta dati del Registro Nazionale.

Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, *KNOCK-OUT* e transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario

I piccoli animali da laboratorio e, in modo particolare, i topi rappresentano uno strumento fondamentale per lo studio di sistemi biologici complessi, come quelli legati alla funzione di organi e sistemi, e per la verifica della trasferibilità delle conoscenze ottenute *in vitro* verso la pratica clinica. La maggiore facilità di stabulazione, i costi ridotti, la possibilità di utilizzare un maggiore numero di animali per ottenere risultati statisticamente significativi costituiscono alcuni dei vantaggi di questi modelli sperimentali ai quali, di recente, si sono aggiunti quelli legati all'uso di topi immunodeficienti, *knock-out* e transgenici.

I topi affetti da una severa immunodeficienza combinata (topi SCID) consentono l'impianto e l'attecchimento di tessuti altrimenti non istocompatibili e, in particolare, di tessuti e cellule umani, fornendo, così, l'opportunità di creare chimere uomo-topo utili per eseguire *in vivo* studi di fisio-patologia e farmacodinamica umana. Nel modello SCID è, inoltre, possibile ricostruire il sistema immunitario umano per valutare la risposta immune a vaccini dedicati all'uomo.

I topi *knock-out* e transgenici sono il frutto delle più avanzate tecniche di biologia applicate alla creazione di ceppi murini cui è stato sottratto o aggiunto un determinato gene e costituiscono uno strumento ormai irrinunciabile per lo studio in vivo del ruolo di specifici geni nella regolazione o nella disfunzione di determinate attività fisiologiche.

Lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione su topi SCID esiste nel nostro Istituto già da alcuni anni e ha consentito lo sviluppo di diversi progetti di ricerca. La stabulazione di questi di topi richiede condizioni stringenti di sterilità e controlli particolari poiché l'assenza del sistema immunitario rende questi animali particolarmente suscettibili ad infezioni batteriche o virali.

Lo stabulario speciale per topi SCID è stato utilizzato in questi anni da diversi gruppi dell'ISS per progetti di ricerca in settori differenti, che vanno dall'AIDS all'oncologia sperimentale, dalle neuroscienze all'immunologia, dalla ricerca sui vaccini a quella su nuovi farmaci. Particolarmente sviluppate, nel passato, sono state le ricerche sull'AIDS. La *facility* ha infatti caratteristiche uniche in Italia per la possibilità di avviare sperimentazione, anche su larga scala, in modelli chimerici uomo/topo utilizzando agenti patogeni per l'uomo, per la presenza di speciali laboratori/stabulari P3 dotati di sistemi di barrieramento microbiologico sia verso l'ambiente interno che verso quello esterno.

Il personale tecnico, afferente al Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, addetto alla manutenzione degli stabulari, alla cura degli animali e alla conduzione della sperimentazione *in vivo* è stato sottoposto ad un *training* di lunga durata per poter operare in condizioni di sicurezza in un ambiente microbiologico ad elevato rischio e suscettibile di contaminazioni ambientali.

Altrettanto delicato il compito di stabulazione e allevamento di colonie speciali di topi transgenici e *knock out* per diversi geni, svolto nella struttura gemella, dotata anch'essa di sistemi di barrieramento microbiologico che garantisce al suo interno condizioni di sterilità superiori a quelle di una camera operatoria.

I topi transgenici e *knock out* costituiscono uno strumento avanzato per una ricerca moderna in campo biologico e molte delle colonie stabulate nella nostra struttura rappresentano un *unicum* non altrimenti reperibile al di fuori dell'ISS. Le colonie ospitate sono state allevate con particolare attenzione alla purezza del ceppo, alla conservazione delle caratteristiche genetiche e all'assenza di agenti infettivi. Questo lavoro ha consentito di mantenere in ottime condizioni sia gli animali destinati al mantenimento della linea sia quelli utilizzati per le sperimentazioni.

Grazie a questo lavoro è stato possibile condurre diversi studi, gran parte dei quali non eseguibili altrove a causa della unicità dei ceppi murini utilizzati.

Studi in topi SCID sono stati condotti per:

- valutare la risposta immune umana ad antigeni virali. Tali studi hanno permesso di caratterizzare un nuovo tipo di cellule dendritiche umane generate da monociti in presenza di IFN-a, valutandone la loro particolare capacità di presentare antigeni di HIV e di agire come "adiuvanti cellulari";
- valutare la capacità di DC infettate *in vitro* con HIV-1 di trasferire infezione *in vivo* nel modello Hu-PBL-SCID;
- saggiare *in vivo* il potenziale effetto antivirale di molecole in grado di inibire *in vitro* l'ingresso e la replicazione virale in cellule umane;
- valutare, nel settore dell'oncologia sperimentale e in altri progetti di interesse biomedico, l'attività antitumorale di cellule immuni umane e la loro capacità di *homing* a livello del tessuto tumorale;
- valutare il potenziale tumorigenico di diverse linee linfoblastoidi umane trasformate da EBV e l'attività antitumorale e i meccanismi di azione di farmaci antineoplastici.

Colonie di topi SCID mantenute nell'ambito della *facility* speciale dell'ISS sono state anche utilizzate per progetti nel settore delle neuroscienze.

I seguenti studi sono stati svolti utilizzando topi transgenici e KO:

- valutazione dell'attività adiuvante di interferon di tipo I nella vaccinazione contro peptidi di melanoma umano (MART-1/MelanA26-35(27L)) in topi *knock out* per gli antigeni di istocompatibilità murini e transgenici per HLA-A*0201umano (HHD);
- valutazione del ruolo dell'interferon endogeno di tipo I sul controllo dello sviluppo del carcinoma mammario in topi BALB-neuT che sviluppano spontaneamente lesioni displastiche a livello mammario che sfociano, entro 6-8 mesi in lesioni francamente neoplastiche;
- valutazione del ruolo di IFN di tipo I endogeno nella infezione da virus MHV-68 (herpes) e nella risposta ad un vaccino ricombinante, in topi 129 sv KO per il recettore di interferon di tipo I;
- valutazione dell'effetto di IFN di tipo I come adiuvante della vaccinazione intranasale in un modello di influenza murina, in topi C3H/HeN WT e KO per il recettore di interferon di tipo I;
- valutazione del ruolo di IRF-1, un fattore di trascrizione responsabile dell'espressione di geni che controllano la crescita cellulare, il *signalling* di alcune citochine e il differenziamento emopoietico in topi KO per IRF-1;
- valutazione del ruolo di ICSBP (o IRF-8) nella maturazione delle cellule dendritiche (DC) in topi KO per IRF-8.

Nel complesso, il lavoro svolto in questo settore testimonia l'esperienza raggiunta e costituisce la garanzie per l'uso di modelli murini speciali in attività di ricerca di interesse dell'ISS anche in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

Attività programmata 2006

1) *Attività di mantenimento e di sviluppo di nuovi modelli chimerici uomo/topo*
   Il mantenimento di topi immunodeficienti richiede una continua verifica delle procedure di stabulazione e di trattamento ed un adeguamento alle condizioni sperimentali richieste. Le procedure operative standard (SOP) devono essere continuamente aggiornate per mantenere un elevato standard di qualità dei modelli sperimentali utilizzati considerando, anche, che il numero di questi ultimi tende continuamente a cresce sulla base

dell'esperienza maturata e delle indicazioni fornite dalla letteratura. È intenzione del nostro gruppo perfezionare i modelli finora sviluppati sia per lo studio della patogenesi e della risposta immune ad alcune infezioni virali (HIV, EBV, influenza) che quello dell'efficacia di farmaci antivirali e antitumorali *in vivo*. A tal proposito sono già in atto collaborazioni scientifiche con diversi gruppi di ricerca interni ed esterni all'ISS (Dott.ssa Battistini, ISS; Dott.ssa Donatelli, ISS, Dott.ssa Caccuri, Univ. Tor Vergata Roma; Prof. Parmiani, INT, Milano). Lo studio di chimere uomo/topo (Hu-PBL-SCID) potrà essere ulteriormente sviluppato per ottenere modelli più avanzati di simulazione della risposta immunitaria umana *in vivo*.

2) *Attività di mantenimento, implementazione e sviluppo di modelli di topi KO e transgenici*
Il numero di topi *knock-out* e transgenici mantenuti nel nostro stabulario speciale è gia considerevole e in alcuni casi è costituito da ceppi non reperibili altrove. È nostra intenzione arricchire tale numero con ceppi di particolare interesse, rilevanti per le tematiche affrontate dal nostro gruppo (definizione del ruolo di diverse citochine nella regolazione della risposta immune, caratterizzazione della funzione di fattori coinvolti nella catena di trasduzione del segnale, studio dei meccanismi coinvolti nell'attivazione dei TALL-*like receptors*, ecc.) e di ottenere incroci per trasferire alcune delle caratteristiche genetiche in un *background* più conveniente alle attuali esigenze sperimentali. Fra l'altro, è prevista l'acquisizione di un nuovo ceppo di topi transgenici nel quale il gene per la *green fluorescence protein* (GFP) è posto sotto il controllo di un promotore coinvolto nella trasduzione del segnale di interferon di tipo I. Questo ceppo, non reperibile altrimenti, si presta alla identificazione di tutti gli stimoli, fisiologici e patologici, che coinvolgono il sistema interferon. Un altro ceppo murino che intendiamo acquisire è ottenuto dallo sviluppo di ibridi F1 di topi Her2/NEUxFV. Il prodotto di questo incrocio costituirà un modello di sviluppo spontaneo di carcinoma mammario. La sua peculiarità consiste nella capacità di montare risposte immunitarie sia cellulari che umorali contro il tumore e di consentire, pertanto, studi approfonditi sulla risposta immunitaria antitumorale nelle varie fasi della progressione neoplastica.

Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir

Il Progetto implementerà una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia dell'Indinavir, un farmaco antiretrovirale appartenente alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi e di tumori ad elevata prevalenza e incidenza in soggetti infettati e non infettati da HIV in Italia e Africa.

La terapia dei tumori basata sull'impiego dei chemioterapici è caratterizzata da elevata tossicità, farmaco-resistenza e, spesso, fallimento nell'eradicazione o nel controllo della progressione neoplastica. È quindi necessario sviluppare e validare nuove strategie terapeutiche di accresciuta efficacia, volte a colpire bersagli mirati, e caratterizzate da un maggiore indice terapeutico. A questo scopo, abbiamo recentemente focalizzato la nostra attenzione sulla capacità delle nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti HIV-PI di ridurre l'incidenza, indurre la regressione, e/o aumentare il tempo alla progressione dei tumori associati ad AIDS, in particolare il sarcoma di Kaposi, i linfomi non-Hodgkin (NHL) e il carcinoma della cervice uterina.

I nostri studi indicano che gli HIV-PI esercitano azioni antiangiogeniche e antitumorali a causa della loro capacità di inibire l'invasione delle cellule endoteliali e tumorali. Queste azioni

sono mediate da un blocco dell'attivazione proteolitica di MMP-2, una metalloproteasi della matrice che svolge un ruolo chiave nell'angiogenesi, nell'invasione tumorale e nella metastatizzazione. Grazie a questi effetti, gli HIV-PI sono in grado di bloccare la crescita di tumori solidi, leucemie, e linfomi umani di varia origine e istotipo in modelli murini.

Sulla base di questi dati abbiamo avviato, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da sarcoma di Kaposi. L'analisi *ad interim* dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede livelli plasmatici di farmaco superiori ad un valore soglia "terapeutico" ed è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) e alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle azioni antiangiogeniche e antiinvasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò in corso di allestimento una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi avanzato e complicato con chemioterapia *debulking* in associazione ad Indinavir.

Gli studi verranno implementati con una sperimentazione di fase II/III in Italia in pazienti HIV-negativi per il trattamento con indinavir, associato o no a chemioterapia convenzionale, di tumori ad elevata incidenza e prevalenza quali il carcinoma del polmone e il carcinoma del rinofaringe, della prostata, del fegato, della mammella, del colon, il LNH non HIV-correlato, e il mieloma multiplo, in collaborazione con il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, e il sarcoma di Kaposi in soggetti HIV negativi e positivi in Africa (Tanzania).

Resoconto attività 2005

Il Progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica volta a valutare la sicurezza e l'efficacia dell'Indinavir, un farmaco antiretrovirale appartenente alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI), nella terapia del sarcoma di Kaposi e di tumori ad elevata prevalenza e incidenza in soggetti infettati e non infettati da HIV in Italia e Africa.

Le nuove terapie anti-retrovirali combinate (HAART) contenenti gli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) hanno ridotto l'incidenza dei tumori associati ad AIDS, in particolare il sarcoma di Kaposi (KS), e spesso inducono la regressione e/o aumentano il tempo alla progressione di malattia nei pazienti trattati. I nostri studi hanno indicato che queste azioni sono mediate, almeno in parte, dalla capacità degli HIV-PI di inibire l'angiogenesi e l'invasione delle cellule tumorali grazie al blocco dell'attivazione proteolitica della metalloproteasi della matrice 2 (MMP-2). Sulla base di questi dati abbiamo avviato, in collaborazione con Merck Italia, uno studio clinico multicentrico "*proof of concept*" per valutare l'attività dell'Indinavir, uno degli HIV-PI più utilizzati, in soggetti non infettati da HIV affetti da KS. L'analisi *ad interim* dei dati indica che il trattamento con Indinavir è ben tollerato in questi soggetti e induce un'elevata frequenza di risposta. La risposta clinica richiede livelli plasmatici di farmaco superiori ad un valore soglia "terapeutico" ed è associata ad una significativa diminuzione del numero di cellule endoteliali circolanti (un marcatore validato dell'angiogenesi tumorale) e alla stabilizzazione dei livelli plasmatici di MMP-2 e di fattori angiogenici, quali bFGF. In accordo alle azioni antiangiogeniche e antiinvasive del farmaco, la terapia induce la stabilizzazione dei tumori avanzati e la regressione delle lesioni iniziali. Tuttavia, l'efficacia del farmaco è assai inferiore nei soggetti con masse tumorali confluenti e complicate da edema. È perciò in corso di allestimento una sperimentazione monocentrica di fase II per il trattamento del KS avanzato e complicato con chemioterapia *debulking* in associazione ad Indinavir. Il protocollo dello studio è già stato definito e approvato dal Comitato Etico centrale di ISS.

Poiché MMP-2 svolge un ruolo essenziale nell'angiogensi e nell'invasione di tutti i tumori, abbiamo allestito studi preclinici volti a chiarire l'effetto degli HIV-PI Indinavir e Saquinavir su tumori ad elevata prevalenza e incidenza nella popolazione umana. I risultati indicano che Indinavir e Saquinavir bloccano in topi immunodeficienti, con gli stessi meccanismi, la crescita di cellule tumorali umane derivate da carcinomi del colon, del polmone e della mammella, epatocarcinomi, linfomi non-Hodgkin (LNH), e leucemie linfatiche e mielomonocitiche. In questi modelli animali, il trattamento con Indinavir e Saquinavir si è dimostrato sicuro e ben tollerato. Gli studi verranno perciò implementati con una sperimentazione di fase II/III in Italia in pazienti HIV-negativi per il trattamento con Indinavir, associato o no a chemioterapia convenzionale, di tumori quali il carcinoma del polmone e il carcinoma del rinofaringe, della prostata, del fegato, della mammella, del colon, il LNH non HIV-correlato, e il mieloma multiplo, e il sarcoma di Kaposi in soggetti HIV negativi e positivi in Africa (Tanzania).

Attività programmata 2006

Nel corso del 2006 verrà completato il trial clinico multicentrico di fase II per la terapia del sarcoma di Kaposi classico con Indinavir in monoterapia e verranno avviate le procedure per la registrazione del farmaco per la nuova indicazione d'uso. In collaborazione con la Clinica Dermatologica dell'Ospedale Maggiore di Milano, verrà avviato l'arruolamento dei pazienti per lo studio clinico monocentrico di fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi avanzato e complicato con Indinavir in associazione a Vinblastina e Bleomicina.

Verranno inoltre implementati o avviati, in collaborazione con il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, gli studi clinici di fase II/III per il trattamento con Indinavir di pazienti con carcinoma indifferenziato naso-faringeo e carcinoma del polmone non a piccole cellule in associazione a cisplatino, di pazienti con carcinoma epatico durante il mantenimento dopo termoablazione, escissione chirurgica o chemioterapia e di pazienti anziani con LNH indolente.

Nel corso di questi studi, oltre alla valutazione della risposta clinica, della farmaocinetica, e della tollerabilità del farmaco, verranno determinati i più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e i marcatori predittivi di risposta clinica, inclusi livelli plasmatici di MMP, fattori angiogenici, e cellule endoteliali circolanti.

Infine, verranno implementati e conclusi gli studi preclinici con particolare riguardo all'identificazione del meccanismo dell'azione antitumorale degli HIV-PI *in vivo*, mediante determinazione degli effetti sulla proliferazione, sopravvivenza, blocco della crescita, angiogenesi e invasione tumorale nei modelli animali in studio.

Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio

Il Progetto vuole sviluppare un vaccino multibersaglio ("transfiletico") attraverso il quale un componente antigenico unico, adiuvantato con un opportuno *carrier* proteico, può conferire protezione contro varie malattie sistemiche e mucosali di origine fungina o protozoaria. Il componente in questione è una semplice molecola polisaccaridica, il beta-glucano, prodotto da un'alga (la laminarina) presente in vari funghi , batteri e alcuni protozoi, e il *carrier* proteicoproposto è il CRM197, cioè la tossina difterica geneticamente modificata. Natura, ragioni e prospettive di questo originale approccio vaccinale sono stati illustrati in una recente pubblicazione dell'Istituto (vedi Journal of Experimental Medicine 202, 597,2005) illustrata da vari editoriali Nature Reviews Immunol.5,2005; Trends Mol Med. 2005 Nov 22).

Resoconto attività 2005

Nel 2005 è stato testato il vaccino glicoconiugato fra laminarina e CRM197 in modelli preclinici di efficacia. Il vaccino è risultato assai efficace nel proteggere da infezioni sistemiche letali nel topo sia da *C. albicans* che da Aspergillo, una protezione che è risultata mediata da anticorpi anti- beta-glucano direttamente inibitori della crescita fungina. Del vaccino è stata anche dimostrata l'innocuità nel topo e nel ratto.

Attività programmata 2006

Nel 2006 si prevede:

- l'espansione della ricerca preclinica in altri modelli di infezione da microrganismi che esprimono beta-glucano sulla superficie cellulare, in particolare criptococcosi e pneumocistosi;
- l'inizio della fase clinica 1 e 2 eseguita in collaborazione con la Ditta Chiron;
- la continuazione della ricerca sugli anticorpi anti-beta-glucano come validi immunoterapeutici.

Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiochirurgia

Il progetto prevede diverse linee di attività.

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

Altre attività simili sono state programmate, in collaborazione con l'ANMCO, per la valutazione degli esiti relativi al trattamento delle sindromi coronariche acute (Progetto IN-ACS *Outcome*), con il GISE per le procedure di angioplastica (Progetto OSCAR) e con l'Università di Milano Bicocca per lo studio comparativo degli esiti di *stenting* carotideo eseguiti dai vari specialisti (chirurghi vascolari, cardiologi, radiologi, neuroradiologi, ecc.) presenti nelle strutture distribuite sul territorio nazionale (Progetto RISC).

Resoconto attività 2005

In totale, sono stati raccolti dati relativi ad oltre 48.000 interventi di BPAC. I risultati prodotti, che hanno riguardato esclusivamente 34.310 interventi di BPAC "isolato" effettuati tra Gennaio 2002 e Settembre 2004 in 64 Centri conformi a tutti i criteri di inclusione previsti dal protocollo, sono stati presentati nel corso dell'anno in convegni nazionali e internazionali e sono stati oggetto di pubblicazioni scientifiche sulla base di ulteriori elaborazioni dei dati.

Nel febbraio 2005, i risultati finali del Progetto BPAC sono stati pubblicati nel sito http://bpac.iss.it/RisultatiStudio/mdno/. Successivamente sono stati presentati e discussi nel corso di convegni nazionali e internazionali e sono stati oggetto di alcune pubblicazioni scientifiche.

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

Attività programmata 2006

Il "Progetto BPAC", concluso ad aprile 2004, proseguirà la sua attività nel programma "Mattoni del SSN", voluto dal Ministero della Salute per la realizzazione del Nuovo SIS. Nel progetto "Mattone-*Outcome*", coordinato dall'ISS, la valutazione degli esiti assume caratteristiche sistematiche e si basa principalmente su informazioni disponibili nei sistemi informativi sanitari correnti. La valutazione degli esiti di interventi di BPAC, con la sua importante fase di sperimentazione, sarà la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-*Outcome*.

L'attività relativa a questo studio è iniziata nel corso del 2005 con la definizione e approvazione del protocollo di ricerca. La raccolta dati entrerà a regime nel corso del 2006.

Valutazione degli esiti in relazione a trapianti

Il tema della "valutazione di qualità" dell'offerta in ambito sanitario è oggi centrale nelle politiche di gestione e di investimento della Sanità Pubblica; Il Piano Sanitario Nazionale 2003-2005 prospetta come obiettivo strategico "Garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria". In particolare in un settore come quello dei trapianti di organo il PSN definisce strategico "promuovere la valutazione di qualità dell'attività". È importante inoltre sottolineare come una ulteriore e rilevante chiave di lettura sia la possibilità che l'informazione venga o meno resa pubblica ovvero fruibile da cittadini e pazienti. Tra i più importanti output di una "valutazione di qualità" di un determinato settore sanitario si possono elencare le seguenti tipologie di risultato:

- *Report card*: ovvero una pubblicazione (cartacea o elettronica, periodica o in tempo reale) destinata ai cittadini e in cui vengono riportate informazioni e dati che rispondono ad esigenze logistiche e su dati inerenti l'attività;
- Certificazione ISO 9000: in questo caso la raccolta di informazioni e la registrazione delle attività svolte è condizione necessaria ad una certificazione ufficiale;
- Valutazione e comparazione dei risultati clinici: in quest'ultimo caso assume particolare importanza la definizione e l'implementazione di un registro o *database* su scala territoriale da definire (nazionale o altro) che assumerà per gli operatori anche una valenza "scientifica" fruibile secondo regole condivise. Finalità della valutazione è la possibilità di comparare i risultati di diversi Centri utilizzando tecniche statistiche che consentano la stima del cosiddetto "*Center effect*", termine impiegato in ambito di "*Meta-analysis*". In questo caso anche le istituzioni possono "monitorare", anche in tempo reale, la qualità del servizio erogato.

Un ultimo aspetto che si vuole sottolineare è l'importanza di un "ritorno" agli operatori responsabili di fornire i dati; questo si può immaginare nella forma di *report* periodici ma anche di un "Portale web" dedicato all'analisi dei propri dati.

Per il raggiungimento di tali obiettivi sono stati necessari i seguenti *step*:

- La definizione delle informazioni da raccogliere e la definizione degli indicatori di qualità della prestazione sanitaria elaborati attraverso la costituzione di più gruppi di lavoro composti da operatori del settore;

- L'implementazione del Sistema Informativo per la raccolta delle informazioni compreso il supporto in termini di personale del CNT all'inserimento dei dati nel caso di informazioni cartacee;
- Lo sviluppo di un ambiente olap di interfacciamento con il Sistema Informativo Trapianti;
- Lo sviluppo di un portale web in cui il singolo operatore potesse inserire, verificare ed eseguire analisi;
- L'implementazione dell'ambiente statistico dove sviluppare le metodologie utili allo scopo.

Resoconto attività 2005

Sono stati pubblicati sul sito del Ministero della Salute (http://www.ministerosalute.it/) le valutazioni degli esiti dei seguenti Programmi di Trapianto:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere anni 2000-03
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-03
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-03
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 1995-03
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-05

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato sono stati presentati anche i dati dei Programmi da donatore vivente. In ogni documento sono presenti le seguenti informazioni:

- Confronto dei risultati nazionali a un anno dal trapianto con casistiche internazionali;
- Descrizione attività Nazionale (CASE-MIX);
- Valutazione dei risultati a livello nazionale;
- Confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti;
- Condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati;
- Descrizione, attraverso il numero di schede e follow-up attesi e ricevuti, del grado di aggiornamento dei dati (valori in percentuale);
- Presentazione dei risultati dell'attività in termini di sopravvivenza (estimatore di Kaplan-Meier) degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti;
- Analisi di sopravvivenza a un anno relativa alla casistica media nazionale (questa consente di effettuare un confronto tra i centri, i cui risultati vengono valutati in rapporto a un identico *case-mix*);
- Indice di rischio medio e indice di rischio cumulato per ciascun centro trapianti.

Per il Programma Intestino non sono presenti dati disaggregati per Centro in quanto in Italia vi è un unico Centro con un attività negli anni di riferimento.

È stata inoltre avviata l'attività di invio di tutti i dati nazionali al Registro Mondiale del CTS (*Collaborative Transplant Study*) e sono state infine aggiunte al sistema di raccolta dei dati (SIT) le seguenti funzionalità:

- Gestione del follow-up dei pazienti in età pediatrica;
- Gestione dei donatori a rischio virale, batterico e neoplastico.

Attività programmata 2006

Nel corso dell'anno 2006 continueranno ad essere pubblicati sul sito del Ministero della Salute (http://www.ministerosalute.it/) le valutazioni degli esiti dei seguenti Programmi di Trapianto:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere anni 2000-04
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-04

- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-04
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 1995-04
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-06
- Pazienti adulti trapianto Allogenico 2000-03
- Pazienti adulti trapianto Allogenico 2000-04

Per quanto riguarda i Programmi relativi al Rene e al Fegato saranno presentati anche i dati dei programmi di trapianto da donatore vivente.

Per ogni programma di trapianto l'analisi riguarderà i seguenti aspetti:

- Confronto dei risultati nazionali a un anno dal trapianto con le casistiche internazionali;
- Descrizione dell'attività nazionale in funzione dei fattori di rischio (CASE-MIX);
- Valutazione dei risultati a livello nazionale;
- Confronto con i risultati nazionali degli anni precedenti;
- Condizione di reinserimento nella vita sociale dei pazienti trapiantati;
- Grado di aggiornamento dei dati espressi in percentuale (numero di schede e follow-up attesi e ricevuti);
- Risultati dell'attività in termini di sopravvivenza degli organi e dei pazienti disaggregati per ogni Centro trapianti (estimatore di Kaplan-Meier);
- Sopravvivenza a un anno relativa alla casistica media nazionale.
- Verranno inoltre effettuati due invii dei dati al Registro Mondiale del CTS (*Collaborative Transplant Study*) ed è prevista l'implementazione della seguente funzione:
- Gestione del follow-up dei trapianti da donatore a rischio virale, batterico e neoplastico.

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

L'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (RC) rappresenta attualmente in Italia la principale priorità in tema di malattie prevenibili da vaccino. L'eliminazione di queste malattie si inserisce in un contesto globale, in cui quattro delle sei regioni WHO hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione del morbillo (Americhe, Europa, Mediterraneo Orientale e Pacifico Occidentale), e due regioni hanno stabilito degli obiettivi di eliminazione della rosolia congenita (Americhe, Europa). In particolare, la regione europea della WHO prevede di certificare l'eliminazione di entrambe le malattie entro l'anno 2010.

Il 13 novembre 2003, la Conferenza Stato Regioni ha approvato il Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, che, in accordo con gli obiettivi europei, prevede di interrompere la trasmissione indigena del morbillo entro il 2007, e di raggiungere entro la stessa scadenza un'incidenza di rosolia congenita <1 caso per 100.000 nati vivi per anno.

A questo scopo, il Piano Nazionale si prefigge di condurre azioni coordinate su tutto il territorio nazionale, mirate a ridurre l'elevato numero di suscettibili ancora presenti in Italia. Infatti, il morbillo è caratterizzato da un'elevata contagiosità, e nei paesi industrializzati si stima che abbia un tasso netto di riproduzione (R0) compreso tra 10 e 20. Dato l'elevato R0 dell'infezione, la sua eliminazione può essere raggiunta solo se la copertura vaccinale è elevata, e la proporzione di suscettibili nella popolazione è molto bassa. In particolare, a livello europeo, è stato stimato che per eliminare il morbillo la proporzione di suscettibili non debba superare il 15% nei bambini di età inferiore ai 5 anni, il 10% nei bambini tra 5 e 9 anni di età, e il 5% nelle

fasce di età successive. Per quanto riguarda la prevenzione della rosolia congenita, si stima invece che il livello di suscettibilità tra le donne in età fertile debba essere <5%.

Il Piano Nazionale prevede pertanto che entro il 2006 venga raggiunta e mantenuta in ogni Regione italiana una copertura vaccinale media del 95% per una dose di MPR entro i due anni di vita, con coperture medie non inferiori al 90% in ogni distretto. Per quanto riguarda le fasce di età successive, l'obiettivo è raggiungere una copertura vaccinale del 95% per almeno una dose di MPR nei bambini fra 3 e 15 anni di età in ogni Regione italiana, e un livello di immunità del 95% delle donne in età fertile.

Le azioni previste in tal senso sono pertanto a) raggiungere e mantenere nel tempo elevate coperture vaccinali per una dose nei bambini nel secondo anno di vita; b) vaccinare sia i bambini oltre i due anni di età che gli adolescenti ancora suscettibili, sia attraverso le occasioni opportune offerta dagli altri accessi routinari ai servizi vaccinali, sia attraverso una campagna straordinaria rivolta ai bambini delle scuole elementari e medie, da svolgere negli anni 2004-2005. Tale campagna straordinaria si basa sull'offerta attiva di una dose di vaccino MPR a tutti i bambini che frequentano la scuola elementare e media che non siano stati precedentemente vaccinati o che abbiano eseguito una sola dose; c) introdurre l'offerta routinaria della seconda dose; d) vaccinare le donne suscettibili, utilizzando tutte le occasioni opportune. In particolare, viene sottolineata la necessità di identificare le donne suscettibili alla rosolia in gravidanza e vaccinarle nel *post-partum* (o post interruzione di gravidanza).

È inoltre previsto un miglioramento della sorveglianza delle malattie prevenibili, sia attraverso sistemi di sorveglianza speciali (quali le reti sentinella), che introducendo il ricorso alla conferma di laboratorio dei casi. Visto che in Italia non erano disponibili dati sulla frequenza di rosolia congenita, il Piano ha previsto anche l'introduzione a livello nazionale della notifica della rosolia nelle donne gravide e della rosolia congenita.

Per valutare le azioni intraprese è pertanto indispensabile attuare un programma di monitoraggio *ad hoc*, sia per quanto riguarda le attività di vaccinazione che per quanto riguarda la frequenza delle malattie prevenibili.

Attualmente, la copertura vaccinale dei bambini nel secondo anno di vita viene monitorata annualmente dalle Autorità Sanitarie regionali e delle Province Autonome, che trasmettono dati aggregati al Ministero della Salute. Non sono invece disponibili dati sulla copertura vaccinale né su azioni di recupero rivolte ai bambini >2 anni e agli adolescenti, né per le donne in età fertile.

Per quanto riguarda la sorveglianza di morbillo e rosolia, invece, sono disponibili sia i dati del sistema di notifica obbligatorio, che pervengono al RMI/CNESP attraverso il sistema informatizzato SIMI, sia i dati della rete sentinella nazionale SPES, basata su pediatri di libera scelta, che segnalano mensilmente i casi di morbillo, rosolia, parotite, pertosse e varicella tra i propri assistiti. I pediatri sentinella sono connessi in rete con il RMI/CNESP che elabora mensilmente i risultati e li pubblica sul web. Dal gennaio 2005 sono inoltre disponibili le notifiche di rosolia in gravidanza e rosolia congenita, che vengono trasmesse routinariamente al RMI/CNESP.

Per quanto riguarda la componente epidemiologica, il monitoraggio delle azioni del PNEM sarà quindi basato: a) sulla valutazione delle coperture vaccinali nazionali e per regione, attraverso l'integrazione dei dati routinari con quelli raccolti da sistemi e indagini *ad hoc*; b) sulla sorveglianza del morbillo e della rosolia in gravidanza e congenita attraverso l'integrazione dei dati provenienti dalle diverse fonti.

Il monitoraggio di queste attività rappresenterà una componente fondamentale del cammino verso l'eliminazione, perché consentirà di documentare i progressi svolti, individuare le criticità e orientare in corso d'opera le azioni da intraprendere.

Resoconto attività 2005

Durante il 2005, sono stati raccolti dati sulle vaccinazioni effettuate durante la campagna straordinaria ai bambini delle coorti di nascita 1993-1997.

Il 72% dei 1.096.824 bambini contattati era già stato vaccinato con una dose di vaccino contro morbillo, rosolia e parotite (MPR), mentre il 14% era già stato vaccinato con due dosi. Durante la campagna straordinaria, l'11% dei non vaccinati ha ricevuto la prima dose di MPR, mentre il 32% dei bambini precedentemente vaccinati con una sola dose ha ricevuto la seconda dose. È quindi possibile stimare che la copertura vaccinale per la prima dose è aumentata dal 72% all'83%, mentre quella per la seconda dose è passata dall'11% al 46%.

Per quanto riguarda la frequenza delle malattie prevenibili, sono stati raccolti i dati di incidenza mensili della rete sentinella SPES basata sui pediatri di famiglia.

Sono stati inoltre raccolti e analizzati i dati relativi alle segnalazioni di casi di rosolia in gravidanza. I risultati preliminari mostrano sette segnalazioni di sospetta rosolia in gravidanza, che sono stati tutti valutati con indagini di laboratorio in un centro di terzo livello. Di questi sette, un caso è stato confermato; è stata inoltre effettuata diagnosi prenatale di infezione fetale. La gravidanza è stata portata a termine, l'infezione congenita è stata confermata nel neonato, che presenta ipoacusia.

Attività programmata 2006

L'obiettivo generale del progetto è monitorare le attività del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. Nel 2006 verranno raccolti e analizzati i dati relativi ai seguenti indicatori, a livello regionale e nazionale:

- *Coperture vaccinali*
  - Copertura vaccinale per MPR entro i due anni di età, per anno di calendario. Tale dato verrà stimato attraverso il sistema annuale di rilevazione delle coperture vaccinali, che fa capo al Dipartimento di prevenzione del Ministero della Salute. I risultati verranno validati attraverso indagini campionarie *ad hoc*.
  - Copertura vaccinale per MPR nei bambini oltre i due anni di età e negli adolescenti, per coorte di nascita e anno di calendario. Tale dato verrà rilevato attraverso un sistema *ad hoc*, che prevede la trasmissione via web delle informazioni da parte dei distretti delle ASL. I dati verranno trasmessi e archiviati su un *database* su *server* SQL, il cui accesso è protetto da *password*. È prevista una modalità di visualizzazione dati specifica per ogni tipologia di utente, secondo un ordine gerarchico per cui i distretti visualizzano solo i propri dati, la ASL visualizza i dati di tutti i suoi distretti, la regione di tutte le sue ASL/distretti, il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità di tutte le Regioni/ASL/distretti. I dati inseriti a livello di distretto verranno automaticamente aggregati a livello di ASL e regione e a livello nazionale. Saranno inoltre disponibili delle interrogazioni standard *online*.
  - Copertura vaccinale per la seconda dose di MPR, se introdotta, per coorte di nascita e anno di calendario. Tale dato sarà ottenuto attraverso la messa a punto di un sistema di rilevazione *ad hoc*.
  - Proporzione di suscettibili al morbillo e alla rosolia per fascia di età. Tale dato sarà ottenuto tramite un'indagine di sieroprevalenza condotta a livello nazionale su sieri residui di laboratori di analisi ospedalieri, stratificati per regione e fascia di età.
  - Proporzione di donne identificate suscettibili in gravidanza vaccinate nel *post-partum* (o post interruzione di gravidanza). Tale dato sarà rilevato tramite la conduzione di indagini campionarie *ad hoc*, condotte in reparti di maternità.

– *Frequenza delle malattie prevenibili*
  - Proporzione di notifiche di morbillo e rosolia, pervenute a livello centrale entro un mese dalla diagnosi su base mensile, valutata sia sulle notifiche obbligatorie che sulle segnalazioni del sistema sentinella SPES.
  - Proporzione di casi notificati con informazioni su variabili chiave (età e stato vaccinale), valutata sia sulle notifiche obbligatorie che sulle segnalazioni del sistema sentinella SPES.
  - Livello di completezza delle notifiche obbligatorie di morbillo e rosolia, stimata in base al confronto con i dati ottenuti dal sistema sentinella SPES.
  - Incidenza del morbillo e della rosolia per mese e fascia di età, valutata sia in base alle notifiche obbligatorie che in base al sistema sentinella SPES.
  - Incidenza della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita, in base alle notifiche obbligatorie.
  - Proporzione di casi di rosolia in gravidanza con esito documentato, in base alle notifiche obbligatorie.
  - Proporzione di casi di rosolia in gravidanza e RC con appropriate indagini di laboratorio, in base alle notifiche obbligatorie.

Valutazione su base di popolazione degli esiti della radioterapia nel trattamento del carcinoma mammario

Il Progetto "Valutazione su base di popolazione degli esiti della radioterapia nel trattamento del carcinoma mammario (BCRX)" si propone di effettuare uno studio retrospettivo nazionale sugli esiti a breve termine (90 giorni) e a lungo termine (>90 giorni) dopo il trattamento radioterapico.

Lo studio prevede i seguenti obiettivi:

– Analisi descrittiva delle variabili diagnostiche e terapeutiche in casi rilevati nel 1990 e nel 1997 in quattro aree di registri tumori Italiani, frequenza di applicazione di protocolli terapeutici per età, area geografica, stadio, trattamento e periodo di diagnosi.
– Analisi di frequenza e grado di tossicità acuta e cronica conseguente al trattamento radioterapico.
– Analisi della sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi in funzione di età, stadio, modalità di diagnosi, tipo di trattamento e area geografica.

Il progetto vede la collaborazione dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, di quattro Registri Tumori Italiani che hanno partecipato a uno studio speciale del Progetto EUROCARE sul carcinoma mammario, centri radioterapici in ognuna delle quattro aree. Sulla base di dati su campioni dei casi di tumore mammario registrati nelle quattro aree (Province di Varese, Modena, Firenze e Ragusa) nel 1990 e 1997-98, dello studio EUROCARE, sono stati selezionati i casi che avevano avuto un trattamento radioterapico. Su questi casi è stata raccolta documentazione dai centri radioterapici sul trattamento, sulle dosi, sugli effetti tossici a breve termine e a lungo termine.

Resoconto attività 2005

Proseguono la conduzione e gestione di grandi studi comparativi della sopravvivenza per tumore in Italia(ITACARE-4), in Europa (EUROCARE-4), e in cinque continenti (CONCORD). Esiste una banca dati di sopravvivenza aggiornati fino al 2003 per oltre 12

milioni di casi di tumore da più di 100 registri tumori in tutto il mondo, con controlli di qualità uniformi.

Si intensifica la collaborazione con il NCI-NIH nell'area metodologica di sviluppo di metodi e quella applicativa alla stima e delle proiezioni dell'incidenza e della prevalenza dei tumori principali per stato in USA.

Lo studio Interphone sugli eventuali rischi cancerogeni associati all'esposizione a radiofrequenze e a campi magnetici a 50 Hz prevede la pubblicazione dei risultati nel prossimo anno. È in corso anche lo studio SETIL (uno studio caso-controllo multicentrico italiano sui fattori di rischio per la leucemia infantile), con l'analisi di valutazione dell'esposizione a benzene, basata su misure individuali ripetute di concentrazioni di benzene in zona respiratoria e di indicatori biologici urinari di esposizione (metaboliti del benzene e cotinina).

Attività programmata 2006

Si prevede la conclusione contemporanea della quarta edizione dei grandi studi di sopravvivenza per tumori, ITACARE ed EUROCARE, con stime della sopravvivenza di periodo per i casi diagnosticati 2000-2002 in Italia e in Europa, un'ampia comparazione della sopravvivenza in cinque continenti (CONCORD).

Si prevede di proseguire la collaborazione con NCI-NIH e di pubblicare stime e proiezioni di incidenza e prevalenza per stato in USA. Stime analoghe saranno in pubblicazione per le regioni in Italia e rese disponibili sul sito "I tumori in Italia" (www.tumori.net).

Si prevede la pubblicazione dei risultati dello studio INTERPHONE e dello studio SETIL.

Due studi sui rischi da uranio impoverito sono in corso e forniranno i primi risultati. Si tratta dello studio SIGNUM sulla valutazione della esposizione per i militari in IRAQ, e lo studio RTPM di sorveglianza epidemiologica dei tumori nella popolazione militare.

Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

Con decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri è stata formalizzata nel settembre 2005 la costituzione del Gruppo di lavoro denominato "Gruppo di Lavoro per la Sorveglianza dell'Esposizione a Interferenti Endocrini" presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie. Il Gruppo di lavoro interdisciplinare cui partecipano ricercatori e funzionari di Università, INRAN, IZS, ENEA, ARPA Ministeri della Salute e Ambiente, è coordinato da A. Mantovani (ISS).

Gli interferenti endocrini (IE) sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, metalli pesanti) o di sintesi (es. antiparassitari), tutte accomunate dalla capacità di interferire attraverso svariati meccanismi e bersagli con il sistema endocrino degli animali e, almeno potenzialmente, dell'essere umano. Gli IE sono un argomento di interesse prioritario per le iniziative europee nel campo della prevenzione, in primo luogo nelle analisi del rischio effettuate dalla *European Food Safety Authority* (http://www.efsa.eu.int/); in particolare, data la capacità di bioaccumulo di numerosi IE, la prevenzione della esposizione della filiera produttiva degli alimenti di origine animale, a partire da mangimi, è componente fondamentale della prevenzione dell'esposizione per la popolazione umana.

Gli IE sono stati, inoltre, argomento prioritario nel progetto SCALE, promosso nel 2003-2004 dalla Commissione Europea come base scientifica per elaborare strategie per la prevenzione di possibili rischi per la salute (Calamandrei & Mantovani, Notiz ISS, novembre 2004).

L'esposizione dell'ambiente e della popolazione a IE è stata ed è oggetto, in Italia, di iniziative scientifiche di rilievo, in primo luogo le attività dell'ISS (http://progetti.iss.it/inte/), ma è mancata sinora un'azione di coordinamento a livello nazionale in grado di creare un circolo virtuoso fra ricerca, interventi sanitari e ambientali e iniziative legislative.

Obiettivi. Il Gruppo di Lavoro si prefigge di sviluppare linee guida per la valutazione della esposizione a interferenti endocrini negli alimenti, le popolazioni animali domestiche e selvatiche e la popolazione umana, che possano essere di indirizzo sia per la ricerca scientifica, sia per azioni a favore della salute della qualità della vita della popolazione generale.

Un ruolo prioritario avrà la messa a punto di procedure per valutare nuove biotecnologie (es., post-genomica, sensori) nonché per la ottimizzazione (in termini di robustezza, riproducibilità, trasferibilità) di quelle già esistenti.

Le linee guida sviluppate dovranno rappresentare la base per:

- lo sviluppo di marcatori di effetto, esposizione e suscettibilità che tengano conto della complessità dei possibili rischi associati agli IE, riguardanti la salute riproduttiva, lo sviluppo dei sistemi nervoso e immunitario nonché la modulazione del rischio di patologie tumorali;
- la elaborazione di strategie di analisi del rischio che tengano conto sia delle fasce più vulnerabili di popolazione, quali l'infanzia, sia della definizione di reali priorità e di strategie di intervento basate sulla valutazione comparativa rischi-benefici (v. ad es., il recente documento dell'EFSA sui benefici nutrizionali dei prodotti ittici a fronte dei rischi di bioaccumulo di contaminanti quali IE e metilmercurio);
- la messa a punto di sistemi per integrare diverse fonti di dati, dando particolare attenzione ai problemi relativi all'armonizzazione e all'assicurazione di qualità.

Resoconto attività 2005

Nel 2005 l'attività nell'ambito del Progetto Speciale si è articolata come segue, anche in collaborazione con altre attività in ambito nazionale ed europeo: a) la messa punto di metodi sperimentali *in vitro* e *in vivo* per la identificazione di *biomarker* di effetto a interferenti endocrini con particolare riguardo per gli effetti tossici indotti nelle fasi dello sviluppo, anche in collaborazione con il progetto integrato ReProTect; b) il contributo a studi pilota epidemiologici sull'associazione fra indicatori di esposizione a metalli pesanti e pesticidi in rapporto ad effetti sulla salute umana riportabili ad interferenza endocrina; c) lo sviluppo di attività per la formazione di operatori sanitari e di giovani ricercatori anche in collaborazione con il *Network* europeo CASCADE, con particolare riguardo all'aggiornamento delle strategie per la valutazione del rischio applicate all'esposizione alimentare di fasce vulnerabili come l'infanzia.

Attività programmata 2006

Le attività previste in ISS, autonomamente e in collaborazione con gli altri Enti coinvolti, nell'anno 2006 possono così riassumersi:

Studi sperimentali integrati *in vitro*/*in vivo* per valutare gli effetti di interferenti endocrini potenziali contaminanti delle catene alimentari sullo sviluppo pre- e postnatale nonché per caratterizzare potenziali biomarcatori con particolare riguardo alle alterazioni dei sistemi riproduttivo e nervoso. A tale proposito verrà proseguito lo sviluppo di una rete di collaborazione con i Dip. Biologia Cellulare e Neuroscienze e Ambiente e Prevenzione Primaria dell'ISS, le Università di Roma "Tor Vergata" e "La Sapienza" ed ENEA-Casaccia.

Nell'ambito dello sviluppo di approcci tecnologicamente avanzati per la valutazione del rischio, proseguiranno gli studi per l'applicazione e validazione delle tecnologia RNA-

microarray per l'identificazione di agenti che interagiscono con il recettore androgeno e con altre *pathways* endocrine, in collaborazione con il Progetto Integrato ReProTect.

Contributo all'elaborazione di modelli per l'analisi dell'esposizione umana a interferenti endocrini attraverso gli alimenti, considerando anche possibili biomarcatori di effetti e fattori di suscettibilità legati all'età, allo stato fisiologico, alla dieta e agli stili di vita; in tale senso occorre ottimizzare e perfezionare la scheda anamnestica elaborata dall'ISS, anche in collaborazione con Enti italiani (Università di Roma "La Sapienza"; Ospedale "S. Andrea"; Roma) e con il *Network* di Eccellenza CASCADE. In tale ambito sarà importante identificare specifiche strategie nei confronti delle filiere produttive di alcuni alimenti potenzialmente critici in particolare di origine animale (latte e latticini, prodotti ittici) anche in collaborazione con il CERSAL (Orvieto).

Proseguire lo sviluppo di attività per la formazione di operatori sanitari e di giovani ricercatori, con particolare riguardo all'aggiornamento delle strategie per la valutazione del rischio applicate all'esposizione alimentare di fasce vulnerabili come la donna in gravidanza e l'infanzia.

PARTE 4
Elenco delle pubblicazioni

ARTICOLI DI RIVISTA

Abellan R, Ventura R, Pichini S, Pascual JA, Pacifici R, Di Carlo S, Bacosi A, Segura J, Zuccaro P. Evaluation of immunoassays for the measurement of insulin-like growth factor-I and procollagen type III peptide, indirect biomarkers of recombinant human growth hormone misuse in sport. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2005;43(1):75-85.

Accardi L, Donà MG, Di Bonito P, Giorgi C. Intracellular anti-E7 human antibodies in single-chain format inhibit proliferation of HPV16-positive cervical carcinoma cells. *International journal of cancer*. 2005;116(4):564-570.

Accorsi S, Fabiani M, Nattabi B, Corrado B, Iriso R, Ayella EO, Pido B, Onek PA, Ogwang M, Declich S. The disease profile of poverty: morbidity and mortality in northern Uganda in the context of war, population displacement and HIV/AIDS. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2005;99(3):226-233.

Adone R, Ciuchini F, Marianelli C, Tarantino M, Pistoia C, Marcon G, Petrucci P, Francia M, Riccardi G, Pasquali P. Protective properties of rifampin-resistant rough mutants of Brucella melitensis. *Infection and immunity*. 2005;73(7):4198-4204.

Adriani W, Deroche-Gaumonet V, Le Moal M, Laviola G, Piazza PV. Preexposure during or following adolescence differently affects nicotine-rewarding properties in adult rats. *Psychopharmacology*. 2005.

Adriani W, Giannakopoulou D, Bokulic Z, Jernej B, Alleva E, Laviola G. Response to novelty, social and self-control behaviors, in rats exposed to neonatal anoxia: modulatory effects of an enriched environment. *Psychopharmacology*. 2005;184(2):155-165.

Adriani W, Leo D, Greco D, Rea M, di Porzio U, Laviola G, Perrone-Capano C. Methylphenidate administration to adolescent rats determines plastic changes on reward-related behavior and striatal gene expression. *Neuropsychopharmacology*. 2005.

Agazio E, Salerno P, Mirabella F, Gnessi F, Mastroiacovo P, Morosini P, Tarsitani G, Taruscio D, Associazioni Nazionali dei Pazienti Malattie Rare. Accessibilità e qualità dei servizi socio-sanitari italiani per i pazienti con malattie rare: il parere delle associazioni. *Annali di igiene, medicina preventiva e di comunità*. 2005;17:121-128.

Agresti C, Meomartini ME, Amadio S, Ambrosini E, Franchini L, Volontè C, Aloisi F, Visentin S. Metabotropic P2 receptor activation regulates oligodendrocyte progenitor migration and development. *Glia*. 2005;50(2):132-144.

Agresti C, Meomartini ME, Amadio S, Ambrosini E, Volontè C, Aloisi F, Visentin S. ATP regulates oligodendrocyte progenitor migration, proliferation, and differentiation: involvement of metabotropic P2 receptors. *Brain research*. 2005;48(2):157-165.

Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Amarian M, Andrus A, Aschenauer EC, et al., Frullani S, Garibaldi F. The hermes polarized hydrogen and deuterium gas target in the hera electron storage ring. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2005;540(1):68-101.

Alano P. Molecular approaches to monitor parasite genetic complexity in the transmission of Plasmodium falciparum malaria. *Parassitologia*. 2005;47:199-203.

Alfano V, Lauria L, Lupoi S, Morosini P. Riabilitazione psicosociale e antipsicotici: cooperazione o contraddizione? *Ricerche in psichiatria*. 2005;2(2):79-82.

Algar OG, Vall O, Alameda F, Puig C, Pellegrini M, Pacifici R, Pichini S. Prenatal exposure to arecoline (areca nut alkaloid) and birth outcomes. *Archives of disease in childhood*. 2005;90(3):F276-F277.

Alimonti A, Bocca B, Forte G, ed. Metal ions and oxidative stress in neurological diseases. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(02):141-228.

Alimonti A, Bocca B, Mannella E, Petrucci F, Zennaro F, Cotichini R, D'Ippolito C, Agresti A, Caimi S, Forte G. Assessment of reference values for selected elements in a healthy urban population. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(02):181-187.

Alimonti A, Forte G, Spezia S, Gatti A, Mincione G, Ronchi A, Bavazzano P, Bocca B, Minoia C. Uncertainty of inductively coupled plasma mass spectrometry based measurements: an application to the analysis of urinary barium, cesium, antimony and tungsten. *Rapid communications in mass spectrometry*. 2005;19(21):3131-3138.

Alleva E, Petrini C. Commentary: towards evidence-based bioethics [letter]. *British medical journal*. 2005.

Aloisi F, Columba Cabezas S, Griguoli M, Magliozzi R, Rosicarelli B, Serafini B. Formation of ectopic lymphoid tissue in the inflamed brain [abstract]. *Journal of neurochemistry*. 2005;94(Suppl 1):58.

Alvaro D, Drudi Metalli V, Alpini G, Onori P, Franchitto A, Barbaro B, Glaser S, Francis H, Cantafora A, Blotta I, Attili AF, Gaudio E. The intrahepatic biliary epithelium is a target of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis. *Journal of hepatology*. 2005;43(5):875-883.

Amabile G, Di Noia A, Alfani E, Vannucchi AM, Sanchez M, Bosco D, Migliaccio AR, Migliaccio G. Isolation of TPO-dependent subclones from the multipotent 32D cell line. *Blood cells molecules and diseases*. 2005;35(2):241-252.

Amabile G, Ghinassi B, Di Noia A, Alfani E, Martelli F, Migliaccio G, Migliaccio AR. Post-transcriptional regulation of GATA-1 in a TPO-dependent subclone of the murine 32D cell line [abstract]. *Haematologica*. 2005;90(Suppl 2):321.

Ambrosini E, Remoli ME, Giacomini E, Rosicarelli B, Serafini B, Lande R, Aloisi F, Coccia EM. Astrocytes produce dendritic cell-attracting chemokines in vitro and in multiple sclerosis lesions. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2005;64(8):706-715.

Ambrosio C, Molinari P, Fanelli F, Chuman Y, Sbraccia M, Ugur O, Costa T. Different structural requirements for the constitutive and the agonist-induced activities of the ß2-adrenergic receptor. *Journal of biological chemistry*. 2005;280(25):23464-23474.

Ammendola S, Ajello M, Pasquali P, Kroll JS, Langford PR, Rotilio G, Valenti P, Battistoni A. Differential contribution of sodC1 and sodC2 to intracellular survival and pathogenicity of Salmonella enterica serovar Choleraesuis. *Microbes and infection*. 2005;7(4):698-707.

Amodeo A, Di Carlo D, Grigioni M, De Santis M, Di Donato RM. Early primary Kawashima operation combined with direct hepatic vein-to-azygos vein connection: a new logical approach. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;129(4):949-950.

Anastasi E, Santangelo C, Bulotta A, Dotta F, Argenti B, Mincione C, Gulino A, Maroder M, Perfetti R, Di Mario U. The acquisition of an insulin-secreting phenotype by HGF-treated rat pancreatic ductal cells

(ARIP) is associated with the development of susceptibility to cytokine-induced apoptosis. *Journal of molecular endocrinology*. 2005;34(2):367-376.

Angiolella L, Maras B, Stringaro A, Arancia G, Mondello F, Girolamo A, Palamara AT, Cassone A. Glucan-associated protein modulations and ultrastructural changes of the cell wall in Candida albicans treated with micafungin, a water-soluble, lipopeptide antimycotic. *Journal of chemotherapy*. 2005;17(4):409-416.

Anniballi F, Delibato E, Fenicia L, De Medici D, Aureli P. Determinazione di Clostridium botulinum tipo A mediante PCR [abstract]. *Bollettino della SIM*. 2005;7(1):67.

Annuzzi G, Giacco R, Patti L, Di Marino L, De Natale C, Minerva V, Galeotalanza M, Masella R, Santangelo C, Riccardi G, Rivellese A. Postprandial VLDL abnormalities are related to insulin resistance while chylomicron abnormalities are diabetes specific [abstract]. *Atherosclerosis supplements*. 2005;6(1):133.

Annuzzi G, Giacco R, Patti L, Di Marino L, De Natale C, Turco S, Galeotalanza M, Santangelo C, Masella R, Riccardi G, Rivellese A. Posttranslational reduction of adipose tissue lipoprotein lipase activity and abnormal postprandial chylomicron response in type 2 diabetes [abstract]. *Diabetes*. 2005;54(Suppl 1):A240.

Annuzzi G, Giacco R, Patti L, Di Marino L, Santangelo C, De Natale C, Minerva V, Masella R, Riccardi G, Rivellese A. Abnormal postprandial chylomicron response and decreased adipose tissue lipoprotein lipase activity in type 2 diabetes are independent of insulin resistance [abstract]. *Diabetologia*. 2005;48(Suppl 1):A96.

Ansaldi F, Bruzzone BM, Salmaso S, Rota MC, Durando P, Gasparini R, Icardi G. Different seroprevalence and molecular epidemiology patterns of hepatitis C virus infection in Italy. *Journal of medical virology*. 2005;76(3):327-332.

Ansaldi F, Icardi G, Gasparini R, Campello C, Puzelli S, Bella A, Donatelli I, Salmaso S, Crovari P. New A/H3N2 influenza variant: a small genetic evolution but a heavy burden on the Italian population during the 2004-2005 season. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(6):3027-3029.

Antoccia A, Di Masi A, Salvatore M, Berardinelli F, Silini A, Losi C, Plebani A, Taruscio D, Tanzarella C. Genetic and cellular analysis of Italian patients with a Nijmegen breakage-like phenotype [abstract]. *European journal of human genetics*. 2005;13:95.

Antonelli F, Belli M, Cuttone G, Dini V, Esposito G, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Induction and repair of DNA double-strand breaks in human cells: dephosphorylation of histone H2AX and its inhibition by calyculin A. *Radiation research*. 2005;164(4):514-517.

Arcella A, Carpinelli G, Battaglia G, D'Onofrio M, Santoro F, Ngomba RT, Bruno V, Casolini P, Giangaspero F, Nicoletti F. Pharmacological blockade of group II metabotropic glutamate receptors reduces the growth of glioma cells in vivo. *Neuro-oncology*. 2005;7(3):236-245.

Arciola CR, Campoccia D, Gamberini S, Baldassarri L, Montanaro L. Prevalence of cna, fnbA and fnbB adhesin genes among Staphylococcus aureus isolates from orthopedic infections associated to different types of implant. *FEMS microbiology letters*. 2005;246(1):81-86.

Arciola CR, Gamberini S, Campoccia D, Visai L, Speziale P, Baldassarri L, Montanaro L. A multiplex PCR method for the detection of all five individual genes of ica locus in Staphylococcus epidermidis. A survey on 400 clincal isolates from prosthesis-associated infections. *Journal of biomedical materials research*. 2005;75(2):408-413.

Argentini C, Giuseppetti R, D'Ugo E, La Sorsa V, Tritarelli E, Orobello S, Canitano A, Gluck R, Rapicetta M. A Pre-S/S CHO-derived hepatitis B virus vaccine protects woodchucks from WHV productive infection. *Vaccine*. 2005;23(28):3649-3656.

Arigliani R, Simeone C, D'Argenio P, Moraglia R, Ciofi Degli Atti ML. Sorveglianza della sindrome influenzale ed accettabilità della vaccinazione in pediatria di famiglia. *Medico e bambino*. 2005;8(5).

Arnold K, Brisdelli F, Ferretti A, Iorio E, Marcheggiani D, Bozzi A. Metabolic alterations in K562 cells exposed to taxol and tyrphostin AG957: 1H NMR and biochemical studies. *Cell biology international*. 2005;29(11):890-897.

Ascione A, Flego M, Zamboni S, De Cinti E, Dupuis ML, Cianfriglia M. Application of a synthetic phage antibody library (ETH-2) for the isolation of single chain fragment variable (scFv) human antibodies to the pathogenic isoform of the hamster prion protein (HaPrPsc). *Hybridoma* (2005). 2005;24(3):127-132.

Aulicino FA, Marranzano M, Mauro L. La condizione delle acque superficiali e gli indicatori microbiologici. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(03):359-370.

Aureli P, Carratù B, Sanzini E, ed. Ruolo delle piante: confine tra alimentazione e terapia. Sezione I. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(01):1-60.

Aureli P. Considerazioni generali introduttive sull'uso delle piante negli alimenti, negli integratori e in fitoterapia. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(01):3-6.

Auricchio B, Bertini A. 15. Settimana della cultura scientifica e tecnologica. Un seminario per gli studenti all'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(06):9-10.

Babudieri S, Longo B, Sarmati L, Starnini G, Dori L, Suligoi B, Carbonara S, Monarca R, Quercia G, Florenzano G, Novati S, Sardu A, Iovinella V, Casti A, Romano A, Uccella I, Maida I, Brunetti B, Mura MS, Andreoni M, Rezza G. Correlates of HIV, HBV, and HCV infections in a prison inmate population: results from a multicentre study in Italy. *Journal of medical virology*. 2005;76(3):311-317.

Baffone W, Casaroli A, Campana R, Citterio B, Vittoria E, Pierfelici L, Donelli G. "In vivo" studies on the pathophysiological mechanism of Vibrio parahaemolyticus TDH+ - induced secretion. *Microbial pathogenesis*. 2005;38(2-3):133-137.

Baffone W, Casaroli A, Citterio B, Pierfelici L, Campana R, Vittoria E, Guaglianone E, Donelli G. Campylobacter jejuni loss of culturability in aqueous microcosms and ability to resuscitate in a mouse model. *International journal of food microbiology*. 2005;107(1):83-91.

Baili P, Micheli A, Montanari A, Capocaccia R. Comparison of four methods for estimating complete life tables using mortality data supplied to Eurocare-3. *Mathematical population studies*. 2005;12(4):183-198.

Baldassarri L, Bartuccini L, Creti R, Filippini P, Ammendolia MG, Koch S, Huebner J, Orefici G. Glycosaminoglycans mediate invasion and survival of Enterococcus faecalis into macrophages. *Journal of infectious diseases*. 2005;191(8):1253-1262.

Baldassarri L, Bertuccini L, Creti R, Orefici G, Dicuonzo G, Gherardi G, Venditti M, Di Rosa R. Clonality among enterococcus faecium clinical isolates. *Microbial Drug Resistance*. 2005;11(2):141-145.

Baldassarri L, Creti R, Montanaro L, Orefici G, Arciola CR. Pathogenesis of implant infections by enterococci. *International journal of artificial organs*. 2005;28(11):1101-1109.

Bantubungi K, Jacquard C, Greco A, Pintor A, Chtarto A, Tai K, Galas M, Tenenbaum L, Déglon N, Popoli P, Minghetti L, Brouillet E, Brotchi J, Levivier M, Schiffmann SN, Blum D. Minocycline in phenotypic models of Huntington's disease. *Neurobiology of disease*. 2005;18(1):206-217.

Barbetta A, Dentini M, De Vecchis MS, Filippini P, Formisano G, Caiazza S. Scaffolds based on biopolymeric foams. *Advanced functional materials*. 2005;15(1):118-124.

Barletta B, Butteroni C, Puggioni EMR, Iacovacci P, Afferni C, Tinghino R, Ariano R, Panzani RC, Pini C, Di Felice G. Immunological characterisation of a recombinant tropomyosin from a new indoor source, Lepisma saccharina. *Clinical and experimental allergy*. 2005;35:483-489.

Barone F, Lankas F, Spackova N, Sponer J, Karran P, Bignami M, Mazzei F. Structural and dynamic effects of single 7-hydro-8-oxoguanine bases located in a frameshift target DNA sequence. *Biophysical chemistry*. 2005;118(1):31-41.

Bartalini O, Bellini V, Bocquet J, Capogni M, Castoldi M, D'Angelo A, et al., Ghio FMA, Girolami B. Meson photoproduction at GRAAL and baryon resonance. *Nuclear physics A*. 2005;699(1-2):218-225.

Battaglia PA, Ponti D, Naim V, Venanzi S, Psaila R, Gigliani F. The HIV-tat protein induces chromosome number aberrations by affecting mitosis. *Cell motility and the cytoskeleton*. 2005;61(3):129-136.

Beccaloni E, Coccia AM, Musmeci L, Stacul E, Ziemacki G. Chemical and microbial characterization of indigenous topsoil and mosses in green urban areas of Rome. *Microchemical journal*. 2005;79(1-2):271-289.

Belli S, Vanacore N. Proportionate mortality of Italian soccer players: is amyotrophic lateral sclerosis an occupational disease? *European journal of epidemiology*. 2005;20(3):237-242.

Bellomo AR, Rota MC, Pontrelli G, Bella A, Ricci ML, Cassone A, Salmaso S. Un'epidemia di legionellosi in un municipio del Comune di Roma, 2003. *Igiene e sanità pubblica*. 2005;61(1):84-85.

Benagiano M, D'Elios MM, Amedei A, Azzurri A, van der Zee R, Ciervo A, Rombolà G, Romagnani S, Cassone A, Del Prete G. Human 60-kDa heat shock protein is a target autoantigen of T cells derived from atherosclerotic plaques. *Journal of immunology*. 2005;174(10):6509-6517.

Bendotti C, Chiò A, Congiu ME, De Sanctis Lucentini E, Ferlito E, Garaci E, Massotti M, Mazzini L, Mora G, Oleari F, Robberecht W, Silani V, Taioli E. Report from the Italian Ministerial Committee regarding the diagnosis, care and assistance of patients with ALS. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders*. 2005;6(1):5-7.

Benedetti M, Comba P, Nordio M. Melatonin levels and exposure to electromagnetic fields: biologic background and epidemiological implications. *European journal of oncology*. 2005;10(2):89-106.

Benedic B, Schmidt H, Herold S, Monaco M, Plecko V, Kalenic S, Katic S, Skrlin-Subic J. Epidemic and endemic spread of Klebsiella pneumoniae producing SHV-5 beta-lactamase in Dubrava university hospital, Zagreb, Croatia. *Journal of chemotherapy*. 2005;17(4):367-375.

Benigni R, Conti L, Crebelli R, Rodomonte A, Varì MR. Simple and a,ß-unsaturated aldehydes: correct prediction of genotoxic activity through structure-activity relationship models. *Environmental and molecular mutagenesis*. 2005;46(4):268-280.

Benigni R. Structure-activity relationship studies of chemical mutagens and carcinogens: mechanistic investigations and prediction approaches. *Chemical reviews*. 2005;105(5):1767-1800.

Benmokhtar F, Rvachev M, Penel-Nottaris E, Aniol K, Bertozzi W, Boeglin W, et al., Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F, Iodice M, Iomni R, Urciuoli GM. Measurement of the 3He(e,e'p)pn reaction at high missing energies and momenta. *Physical review letters*. 2005;94(8):082305/1-082305/5.

Berlutti F, Morea C, Battistoni A, Sarli S, Cipriani P, Superti F, Ammendolia MG, Valenti P. Iron availability influences aggregation, biofilm, adhesion and invasion of pseudomonas aeruginosa and burkholderia cenocepacia. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2005;18(4):661-670.

Bernardo A, Ajmone-Cat M, Gasparini L, Ongini E, Minghetti L. Nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is activated in rat microglial cells by the anti-inflammatory drug HCT1026, a derivative of flurbiprofen. *Journal of neurochemistry*. 2005;92(4):895-903.

Bertocchi P, Antoniella E, Valvo L, Alimonti S, Memoli A. Diclofenac sodium multisource prolonged release tablets - a comparative study on the dissolution profiles. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2005;37(4):679-685.

Bertoli-Avella AM, Giroud-Benitez JL, Akyol A, Barbosa E, Schaap O, van der Linde H, Martignoni E, Lopiano L, Lamberti P, Fincati E, Antonini A, Stocchi F, Montagna P, Squitieri F, Marini P, Abruzzese G, Fabbrini G, Marconi R, Dalla Libera A, Trianni G, Guidi M, De Gaetano R, Boff MG, De Leo A, Gallai V, De Rosa G, Vanacore N, Meco G, van Duijn CM, Oostra BA, Heutink P, Bonifati V, The Italian Parkinson Genetics Network. Novel parkin mutations detected in patients with early-onset Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2005;20(4):424-431.

Bertozzi N, Vitali P, Binkin N, Perra A, D'Argenio P, Gruppo di lavoro Studio Argento. La "qualità della vita" nella popolazione anziana: indagine sulla percezione dello stato di salute in 11 regioni Italiane (Studio Argento, 2002). *Igiene e sanità pubblica*. 2005;61(6):545-559.

Bianchi G, Gasparini M, Caffari B, Sorrentino GC, Bianchi C, Bruno G, Maggini M, Raschetti R, Vanacore N. L'uso degli strumenti neuropsicologici nell'ambito del Progetto Cronos. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(01):69-74.

Biassoni R, Fogli M, Cantoni C, Costa P, Conte R, Koopman G, Cafaro A, Ensoli B, Moretta A, Moretta L, De Maria A. Molecular and functional characterization of NKG2D, NKp80, and NKG2C triggering NK cell receptors in rhesus and cynomolgus macaques: monitoring of NK cell function during simian HIV infection. *Journal of immunology*. 2005;174(9):5695-5705.

Binetti R, Attias L, Di Prospero Fanghella P, Marchini S, Testai E. Valutazione del rischio dei composti del rame. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità. 2005;18(10):14-16.
Biondi M, Picardi A, Pasquini M, Gaetano P, Pancheri P. Dimensional psychopathology of depression: detection of an 'activation' dimension in unipolar depressed outpatients. *Journal of affective disorders*. 2005;84(2-3):133-139.

Biondi M, Picardi A. Increased maintenance of obsessive-compulsive disorder remission after integrated serotonergic treatment and cognitive psychotherapy compared with medication alone. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2005;74(2):123-128.

Blasi MF, Casorelli I, Colosimo A, Blasi FS, Bignami M, Giuliani A. A recursive network approach can identify constitutive regulatory circuits in gene expression data. *Physica A-Statistical mechanics and its applications*. 2005;348:349-370.

Blotta I, Prestinaci F, Mirante S, Cantafora A. Quantitative assay of total dsDNA with PicoGreen reagent and real-time fluorescent detection. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(01):119-123.

Bocca B, Forte G, Petrucci F, Pino A, Marchione F, Bomboi G, Senofonte O, Giubilei F, Alimonti A. Monitoring of chemical elements and oxidative damage in patients affected by Alzheimer's disease. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(02):197-203.

Bocca B, Forte G, Petrucci F, Pino A, Marchione F, Bomboi G, Senofonte O, Giubilei F, Alimonti A. Monitoring of chemical elements and oxidative damage in patients affected by Alzheimer's disease. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(01):197-203.

Bocca B, Forte G, Petrucci F, Senofonte O, Violante N, Alimonti A. Development of methods for the quantification of essential and toxic elements in human biomonitoring. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(02):165-170.

Boccia D, D'Ancona F, Salmaso S, Monaco M, Del Grosso M, D'Ambrosio F, Giannitelli S, Lana S, Fokas S, Pantosti A, Gruppo AR-ISS. Antibiotico-resistenza in Italia: un anno di attività del progetto di sorveglianza AR-ISS. *Annali di igiene, medicina preventiva e di comunità*. 2005;17:95-110.

Boccolini D, Carrara GC, Dia I, Fortes F, Cani PJ, Costantini C. Chromosomal differentiation of Anopheles funestus from Luanda and Huambo provinces, Western and central Angola. *American journal of tropical medicine and hygiene*. 2005.

Bochicchio F, Campos Venuti G, Piermattei S, Nuccetelli C, Risica S, Tommasino L, Torri G, Magnoni M, Agnesod G, Sgorbati G, Bonomi M, Minach L, Trotti F, Malisan MR, Maggiolo S, Gaidolfi L, Giannardi C, Rongoni A, Lombardi M, Cherubini G, D'Ostilio S, Cristofaro C, Pugliese M, Martucci V, Crispino A, Cuzzocrea P, Sansone Santamaria A, Cappai M. Annual average and seasonal variations of residential radon concentration for all the Italian regions. *Radiation measurements*. 2005;40(2-6):686-694.

Bochicchio F, Forastiere F, Farchi S, Quarto M, Axelson O. Residential radon exposure, diet and lung cancer: a case-control study in a Mediterranean region. *International journal of cancer*. 2005;114(6):983-991.

Bochicchio F. Radon epidemiology and nuclear track detectors: methods, results and perspectives. *Radiation measurements*. 2005;40(2-6):177-190.

Bogialli S, Bruno M, Curini R, Di Corcia A, Laganà A, Mari B. Simple assay for analyzing five microcystins and nodularin in fish muscle tissue: hot water extraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2005;53(17):6586-6592.

Boirivant M, Strober W, Fuss I. Regulatory cells induced by feeding TNP-haptenated colonic protein cross-protect mice from colitis induced by an unrelated hapten. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(1):48-55.

Bombelli C, Caracciolo G, Di Profio P, Diociaiuti M, Luciani P, Mancini G, Mazzuca C, Marra M, Molinari A, Monti D, Toccacieli L, Venanzi M. Inclusion of a photosensitizer in liposomes formed by DMPC/gemini surfactant: correlation between physicochemical and biological features of the complexes. *Journal of medicinal chemistry*. 2005;48(15):4882-4891.

Bomboi G, Marchione F, Sepe-Monti M, De Carolis A, Bianchi V, Medda E, Pino A, Bocca B, Forte G, D'Ippolito C, Giubilei F. Correlation between metal ions and clinical findings in subjects affected by Alzheimer's disease. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(02):205-212.

Bonadonna L, Briancesco R, Della Libera S. Biofilm microbici nelle reti idriche: implicazioni di carattere sanitario e tecnologico. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(10):9-13.

Bonadonna L, Briancesco R. In vasca senza rischio. *Sport e Medicina*. 2005;22(1):45-49.

Bonadonna L. Acque potabili: metodi di analisi a confronto. *Inquinamento*. 2005;68:36-41.

Bonadonna L. Metodi rapidi per la determinazione dei microrganismi nelle acque. *Annali di igiene, medicina preventiva e di comunità*. 2005;17(1 Suppl 1):19-20.

Bonadonna L. Water quality control and shortcomings due to the use of bacterial indicators. *Italian journal of public health*. 2005;2(1):85-86.

Bongiorno G, Panchetti F, Zaim M, Maroli M. Laboratory study to investigate the efficacy of cyfluthrin EW treated nets against phlebotomine sandflies. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(02):247-252.

Bonifati V, Rohé CF, Breedveld GJ, Fabrizio E, De Mari M, Tassorelli C, Tavella A, Marconi R, Nicholl D, Chien Hsin F, Fincati E, Abruzzese G, Marini P, De Gaetano A, Horstink MW, Maat-Kievit JA, Sampaio C, Antonini A, Stocchi F, Montagna P, Toni V, Guidi M, Dalla Libera A, Tinazzi M, De Pandis MF, Fabbrini G, Goldwurm S, de Klein A, Barbosa E, Lopiano L, Martignoni E, Lamberti P, Vanacore N, Meco G, Oostra BA, The Italian Parkinson Genetics Network. Early-onset parkinsonism associated with PINK1 mutations: frequency, genotypes, and phenotypes. *Neurology*. 2005;65(1):87-95.

Bortolin E, Onori S. Features of EPR dosimetry with CaSO4: Dy phosphor. *Applied radiation and isotopes*. 2005;62(2):349-352.

Botham KM, Bravo E, Elliott J, Wheeler-Jones CPD. Direct interaction of dietary lipids carried in chylomicron remnants with cells of the artery wall: implications for atherosclerosis development. *Current pharmaceutical design*. 2005;11(28):3681-3695.

Bottoni P, Fidente R. Un primo contributo alla problematica dei farmaci come contaminanti delle acque. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(03):333-342.

Bracci L, Canini I, Puzelli S, Sestili P, Venditti M, Spada M, Donatelli I, Belardelli F, Proietti E. Type I IFN is a powerful mucosal adjuvant for a selective intranasal vaccination against influenza virus in mice and affects antigen capture at mucosal level. *Vaccine*. 2005;23(23):2994-3004.

Brakefield P, Gems D, Cowen T, Christensen K, Grubeck-Loebenstein B, Keller L, Oeppen J, Rodriguez-Pena A, Stazi MA, Tatar M, Westendorp RG. What are the effects of maternal and pre-adult environments on ageing in humans, and are there lessons from animal models? *Mechanisms of ageing and development*. 2005;126(3):431-438.

Brambilla G, De Filippis S. Trends in animal feed composition and the possible consequences on residue tests. *Analytica chimica acta*. 2005;529(1-2):7-13.

Brambilla G, De Filippis S. Trends in animal feed composition and the possible consequences on residue tests. *Analytica chimica acta*. 2005;529:7-13.

Branca M, Giorgi C, Santini D, Di Bonito L, Ciotti M, Costa S, Benedetto A, Casolati E, Favalli C, Paba P, Di Bonito P, Mariani L, Syrjanen S, Bonifacio D, Accardi L, Zanconati F, Syrjanen K, HPV-Pathogeni ISS Study Group. Survivin as a marker of cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human papillomavirus and a predictor of virus clearance and prognosis in cervical cancer. *American journal of clinical pathology*. 2005;124(1):113-121.

Branchi I, Capone F, Vitalone A, Madia F, Santucci D, Alleva E, Costa LG. Early developmental exposure to BDE 99 or aroclor 1254 affects neurobehavioural profile: interference from the administration route. *Neurotoxicology*. 2005;26(2):183-192.

Brega S, Meslin B, de Monbrison F, Severini C, Gradoni L, Udomsangpetch R, Sutanto I, Peyron F, Picot S. Identification of the plasmodium vivax mdr-like gene (pvmdr1) and analysis of single-nucleotide polimorphisms among isolates from different areas of endemicity. *Journal of infectious diseases*. 2005;191(2):272-277.

Brera C, Donnarumma E, Onori R, Foti N, Pazzaglini B, Miraglia M. Evaluation of sampling criteria for the detection of GM soybeans in bulk. *Italian journal of food science*. 2005;17(2):177-185.

Brera C, Soriano J, Debegnach F, Miraglia M. Exposure assessment to ochratoxin A from the consumption of Italian and Hungarian wines. *Microchemical journal*. 2005;79(1-2):109-113.

Briancesco R, Bonadonna L. An Italian study on Cryptosporidium and Giardia in wastewater, fresh water and treated water. *Environmental monitoring and assessment*. 2005;104(1-3):445-457.

Briancesco R, Veschetti E, Ottaviani M, Bonadonna L. Peracetic acid and sodium hypochlorite effectiveness in reducing resistant stages of microorganisms. *Central European journal of public health*. 2005;13(3):159-162.

Briancesco R. Indicatori microbiologici e valutazione della qualità delle acque superficiali. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(03):353-358.

Briguori C, Reimers B, Sarais C, Napodano M, Pascotto P, Azzarello G, Bregni M, Porcellini A, Vinante O, Zanco P, Peschle C, Condorelli G, Colombo A. Direct intramyocardial percutaneous delivery of autologous bone marrow in patients with refractory myocardial angina. *American heart journal*. 2005;151(3):674-680.

Brown EE, Fallin MD, Goedert JJ, Chen R, Whitby D, Foster CB, Lauria C, Alberg AJ, Messina A, Montella M, Rezza G, Vitale F, Chanock SJ, Kaposi sarcoma genetics working group. A common genetic variant in FCGR3A-V158F and risk of Kaposi sarcoma herpesvirus infection and classic Kaposi sarcoma. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention*. 2005;14(3):633-637.

Bucciolini M, Borchi E, Bruzzi M, Casati M, Cirrone GAP, Cuttone G, De Angelis C, Lovik I, Onori S, Raffaele L, Sciortino S. Diamond dosimetry: outcomes of the CANDIDO and CONRAD INFN projects. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2005;552(1-2):189-196.

Buchanan-Smith HM, Rennie AE, Vitale A, Pollo S, Prescott MJ, Morton DB. Harmonising the definition of refinement. *Animal welfare*. 2005;14:379-384.

Buratti FM, D'Aniello A, Volpe MT, Meneguz A, Testai E. Malathion bioactivation in the human liver: the contribution of different cytochrome P450 isoforms. *Drug metabolism and disposition*. 2005;33(3):295-302.

Buratti FM, Testai E. Malathion detoxification by human hepatic carboxylesterases and its inhibition by isomalathion and other pesticides. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2005;19(6):406-414.

Buratti FM, Testai E. The human foetal P450 isoform CYP3A7 is able to bioactivate organophoshorothionate pesticides: a comparison with the adult isoforms 3A4 and 3A5 [abstract]. *Pharmacologyonline*. 2005;3:119.

Busani L, Boccia D, Caprioli A, Ruggeri FM, Morabito S, Minelli F, Lana S, Rizzoni G, Giofrè F, Mazzeo M, Tozzi AE. Public health implications of a case of haemolytic-uraemic syndrome associated with a concomitant outbreak of mild gastroenteritis in a small rural community. *Epidemiology and infection*. 2005.

Busani L, Cigliano A, Taioli E, Caligiuri V, Chiavacci L, Di Bella C, Battisti A, Duranti A, Gianfranceschi MV, Nardella M, Ricci A, Rolesu S, Tamba M, Marabelli R, Caprioli A, Italian Group of Veterinary Epidemiology (GLEV). Prevalence of Salmonella enterica and Listeria monocytogenes contamination in foods of animal origin in Italy. *Journal of food protection*. 2005;68(8):1729-1733.

Buttari B, Profumo E, Mancinelli R, Attilia ML, Ceccanti M, Riganò R. Ethanol and its metabolites impair the maturation and function of monocyte-derived dendritic cells obtained from alcoholics and healthy subjects [abstract]. *Alcohol and alcoholism*. 2005;40(Suppl 1):i35.

Buttari B, Profumo E, Mancinelli R, Ceccanti M, Riganò R. Inhibition of antigen-presenting cell functions by ethanol [abstract]. *Minerva medica*. 2005;96(3 Suppl 1):65.

Buttari B, Profumo E, Mattei V, Siracusano A, Ortona E, Margutti P, Salvati B, Sorice M, Riganò R. Oxidized ß2-glycoprotein I induces human dendritic cell maturation and promotes a T helper type I response. *Blood*. 2005.

Butteroni C, Afferni C, Barletta B, Iacovacci P, Corinti S, Brunetto B, Tinghino R, Ariano R, Panzani RC, Pini C, Di Felice G. Cloning and expression of the Olea europaea allergen Ole e 5, the pollen Cu/Zn superoxide dismutase. *International archives of allergy and immunology*. 2005;137(1):9-17.

Caccia B, Mattia M. Modellistica e calcolo per le nuove tecnologie radioterapeutiche: attività all'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(7-8):9-12.

Cacciò SM, Thompson ARC, Mc Laughlin J, Smith HV. Unravelling Cryptosporidium and Giardia epidemiology. *Trends in parasitology*. 2005;21(9):430-437.

Calabresi L, Pisciotta L, Costantin A, Frigerio I, Eberini I, Alessandrini P, Arca M, Bittolo Bon G, Boscutti G, Busnach G, Frascà G, Gesualdo L, Gigante M, Lupattelli G, Montali A, Pizzolitto S, Rabbone I, Rolleri M, Ruotolo G, Sampietro T, Sessa A, Vaudo G, Cantafora A, Veglia F, Calandra S, Bertolini S, Franceschini G. The molecular basis of lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency syndromes. A comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(9):1972-1978.

Calcinaro F, Dionisi S, Marinaro M, Candeloro P, Bonato V, Marzotti S, Corneli Bianchi R, Ferretti E, Gulino A, Grasso F, De Simone C, Di Mario U, Falorni A, Boirivant M, Dotta F. Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Diabetologia*. 2005;48(8):1565-1575.

Caloni F, Stammati AL, Raimondi F, De Angelis I. In vitro study with Caco-2 cells on fumonisin B1: aminopentol intestinal passage and role of P-glycoprotein. *Veterinary research communications*. 2005;29(Suppl 2):285-287.

Camilli R, Del Grosso M, D'Ambrosio F, Monaco M, Conte M, Pantosti A. Caratterizzazione di un ceppo invasivo di Streptococcus pneumoniae portatore del gene erm(a) [abstract]. *Bollettino della SIM*. 2005;7(1):70.

Camoni L, Suligoi B, Gruppo SORVHIV. Lo studio delle nuove diagnosi di infezione da HIV in Italia attaverso i sistemi di sorveglianza regionali: caratteristiche operative e valutazione. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(04):515-521.

Campitelli L, Ciccozzi M, Salemi M, Taglia F, Boros S, Donatelli I, Rezza G. H5N1 Influenza virus evolution: a comparison of different epidemics in birds and humans (1997 to 2004). *Journal of general virology*. 2005;87(pt 4):955-960.

Campoccia D, Montanaro L, Baldassarri L, An YH, Arciola CR. Antibiotic resistance in Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis clinical isolates from implant orthopedic infections. *International journal of artificial organs*. 2005;28(11):1186-1191.

Capellari S, Cardone F, Notari S, Schininà EM, Maras B, Sità D, Baruzzi A, Pocchiari M, Parchi P. Creutzfeldt-Jakob disease associated with the R208H mutation in the prion protein gene. *Neurology*. 2005;64(5):905-907.

Capone F, Venerosi A, Puopolo M, Alleva E, Cirulli F. Behavioral responses of 129/Sv, C57BL/6J and DBA/2J mice to a non-predator aversive olfactory stimulus. *Acta neurobiologiae experimentalis*. 2005;65(1):29-38.

Caprioli A, Morabito S, Brugère H, Oswald E. Enterohaemorrhagic Escherichia coli: emerging issues on virulence and modes of transmission. *Veterinary research*. 2005;36(3):289-311.

Carattoli A, Bertini A, Villa L, Falbo V, Hopkins K, Threlfall JE. Identification of plasmids by PCR-based replicon typing [abstract]. *Clinical microbiology and infection*. 2005;11(Suppl 2):183.

Carattoli A, Bertini A, Villa L, Falbo V, Hopkins K, Threlfall JE. Identification of plasmids by PCR-based replicon typing. *Journal of microbiological methods*. 2005;63(3):219-228.

Carattoli A, Di Bonito P, Grasso F, Giorgi C, Blasi F, Niedrig M, Cassone A. Recombinant proteins-based ELISA and immuno-cytochemical assay in diagnosis of SARS. *Journal of medical virology*. 2005;76(2):137-142.

Carattoli A, Lovari S, Franco A, Cordaro G, Di Matteo P, Battisti A. Extended-spectrum ß-lactamases in Escherichia coli isolated from dogs and cats in Rome, Italy, from 2001 to 2003. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(2):833-835.

Carbonara S, Babudieri S, Longo B, Starnini G, Monarca R, Brunetti B, Andreoni M, Pastore G, De Marco V, Rezza G, Gruppo di lavoro Infettivologi Penitenziari. Correlates of Mycobacterium tuberculosis infection in a prison population. *European respiratory journal*. 2005;25(6):1070-1076.

Carbone P, Giordano F, Nori F, Figà Talamanca I, Lauria L, Mantovani A, Taruscio D. Criptorchidismo ed ipospadia nella provincia di Ragusa: uno studio epidemiologico. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(7-8):iii-iv.

Carchini G, Di Domenico M, Chiarotti F, Tanzilli C, Pacione T. Fluctuating asymmetry, body size, reproductive period and life time mating success of males of Cercion lindeni (Odonata: Coenagrionidae). *European Journal of Entomology*. 2005;102:707-712.

Cardinale A, Filesi I, Vetrugno V, Pocchiari M, Sy M, Biocca S. Trapping prion protein in the endoplasmic reticulum impairs PrPC maturation and prevents PrPSc accumulation. *Journal of biological chemistry*. 2005;280(1):685-694.

Caroli S. Materiali di riferimento per il controllo di qualità nelle analisi delle acque. Annali dell'Istituto Superiore di Sanità. 2005;41(03):327-332.

Carratù B, Sanzini E. Sostanze biologicamente attive presenti negli alimenti di origine vegetale. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(01):7-16.

Carsetti R, Pantosti A, Quinti I. Impairement of antipolysaccharide response in splenectomized patients is due to the lack of IgM menory B cells. *Journal of infectious diseases*. 2005;193(8):1189-1190.

Cartoni C, Schininà EM, Maras B, Nonno R, Vaccari G, Di Bari MA, Conte M, Liù Q, Lu M, Cardone F, Windl O, Pocchiari M, Agrimi U. Identification of the pathological prion protein allotypes in scrapie-infected heterozygous bank voles (Clethrionomys glareolus) by high-performance liquid chromatography–mass spectrometry. *Journal of chromatography A*. 2005;1081(1):122-126.

Casolini P, Zuena AR, Cinque C, Matteucci P, Alemà GS, Adriani W, Carpinelli G, Santoro F, Alleva E, Bosco P, Nicoletti F, Laviola G, Catalani A. Sub-neurotoxic neonatal anoxia induces subtle behavioural changes and specific abnormalities in brain group-I metabotropic glutamate receptors in rats. *Journal of neurochemistry*. 2005;95(1):137-145.

Cassone A, De Bernardis F, Torosantucci A. An outline of the role of anti-Candida antibodies within the context of passive immunization and protection from candidiasis. *Current molecular medi*cine. 2005;5(4):377-382.

Cassone A. I vaccini delle povertà. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(04):3-4.

Castelli M, Rossi B, Corsetti F, Mantovani A, Spera G, Lubrano C, Silvestroni L, Patriarca M, Chiodo F, Menditto A. Levels of cadmium and lead in blood: an application of validated methods in a group of patients with endocrine/metabolic disorders from the Rome area. *Microchemical journal*. 2005;79:349-355.

Castrucci P, Scarselli M, De Crescenzi M, Diociaiuti M, Chistolini P, El Khakani M, Rosei F. Packing-induced electronic structure changes in bundled single-wall carbon nanotubes. *Applied physics letters*. 2005;87:103106.

Casulli A, Manfredi MT, La Rosa G, Di Cerbo AR, Dinkel A, Romig T, Deplazes P, Genchi C, Pozio E. Echinococcus multilocularis in red foxes (Vulpes vulpes) of the Italian Alpine region: is there a focus of autochthonous transmission? *International journal for parasitology*. 2005;35(10):1079-1083.

Cawthorne A, Pastore Celentano L, D'Ancona F, Bella A, Massari M, Anniballi F, Fenicia L, Aureli P, Salmaso S. Botulism and preserved green olives [letter]. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(5):781-782.

Ceccanti M, Mancinelli R, Sasso GF, Allen JP, Binetti R, Mellini A, Attilia F, Toppo L, Attilia ML. Erythrocyte thiamine (Th) esters: a major factor of the alcohol withdrawal syndrome or a candidate marker for alcoholism itself? *Alcohol and alcoholism*. 2005;40(4):283-290.

Ceccarini M, Torreri P, Lombardi DG, Macchia G, Macioce P, Petrucci TC. Molecular basis of dystrobrevin interaction with kinesin heavy chain: structural determinants of their binding. *Journal of molecular biology.* 2005;354(4):872-882.

Cecchi F, Olivotto I, Betocchi S, Rapezzi C, Conte MR, Sinagra G, Zachara E, Gavazzi A, Rordorf R, Carnemolla G, Porcu M, Nistri S, Gruppillo P, Giampaoli S. The Italian Registry for hypertrophic cardiomyopathy: a nationwide survey. *American heart journal*. 2005;150(5):947-954.

Cecchi G, Mancini L. Salute degli ecosistemi e salute umana. Annali dell'Istituto Superiore di Sanità. 2005;41(03):271-279.

Censi F, Calcagnini G, Poli S, Bartolini P. An experimental model to assess mechanisms of heart rate turbulence [abstract]. *IFMBE Proceedings*. 2005;11(1).

Cerquetti M, Cardines R, Ciofi Degli Atti ML, Giufrè M, Bella A, Sofia T, Mastrantonio P, Slack M. Presence of multiple copies of capsulation b locus in invasive Haemophilus influenzae type b (Hib) strains isolated from children with Hib conjugate vaccine failure. *Journal of infectious diseases*. 2005;192(5):819-823.

Chalmers R, Ferguson C, Cacciò SM, Gasser RB, El-Osta YGA, Heijnen L, Xiao L, Elwin K, Hadfield S, Sinclair M, Stevens M. Direct comparison of selected methods for genetic categorisation of Cryptosporidium parvum and Cryptosporidium hominis species. *International journal for parasitology*. 2005;35(4):397-410.

Chandra BR, Olivieri A, Silvestrini F, Alano P, Sharma A. Biochemical characterization of the two nucleosome assembly proteins from Plasmodium falciparum. *Molecular and biochemical parasitology*. 2005;142(2):237-247.

Chapman TJ, Castrucci MR, Padrick RC, Bradley LM, Topham DJ. Antigen-specific and non-specific CD4+ T cell recruitment and proliferation during influenza infection. *Virology*. 2005;340(2):296-306.

Charrel RN, Gallian P, Navarro-Marì JM, Nicoletti L, Papa A, Sànchez-Seco MP, Tenorio A, de Lamballerie X. Emergence of Toscana virus in Europe. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(11):1657-1663.

Chiappini B, Brambilla G, Agrimi U, Vaccari G, Aarts HJM, Berben G, Frezza D, Giambra V. Real-time polymerase chain reaction approach for quantitation of ruminant-specific DNA to indicate a correlation between DNA amount and meat and bone meal heat treatments. *Journal of AOAC International*. 2005;88(5):1399-1403.

Chiari L, Dozza M, Cappello A, Horak FB, Macellari V, Giansanti D. Audio-biofeedback for balance improvement: an accelerometry-based system. *IEEE transactions on biomedical engineering*. 2005;52(12):2108-2111.

Chimenti F, Maccioni E, Secci D, Bolasco A, Chimenti P, Granese A, Befani O, Turini P, Alcaro S, Ortuso F, Cirilli R, La Torre F, Cardia MC, Distinto S. Synthesis, molecular modeling studies, and selective inhibitory activity against monoamine oxidase of 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives. *Journal of medicinal chemistry*. 2005;48(23):7113-7122.

Chiodo F, Menditto A, Purificato I, Macrì A. Safefoodera: un programma europeo per la sicurezza alimentare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(09):15-17.

Chiodo F, Patriarca M, Menditto A. A survey of workload, facilities and awareness of uncertainty of measurement among Italian laboratoires performing analyses in occupational and environmental medicine. *Microchemical journal*. 2005;79:341-347.

Ciancio BC, Venettoni S, Mattucci DA, Nanni Costa A. Il trapianto di rene in Italia: una realtà in evoluzione. *Giornale italiano di nefrologia*. 2005;22(Suppl 31):S26-S29.

Cianetti L, Segnalini P, Calzolari A, Morsilli O, Felicetti F, Ramoni C, Gabbianelli M, Testa U, Sposi NM. Expression of alternative transcripts of ferroportin-1 during human erythroid differentiation. *Haematologica*. 2005;90(12):1595-1606.

Ciardullo S, Held A, D'Amato M, Emons H, Caroli S. Homogeneity and stability study of the candidate reference material Adamussium colbecki for trace elements. *Journal of environmental monitoring*. 2005;7(12):1295 - 1298.

Ciardullo S, Taviani G, Mattei R, Caroli S. Variations in the level of some trace elements in human hair of participants in the Italian expeditions in Antarctica. *Journal of environmental monitoring*. 2005;7(12):1332-1334.

Ciccaglione AR, Costantino A, Tritarelli E, Marcantonio C, Equestre M, Marziliano N, Rapicetta M. Activation of endoplasmic reticulum stress response by hepatitis C virus proteins. *Archives of virology*. 2005;150(7):1339-1356.

Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Coebergh JW, Damhuis R, Faivre J, Martinez-Garcia C, Moller H, Ponz de Leon M, Launoy G, Raverdy N, Williams E, Gatta G. Survival differences between European and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery. *Gut*. 2005;54(2):268-273.

Ciccozzi M, Gori C, Boros S, Ruiz Alvarez MJ, Harxhi A, Dervishi M, Qyra S, Schinaia N, D'Arrigo R, Ceccherini Silberstein F, Bino S, Perno CF, Rezza G. Molecular diversity of HIV in Albania. *Journal of infectious diseases*. 2005;192(3):475-479.

Ciervo A, Mastroianni CM, Ajassa C, Pinto A, Ciceroni L. Rapid identification of Bartonella henselae by real-time polymerase chain reaction in a patient with cat scratch disease. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2005;53(1):75-77.

Ciocca M, Onori S. Guidelines for quality assurance in intra-operative radiation therapy: physical and dosimetric aspects. *I supplementi di Tumori*. 2005;4(6):S33-S35.

Ciofi Degli Atti ML, Filia A. Il punto sulla situazione ad un anno dalla pubblicazione del piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. *Giornale della vaccinazione*. 2005;5(2):1-3.

Ciofi Degli Atti ML, Finarelli AC, Pompa MG, Toni F, Bella A, Callipari O, Luzzi I. A case of cholera imported from Senegal to Rimini, Italy, June 2005. *Eurosurveillance weekly release*. 2005;10(6).

Ciofi Degli Atti ML, Pastore Celentano L. Il sistema di farmacovigilanza italiano per la sorveglianza agli eventi avversi delle vaccinazioni. *Vaccinare oggi*. 2005;4(2):4-5.

Ciofi Degli Atti ML, Rota MC, Salmaso S. Il piano nazionale dei vaccini: la risposta dell'ISS. *Medico e bambino*. 2005;24(6):373-374.

Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S. Colpevoli sotto controllo. *VaccinAzione*. 2005;Gen(3):2-3.

Ciofi Degli Atti ML. Attuazione del decreto per la sorveglianza della rosolia congenita [proceedings]. *Acta neonatologica & pediatrica*. 2005;19(2):168-170.

Ciofi Degli Atti ML. Commento a: Copertura vaccinale e andamento epidemiologico del morbillo in Sicilia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(06):ii.

Ciofi Degli Atti ML. La rosolia congenita oggi in Italia. *Lucina*. 2005;71(2):17-18.

Cirilli R, Ferretti R, Gallinella B, La Torre F, La Regina G, Silvestri R. Comparison study between the polysaccharide-based chiralcel OJ and chiralcel OD CSPs in chromatographic enantioseparation of imidazole analogues of fluoxetine and miconazole. *Journal of separation science*. 2005;28:627-634.

Cirrone GAP, Cuttone G, Lo Nigro S, Mongelli V, Raffaele L, Sabini MG, Valastro LM, Bucciolini M, Onori S. Dosimetric characterization of CVD diamonds irradiated with 62 MeV proton beams. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2005;552(1-2):197-202.

Cittadini A, Monti MG, Di Gianni A, Di Rella F, Tsichlis PN, Iaccarino G, Stromer H, Sorriento D, Peschle C, Trimarco B, Saccà L, Condorelli G. Adenoviral gene transfer of Akt enhances myocardial contractility and intracellular calcium handling. *Gene therapy*. 2005;13(1):8-19.

Ciuchini F, Adone R, Pasquali P, Marianelli C, Iovane G, Fenizia D, Galiero G, Guarino A. Uso del vaccino vivo RB-51 nei bufali. Problemi e motivazioni di un esperimento in regione Campania in condizioni strettamente controllate. *Il progresso veterinario* [1993]. 2005;60(10):443-448.

Clavenzani P, Lalatta Costerbosa G, Mazzoni M, Di Guardo G, Agrimi U, Marrucchella G, Bortolami R, Chiocchetti R. Neuroni nos-immunoreattivi nel sistema nervoso enterico di pecore di razza sarda con diversa suscettibilità genetica nei confronti delle scrapie. *Atti della Società Italiana delle Scienze Veterinarie*. 2005;59:103-104.

Coccia EM, Remoli ME, Di Giacinto C, Del Zotto B, Giacomini E, Monteleone G, Boirivant M. Cholera toxin subunit B inhibits IL-12 and IFN-? production and signaling in experimental colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2005;54(11):1558-1564.

Coecke S, Blaauboer B, Elaut G, Freeman S, Freidig A, Gensmantel N, Hoet P, Kapoulas VM, Ladstetter B, Langley G, Leahy D, Mannens G, Meneguz A, Monshouwer M, Nemery B, Pelkonen O, Pfaller W, Prieto P, Proctor N, Rogiers V, Rostami-Hodjegan A, Sabbioni E, Steiling W, van de Sandt JJ. Toxicokinetics and metabolism. *Alternatives to laboratory animals: ATLA*. 2005;33(Suppl 1):147-175.

Colafranceschi M, Colosimo A, Zbilut JP, Uversky VN, Giuliani A. Structure-related statistical singularities along protein sequences: a correlation study. *Journal of chemical information and computer science*. 2005;45(1):183-189.

Collini M, Caccia M, Giberto C, Barone F, Dogliotti E, Mazzei F. Two-photon fluorescence cross-correlation spectroscopy as a potential tool for high throughput screening of DNA repair activity. *Nucleic acids research*. 2005;331(19):e 165.

Colosimo C, Osaki Y, Vanacore N, Lees AJ. Reply: Lack of association between progressive supranuclear palsy and arterial hypertension: a clinicopathological study [letter]. *Movement disorders*. 2005;20(8):1086-1087.

Comba P. Olav Axelson, un maestro. *Epidemiologia e prevenzione*. 2005;29(3-4):221.

Combrinck M, Williams J, De Berardinis M, Warden D, Puopolo M, Smith DA, Minghetti L. Levels of CSF prostaglandin E2, cognitive decline and survival in Alzheimer's disease. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*. 2005;77(1):85-88.

Cometa MF, Lorenzini P, Fortuna S, Volpe MT, Meneguz A, Palmery M. In vitro inhibitory effect of aflatoxin B1 on acetylcholinesterase activity in mouse brain. *Toxicology*. 2005;206(1):125-135.

Condorelli G, Peschle C. Stem cells for cardiac repair: state of the art. *Frontiers in bioscience*. 2005;10:3143-3150.

Confaloni A, Crestini A, Albani D, Piscopo P, Malvezzi Campeggi L, Terreni L, Tartaglia M, Forloni G. Rat nicastrin gene: cDNA isolation, mRNA variants and expression pattern analysis. Brain research. *Molecular brain research*. 2005;136(1-2):12-22.

Conti L, Casetti R, Cardone M, Varano B, Martino A, Belardelli F, Poccia F, Gessani S. Reciprocal activating interaction between dendritic cells and pamidronate-stimulated gamma T cells: role of CD86 and inflammatory cytokines. *Journal of immunology*. 2005;174(1):252-260.

Conti S, Masocco M, Solimini R, Toccaceli V, Vichi M, Ladogana A, Almonti S, Puopolo M, Pocchiari M. La malattia di Creutzfeldt-JaKob e le altre forme umane di encefalopatie spongiformi trasmissibili in Italia: uno studio di mortalità condotto su fonti diverse. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(01):103-111.

Conti S, Masocco M, Toccaceli V, Vichi M, Ladogana A, Almonti S, Puopolo M, Pocchiari M. Mortality from human transmissible spongiform encephalopathies: a record linkage study. *Neuroepidemiology*. 2005;24(4):214-220.

Conti S, Masocco M, Vichi M. Evoluzione nel tempo e nella geografia della mortalità evitabile nelle città capoluogo di provincia: considerazioni riassuntive. *GEA: Giornale europeo di aerobiologia, medicina ambientale e infezioni aerotrasmesse*. 2005;(Suppl 1):26-27.

Conti S, Meli P, Minelli G, Solimini R, Toccaceli V, Vichi M, Beltrano C, Perini L. Epidemiologic study of mortality during the Summer 2003 heat wave in Italy. *Environmental research*. 2005;98(3):390-399.

Cooper RS, Wolf-Maier K, Luke A, Adeyerno A, Banegas JR, Forrester T, Giampaoli S, Joffres M, Kastarinen M, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M. An international comparative study of blood pressure in populations of European vs. African descent. *BMC medicine*. 2005;3:2.

Corasaniti MT, Russo R, Amantea D, Gliozzi M, Siviglia E, Stringaro A, Malorni W, Melino G, Bagetta G. Neuroprotection by the caspase-1 inhibitor Ac-YVAD-(acyloxy)mk in experimental neuroAIDS is independent from IL-1ß generation [letter]. *Cell death and differentiation*. 2005;12(Suppl 1):999-1001.

Corcione A, Aloisi F, Serafini B, Capello E, Mancardi GL, Pistoia V, Uccelli A. B-cell differentiation in the CNS of patients with multiple sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2005;4(8):594-554.

Costa T, Cotecchia S. Historical review: negative efficacy and the constitutive activity of G-protein-coupled receptors. *Trends in pharmacological sciences*. 2005;26(12):618-624.

Costantini D, Casagrande S, De Filippis S, Brambilla G, Fanfani A, Tagliavini J, Dell'Omo G. Correlates of oxidative stress in wild kestrel nestlings (Falco tinnunculus). *Journal of comparative physiology. B, Biochemical, systemic, and environmental physiology*. 2005;1-9.

Costantini S, Ciaralli L, Ciprotti M, D'Ilio S, Giordano R, Mosca M, Sepe A, Senofonte O. The network of the Italian laboratoires: a proficiency test on the quantification of trace elements in serum. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(02):171-179.

Crebelli R, Conti L, Monarca S, Feretti D, Zerbini I, Zani C, Veschetti E, Cutilli D, Ottaviani M. Genotoxicity of the disinfection by-products resulting from peracetic acid- or hypochlorite-disinfected sewage wastewater. *Water research*. 2005;39(6):1105-1113.

Crescenzi M, Petrucci TC, Ponzi M, ed. Proteomics: technologies and their applications. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(04):435-482.

Crestini A, Piscopo P, Bonfiglio E, Pieri M, Zona C, Confaloni A. Amyloid precursor protein overexpression in a cellular model of amyotrophic lateral sclerosis [abstract]. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders*. 2005;6(Suppl 1):112-113.

Creti R, Gherardi G, Imperi M, Von Hunolstein C, Baldassarri L, Pataracchia M, Alfarone G, Cardona F, Dicuonzo G, Orefici G. Association of group A streptococcal emm types with virulence traits and macrolide-resistance genes is independent of the source of isolation. *Journal of medical microbiology*. 2005;54(Pt 10):913-917.

Crispino P, Iacopini F, Pica R, Consolazio A, Bella A, Cassieri C, Nardi F, Paoluzi P. ß-lactamase inhibition with clavulanic acid supplementing standard amoxycillin-based triple therapy does not increase Helicobacter pylori eradication rate. *Digestive and liver disease*. 2005;37(11):826-831.

Croci L, De Medici D, Di Pasquale S, Toti L. Resistance of hepatitis A virus in mussels subjected to different domestic cookings. *International journal of food microbiology*. 2005;105(2):139-144.

Crotti D, D'Annibale ML, Fonzo G, Lalle M, Cacciò SM, Pozio E. Dientamoeba fragilis is more prevalent than Giarda duodenalis in children and adults attending a day care centre in central Italy. *Parasite*. 2005;12(2):165-170.

Cubadda F, Raggi A, Marconi E. Effects of processing on five selected metals in the durum wheat food chain. *Microchemical journal*. 2005;79(1-2):97-102.

Cubadda F, Raggi A. Determination of cadmium, lead, iron, nickel and chromium in selected food matrices by plasma spectrometric techniques. *Microchemical journal*. 2005;79(1-2):91-96.

Curcuruto S, Vecchia P. Esposizioni a campi elettromagnetici attorno alla Radio Vaticana. *AEIT*. 2005;(1-2):14-20.

Curran S, Roberts S, Thomas S, Veltman M, Browne J, Medda E, Pickles A, Sham P, Bolton P. An association analysis of microsatellite markers across the Prader-Willi/Angelman critical region on chromosome 15 (q11-13) and autism spectrum disorder. *American journal of medical genetics. Part B, neuropsychiatric genetics*. 2005;137B(1):25-28.

D'Agnolo G. GMO: human health risk assessment. *Veterinary research communications*. 2005;29(Suppl 2):7-11.

Dal Maso L, Polesel J, Ascoli V, Zambon P, Buldroni M, Ferretti S, Tumino R, Tagliabue G, Patriarca M, Federico M, Vercelli M, Giacomin A, Vicario G, Bellù F, Falcini F, Crocetti E, De Lisi V, Vitarelli S, Piffer S, Stracci F, Serraino D, Rezza G, Franceschi S, Cancer and AIDS Registry Linkage (CARL) Study. Classic Kaposi's sarcoma in Italy, 1985-1998. *British journal of cancer*. 2005;92(1):188-193.

Daly M, Villa L, Pezzella C, Fanning S, Carattoli A. Comparison of multidrug resistance gene regions between two geographically unrelated Salmonella serotypes. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;55(4):558-561.

D'Ancona F, Salmaso S, Barale A, Boccia D, Lopalco P, Rizzo C, Monaco M, Massari M, Demicheli V, Pantosti A, Italian PNC Euro working group. Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy. *Vaccine*. 2005;23(19):2494-2500.

D'Ancona F. Una valutazione della mortalità nella regione del Darfur in Sudan: un esempio di epidemiologia sul campo nelle situazioni di emergenza complessa. *Epidemiologia e prevenzione*. 2005;29(2):110-113.

Dante V, Del Giudice P, Whatley AM. Hardware and software for interfacing to address-event based neuromorphic systems. *The neuromorphic engineer*. 2005;2(1):5-6.

Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios J, Baysson H, Bochicchio F, Deo H, Falk R, Forastiere F, Hakama M, Heid I, Kreienbrock L, Kreuzer M, Lagarde F, Makelainen I, Muirhead C, Oberaigner W, Pershagen G, Ruano-Ravina A, Ruosteenoja E, Schaffrath Rosario A, Tirmarche M, Tomasek L, Whitley E, Wichmann H, Doll R. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *British medical journal*. 2005;330(7485):223-227.

D'Auria FD, Tecca M, Strippoli V, Salvatore G, Battinelli L, Mazzanti G. Antifungal activity of Lavandula angustifolia essential oil against Candida albicans yeast and mycelial form. *Medical mycology*. 2005;43(5):391-396.

Davanzo F, Settimi L, Manfrè S, Bissoli M, Ferruzzi M, Sesana F, Borghini R, Travaglia A, Dimasi V, Giarratana T, Vighi G. Intossicazioni da farmaci in Italia: la casistica presa in esame dal centro antiveleni di Milano nel 2004. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(03):iii-iv.

D'Avenio G, Canese R, Podo F, Grigioni M. A novel method for measuring the torque acting on cardiovascular implants in NMR scanners [abstract]. *Artificial organs*. 2005;29(9):761.

D'Avenio G, Canese R, Podo F, Grigioni M. A novel method for measuring the torque acting on cardiovascular implants in NMR scanners [abstract]. *International journal of artificial organs*. 2005;28(9):919.

D'Avenio G, Grigioni M, Orefici G, Creti R. SWIFT (sequence-wide investigation with Fourier transform): a software tool for identifying proteins of a given class from the unannotated genome sequence. *Bioinformatics*. 2005;21(13):2943-2949.

De Angelis C, De Coste V, Fattibene P, Onori S, Petetti E. Use of alanine for dosimetry intercomparisons among Italian radiotherapy centers. *Applied radiation and isotopes*. 2005;62(2):261-265.

De Angelis I, Friggè G, Raimondi F, Stammati AL, Zucco F, Caloni F. Absorption of fumonisin B1 and aminopentol on an in vitro model of intestinal epithelium; the role of P-glycoprotein. *Toxicon*. 2005;45(3):285-291.

De Giacomi GV, Perra A, Bertozzi N, Bietta C, Pirous F, Gallo T, Scardetta P, Sconza F, Trinito M. La valutazione dello studio "PASSI"- Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(11):i-ii.

De Girolamo G, Picardi A, Santone G, Falloon IRH, Morosini P, Fioritti A, Micciolo R, PROGRES Group. The severely mentally ill in residential facilities: a national survey in Italy. *Psychological Medicine*. 2005;35(3):421-431.

De Girolamo G, Tempestini A, Cavrini G, Argentino P, Federici S, Putzu P, Scocco P, Zappia M, Morosini P, Cascavilla I, Sgadari A, Azzarito C, Brancati G, Spalletta G, Pasini A, Gruppo nazionale Progres-Anziani. Le strutture residenziali per anziani: una ricerca in cinque italiane. Il progetto Progres-Anziani. *Epidemiologia e prevenzione*. 2005;29(5-6):264-270.

De Libero G, Moran AP, Gober H, Rossy E, Shamshiev A, Chelnokova O, Mazorra Z, Vendetti S, Sacchi A, Prendergast MM, Sansano S, Tonevitsky A, Landmann R, Mori L. Bacterial infections promote T cell recognition of self-glycolipids. *Immunity*. 2005;22(6):763-772.

De Luca A, Bottillo I, Sarkozy A, Carta C, Neri C, Bellacchio E, Schirinzi A, Conti E, Zampino G, Battaglia A, Majore S, Rinaldi AM, Carella M, Marino B, Pizzuti A, Digilio C, Tartaglia M, Dallapiccola

B. NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis-noonan syndrome. *American journal of human genetics*. 2005;77(6):1092-1101.

De Marco MA, Foni E, Campitelli L, Delogu A, Raffini E, Chiapponi C, Barigazzi G, Cordioli P, Di Trani L, Donatelli I. Influenza virus circulation in wild aquatic birds in Italy during H5N2 and H7N1 poultry epidemic periods (1988 to 2000). *Avian pathology*. 2005;34(6):480 - 485.

De Martino G, La Regina G, La Torre F, Cirilli R, Mereghetti I, Cagnotto A, Artico M, Silvestri R. Chiral resolution and binding study of 1,3,4,14b-tetrahydro-2,10-dimethyl-2H,10H-pyrazino[2,1-d]pyrrolo[1,2-b][1,2,5]benzotriazepine (10-methyl-10-azaaptazepine) and 2-methyl-1,3,4,14b-tetrahydro-2H-pyrazino[2,1-d]pyrrolo[1,2-b][1,2,5]benzothiadiazepine10,10-Dioxide (tiaaptazepine). *Il Farmaco*. 2005;60(11-12):931-937.

De Masi S, Tosti ME, Mele A. Screening for hepatocellular carcinoma. *Digestive and liver disease*. 2005;37(4):260-268.

De Medici D, Delibato E, Fiore A, Casale M, Auricchio B, De Luca G, Toti L. Applicazione della PCR per la determinazione di Salmonella spp. in caseinati: importanza dell'inclusione del controllo interno di amplificazione per escludere risultati falsamente negativi. *Industrie alimentari*. 2005;44(mag):515-519.

De Milito A, Fais S. Proton pump inhibitors may reduce tumour resistance [editorial]. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2005;6(7):1049-1054.

De Milito A, Fais S. Tumor acidity, chemoresistance and proton pump inhibitors. *Future oncology*. 2005;1(6):779-786.

De Natale C, Annuzzi G, Giacco R, Patti L, Di Marino L, Santangelo C, Masella R, Riccardi G, Rivellese A. Postprandial lipoprotein abnormalities related to type 2 diabetes and/or insulin resistance [abstract]. *Nutrition metabolism and cardiovascular diseases*. 2005;15(Suppl 1):S10.

De Pasquale F, Testa C, Soldaini R, Casieri C, Podo F, De Luca F. Bayesian analysis of in vivo dynamic 13C-edited 1H images. *Magnetic resonance imaging*. 2005;23(4):577-584.

De Santi AM, Casella P, Penna L, Dondolini S, Greco D, Tarsitani G, Zuccaro P. Prevenzione degli incidenti stradali correlati ad alcol e sostanze stupefacenti: la formazione nelle autoscuole. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(02):11-15.

De Santi AM, Guerra R, Tarsitani G, Zuccaro P. Incidenti stradali: educazione e prevenzione. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(11):3.

De Santi AM, Penna L, Casella P. La promozione di interventi formativi nelle autoscuole e la prevenzione degli incidenti stradali: un progetto sperimentale nella regione Lazio. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(11):14-16.

De Santi AM, Penna L, De Angelis G, Guarino A, Scotti L, De Vita L, Granata O. Formare alla prevenzione degli incidenti stradali nelle scuole. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(11):4-6.

De Santis G, Del Serrone P, Saltalamacchia F, Tripaldi C, Palazzino G, Serafini M, Nicoletti M. Problemi veterinari nella zootecnia. *Erboristeria domani*. 2005;297(11):48-54.

De Simone R, Ajmone-Cat M, Carnevale D, Minghetti L. Activation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor by nicotine selectively up-regulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in rat microglial

cultures. *Journal of Neuroinflammation*. 2005;2(1):1-10.

De Vecchis D, Romani F. Alcol, una questione "giovanile". *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(05):9-10.

Decaro N, Elia G, Martella V, Desario C, Campolo M, Di Trani L, Tarsitano E, Tempesta M, Buonavoglia C. A real-time PCR assay for rapid detection and quantitation of canine parvovirus type 2 in the feces of dogs. *Veterinary microbiology*. 2005;105(1):19-28.

Decaro N, Martella V, Ricci D, Elia G, Desario C, Campolo M, Cavaliere N, Di Trani L, Tempesta M, Buonavoglia C. Genotype-specific fluorogenic RT-PCR assays for the detection and quantitation of canine coronavirus type I and type II RNA in faecal samples of dogs. *Journal of virological methods*. 2005;130(1-2):72-78.

Declich S, Clerici M, Rizzardini G, Nattabi B, Fabiani M. Associazione tra HIV e malaria nell'Africa sub-sahariana [abstract]. *Giornale italiano di medicina tropicale*. 2005;10(3-4):124.

Del Cornò E, Gauzzi MC, Penna G, Belardelli F, Adorini L, Gessani S. Human immunodeficiency virus type 1 gp120 and other activation stimuli are highly effective in triggering a interferon and CC chemokine production in circulating plasmacytoid but not myeloid dendritic cells. *Journal of virology*. 2005;79(19):12597-12601.

Del Gaudio C, Filippini P, Contruscieri V, Lora S, Bianco A, Grigioni M. Morphological and cellular viability characterization of electrospun PCL scaffolds [abstract]. *Artificial organs*. 2005;29(9):780.

Del Gaudio C, Filippini P, Contruscieri V, Lora S, Bianco A, Grigioni M. Morphological and cellular viability characterization of electrospun PCL scaffolds [abstract]. *International journal of artificial organs*. 2005;28(9):940.

Del Gaudio C, Filippini P, Contruscieri V, Lora S, Grigioni M. Impedenziometric analysis of fibroblast culture for tissue engineering: preliminary results [abstract]. *Artificial organs*. 2005;29(9):781.

Del Gaudio C, Filippini P, Contruscieri V, Lora S, Grigioni M. Impedenziometric analysis of fibroblast culture for tissue engineering: preliminary results [abstract]. *International journal of artificial organs*. 2005;28(9):942.

Del Gaudio C, Morbiducci U, D'Avenio G, Grigioni M. Time dependent CFD study in a three-dimensional realistic model of aortic arch [abstract]. *Artificial organs*. 2005;29(9):786.

Del Gaudio C, Morbiducci U, D'Avenio G, Grigioni M. Time dependent CFD study in a three-dimensional realistic model of aortic arch [abstract]. *International journal of artificial organs*. 2005;28(9):946.

Del Giovine L, Fabietti F. Copper chlorophyll in olive oils: identification and determination by LIF capillary electrophoresis. *Food control*. 2005;16(3):267-272.

Del Serrone P, Palazzino G, Tripaldi C, Serafini M, Nicoletti M. Sostanze naturali di origine vegetale e fitoterapici per uso zootecnico. *Erboristeria domani*. 2005;297(11):44-47.

Del Serrone P, Palazzino G, Tripaldi C. Microbi e sostanze naturali d'origine microbica per la bioconservazione, la qualità e la sicurezza dei prodotti zootecnici. *Biologi Italiani*. 2005;35(4):49-59.

Delibato E, Bancone M, Volpe G, De Medici D, Moscone D, Palleschi G. Development and comparative evaluation of different screening methods for detection of Staphylococcus aureus. *Analytical letters*. 2005;38(10):1569-1586.

Della Bella V, Bazzanti M, Chiarotti F. Macroinvertebrate diversity and conservation status of Mediterranean ponds in Italy: water permanence and mesohabitat influence. *Aquatic conservation: marine and freshwater ecosystems*. 2005;15(6):583-600.

Della Seta M, Ceccarini A, Calicchia MC. The Italian translation of NLM MeSH and its web application [abstract]. *Technology and health care*. 2005;13(5):376-377.

Dell'Aquila C, Zoccolella S, Russo I, Diroma C, De Mari M, Vanacore N. Early symptoms and prognosis in progressive supranuclear palsy [abstract]. *Giornale italiano di medicina tropicale*. 2005;26(Suppl):S245.

Dente MG, Fabiani M, Okwey R, Conestà N, Opira C, Declich S. Impact of voluntary counselling and testing and health education on HIV prevention among secondary school students in northern Uganda. *Health policy and development*. 2005;3(1):1-11.

Di Biase A, Di Benedetto R, Salvati S, Attorri L, Leonardi F, Pietraforte D. Effects of L-mono methyl-arginine, N-acetyl-cysteine and diphenyleniodonium on free radical release in C6 glial cells enriched in hexacosenoic acid. *Neurochemical research*. 2005;30(2):215-223.

Di Cagno R, De Angelis M, Alfonsi G, De Vincenzi M, Silano M, Vincentini O, Gobbetti M. Pasta made from durum wheat semolina fermented with selected lactobacilli as a tool for a potential decrease of the gluten intolerance. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2005;53(11):4393-4402.

Di Carlo S, Bacosi A, Samoggia P, Rossi S, Pacifici R. Comparison of cytometer assays and ELISA for cytokine determination [abstract]. *Biochimica clinica*. 2005;29(2):106.

Di Ciaccio P, Delvecchio C, Ferraro C, Gabbrielli F, Nanni Costa A. European Transplant Network (ETN): una rete di cooperazione con le organizzazioni di trapianto dei paesi dell'Est. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(06):11-15.

Di Consiglio E, Meneguz A, Testai E. Organophosphorothionate pesticides inhibit the bioactivation of imipramine by human hepatic cytochrome P450s. *Toxicology and applied pharmacology*. 2005;205(3):237-246.

Di Fonso A, Rohé CF, Ferreira J, Chien Hsin F, Vacca L, Stocchi F, Guedes L, Fabrizio E, Manfredi M, Vanacore N, Goldwurm S, Breedveld GJ, Sampaio C, Meco G, Barbosa E, Oostra BA, Bonifati V, The Italian Parkinson Genetics Network. A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease. *Lancet*. 2005;365(9457):412-415.

Di Fonzo A, Tassorelli C, De Mari M, Chien Hsin F, Ferreira J, Rohé CF, Riboldazzi G, Antonini A, Albani G, Mauro A, Marconi R, Abruzzese G, Lopiano L, Fincati E, Guidi M, Marini P, Stocchi F, Onofrj M, Toni V, Tinazzi M, Fabbrini G, Lamberti P, Vanacore N, Meco G, Leitner P, Uitti RJ, Wszolek ZK, Gasser T, Simons EJ, Breedveld GJ, Goldwurm S, Pezzoli G, Sampaio C, Barbosa E, Martignoni E, Oostra BA, Bonifati V, The Italian Parkinson Genetics Network. Comprehensive analysis of the LRRK2 gene in sixty families with Parkinson's disease. *European journal of human genetics*. 2005;14(3):322-331.

Di Giacinto C, Marinaro M, Sanchez M, Strober W, Boirivant M. Probiotics ameliorate recurrent Th-1-mediated murine colitis by inducing IL -10 and IL-10-dependent TGF-beta-bearing regulatory cells. *Journal of immunology*. 2005;174(6):3237-3246.

Di Giacomo V, Matteucci A, Stellacci E, Battistini A, Di Baldassarre A, Capitani S, Alfani E, Migliaccio AR, Cocco L, Migliaccio G. Expression of signal transduction proteins during the differentiation of primary human erythroblasts. *Journal of cellular physiology*. 2005;202(3):831-838.

Di Girolamo F, Raggi C, Bultrini E, Lanfrancotti A, Silvestrini F, Sargiacomo M, Birago C, Pizzi E, Alano P, Ponzi M. Functional genomics, new tools in malaria research. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(04):469-477.

Di Guardo G, Agrimi U, Marruchella G, Kennedy S. L'ultima spiaggia dei cetacei. *Darwin*. 2005;(Mag-Giu):54-61.

Di Guardo G, Marruchella G, Agrimi U, Kennedy S. Morbillivirus infections in aquatic mammals: a brief overview. *Journal of veterinary medicine. Series A*. 2005;52:88-93.

Di Noia A, Jelicic K, Mai A, Massa S, Di Rico C, Di Baldassarre A, Alfani E, Migliaccio AR, Migliaccio G. Identification of a new family of a synthetic histone deacetylases inhibitors that strongly reactivates [Gamma]-globin gene expression by a novel screening strategy involving primary human erythroblats [abstract]. *Haematologica*. 2005;90(Suppl 2):315.

Di Salvo R, GRAAL C. Beam asimmetry in meson photoproduction on deuteron targets at Graal. *International journal of modern physics A*. 2005;20(8-9):1918-1922.

Di Santo R, Costi R, Roux A, Artico M, Befani O, Meninno T, Agostinelli E, Palmegiani P, Turini P, Cirilli R, Ferretti R, Gallinella B, La Torre F. Design, synthesis and biological activities of pyrrolylethanoneamine derivatives, a novel class of monoamine oxidases inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*. 2005;48(13):4220-4223.

Dini V, Antonelli F, Belli M, Campa A, Esposito G, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Influence of PMMA shielding on DNA fragmentation induced in human fibroblasts by iron and titanium ions. *Radiation research*. 2005;164(4):577-581.

Domenici MR, Potenza RL, Martire A, Coccurello R, Pezzola A, Tebano MT, Popoli P. Chronic treatment with the mGlu5R antagonist MPEP reduces the functional effects of the mGlu5R agonist CHPG in the striatum of 6-hydroxydopamine-lesioned rats: possible relevance to the effects of mGlu5R blockade in Parkinson's disease. *Journal of neuroscience research*. 2005;80(5):646-654.

Donati S, Grandolfo M, Giusti A. Il taglio cesareo: miti, paure ed evidenze. Epidemiologia del fenomeno in Italia. *Tendenze nuove*. 2005;1:87-94.

Donelli G, Falzano L, Guaglianone E. Presenza di Vibrio spp nei molluschi e rischio sanitario associato. *Annali di igiene, medicina preventiva e di comunità*. 2005;17(Suppl 1):7-8.

Dorin D, Semblat JP, Poullet P, Alano P, Goldring J, Whittle C, Patterson S, Chakrabarti D, Doerig C. PfPK7, an atypical MEK-related protein kinase, reflects the absence of classical three-component MAPK pathways in the human malaria parasite Plasmodium falciparum. *Molecular microbiology*. 2005;55(1):184-196.

Dorrucci M, Ciccozzi M, Iacobelli S, Rezza G. Temporal trend in the level of 90K glycoprotein after HIV seroconversion among persons coinfected with hepatitis C virus [letter]. *Infection*. 2005;33(2):101-102.

Dorrucci M, Phillips AN, Longo B, Rezza G, Italian Seroconversion Study. Changes over time in post-seroconversion CD4 cell counts in the Italian HIV-seroconversion study: 1985-2002. *AIDS*. 2005;19(3):331-335.

Drago F, Silvetti MS, De Santis A, Grutter G, Calcagnini G, Censi F, Bartolini P, Barbaro V. Beat-to-beat heart rate adaptation in pediatric and late adolescent patients with closed-loop rate-responsive pacemakers. *Pacing and clinical electrophysiology*. 2005;28(3):212-218.

Dragoni F, Gentile G, Cartoni C, Chiarotti F, Puopolo M, Mazzucconi MG, De Matteis LM, Pirillo MF, Martino P. The role of real-time ultrasonography in predicting esophageal varices in hemophiliacs co-infected with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *Haematologica*. 2005;90(2):207-213.

Ensoli B, Buttò S, Fiorelli V. Il vaccino contro l'HIV e l'AIDS. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(04):9-13.

Ensoli B, Cafaro A, Caputo A, Fiorelli V, Ensoli F, Gavioli R, Ferrantelli F, Cara A, Titti F, Magnani M. Vaccines based on the native HIV Tat protein and on the combination of Tat and the structural HIV protein variant ?V2 Env. *Microbes and infection*. 2005;7(14):1392-1399.

Ensoli B. AIDS vaccine integrated project (AVIP): a novel program and developing countries partnership. *BIOforum Europe*. 2005;9(1):38-40.

Ensoli B. Criteria for selection of HIV vaccine candidates-general principles. *Microbes and infection*. 2005;7(14):1433-1435.

Ensoli B. Introduction: rational vaccine strategies against AIDS [editorial]. *Microbes and infection*. 2005;7(14):1385.

Ensoli B. Rational vaccine strategies against AIDS: background and rationale. *Microbes and infection*. 2005;7(14):1445-1452.

Eramo A, Pallini R, Lotti F, Sette G, Patti M, Bartucci M, Ricci Vitiani L, Signore M, Stassi G, Larocca LM, Crinò L, Peschle C, De Maria R. Inhibition of DNA methylation sensitizes glioblastoma for tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated destruction. *Cancer research*. 2005;65(24):11469-11477.

Esposito G, Antonelli F, Belli M, Campa A, Dini V, Furusawa Y, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. DNA DSB induced by iron ions in human fibroblasts: LET dependence and shielding efficiency. *Advances in Space Research*. 2005;35(2):243-248.

Esposito G, Antonelli F, Belli M, Campa A, Dini V, Furusawa Y, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. DNA DSB induced by iron ions in human fibroblasts: LET dependence and shielding efficiency. *Advances in Space Research*. 2005;35(2):243-248.

Fabi F, Coletta T, Calciano S, Del Basso Orsini PMA. Gender-difference in the endothelial modulation of sympathetic tone: role of NO and EDHF [abstract]. *Nutrition, metabolism & cardiovascular diseases*. 2005;15(Suppl 1):S11.

Fabiani M, Accorsi S, Corrado B, Iriso R, Nattabi B, Ayella EO, Onek PA, Pido B, Ogwang M, Declich S. Il profilo delle malattie della povertà: il caso dell'ospedale Lacor (Nord Uganda). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(04):18-22.

Fabiani M, Nattabi B, Ayella EO, Ogwang M, Declich S. Using prevalence data from the programme for the prevention of mother-to-child-transmission for HIV-1 surveillance in North Uganda. *AIDS*. 2005;19(8):823-827.

Fabiani M, Nattabi B, Ayella EO, Ogwang M, Rizzardini G, Declich S. Sorveglianza dell'infezione da HIV in Nord Uganda: trend di prevalenza e fattori associati con l'infezione [abstract]. *Giornale italiano di medicina tropicale*. 2005;10(3-4):159-160.

Fabiani M, Nattabi B, Biryahwaho B, Ouma J, Ninci A, Declich S. Evaluating HIV testing algorithms for research, diagnosis and surveillance. *Health policy and development*. 2005;3(1):28-31.

Facchiano F, Facchiano A. Transglutaminases and their substrates. *Progress in experimental tumor research*. 2005;38:37-57.

Fais S, De Milito A, Lozupone F. The role of FAS to ezrin association in FAS-mediated apoptosis. *Apoptosis: an international journal on programmed cell death*. 2005;10(5):941 - 947.

Faralli C, Rossi S, Pacifici R. Giornata mondiale contro il fumo. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(7-8):18-19.

Farina A, Gostoli G, Bossù E, Montinaro A, Lestingi C, Lecce R. LC-MS determination of MPTP at sub-ppm level in pethidine hydrochloride. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2005;37(5):1089-1093.

Farina C, Krumbholz M, Giese T, Hartmann G, Aloisi F, Meinl E. Preferential expression and function of Toll-like receptor 3 in human astrocytes. *Journal of neuroimmunology*. 2005;159(1-2):12-19.

Fateh-Moghadam P, Kodra Y, Colitti S, Perra A, Bella A, Bellomo AR, Gruppo Epidemiologia in Azione. Qualità della vita e comportamenti a rischio degli adolescenti, Ostia 2004. *Igiene e sanità pubblica*. 2005;61(1):82-83.

Fattibene P, Carosi A, De Coste V, Sacchetti A, Nucara A, Postorino P, Dore P. A comparative EPR, infrared and raman study of natural and deproteinated tooth enamal and dentin. *Physics in medicine and biology*. 2005;50(6):1095-1108.

Fattorini L, Palma C, Giannoni F, Pardini M, Iona E, Brunori L, Cassone A. Approcci per lo studio di un nuovo vaccino antitubercolare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(04):5-8.

Fattouch J, Di Bonaventura C, Strano S, Vanacore N, Mari F, Egeo G, Vaudano AE, Manfredi M, Prencipe M, Giallonardo AT. Syncope treated with AEDS: what can lead to diagnostic mistake? [abstract]. *Neurological sciences*. 2005;26(Suppl):S217.

Fattouch J, Egeo G, Bruno F, Prischich F, De Rinaldis M, Di Bonaventura C, Giallonardo AT, D'Erasmo E, Vanacore N. L'epilessia nella regione centrale del Camerun: definizione clinica e caratteristiche EEG [abstract]. *Bollettino LICE*. 2005;128:43-44.

Fazzo L, Grignoli M, Iavarone I, Polichetti AV, De Santis M, Fano V, Forastiere F, Palange S, Pasetto R, Vanacore N, Comba P. Studio preliminare di mortalità per causa di una popolazione con esposizione residenziale a campi magnetici a 50 Hz, in un quartiere del comune di Roma. *Epidemiologia e prevenzione*. 2005;29(5-6):243-252.

Fedele G, Stefanelli P, Spensieri F, Fazio C, Mastrantonio P, Ausiello CM. Bordetella pertussis-infected human monocyte-derived dendritic cells undergo maturation, induce Th-1 polarization and interleukin-23 expression. *Infection and immunity*. 2005;73(3):1590-1597.

Federici E, Multari G, Gallo FR, Palazzino G. Le droghe vegetali: dall'uso tradizionale alla normativa. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(01):49-54.

Feliciani R, Denaro M, Giamberardini S, Maggio A, Milana MR. Alluminio a contatto alimentare: studi sperimentali e aspetti tecnici. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(03):11-15.

Felli N, Fontana L, Pelosi E, Botta R, Bonci D, Facchiano F, Liuzzi F, Lulli V, Morsilli O, Santoro S, Valtieri M, Calin GA, Chang-Gong L, Sorrentino A, Croce CM, Peschle C. MicroRNAs 221 and 222 inhibit normal erythropoiesis and erythroleukemic cell growth via kit receptor down-modulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(50):18081-18086.

Felli N, Pedini F, Zeuner A, Petrucci E, Testa U, Conticello C, Di Cataldo A, Winkles JA, Peschle C, De Maria R. Multiple members of the TNF superfamily contribute to IFN-?- mediated inhibition of erythropoiesis. *Journal of immunology*. 2005;175(3):1464-1472.

Ferrara F, Fabietti F, Delise M, Funari E. Alkylphenols and alkylphenol ethoxylates contamination of crustaceans and fishes from the Adriatic Sea (Italy). *Chemosphere*. 2005;59(8):1145-1150.

Ferrario M, Chiodini P, Chambless LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S, Sega R, Pilotto L, Palmieri L, Giampaoli S, Gruppo di ricerca del progetto CUORE. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *International journal of epidemiology*. 2005;34(2):413-421.

Ferreri C, Caimi S, Paneghetti C, Campostrini P, Caroli S. The proficiency testing programme for trace elements of the CORILA project. *Microchemical journal*. 2005;79(1-2):159-163.

Ferrigno L, Aldigeri R, Rosmini F, Sperduto RD, Maraini G, The Italian-American Cataract Study Group. Associations between plasma levels of vitamins and cataract in the Italian-American clinical trial of nutritional supplements and age-related cataract (CTNS): CTNS report #2. *Ophthalmic epidemiology*. 2005;12(2):71-80.

Figà Talamanca I, Carbone P, Lauria L, Spinelli A, Ulizzi L. Environmental factor and the proportion of males at birth in Italy. *Archives of environmental health*. 2005;58(2):119-124.

Filippini P, Falzano L, Contruscieri V, Del Gaudio C, Fiorentini C, Grigioni M. On-line monitoring of human epithelial cells behavior exposed to cytotoxic necrotizing factor type 1 (CNF1) [abstract]. *International journal of artificial organs*. 2005;28(9):939.

Filippini P, Falzano L, Contruscieri V, Del Gaudio C, Fiorentini C, Grigioni M. On-line monitoring of human epithelial cells behaviour exposed to cytotoxic necrotizing factor type 1 (CNF1) [abstract]. *Artificial organs*. 2005;29(9):778.

Fiorucci G, Vannucchi S, Chiantore MV, Percario ZA, Affabris E, Romeo G. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) as a pro-apoptotic signal transducer with cancer therapeutic potential. *Current pharmaceutical design*. 2005;11(7):933-944.

Fiumara F, Giovedì S, Menegon A, Milanese C, Merlo D, Montarolo PG, Valtorta F, Benfenati F, Ghirardi M. Phosphorylation by cAMP-dependent protein kinase is essential for synapsin-induced enhancement of neurotransmitter release in invertebrate neurons. *Journal of cell science*. 2005;117(Pt 21):5145-5154.

Flego M, Di Bonito P, Ascione A, Zamboni S, Carattoli A, Grasso F, Cassone A, Cianfriglia M. Generation of human antibody fragments recognizing distinct epitopes of the nucleocapsid (N) SARS-CoV protein using a phage display approach. *BMC infectious diseases*. 2005;5:73.

Floridia G, Grilli G, Salvatore M, Pescucci C, Moore PS, Scarpa A, Taruscio D. Chromosomal alterations detected by comparative genomic hybridization in nonfunctioning endocrine pancreatic tumors. *Cancer genetics and cytogenetics*. 2005;156(1):23-30.

Foglia G, Paoletti C, Magi G, Guaglianone E, Facinelli B, Donelli G, Sundsfjord A, Pruzzo C, Biavasco F. Correlazioni epidemiologiche e molecolari tra enterococchi vancomicino-resistenti di origine umana ed animale [abstract]. *Bollettino della SIM*. 2005;7(1):43.

Fontana L, Shew JL, Holloszy JO, Villareal DT. Low bone mass in subjects on a long-term raw vegetarian diet. *Archives of internal medicine*. 2005;165(6):684-689.

Formisano R, Bivona U, Brunelli S, Giustini M, Longo E, Taggi F. A preliminary investigation of road traffic accident rate after severe brain injury. *Brain injury*. 2005;19(3):211-217.

Forte G, Alimonti A, Pino A, Stanzione P, Brescianini S, Brusa L, Sancesario G, Violante N, Bocca B. Metals and oxidative stress in patients with Parkinson's disease. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(02):189-195.

Forte G, Alimonti A, Violante N, Di Gregorio M, Senofonte O, Petrucci F, Sancesario G, Bocca B. Calcium, copper, iron, magnesium, silicon and zinc content of hair in Parkinson's disease. *Journal of trace elements in medicine and biology*. 2005;19:195-201.

Forte G, D'Amato M, Caroli S. Capillary electrophoresis speciation analysis of various arsenical compounds. *Microchemical journal*. 2005;79:15-19.

Forte G, Visconti A, Santucci S, Ghazaryan A, Figà Talamanca L, Cannoni S, Bocca B, Pino A, Violante N, Alimonti A, Salvetti M, Ristori G. Quantification of chemical elements in blood of patients affected by multiple sclerosis. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(02):213-216.

Fracanzani AL, Fargion S, Stazi MA, Valenti L, Amoroso P, Cariani E, Sangiovanni A, Tommasini M, Rossini A, Bertelli C, Fatta E, Patriarca V, Brescianini S, Stroffolini T. Association between heterozygosity for HFE gene mutations and hepatitis viruses in hepatocellular carcinoma. *Blood cells molecules and diseases*. 2005;35(1):27-32.

Francescutti C, Mariotti S, Simon G, D'Errigo P, Di Bidino R. The impact of stroke in Italy: first step for a national burden of disease study. *Disability and rehabilitation*. 2005;27(5):229-240.

Franciosa G, Maugliani A, Floridi F, Aureli P. Molecular and experimental virulence of Listeria monocytogenes strains isolated from cases with invasive listeriosis and febrile gastroenteritis. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2005;43(3):431-439.

Frazzoli C, Kramer GN, Robouch P, Caroli S. A CRL-IRMM joint proficiency test for trace elements in fish tissue. *Microchemical journal*. 2005;79:125-132.

Frongia O, Bellomo AR, Di Giorgio G, Fiumalbi C, Frizza J, Maresca C, Mari M, Tominz R, Binkin N, Perra A, Bella A, Gruppo di lavoro ICONA. Intolleranze ed allergie alimentari nella prima infanzia. Studio italiano di incidenza basato su interviste ai genitori dei bambini nel secondo anno di vita. *Medico e bambino*. 2005;24(8):533-538.

Funari E, Gramaccioni L, Scardala S. Italy: Cyanobacteria in surface water [abstract]. *WaBoLu-Hefte*. 2005;2:81.

Gabriele L, Moretti F, Pierotti MA, Marincola FM, Foa R, Belardelli F. The use of microarray technologies in clinical oncology. *Reviw*. 2005;4(1):8.

Gagliardi MC, Teloni R, Giannoni F, Pardini M, Sargentini V, Brunori L, Fattorini L, Nisini R. Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin infects DC-SIGN- dendritic cell and causes the inhibition of IL-12 and the enhancement of IL-10 production. *Journal of leukocyte biology*. 2005;78(1):106-113.

Galetta P, Luzzi I, Filetici E, Dionisi AM, Benedetti I, Arena S, Owczarek S, Lana S, Bella A, Graziani C, Busani L, Tozzi AE, Caprioli A, Laboratori della rete Enter-Net Italia. Enter-net: sorveglianza delle infezioni da patogeni enterici. Isolamenti di Salmonella SPP. da infezioni umane in Italia nel 2003. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(7-8):3-8.

Galiero G, Conedera G, Alfano D, Caprioli A. Isolation of verocytotoxin-producing Escherichia coli O157 from water buffaloes (Bubalus bubalis) in southern Italy. *Veterinary record*. 2005;156(12):382-383.

Galietta G, Giuliani G, Loizzo A, Amat AG, Fumagalli F, De Feo V, Quaranta E, Paladino L, Capasso A. Neurophysiological studies of heteropteris glabra Hok. & Arn. (Malpighiaceae) in DBA/2J mice. *Journal of ethnopharmacology.* 2005;97(3):415-419.

Gallo V, Del Monte S, Di Mascio MT, Pezzella FR, Toni D, Vanacore N, Fiorelli M, Prencipe M, Sacchetti ML. Target symptoms for public health campaign educating on stroke as seen by patients: a qualitative analysis [abstract]. *Neurological sciences*. 2005;26(Suppl):S22.

Gallo V, Toni D, Fiorelli M, Vanacore N, Sacchetti ML, Italian collaborative group SITS-pHD. SITS-pHD (safe implementation of thrombolysis in stroke - pre-hospital delay): a multicenter Italian survey [abstract]. *Neurological sciences*. 2005;26(Suppl):S22.

Gallus S, Colombo P, Apolone G, Zuccaro P, La Vecchia C. A tax to prevent the epidemic of lung cancer [letter]. *The Lancet*. 2005;366(9482):288.

Gallus S, Pacifici R, Colombo P, La Vecchia C, Garattini S, Apolone G. Tobacco dependence in the general population in Italy. *Annals of oncology*. 2005;16(5):703-706.

Gamble HR, Pozio E, Lichtenfels JR, Zarlenga D, Hill DE. Trichinella pseudospiralis from a wild pig in Texas. *Veterinary parasitology*. 2005;132(1-2):147-150.

García-Algar Ó, López N, Bonet M, Pellegrini M, Marchei E, Pichini S. 3,4-methylenedioxymethamphetamine) intoxication in an infant chronically exposed to cocaine (MDMA). *Therapeutic Drug Monitoring*. 2005;27(4):409-411.

García-Algar Ó, López-Vílchez MÁ, Pacifici R, Pichini S. Intoxicación aguda y exposición crónica a cocaína en un niño. *Medicina clinica*. 2005;125(11):436-9.

Garibaldi F, Accorsi R, Cinti MN, Cisbani E, Colilli S, Cusanno F, De Vincentis G, Fortuna A, Fratoni R, Girolami A, Ghio FMA, Giuliani F, Gricia M, Lanza R, Loizzo A, Loizzo S, Lucentini M, Majewski S, Santavenere F, Pani R, Pellegrini R, Signore A, Scopinaro F. Small animal imaging by single photon emission using pinhole and coded aperture collimation. *IEEE Transactions on Nuclear Science*. 2005;52(3 Pt1):573-579.

Garibaldi F, Accorsi R, Cinti MN, Cisbani E, Colilli S, Cusanno F, Fratoni R, Giuliani F, Gricia M, Lanza RC, Lo Meo S, Lucentini M, Majewski S, Pani R, Pellegrini R, Santavenere F, Tsui B. High resolution and high sensitivity detectors for functional molecular imaging with radionuclides: the role of scintillator pixel size, photodetector anode pitch, collimation technique, and of the readout. *IEEE Nuclear science symposium conference record*. 2005;2811-2814.

Gari-Toussaint M, Tieuliè N, Baldin J, Dupouy-Camet J, Delaunay P, Fuzibet J, Le Fichoux Y, Pozio E, Marty P. Human trichinellosis due to Trichinella britovi in southern France after consumption of frozen wild boar meat. *Euro surveillance*. 2005;10(6):117-118.

Garofalo T, Giammarioli AM, Misasi R, Tinari A, Manganelli V, Gambardella L, Pavan A, Malorni W, Sorice M. Lipid microdomains contribute to apoptosis-associated modifications of mitochondria in T cells. *Cell death and differentiation*. 2005;12(11):1378-1389.

Gasser RB, Hu M, El-Osta YGA, Zarlenga D, Pozio E. Genetic analysis of Trichinella populations by 'cold' single-strand conformation polymorphism analysis. *Veterinary parasitology*. 2005;132(1-2):23-26.

Gatta G, Capocaccia R, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Terenziani M, EUROCARE Working Group. Childhood cancer survival trends in Europe: a EUROCARE Working Group study. *Journal of clinical oncology*. 2005;23(16):3742-3751.

Gauci C, Gilles H, O'Brien S, Mamo J, Stabile I, Ruggeri FM, Micallef C. Challenges in identifying the methodology to estimate the prevalence of infectious intestinal disease in Malta. *Epidemiology and infection*. 2005;134(2):393-399.

Gaudiano MC, Colone M, Bombelli C, Chistolini P, Valvo L, Diociaiuti M. Early stages of salmon calcitonin aggregation: effect induced by ageing and oxidation processes in water and in the presence of model membranes. *Biochimica et biophysica acta-proteins and proteomics*. 2005;1750(2):134-145.

Gauzzi MC, Purificato C, Conti L, Adorini L, Belardelli F, Gessani S. IRF-4 expression in the human myeloid lineage: up-regulation during dendritic cell differentiation and inhibition by 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3. *Journal of experimental medicine*. 2005;77(6):944-947.

Gauzzi MC, Purificato C, Conti L, Adorini L, Belardelli F, Gessani S. IRF-4 expression in the human myeloid lineage: up-regulation during dendritic cell differentiation and inhibition by 1a,25-dihydroxyvitamin D3. *Journal of leukocyte biology*. 2005;77(6):944-947.

Gauzzi MC, Purificato C, Donato K, Jin Y, Wang L, Daniel KC, Maghazachi AA, Belardelli F, Adorini L, Gessani S. Suppressive effect of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on type I IFN-mediated monocyte differentiation into dendritic cells: impairment of functional activities and chemotaxis. *Journal of immunology*. 2005;174(1):270-276.

Genovese D, Dettori S, Argentini C, Villano U, Chionne P, Angelico M, Rapicetta M. Molecular epidemiology of hepatitis C virus genotype 4 isolates in Egypt and analysis of the variability of envelope proteins E1 and E2 in patients with chronic hepatitis. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(4):1902-1909.

Gentili D, Ponzani V. E-Journals Vs databases? An evaluation study on users' behaviour in a research library. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries*. 2005;1(3):36-38.

Gessoni G, Barin P, Marchiori G, Pisani G, Gentili G, Bressan F, Aprili G. Nucleic acid amplification technology screening for HBV DNA in Italy: routine application. Report on the first HBV DNA positive HBsAG-negative donor [letter]. *Transfusion medicine*. 2005;15(3):251-253.

Ghinassi B, Martelli F, Zingariello M, Bianchi L, Paoletti F, Pancrazzi A, Torre E, Rana RA, Lorenzini RN, Alfani E, Vannucchi AM, Migliaccio G, Migliaccio AR. TPO treatment restores GATA-1 expression and megakaryocytic differentiation in GATA-1low mice [abstract]. *Haematologica*. 2005;90(Suppl 2):225.

Giacomozzi C, Benedetti MG, Leardini A, Macellari V, Giannini S. Gait analysis with an integrated system for functional assessment of talo-calcaneal coalition. *Journal of the American podiatric medical association*. 2005;96(2):107-115.

Giacomozzi C, D'Ambrogi E, Uccioli L, Macellari V. Does the thickening of Achilles tendon and plantar fascia contribute to the alteration of diabetic foot loading? *Clinical biomechanics*. 2005;20(5):532-539.

Giammarioli S, Mosca M, Sanzini E. Silicon content of Italian mineral waters and its contribution to daily intake. *Journal of food science*. 2005;70(8):S509-S512.

Giampaoli S, Palmieri L, Cesana G, Ferrario M, Panico S, Pilotto L, Vanuzzo D, Gruppo di ricerca del progetto CUORE - studi longitudinali. Valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: la carta del progetto cuore. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(05):iii-iv.

Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Panico S, Pilotto L, Addis A, Boccanelli A, Di Pasquale G, Brignoli O, Filippi A, Ventriglia G, Vanuzzo D, Gruppo di ricerca dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare. Progetto CUORE I.S.S.: carta e punteggio. *Società italiana di medicina generale*. 2005;(5/6):17-22.

Giampaoli S, Palmieri L, Greco D, Addis A, D'Argenio P, Panico S, Vanuzzo D, Brignoli O, Filippi A, Uguccioni M, Novo S, Di Pasquale G, Modena MG, Maseri A. The Italian CUORE project: an alliance among institutions, cardiologists and general practitioners to estimate the global absolute cardiovascular risk assessment and improve heart health in the Italian population [abstract]. *Prevention update*. 2005;8.

Giampaoli S, Palmieri L, Mattiello A, Panico S. Definition of high risk individuals to optimise strategies for primary prevention of cardiovascular diseases. *Nutrition, metabolism & cardiovascular diseases*. 2005;15(1):79-85.

Giampaolo A, Vulcano F, Macioce G, Mattia G, Barca A, Milazzo L, Ciccarelli C, Hassan HJ. Factor-V expression in platelets derived from human megakaryocytic culture. *British journal of haematology*. 2005;128(1):108-111.

Giannecchini S, Campitelli L, Calzoletti L, De Marco MA, Azzi A, Donatelli I. Comparison of In vitro replication features of H7N3 influenza viruses from wild ducks and turkeys: potential implications for interspecies transmission. *Journal of general virology*. 2005;8(parte I):171-175.

Giannoni F, Iona E, Sementilli F, Brunori L, Pardini M, Migliori G, Orefici G, Fattorini L. Evaluation of a new line probe assay for the rapid identification of gyrA mutations in mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(7):2928-2933.

Giansanti D, Maccioni G, Gigante GE. A comparative study for the development of a thermal odoscope for the wearable dynamic thermography monitoring. *Medical engineering & physics*. 2005;28(4):363-371.

Giansanti D, Maccioni G, Macellari V. The development and test of a device for the reconstruction of 3D position and orientation by means of a kinematic sensor assembly with rate gyroscopes and accelerometers. *IEEE transactions on biomedical engineering*. 2005;52(7):1271-1277.

Giansanti D, Maccioni G. Comparison of three different kinematic sensors assemblies for locomotion study. *Physiological measurement*. 2005;26(5):689-705.

Gigantesco A, Camuffo M, Mirabella F, Morosini P. L'opinione dei genitori sui servizi di salute mentale dell'infanzia e dell'adolescenza: uno studio multicentrico. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(04):501-513.

Gigantesco A, Picardi A, De Girolamo G, Morosini P, Gruppo nazionale Progres-Anziani. Validità discriminante della Health of the Nation Outcome Scales nelle strutture residenziali psichiatriche italiane. *Italian journal of psychopathology*. 2005;11:20-24.

Gillim-Ross L, Cara A, Klotman M. HIV-1 extrachromosomal 2-LTR circular DNA is long-lived in human macrophages. *Viral immunology*. 2005;18(1):190-196.

Gillim-Ross L, Cara A, Klotman M. Nef expressed from human immunodeficiency virus type 1 extrachromosomal DNA downregulates CD4 on primary CD4+ T lymphocytes: implications for integrase inhibitors. *Journal of general virology*. 2005;86(Pt 3):765-771.

Giordani L, Mattioli B, Quaranta MG, Giacomini E, Libri I, Varì R, Masella R, Viora M. Mildly oxidized low-density lipoprotein inhibits the in vitro induction of the specific antibody response to Candida albicans. *Free radical biology and medicine*. 2005;39(7):960-969.

Giordani L, Mattioli B, Quaranta MG, Giacomini E, Varì R, Masella R, Viora M. Midly oxidized low density lipoprotein inhibits the in vitro induction of specific antibody response to Candida albicans [abstract]. *Minerva medica*. 2005;96(3 Suppl 1):55.

Giovannini C, Scazzocchio B, Varì R, D'Archivio M, Santangelo C, Di Benedetto R, Filesi C, Masella R. Possible role of oxLDL in the onset of insuline-resistance in adipocytes [abstract]. *Atherosclerosis supplements*. 2005;6(1):66.

Giufrè M, Muscillo M, Cardines R, Mastrantonio P, Cerquetti M. Conservazione e diversità dei domini di legame delle adesine HMW1 e HMW2 in isolati di Haemophilus influenzae non tipizzabile [abstract]. *Bollettino della SIM*. 2005;7(1):12.

Giuliani M, Lajolo C, Rezza G, Arici C, Babudieri S, Grima P, Martinelli C, Tamburrini E, Vecchiet J, Mura MS, Cauda R, Tumbarello M, BSAHOD study group. Dental care and HIV-infected individuals: are they equally treated? *Community dentistry and oral epidemiology*. 2005;33(6):1-7.

Giuliani M, Palamara G, Latini A, Maini A, di Carlo A. Evidence of an outbreak of syphilis among men who have sex with men in Rome [letter]. *Archives of dermatology*. 2005;141(1):100-101.

Giuliano M, Magoni M, Bassani L, Okong P, Namaganda PK, Onyango S. A theme issue by, for, and about Africa: results from Ugandan programme preventing maternal transmission of HIV [letter]. *British medical journal*. 2005;331(7519):778.

Goemans BF, Zwaan CM, Martinelli S, Harrell P, de Lange D, Carta C, Reinhardt D, Hahlen K, Creutzig U, Tartaglia M, Heinrich M, Kaspers GJL. Differences in the prevalence of PTPN11 mutations in FAB M5 paediatric acute myeloid leukaemia. *British journal of haematology*. 2005;130(5):801-803.

Goldwurm S, Di Fonzo A, Simons EJ, Rohé CF, Zini M, Canesi M, Tesei S, Zecchinelli A, Antonini A, Mariani C, Meucci N, Sacilotto G, Sironi F, Salani G, Ferreira J, Chien Hsin F, Fabrizio E, Vanacore N, Dalla Libera A, Stocchi F, Diroma C, Lamberti P, Sampaio C, Meco G, Barbosa E, Bertoli-Avella AM, Breedveld GJ, Oostra BA, Pezzoli G, Bonifati V. The G6055A (G2019S) mutation in LRRK2 is frequent in both early and late onset Parkinson's disease and originates from a common ancestor. *Journal of medical genetics*. 2005;42(11):e65.

Gonzalez M, Regine V, Piccinini V, Vulcano F, Giampaolo A, Hassan HJ. Residual risk of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus infections in Italy. *Transfusion*. 2005;45(10):1670-1675.

Grandolfo M, Nuccetelli C, Risica S. Uranio impoverito: stato delle conoscenze e prospettive di ricerca. *Il Nuovo Saggiatore*. 2005;21(1-2):89-95.

Greco S, Marruchella A, Massari M, Saltini C. Predictive value of BAL cellular analysis in differentiating pulmonary tuberculosis and sarcoidosis [letter]. *European respiratory journal*. 2005;26(2):360-361.

Gribaldo L, Gennari A, Blackburn H, Clemedson C, Deguercy A, Meneguz A, Pfaller W, Ruhdel I. Acute toxicity. *Alternatives to laboratory animals: ATLA*. 2005;33(Suppl 1):27-34.

Grigioni M, Caprari P, Tarzia A, D'Avenio G. Prosthetic heart valves' mechanical loading of red blood cells in patients with hereditary membrane defects. *Journal of biomechanics*. 2005;38(8):1557-1565.

Grigioni M, Daniele C, Del Gaudio C, Morbiducci U, Balducci A, D'Avenio G, Barbaro V. Three-dimensional numeric simulation of flow through an aortic bileaflet valve in a realistic model of aortic root. *ASAIO journal*. 2005;51(3):176-183.

Grigioni M, Daniele C, Morbiducci U, Del Gaudio C, D'Avenio G, Balducci A, Barbaro V. A mathematical description of blood spiral flow in vessels: application to a numerical study of flow in arterial bending. *Journal of biomechanics*. 2005;38(7):1375-1386.

Grigioni M, D'Avenio G, Del Gaudio C, Morbiducci U. Critical issues in studies of flow through the Fontan circuit after 10 years of investigation. *Cardiology in the young*. 2005;15(Suppl 3):68-73.

Grigioni M, D'Avenio G, Morbiducci U, Hamilton K, Del Gaudio C. Stereo-piv measurements on prosthetic heart valve: comparison between pulse duplicators [abstract]. *Artificial organs*. 2005;29(9):760.

Grigioni M, D'Avenio G, Morbiducci U, Hamilton K, Del Gaudio C. Stereo-piv measurements on prosthetic heart valve: comparison between pulse duplicators [abstract]. *International journal of artificial organs*. 2005;28(9):919.

Grigioni M, Morbiducci U, D'Avenio G, Del Gaudio C, Di Benedetto G. Critical issues about blood trauma: evaluation of mathematical models [abstract]. *Artificial organs*. 2005;29(9):777.

Grigioni M, Morbiducci U, D'Avenio G, Del Gaudio C, Di Benedetto G. Critical issues about blood trauma: evaluation of mathematical models [abstract]. *International journal of artificial organs*. 2005;28(9):938.

Grigioni M, Morbiducci U, D'Avenio G, Di Benedetto G, Del Gaudio C. A novel formulation for blood trauma prediction by a modified power-law mathematical model. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. 2005;4(4):249-260.

Gruppo di ricerca del Progetto Registro per gli Eventi Coronarici e Cerebrovascolari. Registro nazionale Italiano degli eventi coronarici maggiori: tassi di attacco e letalità nelle diverse aree del paese. *Italian heart journal. Supplement*. 2005;6(10):667-673.

Gruppo ENFASI. Conoscenze e comportamento dei gestori di locali pubblici prima dell'entrata in vigore della legge sul fumo (dicembre 2004-gennaio 2005). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(03):i-iii.

Gruppo ENFASI. Studio sugli effetti della nuova legge che vieta il fumo nei locali pubblici condotto in 34 ASL (gennaio-aprile 2005). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(05):I-II.

Guandalini E, Coni E. Seafood news from Brasil [Novità ittiche dal Brasile]. *Eurofishmarket*. 2005;1:12-16.

Guarino I, Brusa A, Capasso A, Fadda A, Loizzo A, Lopez L, Pedrazzo G, Loizzo S. A neurophysiological approach to radiation-induced "phosphene" phenomenon. Studies in awake and anaesthetized mice. *Pharmacologyonline*. 2005;1:1-14.

Guerriero R, Parolini I, Testa U, Samoggia P, Petrucci E, Sargiacomo M, Chelucci C, Gabbianelli M, Peschle C. Inhibition of TPO-induced MEK or mTOR activity induces opposite effects on the ploidy of human differentiating megakaryocytes. *Journal of cell science*. 2005;119(Pt 4):744-752.

Guidoni L. Ethics and radiation therapy [abstract]. *I supplementi di Tumori*. 2005;4(1):S58-S59.

Gurzadyan V, Bocquet J, Kashin A, Margarian A, Bartalini O, Bellini V, et al., Ghio FMA, Girolami B. Probing the light speed anisotropy with respect to the cosmic microwave background radiation dipole. *Modern physics letters A*. 2005;20(1):19-28.

Hamilton K, D'Avenio G, Morbiducci U, Steinseifer U, Grigioni M. Stereo particle image velocimetry on mechanical heart valve prosthesis [abstract]. *Artificial organs*. 2005;29(9):763.

Hamilton K, D'Avenio G, Morbiducci U, Steinseifer U, Grigioni M. Stereo particle image velocimetry on mechanical heart valve prosthesis [abstract]. *International journal of artificial organs*. 2005;28(9):922.

Hardoy MC, Cadeddu M, Murru A, Dell'Osso B, Carpiniello B, Morosini P, Calabrese JR, Carta MG. Validation of the Italian version of the "Mood Disorder Questionnaire" for the screening of bipolar disorders. *Clinical practice and epidemiology in mental health*. 2005;1:8.

Harxhi A, Pilaca A, Delia Z, Pano K, Rezza G. Crimean-Congo hemorrhagic fever: a case of nosocomial transmission. *Infection*. 2005;33(4):295-296.

Huber V, Fais S, Iero M, Lugini L, Canese P, Squarcina P, Zaccheddu A, Colone M, Arancia G, Gentile M, Seregni E, Valenti R, Ballabio G, Belli F, Leo E, Parmiani G, Rivoltini L. Human colorectal cancer cells induce T-cell death through release of proapoptotic microvesicles: role in immune escape. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1796-1804.

Hurnikova Z, Snabel V, Pozio E, Reiterova K, Hrckova G, Halasova D, Dubinsky P. First record of Trichinella pseudospiralis in the Slovak Republic found in domestic focus. *Veterinary parasitology*. 2005;128(1-2):91-98.

Iacobini C, Oddi G, Menini S, Amadio L, Ricci C, Di Pippo C, Sorcini M, Pricci F, Pugliese F, Pugliese G. Development of age-dependent glomerular lesions in galectin-3/AGE-receptor-3 knockout mice. *American journal of physiology-Renal physiology*. 2005;289(3):F611-F621.

Inghelmann R, Grande E, Francisci S, De Angelis R, Micheli A, Verdecchia A, Ferretti S, Vercelli M, Ramazzotti V, Pannelli F, Federico M, De Lisi V, Tumino R, Falcini F, Budroni M, Zanetti R, Paci E, Crosignani P, Zambon P, Capocaccia R. National estimates of cancer patients survival in Italy: a model-based method. *Tumori*. 2005;91:109-115.

Iodice M, Cisbani E, Colilli S, Cusanno F, Frullani S, Fratoni R, Garibaldi F, Gricia M, Lucentini M, Pierangeli L, Santavenere F, Urciuoli GM, Veneroni P, De Cataldo G, De Leo R, Di Bari D, Lagamba L, Nappi E, Marrone S, Kross B, Le Rose J, Reitz B, Segal J, Zorn C, Breuer H. Performance and results of the RICH detector for kaon physics in hall A at Jefferson Lab. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2005;553:231-236.

Iori A, Grazioli D, Gentile E, Marano G, Salvatore G. Acaricidal properties of the essential oil of Melaleuca alternifolia Cheel (tea tree oil) against nymphs of Ixodes ricinus. *Veterinary parasitology*. 2005;129(1-2):173-176.

Iorio E, Mezzanzanica D, Alberti P, Spadaro F, Ramoni C, D'Ascenzo S, Millimaggi D, Pavan A, Dolo V, Canevari S, Podo F. Alterations of choline phospholipid metabolism in ovarian tumor progression. *Cancer research*. 2005;65(20):9369-9376.

Isola D, Pardini M, Varaine F, Niemann S, Gerdes-Rusch S, Fattorini L, Orefici G, Meacci F, Trappetti C, Oggioni MR, LONG-DRUG study group. A pyrosequencing assay for rapid recognition of SNPs in mycobacterium tuberculosis embB306 region. *Journal of microbiological methods*. 2005;62(1):113-120.

Jongmans M, Sistermans E, Rikken A, Nillesen W, Tamminga R, Patton MA, Maier EM, Tartaglia M, Noordam K, van der Burgt I. Genotypic and phenotypic characterization of Noonan syndrome: new data and review of the literature. *American journal of medical genetics*. 2005;134(2):165-170.

Kaminsky R, Rossi M, Morbiducci U, Scalise L, Castellini P, Kallweit S, Verdonk P, Grigioni M. 3D PIV measurements of prosthetic heart valves fluid dynamics [abstract]. *Artificial organs*. 2005;29(9):717.

Kaminsky R, Rossi M, Morbiducci U, Scalise L, Castellini P, Kallweit S, Verdonk P, Grigioni M. 3D PIV measurements of prosthetic heart valves fluid dynamics [abstract]. *International journal of artificial organs*. 2005;28(9):868.

Kaminsky R, Rossi M, Morbiducci U, Scalise L, Castellini P, Kallweit S, Verdonk P, Grigioni M. Time resolved PIV technique for high temporal resolution measurements of prosthetic heart valves fluid dynamics [abstract]. *Artificial organs*. 2005;29(9):785.

Kaminsky R, Rossi M, Morbiducci U, Scalise L, Castellini P, Kallweit S, Verdonk P, Grigioni M. Time resolved PIV technique for high temporal resolution measurements of prosthetic heart valves fluid dynamics [abstract]. *International journal of artificial organs*. 2005;28(9):946.

Kondili L, Brunetto MR, Maina A, Argentini C, Chionne P, La Sorsa V, Resuli B, Mele A, Rapicetta M. Clinical and molecular characterisation of chronic hepatitis B in Albania: a country that is still highly endemic for HBV infection. *Journal of medical virology*. 2005;75(1):20-26.

Kondili L, Taliani G, Cerga G, Tosti ME, Babameto A, Resuli B. Correlation of alcohol consumption with liver histological features in non-cirrhotic patients. *European journal of gastroenterology and hepatology*. 2005;17(2):155-159.

Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, Zilmer K, Vella S, Kirk O, Lundgren JD, EuroSIDA Study Group. Hepatitits B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19(6):593-601.

Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn CM, Collins SJ, Boyd A, Guilivi A, Coulthart M, Delasnerie-Lauprete N, Brandel JP, Zerr I, Kretzschmar HA, de Pedro Cuesta J, Calero-Lara M, Glatzel M, Aguzzi A, Bishop M, Knight R, Belay G, Will RG, Mitrova E. Genetic prion disease: the EUROCJD experience. *Human genetics*. 2005;118(2):166-174.

Kramer KM, Armstrong D, Averett T, Bertozzi W, Binet S, Butuceanu C, et al., Cusanno F, Garibaldi F. Q2 dependence of the neutron spin structure function gn2 at low Q2. *Physical review letters*. 2005;95(14):142002/1-142002/5.

Kratz CP, Niemeyer CM, Castleberry RP, Cetin M, Bergstrasser E, Emanuel PD, Hasle H, Kardos G, Klein C, Kojima S, Stary J, Trebo M, Zecca M, Gelb BD, Tartaglia M, Loh ML. The mutational spectrum of PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood*. 2005;106(6):2183-2185.

Kroemer G, El-Deiry W, Golstein P, Peter M, Vaux D, Vandenabeele P, Zhivotovsky B, Blagosklonny MV, Malorni W, Knight RA, Piacentini M, Nagata S, Melino G. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell death and differentiation*. 2005;12(Suppl 2):1463-1467.

Krumbholz M, Theil D, Derfuss T, Rosenwald A, Schrader F, Monoranu CM, Kalled SL, Hess DM, Serafini B, Aloisi F, Wekerle H, Hohlfeld R, Meinl E. BAFF is produced by astrocytes and up-regulated in multiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma. *Journal of experimental medicine*. 2005;201(2):195-200.

Labbozzetta S, Valvo L, Bertocchi P, Manna L. Focused microwave-assisted extraction and LC determination of the active ingredient in naproxen-based suppositories. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2005;39(3-4):463-468.

Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, Klug G, Sutcliffe T, Giulivi A, Alperovitch A, Delasnerie-Lauprete N, Brandel JP, Poser S, Kretzschmar HA, Rietvald I, Mitrova E, de Pedro Cuesta J, Martinez-Martin P, Glatzel M, Aguzzi A, Knight R, Ward H, Pocchiari M, van Duijn CM, Will RG, Zerr I. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*. 2005;64(9):1586-1591.

Ladogana A, Puopolo M, Poleggi A, Almonti S, Mellina V, Equestre M, Pocchiari M. High incidence of genetic human transmissibile spongiform encephalopathies in Italy. *Neurology*. 2005;64(9):1592-1597.

Lalle M, Jimenez E, Cacciò SM, Pozio E. Genotyping of Giardia duodenalis from humans and dogs from Mexico using a beta-giardin nested polymerase chain reaction assay. *Journal of parasitology*. 2005;91(1):203-205.

Lalle M, Pozio E, Capelli G, Bruschi F, Crotti D, Cacciò SM. Genetic heterogeneity at the beta-giardin locus among human and animal isolates of Giardia duodenalis and identification of potentially zoonotic subgenotypes. *International journal for parasitology*. 2005;35(2):207-213.

Lambiase A, Merlo D, Mollinari C, Bonini P, Rinaldi AM, D'Amato M, Micera A, Coassin M, Rama P, Bonini S, Garaci E. Molecular basis for keratoconus: lack of TrkA expression and its transcriptional repression by Sp3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(46):16795-16800.

Lapenta C, Spada M, Santini SM, Racca S, Dorigatti F, Poli G, Belardelli F, Alfano M. Pertussis toxin B-oligomer inhibits HIV infection and replication in hu-PBL-SCID mice. *International immunology*. 2005;17(4):469-475.

Laviola G, Morciano C, Capoccia G. "La prevenzione del suicidio riguarda tutti". Giornata mondiale per la prevenzione del suicidio. Roma, 14 settembre 2005. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(09):13-14.

Le Foche M, Notargiacomo T, Mancini L. Rassegna degli indici basati sui macroinvertebrati bentonici come indicatori di qualità degli ecosistemi lacustri. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(03):403-413.

Lee J, Tartaglia M, Gelb BD, Fridrich K, Sachs S, Stratakis C, Muenke M, Robey P, Collins M, Slavotinek A. Phenotypic and genotypic characterisation of Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome [letter]. *Journal of medical genetics*. 2005;42(2):e11.

Leonardi F, Attorri L, Di Benedetto R, Di Biase A, Sanchez M, Nardini M, Salvati S. Effect of arachidonic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on the oxidative status of C6 glioma cells. *Free Radical Research*. 2005;39(8):865-874.

Leone L, De Stefano ME, Del Signore A, Petrucci TC, Paggi P. Axotomy of sympathetic neurons activates the metalloproteinase-2 enzymatic pathway. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2005;64(11):1007-1017.

Leone L, Pietrantuono S, Migliaccio G. Le cellule staminali e il cuore infartuato. *Polizia sanitaria: medicinae ac legis muneri*. 2005;8(83):6-10.

Leoni C, Buratti FM, Testai E. The bioactivation of fenthion by recombinant human CYPS [abstract]. *Pharmacologyonline*. 2005;3:109.

Leopardi P, Villani P, Cordelli E, Siniscalchi E, Veschetti E, Crebelli R. Assessment of the in vivo genotoxicity of vanadate: analysis of micronuclei and DNA damage induced in mice by oral exposure. *Toxicology letters*. 2005;158(1):39-49.

Letizia C, D'Erasmo E, Subioli S, Di Biase A, Benedetti S, Bizzarri C, Umbertini G, Cappa M. Plasma levels of adrenomedullin in patients with adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy. *Hormone research*. 2005;63(2):90-94.

Ligabue M, Lucchetti D, Catone T, Fabrizi L, Marvasi L, Zaghini A, Coni E. Rapid depletion of marbofloxacin residues in rabbit after therapeutic treatment. *Journal of food protection*. 2005;68(11):2480-2484.

Loh ML, Martinelli S, Cordeddu V, Reynolds MG, Vattikuti S, Lee CM, Wulfert M, Germing U, Haas P, Niemeyer CM, Beran ME, Strom S, Lubbert M, Sorcini M, Estey EH, Gattermann N, Tartaglia M. Acquired PTPN11 mutations occur rarely in adult patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. *Leukemia Research*. 2005;29(4):459-462.

Longhi C, Biafora F, Conte MP, Schippa S, Ammendolia MG, Superti F, Seganti L. Proprietà adesive ed invasive di Listeria ivanovii in carenza di ferro e in ambiente acido [abstract]. *Bollettino della SIM*. 2005;7(1):13.

Longhi C, Conte MP, Ranaldi S, Penta M, Valenti P, Tinari A, Superti F, Seganti L. Apoptotic death of Listeria monocytogenes-infected human macrophages induced by lactoferricin B a bovine lactoferrin-derived peptide. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2005;18(2):317-326.

Longo B, Pezzotti P, Boros S, Urciuoli R, Rezza G. Increasing proportion of late testers among AIDS cases in Italy, 1996-2002. *AIDS care*. 2005;17(7):834-841.

Lopalco P, Malfait P, Menniti Ippolito F, Prato R, Germinario C, Chironna M, Quarto M, Salmaso S. Determinants of acquiring hepatitis A virus disease in a large Italian region in endemic and epidemic period. *Journal of viral hepatitis*. 2005;12(3):315-321.

Lucchetti D, Fabrizi L, Esposito A, Guandalini E, Di Pasquale M, Coni E. Simple confirmatory method for the determination of erythromycin residues in trout: a fast liquid-liquid extraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2005;53(25):9689-9694.

Lulli V, Romania P, Morsilli O, Gabbianelli M, Pagliuca A, Mazzeo S, Testa U, Peschle C, Marziali G. Overexpression of Ets-1 in human hematopoietic progenitor cells blocks erythroid and promotes megakaryocytic differentiation. *Cell death and differentiation*. 2005.

Luzzi I, Morace G, Pisani G, Sbrenni S, Bucossi G, Toscano F, Forcina G. Linee guida per la gestione dei materiali biologici: ricezione dei campioni. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(03):3-7.

Macpherson P, Barone F, Maga G, Mazzei F, Karran P, Bignami M. 8-oxoguanine incorporation into DNA repeats in vitro and mismatch recognition by MutSalpha. *Nucleic acids research*. 2005;33(16):5094-5105.

Maggisano V, Chiarotti F, Botunac I, Campanella C, Galietta G, Loizzo A. Adolescence as possible critical temporal window for blood pressure short term monitoring in boys and girls. *European journal of epidemiology*. 2005;20(6):517-524.

Magoni M, Bassani L, Okong P, Namaganda PK, Germinario EAP, Giuliano M, Vella S. Mode of infant feeding and HIV infection in children in a program for prevention of mother-to-child transmission in Uganda. *AIDS*. 2005;19(4):433-437.

Magrì G, Baghino E, Floridia M, Ghiara F. Leishmania. Caleidoscopio italiano. 2005;(188):3-62.
Majori G. La messa a punto di un vaccino antimalarico: progressi e problemi. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(04):14-17.

Majori M, Manzon L, Pane S, Bedini R. Effects of Nd: Yag laser on dental enamel. *Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics*. 2005;3(2):128-133.

Malchiodi Albedi F, Matteucci A, Formisano G, Paradisi S, Carnovale Scalzo G, Scorcia G, Hoerauf H. Induction of apoptosis in rat retinal cell cultures by partially fluorinated alkanes. *American journal of ophthalmology*. 2005;139(4):737-739.

Mallozzi C, De Franceschi L, Brugnara C, Di Stasi AMM. Protein phosphatase 1 a is tyrosine-phosphorylated and inactivated by peroxynitrite in erythrocytes through the SRC family kinase fgr. *Free radical biology and medicine*. 2005;38(12):1625-1636.

Mancinelli R, Attilia ML, Spagnolo P, Romeo M, Rotondo C, Ceccanti M. Female alcoholism and biomarkers: gender differences in vitamin B1 (Thiamine) levels [abstract]. *Alcohol and alcoholism*. 2005;40(Suppl 1):i45-i46.

Mancini C, Williamson DF, Binkin N, Michieletto F, De Giacomi GV, Gruppo di lavoro Studio Argento. Indagine sulle cadute nella popolazione anziana di undici regioni italiane: Studio argento 2001-2002. *Igiene e sanità pubblica*. 2005;61(2):117-132.

Mancini C, Williamson DF, Binkin N, Michieletto F, De Giacomi GV, PROFEA 2001. Le cadute tra gli anziani, un problema sottovalutato: Studio Argento 2001-2002. *Igiene e sanità pubblica*. 2005;61(1):77-78.

Mancini C, Zedda M, Barbaro A. Health information in Italian public health Web sites: moving from inaccessibility to accessibility. *Health information and libraries*. 2005;22(4):276-285.

Mancini L, Caimi S, Ciardullo S, Zeiner M, Bottoni P, Tancioni L, Cataudella S, Caroli S. A pilot study on the contents of selected pollutants in fish from the Tiber river (Rome). *Microchemical journal*. 2005;79(1-2):171-175.

Mancini L, D'Angelo AM, Pierdominici E, Ferrari C, Anselmo A, Venturi L, Fazzo L, Formichetti P, Iaconelli M, Pennelli B. Microbiological quality of Italian beach sands. *Microchemical journal*. 2005;79(1-2):257-261.

Mancini L, Ferrari C, Caroli S, ed. Le acque superficiali, i sedimenti e il biota. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(3):267-419.

Mancini L, Formichetti P, Anselmo A, Tancioni L, Marchini S, Sorace A. Biological quality of running waters in protected areas: the influence of size and land use. *Biodiversity and conservation*. 2005;14(2):351-364.

Mancini L, Formichetti P, D'Angelo AM, Pierdominici E, Sorace A, Bottoni P, Iaconelli M, Ferrari C, Rossi N, Rossi A. Freshwater quality in urban areas: a case study from Rome, Italy. *Microchemical journal*. 2005;79(1-2):177-183.

Manfredi P, Cleur EM, Williams JR, Salmaso S, Ciofi Degli Atti ML. The pre-vaccination regional epidemiological landscape of measles in Italy: contact patterns, effort needed for eradication, and comparison with other regions of Europe. *Population health metrics*. 2005;3(1):1.

Manfredi P, Williams JR, Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S. Measles elimination in Italy: projected impact of the National Elimination Plan. *Epidemiology and infection*. 2005;133(1):87-97.

Manfredi Selvaggi T, Santilli T, Palombi EL, Vichi M, Di Nunzio ML, Simeone R, Vendemmiati A. Allattamento al seno e promozione della salute del bambino: risultati di un'indagine in Molise. *Minerva pediatrica*. 2005;57(2):91-103.

Manti G, Mattei D, Messineo V, Melchiorre S, Bogialli S, Sechi N, Casiddu P, Luglié A, Di Brizio M, Bruno M. First report of Cylindrospermopsis raciborskii in Italy. *Harmful algae news*. 2005;(28):8-9.

Mantovani A, Maranghi F, Baldi F, Purificato I, Corsi A, Lorenzetti S, Branca F, Menditto A. Valutazione del rischio nel campo della sicurezza alimentare. Attività di formazione italiana nell'ambito del Network europeo CASCADE. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(12):17-21.

Mantovani A, Maranghi F. Risk assessment of chemicals potentially affecting male fertility. *Contraception*. 2005;72(4):308-313.

Marchei E, Durgbanshi A, Rossi S, Algar OG, Zuccaro P, Pichini S. Determination of arecoline (areca nut alkaloid) and nicotine in hair by high-performance liquid chromatography/electrospray quadrupole mass spectrometry [letter]. *Rapid communications in mass spectrometry*. 2005;19(22):3416-3418.

Marchei E, Pellegrini M, Pacifici R, Palmi I, Pichini S. Development and validation of a high-performance liquid chromatography-mass spectrometry assay for methylxanthines and taurine in dietary supplements. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2005;37(3):499-507.

Marchini S, Mattei D, Sorace A, Pierdominici E, Formichetti P, Mancini L. Valutazione biologica ed ecotossicologica di sedimenti fluviali. Un esempio di approccio integrato [proceedings]. *Biologia ambientale*. 2005;19(1):131-137.

Marchini S. Ecotossicologia e qualità delle acque. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(03):371-379.

Maresca C, Duranti A, Battisti A. Applicazione dell'Haccp: studio multiregionale di valutazione, Lazio, Marche, Toscana, Umbria, 2004. *Igiene e sanità pubblica*. 2005;61(1):80-81.

Margutti P, Delunardo F, Mancinelli R, Colasanti T, Riganò R, Salvati B, Attilia ML, Ceccanti M, Ortona E. Screening of an endothelial cDNA library identifies several potential autoantigens in chronic alchoolists with atherosclerotic plaque [abstract]. *Alcohol and alcoholism*. 2005;40(Suppl 1):i37.

Margutti P, Sorice M, Conti F, Delunardo F, Racaniello M, Alessandri C, Siracusano A, Riganò R, Profumo E, Valesini G, Ortona E. Screening of an endothelial cDNA library identifies the C-terminal region of Nedd5 as a novel autoantigen in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations. *Arthritis research & therapy*. 2005;7(4):R896-R903.

Mari F, Di Bonaventura C, Vanacore N, Fattouch J, Vaudano AE, Egeo G, Zarabla A, Manfredi M, Prencipe M, Giallonardo AT. Video-EEG documented pseudoseizures: differential characteristics in patients with and without epilepsy [abstract]. *Neurological sciences*. 2005;26(Suppl):S18.

Mariotti S. Stima dell'impatto dell'ictus nel determinare mortalità e disabilità in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(7-8):i-ii.

Marocco D, Bochicchio F. An irradiation chamber for experimental studies on SSNTD response to alpha particles. *Radiation measurements*. 2005;40(2-6):351-356.

Martelli F, Ghinassi B, Panetta B, Alfani E, Gatta V, Pancrazzi A, Bogani C, Vannucchi AM, Paoletti F, Migliaccio G, Migliaccio AR. Variegation of the phenotype induced by the GATA-1low mutation in mice of different genetic backgrounds. *Blood*. 2005;106(13):4102-4113.

Martino A, Sacchi A, Volpe E, Agrati C, De Santis R, Pucillo LP, Colizzi V, Vendetti S. Non-pathogenic Mycobacterium smegmatis induces the differentiation of human monocytes directly into fully mature dendritic cells. *Journal of clinical immunology*. 2005;25(4):365-375.

Martrò E, Suligoi B, Gonzalez V, Bossi V, Esteve A, Mei J, Vicenc A, The Recent HIV infection study group. Comparison of the avidity index method and the serologic testing algorithm for recent human immunodeficiency virus (HIV) seroconversion, two methods using a single serum sample for identification of recent HIV infections. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(12):6197-6199.

Martuzzi M, Bianchi F, Comba P, Fazzo L, Martina L, Minichilli F, Mitis F, Pizzuti R, Santoro M, Gruppo di lavoro "Impatto sanitario del ciclo di rifiuti in Campania". Patologia neoplastica e malformazioni congenite nelle province della Campania con maggiore presenza di discariche. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(06):3-8.

Masella R, Di Benedetto R, Varì R, Filesi C, Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enxymes. *Journal of nutritional biochemistry*. 2005;16(10):577-586.

Masella R, Scazzocchio B, Vari' MR, D'Archivio M, Santangelo C, Di Benedetto R, Filesi C, Giovannini C. Effects of oxLDL on glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes [abstract]. *Obesity reviews*. 2005;6(Suppl 1):172.

Matarrese P, Malorni W. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 proteins and cytoskeleton: partners in viral life and host cell death. *Cell death and differentiation*. 2005;12(Suppl 1):932-941.

Matarrese P, Straface E, Pietraforte D, Gambardella L, Vona R, Maccaglia A, Minetti M, Malorni W. Peroxynitrite induces senescence and apoptosis of red blood cells through the activation of aspartyl and cysteinyl proteases. *FASEB journal*. 2005;19(3):416-418.

Matarrese P, Tinari A, Gambardella L, Mormone E, Narilli P, Cassone A, Cauda R, Malorni W. HIV-protease inhibitors prevent mitochondrial hyperpolarization and redox imbalance and decrease

endogenous uncoupler protein-2 expression in gp-120-activated human T lymphocytes. *Antiviral therapy*. 2005;10(Suppl 2):M29-45.

Matarrese P, Tinari A, Mormone E, Bianco GA, Toscano MA, Ascione B, Rabinovich GA, Malorni W. Galectin-1 sensitizes resting human T lymphocytes to Fas (CD95)-mediated cell death via mitochondrial hyperpolarization, budding, and fission. *Journal of biological chemistry*. 2005;280(8):6969-6985.

Materia E, Bianco E, Rossi A, Bistazzoni S, Cantore G, Gruppo di lavoro LINCO/PNLG. Ernia del disco lombare sintomatica: appropriatezza di diagnosi a trattamento chirurgico. Sintesi della Linea guida e decalogo delle principali raccomandazioni. *Società italiana di medicina generale*. 2005;(5/6):33-35.

Mattei D, Mancini L, Migliore L, Tancioni L, Cataudella S. Effetti di un impianto di depurazione sul fiume Tevere: tossicità su Daphnia e qualità biologica delle acque. *Biologia ambientale*. 2005;19(1):1-8.

Mattei D, Messineo V, Melchiorre S, Bruno M. Tossine di alghe pirrofite. Genere Ostreopsis (Schmidt, 1901). *Ambiente, risorse, salute*. 2005;101:43-50.

Matteucci A, Frank C, Domenici MR, Balduzzi M, Paradisi S, Carnovale Scalzo G, Scorcia G, Malchiodi Albedi F. Curcumin treatment protects rat retinal neurons against excitotoxicity: effect on N-methyl-D: -aspartate-induced intracellular Ca(2+) increase. *Experimental brain research*. 2005;167(4):641-648.

Mattioli B, Straface E, Quaranta MG, Giordani L, Viora M. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming [abstract]. *Minerva medica*. 2005;96(3 Suppl 1):69.

Mattioli B, Straface E, Quaranta MG, Giordani L, Viora M. Leptin promotes differentiation and survival of human dendritic cells and licenses them for Th1 priming. *Journal of immunology*. 2005;174(11):6820-6828.

Meacci F, Orrù G, Iona E, Giannoni F, Piersimoni C, Pozzi G, Fattorini L, Oggioni MR. Drug resistance evolution of a Mycobacterium tubercolosis strain from a noncompliant patient. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(7):3114-3120.

Meco G, Fabrizio E, Epifanio A, Di Raimondo G, Vanacore N, Morgante L. Levetiracetam in L-dopa-induced dyskinesia [letter]. *Clinical neuropharmacology*. 2005;28(2):102-103.

Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo M, Fazzini C, Baserga M, Burroni M, Cacciari E, Calaciura F, Cassio A, Chiovato L, Costa P, Leonardi D, Martucci M, Moschini L, Pagliardini S, Parlato G, Pignero A, Pinchera A, Sala D, Sava L, Stoppioni V, Tancredi F, Valentini F, Vigneri R, Sorcini M. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *European journal of endocrinology*. 2005;153(6):765-773.

Medici MC, Martinelli M, Ruggeri FM, Abelli LA, Bosco S, Arcangeletti MC, Pinardi F, De Conto F, Calderaro A, Chezzi C, Dettori G. Broadly reactive nested transcription-PCR using an internal RNA standard control for the detection of noroviruses in stool samples. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(8):3772-3778.

Meijer A, Valette M, Manuguerra J, Pérez-Brena P, Paget J, Brown C, van der Velden K, European Influenza Surveillance Season Scheme. Implementation of the community network of reference laboratories for human influenza in Europe. *Journal of clinical virology*. 2005;34(2):87-96.

Menniti Ippolito F, Firenzuoli F, Mazzanti G, Bianchi A, Santuccio C, Raschetti R. Sorveglianza delle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(7-8):13-17.

Menniti Ippolito F, Mazzanti G, Firenzuoli F, Bianchi A, Raschetti R. Progetto pilota sulla sorveglianza delle reazioni avverse a prodotti a base di piante officinali e integratori alimentari. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(01):39-42.

Meo P, Visconti C, Menegon M, Majori G, Severini C, Seboxsa T, Talone C, Squarcione S, Fekade D. Molecular epidemiology of plasmodium falciparum malaria in the Oromia region, Ethiopia [abstract]. *International journal of infectious diseases*. 2005;8(Suppl 1):S27-S28.

Merlo D, Di Stasi AMM, Bonini P, Mollinari C, Cardinale A, Cozzolino F, Wisden W, Garaci E. DNA repair in post-mitotic neurons: a gene trapping strategy [letter]. *Cell death and differentiation*. 2005;12(3):307-309.

Merlo D. Nuovo modello animale della malattia di Alzheimer: accordo Italia-USA. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(03):8-10.

Meschini S, Marra M, Condello M, Calcabrini A, Federici E, Dupuis ML, Cianfriglia M, Arancia G. Voacamine, an alkaloid extracted from Peschiera fuchsiaefolia, inhibits P-glycoprotein action in multidrug-resistant tumor cells. *International journal of oncology*. 2005;27:1597-1603.

Michieletto F, Perra A, Pettenò A, Tamang E. Sfumiamo i dubbi: programma di prevenzione del fumo di tabacco tra i giovani. *Igiene e sanità pubblica*. 2005;61(1):87-88.

Migliaccio AR, Alfani E, Di Giacomo V, Cieri M, Migliaccio G. Ex vivo amplification of T cells from human cord blood. *Pathologie biologie*. 2005;53(3):151-158.

Migliaccio AR, Rana RA, Vannucchi AM, Manzoli F. Role of GATA-1 in normal and neoplastic hemopoiesis. *Annals of the New York academy of sciences*. 2005;1044:142-158.

Migliaccio G, Di Baldassarre A, Di Rico C, Di Noia A, Nakamoto B, Cao H, Skarpidi E, Migliaccio AR. Spontaneous switch from A?- to ß-globin promoter activity in a stable transfected dual reporter vector. *Blood cells molecules and diseases*. 2005;34(2):174-180.

Migliaccio G, Leone L. I prodotti medicinali avanzati: staminali fra industria e miti. *Polizia sanitaria: medicinae ac legis muneri*. 2005;8(81):4-9.

Mignogna G, Giorgi A, Stefanelli P, Neri A, Colotti G, Maras B, Schininà EM. Inventory of the proteins in Neisseria meningitidis serogroup B strain MC58. *Journal of proteome research*. 2005;4(4):1361 -1370.

Miligi L, Aprea C, Settimi L. Health risk and occupation in agricultural settings in Italy. *International journal of occupational and environmental health*. 2005;11(1):96-102.

Militi S, Chiapparino C, Testa U, Carminati P, De Santis R, Serlupi Crescenzi O. Role of IL-6 and CD23 in the resistance to growth arrest and apoptosis in LCL41 B lymphoma cells. *Cytokine*. 2005;31(4):314-323.

Minerva V, Annuzzi G, Giacco R, Di Marino L, Patti L, De Natale C, Cipriano P, Santangelo C, Masella R, Riccardi G, Rivellese A. Effects of saturated and monounsaturated fat rich diets on insulin-resistance and postprandial lipoproteins in type 2 diabetic patients [abstract]. *Nutrition metabolism and cardiovascular diseases*. 2005;15(Suppl 1):S18.

Minghetti L. Role of inflammation in neurodegenerative diseases. *Current opinion in neurology*. 2005;18(3):315-321.

Miniero R, Ceretti G, Cherin E, Dellatte E, De Luca S, Ferri F, Fulgenzi AR, Grim F, Iacovella N, Ingelido AM, Vio P, di Domenico A. PCDD and PCDF intake through consumption of locally produced seafood by Venice lagoon residents: elements for risk management. *Marine pollution bulletin*. 2005;50(12):1727-1732.

Miniero R, De Felip E, Magliuolo M, Ferri F, di Domenico A. Selected persistent organic pollutants (POPs) in the Italian environment. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(04):487-492.

Miniero R, Dellatte E, Lupi C, di Domenico A. Problematiche sperimentali inerenti la conduzione di saggi biotossicologici sui sedimenti. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(03):381-387.

Minosse C, Zaniratti MS, Calcaterra S, Carletti F, Muscillo M, Pisciotta M, Pillitteri L, Corpolongo A, Lauria FN, Narciso P, Anzidei G, Capobianchi MR. Application of a molecular panel to demonstrate enterotropic virus shedding by healthy and human immunodeficiency virus-infected patients. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(4):1979-1981.

Miraglia M, De Santis B, Minardi V, Debegnach F, Brera C. The role of sampling in mycotoxin contamination: an holistic view. *Food additives and contaminants*. 2005;22(Suppl 1):31-36.

Miriagou V, Carattoli A, Tzelepi E, Villa L, Tzouvelekis LS. IS26-associated In4-type integrons forming multiresistance loci in enterobacterial plasmids. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(8):3541-3543.

Molinari A, Stringaro A, Gentile M, Colone M, Toccacieli L, Arancia G. Invasive properties of multidrug resistant human melanoma cells. *Italian journal of anatomy and embryology*. 2005;110 Suppl 1(2):135-141.

Monaco M, Antonucci R, Palange P, Venditti M, Pantosti A. Caratterizzazione di un ceppo MRSA, produttore di tossina Panton-Valentine, responsabile di polmonite necrotizzante [abstract]. *Bollettino della SIM*. 2005;7(1):95.

Monaco M, Antonucci R, Palange P, Venditti M, Pantosti A. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus necrotizing pneumonia [letter]. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(10):1647-1648.

Monaco M, Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Pantosti A. Evolution of erythromycin resistance in Streptococcus pneumoniae in Italy. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2005;55(2):256-259.

Monaco M, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Giannitelli S, Ciofi Degli Atti ML, Pantosti A, D'Ancona F, Gruppo AR-ISS. Antibiotico-resistenza in Italia: risultati del progetto AR-ISS nel periodo 2003-2004 [abstract]. *Microbiologia medica*. 2005;20(3):167.

Mondello F, De Bernardis F, Girolamo A, Cassone A, Salvatore G. Attività in vitro ed in vivo del terpinen-4-olo, componente dell'olio essenziale di Melaleuca alternifolia (tea tree oil) nei confronti di Candida albicans, sensibile o resistente agli imidazolici [abstract]. *Bollettino della SIM*. 2005;7(1):95.

Montagna G, Di Biase A, Cappa M, Melone MA, Piantadosi C, Colabianchi D, Patrono C, Attorri L, Cannelli N, Cotrufo R, Salvati S, Santorelli FM. Identification of seven novel mutations in ABCD1 by a DHPLC-based assay in Italian patients with X-linked adrenoleukodystrophy. *Human mutation*. 2005;25(2):222-227.

Morbiducci U, Redaelli A, Ponzini R, Nobili M, Grigioni M. Helical flow as fluid dynamic index for the identification of sites prone to atherogenesis in aortocoronary bypass [abstract]. *Artificial organs*. 2005;29(9):776.

Morbiducci U, Redaelli A, Ponzini R, Nobili M, Grigioni M. Helical flow as fluid dynamic index for the identification of sites prone to atherogenesis in aortocoronary bypass [abstract]. *International journal of artificial organs*. 2005;28(9):937.

Morbiducci U, Tura A, Grigioni M. Genetic algorithms for parameter estimation in mathematical modeling of glucose metabolism. *Computers in Biology and Medicine*. 2005;35(10):862-874.

Moriarty E, Duffy G, McEvoy J, Cacciò SM, Sheridan J, McDowell D, Blair I. The effect of thermal treatments on the viability and infectivity of Cryptosporidium parvum on beef surfaces. *Journal of applied microbiology*. 2005;98(3):618-623.

Moricciani D, Bartalini O, Bellini V, Bocquet J, Castoldi M, D'Angelo A, et al., Ghio FMA, Girolami B. Recent results from Graal. *International journal of modern physics A*. 2005;20(2-3):503-513.

Morici G, Zangla D, Santoro A, Pelosi E, Petrucci E, Gioia M, Bonanno A, Profita M, Bellia V, Testa U, Bonsignore MR. Supramaximal exercise mobilizes hematopoietic progenitors and reticulocytes in athletes. *American journal of physiology*. 2005;289(5):R1496-1503.

Morosini P. La non eticità della non ricerca. *Salute e territorio*. 2005;149:70-74.

Morosini P. La psicoterapia cognitivo-comportamentale nel trattamento della depressione. *Idea Notizie*. 2005;12(2):1,6-9.

Morosini P. La variabilità nei servizi sanitari: teoria e metodi. *QA: verifica e revisione della qualità dell'assistenza sanitaria e delle cure mediche*. 2005;16(1):23-39.

Mothanje BL, Savarino A, Straface E, Golotta C, Rastrelli E, Matarrese P, Rutella S, Malorni W, Cauda R. Role of lymphocyte multidrug resistance protein 1 in HIV infection: expression, function, and consequences of inhibition. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2005;40(3):257-266.

Munafò M, Cecchi G, Baiocco F, Mancini L. River pollution from non-point source: a new simplified method of assessment. *Journal of environmental management*. 2005;77(2):93-98.

Muscillo M, La Rosa G, Sali M, De Carolis E, Adone R, Ciuchini F, Fasanella A. Validation of a pXO2-A PCR assay to explore diversity among Italian isolates of Bacillus anthracis strains closely related to the live attenuated Carbosap vaccine. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(9):4758-4765.

Napolitano M, Bravo E. Lipid metabolism and TNF-a secretion in response to dietary sterols in human monocyte derived macrophages. European journal of clinical investigation. 2005;35(8):482-490.

Netzeva TI, Worth AP, Aldenbergh T, Benigni R, Cronin MT, Gramatica P, Jaworska JS, Klopman G, Marchant CA, Myatt G, Nikolova-Jeliazkova N, Patlewicz GY, Perkins R, Roberts DW, Schultz TW, Stanton DT, van de Sandt JJ, Tong W, Veith G, Yang C. Current status of methods for defining the applicability domain of (quantitative) structure-activity relationships. *Alternatives to laboratory animals: ATLA*. 2005;33:1-19.

Nicastri E, Angeletti C, Palmisano L, Sarmati L, Chiesi A, Geraci A, Andreoni M, Vella S, Italian antiretroviral treatment group (IATG). Gender differences in clinical progression of HIV-1 infected persons during long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005;19(6):577-583.

Nicastri E, Chiesi A, Angeletti C, Sarmati L, Palmisano L, Geraci A, Andreoni M, Vella S, Italian antiretroviral treatment group (IATG). Clinical outcome after 4 years follow-up in HIV-seropositive subjects with incomplete virologic or immunologic response to HAART. *Journal of medical virology*. 2005;76(2):153-160.

Nilsson L, Soderlund H, Berger K, Breteler MM, de Ridder M, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S, Hofman A, Pajak A, Sans S, Schmidt R, Launer LJ. Cognitive test battery of Cascade: tasks and normative data. *Aging, Neuropsychology, and Cognition (Neuropsychology, Development and Cognition: Section B)*. 2005;12(1):32-56.

Nockler K, Serrano Aguilera F, Boireau P, Kapel CM, Pozio E. Experimental studies in pigs on Trichinella detection in different diagnostic matrices. *Veterinary parasitology*. 2005;132(1-2):85-90.

Nuccetelli C, Grandolfo M, Risica S. Depleted uranium: possible health effects and experimental issues. *Microchemical journal*. 2005;79(1-2):331-335.

Offman J, Gascoigne K, Bristow F, Macpherson P, Bignami M, Casorelli I, Leone G, Pagano L, Sica S, Halil O, Cummins D, Banner NR, Karran P. Repeated sequences in CASPASE-5 and FANCD2 but not NF1 are targets for mutation in microsatellite-unstable acute leukemia/myelodysplastic syndrome. *Molecular cancer research*. 2005;3(5):251-260.

Ogliari A, Citterio A, Zanoni A, Fagnani C, Patriarca V, Cirrincione R, Stazi MA, Battaglia M. Genetic and environmental influences on anxiety dimensions in Italian twins evaluated with the SCARED questionnaire. *Journal of anxiety disorders*. 2005.

Olivetta E, Pietraforte D, Schiavoni I, Minetti M, Federico MPM, Sanchez M. HIV-1 nef regulates the release of superoxide anions from human macrophages. *Biochemical journal*. 2005;390(Pt 2):591-602.

Ortona E, Margutti P, Delunardo F, Nobili V, Profumo E, Riganò R, Buttari B, Carulli G, Azzarà A, Teggi A, Bruschi F, Siracusano A. Screening of an echinococcus granulosus cDNA library with IgG4 from patients with cystic echinococcosis identifies a new tegumental protein involved in the immune escape. *Clinical and experimental immunology*. 2005;142(3):528-538.

Osservatorio fumo, alcol e droga, ed. Guida ai servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco (aggiornamento 2005). Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità - Strumenti di Riferimento. 2005;05(S1).

Ottaviani M, Lucentini L, Ferretti E. La qualità dell'acqua per la sicurezza dei prodotti alimentari. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(02):3-9.

Owen IL, Gomez Morales MA, Pezzotti P, Pozio E. Trichinella infection in a hunting population of Papua New Guinea suggests an ancient relationship between Trichinella and human beings. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2005;99(8):618-624.

Ozdemir D, Ozkan H, Akkoc N, Onen F, Gurler O, Sari I, Akar S, Birlik M, Kargi A, Ozer E, Pozio E. Acute trichinellosis in children compared with adults. *Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(10):897-900.

Pacini N. La gestione delle zone umide secondo la Direttiva Quadro sulle acque 2000/60. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(03):305-316.

Pagano L, Pulsoni A, Vignetti M, Tosti ME, Falcucci P, Fazi P, Fianchi L, Levis A, Bosi A, Angelucci E, Bregni M, Gabbas A, Peta A, Coser P, Ricciuti F, Morselli M, Caira M, Foà R, Amadori S, Mandelli F, Leone G. Secondary acute myeloid leukaemia: results of conventional treatments. Experience of Gimema trials. *Annals of oncology*. 2005;16(2):228-233.

Paggi P, De Stefano ME, Petrucci TC. Synaptic remodeling induced by axotomy of superior cervical ganglion neurons: involvement of metalloproteinase-2. *Journal of physiology-Paris*. 2005;99:119-124.

Palazzesi S, Musumeci M, Catalano L, Patrizio M, Stati T, Michienzi S, di Certo MG, Mattei E, Vitelli L, Marano G. Pressure overload causes cardiac hypertrophy in ß1- and ß2-adrenergic receptor double knockout mice. *Hypertension*. 2005;24(3):567-571.

Palleschi S, De Angelis S, Severini G, Diana L, Rossi B, Papa V, Splendiani G. Oxidative stress in haemodialysis patients: a comparison of three depurative techniques [abstract]. *International journal of artificial organs*. 2005;28(9):193.

Palleschi S, Rossi B, Severini G, Diana L, Silvestroni L, Splendiani G. DEHP increases fluidity of membrane gel-phase microdomains and enhances store-operated calcium entry in human granulocytes [abstract]. *International journal of artificial organs*. 2005;28(9):136.

Palleschi S, Severini G, Diana L, Rossi B, Cerroni F, Maggi S. Correlazione tra livelli di calcio libero intracellulare in linfociti e granulociti di pazienti in emodialisi cronica [abstract]. *Giornale italiano di nefrologia*. 2005;22(S-32):S107.

Palleschi S, Severini G, Rossi B, Diana L, Cortese N, Silvestroni L. Il dietil-esil-ftalato (DEHP) induce transizione di fase dei microdomini gel della membrana plasmatica di granulociti umani [abstract]. *Giornale italiano di nefrologia*. 2005;22(S-32):S33.

Palli D, Saieva C, Gemma S, Masala G, Gomez Miguel MJ, Luzzi I, D'Errico MR, Matullo G, Ozzola G, Manetti R, Nesi G, Sera F, Zanna I, Dogliotti E, Testai E. GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms and gastric cancer in a high-risk italian population. *International journal of cancer*. 2005;115(2):284-289.

Palli D, Saieva C, Luzzi I, Masala G, Topa S, Sera F, Gemma S, Zanna I, D'Errico MR, Zini E, Guidotti S, Valeri A, Fabbrucci P, Moretti R, Testai E, Del Giudici G, Ottini L, Matullo G, Dogliotti E, Gomez-Miguel MJ. Interleukin-1 gene polymorphisms and gastric cancer risk in a high-risk Italian population. *American journal of gastroenterology*. 2005;100(9):1941-1948.

Pallini R, Ricci Vitiani L, Bez A, Casalbore P, Facchiano F, Lauretti L, Larocca LM, Di Giorgi Gerevini V, Falchetti ML, Fernandez E, De Maria R, Maira G, Peschle C, Parati E. Homologous transplantation of neural stem cells to the injured spinal cord of mice. *Neurosurgery*. 2005;57(5):1014-1025.

Palmieri L, Trojani M, Vanuzzo D, Panico S, Pilotto L, Dima F, Lo Noce C, Uguccioni M, Pede S, Giampaoli S, Gruppo di ricerca dell'Osservatorio epidemiologico cardiovascolare. Distribuzione del rischio cardiovascolare globale nella popolazione Italiana: risultati dell'osservatorio epidemiologico cardiovascolare. *Italian heart journal. Supplement.* 2005;6(5):279-284.

Palmisano L, Giuliano M, Nicastri E, Pirillo MF, Andreotti M, Galluzzo CM, Bucciardini R, Fragola V, Andreoni M, Vella S. Residual viraemia in subjects with chronic HIV infection and viral load < 50 copies/ml: the impact of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005;19(16):1843-1847.

Palumbo MC, Colosimo A, Giuliani A, Farina L. Functional essentiality from topology features in metabolic networks: a case study in yeast. *FEBS letters*. 2005;579(21):4642-4646.

Pani R, Cinti MN, Pellegrini R, De Notaristefani F, Bennati P, Betti M, Trotta G, Mattioli M, Garibaldi F, Orsolini Cencelli V, Moschini G, Navarria F. LaBr3: Ce scintillation camera. *IEEE Nuclear science symposium conference record*. 2005;2061-2065.

Pantosti A, Moro ML. Antibiotic use: the crystal ball for predicting antibiotic resistance [editorial]. *Clinical infectious diseases*. 2005;40(9):1298-1300.

Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, Pilotto A, Argentieri G, Scapicchio P, Scafato E, Capurso A, Solfrizzi V. Current epidemiology of mild cognitive impairment and other predementia syndromes. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2005;13:633-644.

Paoletti C, Foglia G, Guaglianone E, Magi G, Pruzzo C, Biavasco F, Facinelli B, Donelli G. Caratteristiche di virulenza di enterococchi vana di origine umana, animale e alimentare [abstract]. *Bollettino della SIM*. 2005;7(1):54.

Papi C, Festa V, Fagnani C, Stazi MA, Antonelli G, Moretti A, Capurso L. Evolution of clinical behaviour in Crohn's disease: predictive factors of penetrating complications. *Digestive and liver disease*. 2005;37(4):247-253.

Pardini M, Iona E, Varaine F, Karakozian H, Arzumanian H, Brunori L, Orefici G, LONG-DRUG study group. Mycobacterium tuberculosis drug resistance, Abkhazia [letter]. *Emerging infectious diseases*. 2005;11(3):501-503.

Parducci DA, Puccetti M, Martini Bianchi L, Roselli MG, Vaghetti E, Settimi L, Orsi D, Battista G. Studio di mortalità degli addetti alla manifattura del tabacco di Lucca. *Epidemiologia e prevenzione*. 2005;29(5-6):271-277.

Pascucci B, Russo MT, Crescenzi M, Bignami M, Dogliotti E. The accumulation of MMS-induced single strand breaks in G1 phase is recombinogenic in DNA polymerase beta defective mammalian cells. *Nucleic acids research*. 2005;33(1):280-288.

Pasquali P, Zalcman A, Murtas S, Adone R, Brambilla G, Marianelli C, Cagiola M, Ciuchini F. In vitro stimulation of murine peritoneal monocytes induced by alginates. *Archives of pharmacal research*. 2005;28(8):936-941.

Pasticci MB, Baldelli F, Camilli R, Cardinali G, Colozza MA, Marroni M, Morosi S, Pantosti A, Pitzurra L, Repetto A, Bistoni F, Stagni G. Pulsed field gel electrophoresis and random amplified polymorphic DNA molecular characterization of Ralstonia pickettii isolates from patients with nosocomial central venous catheter related bacteremia. *New microbiologica*. 2005;28(2):151-155.

Pastore Celentano L, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE, EUVAC-NET Group. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(9):761-765.

Pastore Celentano L, Massari M, Salmaso S, Tozzi AE. La pertosse in Europa. Una malattia che merita una strategia supplementare di vaccinazione. *Giornale della vaccinazione*. 2005;5(1):14-16.

Patriarca M, Castelli M, Corsetti F, Menditto A. Calculation of measurement uncertainty in clinical chemistry [letter]. *Clinical chemistry*. 2005;51(1):276-277.

Patriarca M, Chiodo F, Castelli M, Corsetti F, Menditto A. Twenty years of the Me.Tos. Project: an Italian national external quality assessment scheme for trace elements in biological fluids. *Microchemical journal*. 2005;79(1):337-340.

Patriarca M, Menditto A. Metrologia per la salute umana: problemi emergenti. *Chimica, ambiente e metrologia*. 2005;5-6.

Pavoni E, Sciandra F, Barca S, Giardina B, Petrucci TC, Brancaccio A. Immunodetection of partially glycosylated isoforms of a-dystroglycan by a new monoclonal antibody against its ß-dystroglycan-binding epitope. *FEBS letters*. 2005;579(2):493-499.

Pebody R, Gay N, Giammanco A, Baron S, Schellekens J, Tischer A, Olander R, Andrews N, Edmunds W, Lecoeur H, Lévy-Bruhl D, Maple P, de Melker H, Nardone A, Rota MC, Salmaso S, Conyn-van Spaendonck M, Swidsinski S, Miller E. The seroepidemiology of pertussis in western Europe. *Epidemiology and infection*. 2005;133(1):159-171.

Pedoby RG, Leino T, Nohynek H, Hellenbrand W, Salmaso S, Ruutu P. Pneumococcal vaccination policy in Europe. *Euro surveillance*. 2005;10(7-9):174-178.

Pedotti P, Mattucci DA, Gabbrielli F, Venettoni S, Nanni Costa A, Taioli E. Analysis of the complex effect of donor's age on survival of subjects who underwent heart transplantation. *Transplantation*. 2005;80(8):1026-1032.

Pedotti R, Aloisi A, Martino AM, Furlan R. Highlights from the Seventh International Congress of the International Society of Neuroimmunology. *Journal of neuroimmunology*. 2005;162(1-2):5-11.

Pellegrini GE, Carpico G, De Sanctis P, Coni E. Advantages and limitations of a novel hybrid biosensor for detecting toxic compounds in food. *International journal of environmental analytical chemistry*. 2005;85(12):927-936.

Pellegrini M, Marchei E, Pacifici R, Pichini S. A rapid and simple procedure for the determination of cannabinoids in hemp food products by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2005;36(5):939-946.

Pendino GM, Mariano A, Surace P, Caserta CA, Fiorillo T, Amante A, Bruno S, Mangano C, Polito I, Amato F, Cotichini R, Stroffolini T, Mele A, ACE Collaborating Group. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology*. 2005;41(5):1151-1159.

Pennelli B, Nagel KO, Crivellaro G, Fabiani C, Vancova A, Mancini L. Testing the extended biotic index in Slovakia: consistency, advantages and limitations VS the saprobic assessment method of water quality. *Water environment research*. 2005.

Pepicelli O, Fedele E, Berardi M, Raiteri M, Levi G, Greco A, Ajmone-Cat M, Minghetti L. Cyclo-oxygenase-1 and -2 differently contribute to prostaglandin E2 synthesis and lipid peroxidation after in vivo activation of N-methyl-D-aspartate receptors in rat hippocampus. *Journal of neurochemistry*. 2005;93(6):1561-1567.

Peretti S, Schiavoni I, Pugliese K, Federico MPM. Cell death induced by the herpes simplex virus-1 thymidine kinase delivered by human immunodeficiency virus-1-based virus-1-based virus-like particles. *Molecular therapy*. 2005;12(6):1185-1196.

Peretti S, Schiavoni I, Pugliese K, Federico MPM. Selective elimination of HIV-1 infected cells by Env-directed, HIV-1 based virus like particles. *Virology*. 2005;345(1):115-126.

Peri L, Pietraforte D, Scorza G, Napolitano A, Fogliano V, Minetti M. Apples increase nitric oxide production by human saliva at the acidic pH of the stomach. A new biological function for polyphenols with a catechol group? *Free radical biology and medicine*. 2005;39(5):668-681.

Peschle C, Condorelli G. Stem cells for cardiomyocyte regeneration: state of the art. *Annals of the New York academy of sciences*. 2005;1047:376-385.

Petrini C. Alcune considerazioni sui principi della bioetica applicati alla sanità pubblica. Parte prima: aspetti generali. *Biologi Italiani*. 2005;35(10):41-48.

Petrini C. Alcune considerazioni sui principi della bioetica applicati alla sanità pubblica. Parte seconda: principialismo, personalismo e sanità pubblica. *Biologi Italiani*. 2005;35(11):13-19.

Petrini C. Alcune considerazioni sulla distinzione tra sperimentazione "terapeutica" e "non terapeutica". *Biologi Italiani*. 2005;35(1):25-31.

Petrini C. Biobanche e consenso informato: spunti per un dibattito. Parte prima. *Biologi Italiani*. 2005;35(8):13-18.

Petrini C. Biobanche e consenso informato: spunti per un dibattito. Parte seconda. *Biologi Italiani*. 2005;35(9):17-21.

Petrini C. I comitati etici in Europa: spunti per un confronto. MEDIC. *Metodologia e didattica clinica*. 2005;13:80-89.

Petrini C. I comitati nazionali per la bioetica nell'Europa settentrionale: analisi e confronti. *Biologi Italiani*. 2005;35(7):25-31.

Petrini C. I diritti delle generazioni future nell'etica ambientale. Parte prima. *Biologi Italiani*. 2005;35(5):27-31.

Petrini C. I diritti delle generazioni future nell'etica ambientale. Parte seconda. *Biologi Italiani*. 2005;35(6):23-27.

Petrini C. La comunicazione in sanità pubblica: alcuni aspetti generali e di etica. *Biologi Italiani*. 2005;35(3):18-29.

Petrini C. Le priorità di sanità pubblica in Europa tra etica e mercato. *Janus: medicina, cultura, culture*. 2005;(17):35-38.

Petrini C. Riferimenti giuridici ed istituzionali delle politiche ambientali nell'UE. *Biologi Italiani*. 2005;35(2):26-31.

Petrone A, Giorgi G, Galgani A, Alemanno I, Corsello SM, Signore A, Di Mario U, Nisticò L, Cascino I, Buzzetti R. CT60 Single Nucleotide Polymorphisms of the Cytotoxic T-Lymphocyte-associated antigen-4 gene region is associated with Graves' disease in an Italian population. *Thyroid*. 2005;15(3):232-238.

Petrucci F, Violante N, Senofonte O, Cristaudo A, Di Gregorio M, Forte G, Alimonti A. Biomonitoring of a worker population exposed to platinum dust in a catalyst production plant. *Occupational and environmental medicine*. 2005;62(1):27-33.

Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, Meco G. Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's disease. *Movement disorders*. 2005;20(1):77-81.

Picardi A, Caroppo E, Toni A, Bitetti D, Di Maria G. Stability of attachment-related anxiety and avoidance and their relationships with the five-factor model and the psychobiological model of personality. *Psychology and Psychotherapy*. 2005;78:327-345.

Picardi A, Toni A, Caroppo E. Stability of alexithymia and its relationships with the 'big five' factors, temperament, character, and attachment style. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2005;74(6):371-378.

Piccinini M, Rinaudo MT, Anselmino A, Buccinnà B, Ramondetti C, Dematteis A, Ricotti E, Palmisano L, Mostert M, Tovo PA. The HIV protease inhibitors nelfinavir and saquinavir, but not a variety of HIV

reverse transcriptase inhibitors, adversely affect human proteasome function. *Antiviral therapy*. 2005;10(2):215-223.

Pichini S, Abanades S, Farré M, Pellegrini M, Marchei E, Pacifici R, de La Torre R, Zuccaro P. Quantification of the plant-derived hallucinogen Salvinorin A in conventional and non-conventional biological fluids by gas chromatography/mass spectrometry after Salvia divinorum smoking. *Rapid communications in mass spectrometry*. 2005;19(12):1649-1656.

Pichini S, Marchei E, Pacifici R, Pellegrini M, Lozano J, Garcia-Algar O. Application of a validated high-performance liquid chromatography-mass spectrometry assay to the analysis of m- and p-hydroxybenzoylecgonine in meconium. Journal of chromatography B. *Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2005;820(1):151-156.

Pichini S, Puig C, Zuccaro P, Marchei E, Pellegrini M, Murillo J, Vall O, Pacifici R, García-Algar Ó. Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy and birth outcomes in a mediterranean city: preliminary results of the "Meconium Project". *Forensic science international*. 2005;153(2005):59-65.

Pichini S, Pulido M, García-Algar Ó. Authorship in manuscripts submitted to biomedical journals: an author's position and its value [letter]. *Science and Engineering Ethics*. 2005;11(2):173-175.

Pierdominici M, Giammarioli AM, Gambardella L, De Felice M, Quinti I, Iacobini M, Carbonari M, Malorni W, Giovanetti A. Pyrimethamine (2,4-diamino-5-p-chlorophenyl-6-ethylpyrimidine) induces apoptosis of freshly isolated human T lymphocytes, bypassing CD95/Fas molecule but involving its intrinsic pathway. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2005;315(3):1046-1057.

Pietroiusti A, Luzzi I, Gomez Miguel MJ, Magrini A, Bergamaschi A, Forlini A, Galante A. Helicobacter pylori duodenal colonization is a strong risk factor for the development of duodenal ulcer. *Alimentary pharmacology and therapeutics*. 2005;21(7):909-915.

Pino A, Brescianini S, D'Ippolito C, Fagnani C, Alimonti A, Stazi MA. Discriminant analysis to study trace elements in biomonitoring: an application on neurodegenerative diseases. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(02):223-228.

Pinot de Moira A, Nardone A, ESEN2 Group. Varicella zoster virus vaccination policies and surveillance strategies in Europe. *Euro surveillance*. 2005;10(1):43-45.

Pisciotta L, Calabresi L, Lupattelli G, Siepi D, Mannarino MR, Moleri E, Bellocchio A, Cantafora A, Tarugi P, Calandra S, Bertolini S. Combined monogenic hypercholesterolemia and hypoalphalipoproteinemia caused by mutations in LDL-receptor and LCAT genes. *Atherosclerosis*. 2005;182(1):153-159.

Pizzuti R, de Campora E, Bove C, D'Argenzio A, Ciofi Degli Atti ML. Quarantamila casi di morbillo in Campania nel 2002. *Igiene e sanità pubblica*. 2005;61(1):83-84.

Plunkett FJ, Franzese O, Belaramani LL, Fletcher JM, Gilmour KC, Sharifi R, Khan N, Hislop AD, Cara A, Salmon M, Gaspar BH, Rustin MHA, Webster D, Akbar AN. The impact of telomere erosion on memory CD8+ T cells in patients with X-linked lymphoproliferative syndrome. *Mechanisms of ageing and development*. 2005;126(8):855-865.

Poltronieri E, Napolitani F, Palazzesi I. Group authorship: still an open question. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries*. 2005;1(2):26-30.

Pontieri E, Caracciolo C, Ceddia T, Oliva B, Ferrini AM, Girmenia C, D'Antonio D. Genetic variability among Blastoschizomyces capitatus isolates from different clinical sources. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2005;18(3):531-539.

Poppi G, Ferrara R. Draft proposal for guidelines as a supporting tool for the activity of WHO documentation centres in Europe. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries*. 2005;1(1):46-50.

Pozio E, Gomez Morales MA. The impact of HIV-protease inhibitors on opportunistic parasites. *Trends in parasitology*. 2005;21(2):58-63.

Pozio E, La Rosa G. Evaluation of the infectivity of Trichinella papuae and Trichinella zimbabwensis for equatorial freshwater fishes. *Veterinary parasitology*. 2005;132(1-2):113-114.

Pozio E, Owen IL, Marucci G, La Rosa G. Inappropriate feeding practice favors the transmission of Trichinella papuae from wild pigs to saltwater crocodiles in Papua New Guinea. *Veterinary parasitology*. 2005;127(3-4):245-251.

Pozio E, Pagani P, Marucci G, Zarlenga D, Hoberg EP, De Meneghi D, La Rosa G, Rossi L. Trichinella bitrovi etiological agent of sylvatic trichinellosis in the Republic of Guinea (West Africa) and a re-evaluation of geographical distribution for encapsulated species in Africa. *International journal for parasitology*. 2005;35(9):955-960.

Pozio E, Zarlenga D. Recent advances on the taxonomy, systematics and epidemiology of Trichinella. *International journal for parasitology*. 2005;35(11-12):1191-1204.

Pozio E. The broad spectrum of Trichinella hosts: from cold- to warm-blooded animals. *Veterinary parasitology*. 2005;132(1-2):3-11.

Pozzi R, De Berardis B, Paoletti L, Guastadisegni C. Winter urban air particles from Rome (Italy): effects on the monocytic-macrophagic RAW 264.7 cell line. *Environmental research*. 2005;99(3):344-354.

Presicce GA, Bella A, Terzano GM, De Santis G, Senatore EM. Postpartum ovarian follicular dynamics in primiparous and pluriparous Mediterranean Italian buffaloes (Bubalus bubalis). *Theriogenology*. 2005;63(5):1430-1439.

Presicce GA, Senatore EM, De Santis G, Bella A. Follicle turnover and pregnancy rates following oestrus synchronization protocols in Mediterranean Italian buffaloes (Bubalus Bubalis). *Reproduction in domestic animals*. 2005;40(5):443-447.

Prieto P, Clemedson C, Meneguz A, Pfaller W, Sauer UG, Westmoreland C. Subacute and subchronic toxicity. *Alternatives to laboratory animals: ATLA*. 2005;33(Suppl 1):109-116.

Priore Oliva C, Pisciotta L, Li Volti G, Sambataro MP, Cantafora A, Bellocchio A, Catapano A, Tarugi P, Bertolini S, Calandra S. Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2005;25(2):411-417.

PROFEA 2001. PROFEA. Master universitario di secondo livello in Epidemiologia Applicata - Riassunti dei contributi scientifici dei partecipanti. *Igiene e sanità pubblica*. 2005;61(1):69-72.

Puddu P, Carollo M, Pietraforte I, Spadaro F, Tombesi M, Ramoni C, Belardelli F, Gessani S. Il-2 induces expression and secretion of IFN-? in murine peritoneal macrophages. *Journal of leukocyte biology*. 2005;78(3):686-695.

Pugliese G, Pricci F, Barsotti P, Iacobini C, Ricci C, Oddi G, Romeo G, Gaetano L, Marano G, Sorcini M, Sabbatini M, Fuiano G, Di Mario U, Pugliese F. Development of diabetic nephropathy in the Milan normotensive strain, but not in the Milan hypertensive strain: possible permissive role of hemodynamics. *Kidney international*. 2005;67(4):1440-1452.

Pugliese O, Quintieri F, Mattucci DA, Venettoni S, Taioli E, Nanni Costa A. Kidney graft survival in Italy and factors influencing it. *Progress in transplantation (Aliso Viejo, Calif.).* 2005;15(4):385-391.

Puzelli S, Di Trani L, Fabiani C, Campitelli L, De Marco MA, Capua I, Aguilera JF, Zambon MC, Donatelli I. Serological analysis of serum samples from humans exposed to avian H7 influenza viruses in Italy between 1999 and 2003. *Journal of infectious diseases*. 2005;192(8):1318-1322.

Qattan I, Arrington J, Segel R, Zheng X, Aniol K, Baker O, et al., Frullani S. Precision rosenbluth measurement of the proton elastic form factors. *Physical review letters*. 2005;94(14):142301/1-142301/5.

Quaglia A, Vercelli M, Lillini R, Mugno E, Coebergh JW, Quinn M, Martinez-Garcia C, Capocaccia R, Micheli A, ELDCARE working group. Socio-economic factors and health care system characteristics related to cancer survival in the elderly. A population-based analysis in 16 European countries (ELDCARE project). *Critical reviews in oncology hematology*. 2005;54(2):117-128.

Quaglia MG, Donati E, Fanali S, Bossù E, Montinaro A, Buiarelli F. Analysis of diltiazem and its related substances by HPLC and HPL/MS. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2005;37(4):695-701.

Quaglione R, Calcagnini G, Censi F, Malavasi M, Raveggi M, Biancalana G, Bartolini P, Critelli G. Effect of pacemaker rate-adaptation on 24h beat-to-beat heart rate and blood pressure profiles. *Europace: European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology*. 2005;7(4):366-373.

Quarato P, Di Gennaro G, Mascia A, Grammaldo L, Meldolesi N, Picardi A, Giampà T, Falco C, Sebastiano F, Onorati P, Manfredi M, Cantore G, Esposito V. Temporal lobe epilepsy surgery: different surgical strategies after a non-invasive diagnostic protocol. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*. 2005;76(6):815-824.

Rafter P, Marucci G, Brangan P, Pozio E. Rediscovery of Trichinella spiralis in red foxes (Vulpes vulpes) in Ireland after 30 years of oblivion. *Journal of infectious diseases*. 2005;50(1):61-65.

Ramanitrahasimbola D, Rakotondramanana DA, Rasoanaivo P, Randriantsoa A, Ratsimamanga Urverg S, Palazzino G, Galeffi C, Nicoletti M. Bronchodilator activity of Phymatodes scolopendria (Burm.) Ching and its bioactive constituent. *Journal of ethnopharmacology*. 2005;102(3):400-407.

Raschetti R, Maggini M, Sorrentino GC, Martini N, Caffari B, Vanacore N. A cohort study of effectiveness of acetylcolinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *European journal of clinical pharmacology.* 2005;61(5-6):361-368.

Raschetti R, Menniti Ippolito F, Forcella E, Bianchi C. Complementary and alternative medicine in the scientific literature. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2005;11(1):209-212.

Rebreyend D, Bartalini O, Bellini V, Bocquet J, Castoldi M, D'Angelo A, et al., Ghio FMA, Girolami B. Eta photoproduction on the neutron at Graal: measurement of the differential cross section. *International journal of modern physics A*. 2005;20(8-9):1554-1559.

Regine V, Piccinini V, Gonzalez M, Catalano L, Hassan HJ. Sistema di sorveglianza sulle donazioni di sangue nelle strutture trasfusionali nell'anno 2002. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(01):3-9.

Remuzzi A, Veneziani A, Grigioni M. Visions of the future: CFD in the health care industry. *Fluent news*. 2005;14:18-20.

Rezza G, Fiorelli V, Dorrucci M, Ciccozzi M, Tripiciano A, Scoglio A, Collacchi B, Ruiz-Alvarez MJ, Giannetto C, Caputo A, Tomasoni L, Castelli F, Sciandra M, Sinicco A, Ensoli F, Buttò S, Ensoli B. The presence of anti-tat antibodies is predictive of long-term nonprogression to AIDS or severe immunodeficiency: findings in a cohort of HIV-1 seroconverters. *Journal of infectious diseases*. 2005;191(8):1321-1324.

Rezza G, Scalia Tomba G, Martucci P, Massella M, Noto R, De Risio A, Brunetti B, Ardita S, Starnini G. "Prevalenza" di uso di vecchie e nuove droghe nei nuovi ingressi in strutture penitenziarie italiane. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(02):239-245.

Riccardi C, Papacchini M, Mansi A, Ciervo A, Petrucca A, La Rosa G, Marianelli C, Muscillo M, Marcelloni AM, Spicaglia S. Characterization of bacterial population coming from a soil contaminated by polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) able to degrade pyrene in slurry phase. *Annals of microbiology*. 2005;55(2):85-90.

Ricci A, Puoti F, Vespasiano F, Mattucci DA, Prestinaci P, Tancredi A. Fatti e cifre. Report 2004: le statistiche di donazione e trapianto. *Trapianti*. 2005;9(1):34-37.

Ricci ML, Torosantucci A, Scaturro M, Chiani P, Baldassarri L, Castellani Pastoris M. Induction of protective immunity by Legionella pneumophila flagellum in an A/J mouse model. *Vaccine*. 2005;23(40):4811-4820.

Riccioni R, Pasquini L, Mariani G, Saulle E, Rossini A, Diverio D, Pelosi E, Vitale A, Chierichini A, Cedrone M, Foà R, Lo Coco F, Peschle C, Testa U. Trail decoy receptors mediate resistance of acute myeloid leukemia cells to trail. *Haematologica*. 2005;90(5):612-624.

Ristori G, Cannoni S, Stazi MA, Vanacore N, Cotichini R, Alfò M, Pugliatti M, Sotgiu S, Solaro C, Bomprezzi R, Di Giovanni S, Figà Talamanca L, Nisticò L, Fagnani C, Neale Michael C, Cascino I, Giorgi G, Battaglia MA, Buttinelli C, Tosi R, Salvetti M, Italian study group on multiple sclerosis in twins. Multiple sclerosis in twins from continental Italy and Sardinia: a nationwide study. *Annals of neurology*. 2005;59(1):27-34.

Rivoltini L, Canese P, Huber V, Iero M, Pilla L, Valenti R, Fais S, Lozupone F, Casati C, Castelli C, Parmiani G. Escape strategies and reasons for failure in the interaction between tumour cells and the immune system: how can we tilt the balance towards immune-mediated cancer control? *Expert opinion on biological therapy*. 2005;5(4):463-476.

Rivosecchi L. Paesaggio e attacco massivo di ditteri simulidi all'uomo e ad animali domestici. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(03):415-419.

Ronchetti R, Villa MP, Rennerova Z, Haluszka J, Dawi E, Di Felice G, Al-Bousafy A, Zakrzewski J, Barletta B, Barreto M. Allergen skin weal/radioallergosorbent test relationship in childhood populations that differ in histamine skin reactivity: a multi-national survey. *Clinical and experimental allergy*. 2005;35(4):547.

Rosati P, Boldrini R, Devito R, Menditto A, Barbuti D, Nibbi F, Mancini S, Reale A, Vignati E, Romanini M, Iannelli M, Marchili MR, Fierimonte V, Castelli M, Vitale L, Villani A. A child with painful legs. *The Lancet*. 2005;365(9468):1438.

Rosi A, Viti V, Amichetti M, Capirci C, Emiliani E, Gardani G, Olmi P, Silvano G, Valdagni R. Clinical audit on evaluation indicators for different pathologies in radiotherapy [abstract]. *I supplementi di Tumori*. 2005;4(5):S72-S73.

Rosicarelli B, Serafini B, Sbriccoli M, Lu M, Cardone F, Pocchiari M, Aloisi F. Migration of dendritic cells into the brain in a mouse model of prion disease. *Journal of neuroimmunology*. 2005;165(1-2):114-120.

Rosmini F, Ferrigno L. Indagine sull'ottenimento del consenso informato e sul ricorso al comitato etico nella ricerca clinica ed epidemiologica in Italia. *Epidemiologia e prevenzione*. 2005;29(1):33-39.

Rosmini F, Scuderi G. Ricorso al comitato etico, quando è necessario? Due esempi. *Epidemiologia e prevenzione*. 2005;29(3-4):210-213.

Rossi B, Palleschi S, Severini G, Diana L, Cortese N, Silvestroni L. Il dietil-esil-ftalato (DEHP) si ripartisce nella membrana dei granulociti e amplifica l'influsso di calcio indotto dallo svuotamento dei depositi intracellulari [abstract]. *Giornale italiano di nefrologia*. 2005;22(S-32):S35.

Rossi C, Spada P, Bocca B, Pastore P, Vulpio C, Cozza V, Palmieri G, Alimonti A, De Sole P. Valutazione del contenuto specifico del ferro della ferritina plasmatica in pazienti emodializzati [abstract]. *Biochimica clinica*. 2005;29(2):241.

Rota MC, Caporali MG, Ricci ML. La legionellosi in Italia nel 2004. Rapporto annuale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(09):3-9.

Rota MC, D'Ancona F, Massari M, Mandolini D, Giammanco A, Carbonari P, Salmaso S, Ciofi Degli Atti ML, Serological study group. How increased pertussis vaccination coverage is changing the epidemiology of pertussis in Italy. *Vaccine*. 2005;23(46-47):5299-5305.

Rota MC, Pontrelli G, Scaturro M, Bella A, Bellomo AR, Trinito MO, Salmaso S, Ricci ML. Legionnaires' disease outbreak in Rome, Italy. *Epidemiology and infection*. 2005;133(5):853-859.

Rota MC, Salmaso S. La "difesa" dell'Europa. *VaccinAzione*. 2005;2005(6):2-3.

Rvachev M, Benmokhtar F, Penel-Nottaris E, Aniol K, Bertozzi W, Boeglin W, et al., Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F, Iodice M, Iomni R, Urciuoli GM. Quasielastic 3He(e,e'p)2H reaction at Q2=1.5 GeV2 for recoil momenta up to 1 GeV/c. *Physical review letters*. 2005;94(19):192302/1-192302/5.

Sagliocca L, Bianco E, Amoroso P, Quarto M, Richichi I, Tosti ME, Carannante N, Chironna M, Chiriacò P, Di Bari C, Lopalco P, Resta F, Santantonio T, Tantimonaco G, Mele A. Feasibility of vaccination in preventing secondary cases of hepatitis A virus infection. *Vaccine*. 2005;23(7):910-914.

Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, Almasio P, Coppola N, Ferrigno L, Scolastico C, Onofrio M, Imparato M, Filippini P. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicentre prevalence study on 9,997 cases. *Journal of medical virology*. 2005;75(4):522-527.

Sala Frigerio C, Piscopo P, Calabrese E, Crestini A, Malvezzi Campeggi L, Di Fava R, Fogliarino S, Albani D, Marcon G, Cherchi R, Piras MR, Forloni G, Confaloni A. PEN-2 gene mutation in a familial Alzheimer's disease case. *Journal of neurology*. 2005;252(9):1033-1036.

Saldanha J, Heath A, Aberham C, Albrecht J, Gentili G, Gessner M, Pisani G. World Health Organization collaborative study to establish a replacement WHO international standard for hepatitis C virus RNA nucleic acid amplification technology assays. *Vox sanguinis*. 2005;88(3):202-204.

Saldanha J, Heath A, Lelie N, Pisani G, Yu M, The Collaborative Study Group. A World Health Organization international standard for hepatitis A virus RNA nucleic acid amplification technology assays. *Vox sanguinis*. 2005;89(1):52-58.

Saldanha J, Shead S, Heath A, Drebot M, West Nile Virus Collaborative Study Group. Collaborative study to evaluate a working reagent for West Nile virus RNA detection by nucleic acid testing. *Transfusion*. 2005;45(1):97-102.

Salfa MC, Bocci C, Lillo F, Brunini de Souza SM, Barbero M, Stayton C, Suligoi B. Diffusione dell'infezione da Human Papilloma virus (HPV) in Italia. *STD news*. 2005;9(24):6-8.

Salmaso S. Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute: conoscenze scientifiche al servizio della salute [editorial]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2005;29(3-4):135-136.

Salsano F, Francia C, Proietti AR, Proietti M, Roumpedaki E, Mastronardo F, Pierdominici M, Pisarri S, Giovannetti A. Impaired natural killer cell activity associates with increased susceptibility to inflammation induced by herpesvirus infection in patients with nickel hypersensitivity. *European Journal of Inflammation*. 2005;3(3).

Salvatore G. Droghe e preparazioni vegetali di uso farmaceutico - Parte terza. *Natural 1*. 2005;Anno IV(37):39-45.

Salvioli RM, Tatti M, Scarpa S, Moavero SM, Ciaffoni F, Felicetti F, Kaneski CR, Brady RO, Vaccaro AM. The N370S (Asn370->Ser) mutation affects the capacity of glucosylceramidase to interact with anionic phospholipid-containing membranes and saposin C. *Biochemical journal*. 2005;390(Pt1):95-103.

Salzano AM, Crescenzi M. Mass spectrometry for protein identification and study of post translational modifications. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(04):443-450.

Sambuy Y, De Angelis I, Ranaldi G, Scarino ML, Stammati AL, Zucco F. The Caco-2 cell line as a model of the intestinal barrier: influence of cell culture-related factors on Caco-2 cell functional characteristics. *Cell biology and toxicology*. 2005;21(1):1-26.

Santangelo C, Scipioni A, Marselli L, Marchetti P, Dotta F. Suppressor of cytokine signaling gene expression in human pancreatic islets: modulation by cytokines. *European journal of endocrinology*. 2005;152(3):485-489.

Santarsiero A, Settimo GV, Cappiello G, Viviano G, Dell'Andrea E, Gentilini L. Urban crematoria pollution related to the management of the deceased. *Microchemical journal*. 2005;79(1-2):307-317.

Santarsiero A, Trevisan G, Cappiello G, Formenton G, Dell'Andrea E. Urban crematoria emissions as they stand with current practice. *Microchemical journal*. 2005;79(1-2):299-306.

Santarsiero A. Potenzialità dell'impianto di cremazione nell'ambito di una programmazione territoriale e relative problematiche igienico-sanitarie. *Annali di igiene*. 2005;17:463-475.

Santini MT, Ferrante A, Romano R, Rainaldi G, Motta A, Donelli G, Vecchia P, Indovina PL. A 700 MHz 1H-MNR study reveals apoptosis-like behavior in human k562 erythroleukemic cells exposed to a 50 Hz sinusoidal magnetic field. *International journal of radiation biology*. 2005;81(2):97-113.

Santini MT. Gli sferoidi in radiobiologia. *Bollettino SIRR*. 2005;8(2):5-8.

Santone G, De Girolamo G, Falloon IRH, Fioritti A, Micciolo R, Picardi A, Zanalda E, PROGRES Group. The process of care in residential facilities: a national survey in Italy. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2005;40(7):540-550.

Sardanelli F, Podo F. Women with history of breast cancer excluded from screening programs: is it the right choice? [letter]. *Radiology*. 2005;234(3):971.

Sarkozy A, Conti E, Lepri FR, Pizzuti A, Dallapiccola B, Autore C, Tartaglia M. Hyperthrophic cardiomyopathy and the PTPN11 gene. *American journal of medical genetics*. 2005;136A(1):93-94.

Sarmati L, Parisi SG, Nicastri E, D'Ettorre G, Palmisano L, Andreotti M, Andreoni C, Giuliano M, Gatti F, Boldrin C, Palù G, Vullo V, Vella S, Andreoni M. Association between cellular human immunodeficiency virus DNA level and immunological parameters in patients with undetectable plasma viremia level during highly active antiretroviral therapy. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(12):6183-6185.

Scafato E, Gandin C, Farchi G, Abete P, Baldereschi M, Di Carlo A, Inzitari D, Maggi S, Panza F, Solfrizzi V, IPREA Working Group. Italian project on epidemiology of Alzheimer's disease (I.PR.E.A.): study design and methodology of cross-sectional survey. *Aging clinical and experimental research*. 2005;17(1):29-34.

Scalise L, Morbiducci U, De Melis M, Grigioni M, Corbucci G, Bocconcelli P, Pierantozzi A. Mechanical approach for programming optimal pacing in pacemakers with laser doppler vibrometry technique: preliminary clinical results [abstract]. *Artificial organs*. 2005;29(9):761.

Scalise L, Morbiducci U, De Melis M, Grigioni M, Corbucci G, Bocconcelli P, Pierantozzi A. Mechanical approach for programming optimal pacing in pacemakers with laser doppler vibrometry technique: preliminary clinical results [abstract]. *International journal of artificial organs*. 2005;28(9):919.

Scalise L, Morbiducci U, De Melis M, Grigioni M. Remote optical heart beat monitor from mechanical vibrations [abstract]. *Artificial organs*. 2005;29(9):754.

Scalise L, Morbiducci U, De Melis M, Grigioni M. Remote optical heart beat monitor from mechanical vibrations [abstract]. *International journal of artificial organs*. 2005;28(9):911.

Scattoni ML, Puopolo M, Calamandrei G, Ricceri L. Basal forebrain cholinergic lesions in 7-day-old rats alter ultrasound vocalizations and homing behaviour. *Behavioural brain research*. 2005;161(1):169-172.

Scaturro M, Losardo M, De Ponte G, Ricci ML. Comparison of three molecular methods used for subtyping of Legionella pneumophila strains isolated during an epidemic of legionellosis in Rome. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(10):5348-5350.

Sciamanna I, Landriscina M, Pittoggi C, Quirino M, Mearelli C, Beraldi R, Mattei E, Serafino A, Cassano A, Sinibaldi-Vallebona P, Garaci E, Barone C, Spadafora C. Inhibition of endogenous reverse transcriptase antagonizes human tumor growth. *Oncogene*. 2005;24(24):3923-3931.

Sconza F, Binkin N, Bertozzi N, Bietta C, Caffari B, De Giacomi G, Fateh-Moghadam P, Gallo T, Perra A, Scardetta P, Trinito M, Gruppo di Lavoro PASSI. Studio "PASSI": lo stato di salute percepito. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(12):i-ii.

Scuteri A, Palmieri L, Lo Noce C, Giampaoli S. Age-related changes in cognitive domains. A population-based study. *Aging clinical and experimental research*. 2005;17(5):367-373.

Seccareccia F, D'Errigo P, Rosato S, Tosti ME, Manno V, Badoni G, Greco D. Esiti a breve termine di interventi di by-pass aorto-coronarico nelle cardiochirurgie italiane. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(04):i-iii.

Segura M, Farré M, Pichini S, Peirò AM, Roset PN, Ramirez A, Ortuño J, Pacifici R, Zuccaro P, Segura J, de La Torre R. Contribution of cytochrome P450 2D6 to 3,4-methylenedioxymethamphetamine disposition in humans: use of paroxetine as a metabolic inhibitor probe. *Clinical pharmacokinetics*. 2005;44(6):649-660.

Sennato S, Bordi F, Cametti C, Diociaiuti M, Malaspina P. Charge patch attraction and reentrant condensation in DNA-liposome complexes. *Biochimica et biophysica acta-Biomembranes*. 2005;1714(1):11-24.

Serafini M, Mallozzi C, Di Stasi AMM, Minetti M. Peroxynitrite-dependent upregulation of SRC kinases in red blood cells: strategies to study the activation mechanisms. *Methods in enzymology*. 2005;396:215-229.

Serraino D, Angeletti C, Carrieri P, Longo B, Piche M, Piselli P, Arbustini E, Burra P, Citterio F, Colombo V, Fuzibet J, Dal Bello B, Targhetta S, Grasso M, Pozzetto U, Bellelli S, Dorrucci M, Dal Maso L, Busnach G, Pradier C, Rezza G, Immunodepression and cancer study group. Kaposi's sarcoma in transplant and HIV-infected patients: an epidemiologic study in Italy and France. *Transplantation*. 2005;80(12):1699-1704.

Serraino D, Piselli P, Angeletti C, Minetti E, Pozzetto A, Civati G, Bellelli S, Farchi F, Citterio F, Rezza G, Franceschi S, Busnach G, Immunosuppression and cancer Study group. Risk of Kaposi's sarcoma and of other cancers in Italian renal transplant patients. *British journal of cancer*. 2005;92(3):572-575.

Serraino D, Piselli P, Scuderi M, Gabbrielli F, Venettoni S, Grossi P, Nanni Costa A, Ippolito G. Screening for human herpesvirus 8 antibodies in Italian organ transplantation centers. *Clinical infectious diseases*. 2005;40(1):203-204.

Sessa R, Schiavoni G, Di Pietro M, Petrucca A, Cipriani P, Puopolo M, Zagaglia C, Fallucca S, Del Piano M. Chlamydia pneumoniae in PBMC: reproducibility of the OMPA nested touchdown PCR. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2005;18(1):113-120.

Settimi L, Davanzo F, Russo A, Locatelli C, Cilento I, Farina ML, Faraoni L, Marcello I. Intossicazioni acute da antiparassitari di uso agricolo rilevate dai centri antiveleni nel 2004. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(09):i-iii.

Settimi L, Marcello I, Davanzo F, Faraoni L, Miceli G, Richmond D, Calvert GM. Update: hydrogen cyanamide-related illnesses - Italy, 2002-2004. *CDC Mortality and Morbidity Weekly Report (MMWR).* 2005;54(16):408.

Severa M, D'Ambrosio A, Giordani L, Quintieri F, Coccia EM. Inhibition of interleukin-12 expression in diltiazem-treated dendritic cells through the reduction of nuclear factor-?B transcriptional activity. *Biochemical pharmacology*. 2005;69(3):425-432.

Severin I, Dahbi L, Lhuguenot JC, Andersson MA, Hoornstra D, Salkinoja-Salonen M, Turco L, Zucco F, Stammati AL, Dahlman O, Castle L, Savolainen M, Weber A, Honkalampi-Hamalainen U, von Wright A. Safety assessment of food-contact paper and board using a battery of short-term toxicity tests: European union BIOSAFEPAPER project. *Food additives and contaminants*. 2005;22(10):1032-1041.

Severini C, Mboera L, Menegon M, Molteni F, Majori G. Sequence analysis of dhfr, dhps and pfcrt genes in plasmodium falciparum isolates from school children in Iringa Rural District, Tanzania [abstract]. *Clinical microbiology and infection*. 2005;9(Suppl 1):123-124.

Severini C, Menegon M, Sannella AR, Paglia MG, Narciso P, Matteelli A, Gulletta M, Caramello P, Canta F, Xayavong MV, Moura INS, Pieniazek NJ, Taramelli D, Majori G. Prevalence of pfcrt point mutations and level of chloroquine resistance in plasmodium falciparum isolates from Africa. *Infection, genetics and evolution*. 2005;7.

Severini C. Basi molecolari della farmaco-resistenza in plasmodium falciparum e p. vivax [abstract]. *Bollettino della SIM*. 2005;6(1):35.

Silano M, De Vincenzi M. Risk of of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma at diagnosis of celiac disease [letter]. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2005;20(4):657.

Silano M, De Vincenzi M. Small bowel malignancy at diagnosis of coeliac disease [letter]. *Gut*. 2005;54:565-566.

Silano M, Vincentini O, Iannuccelli R, De Angelis I, Stammati AL, De Vincenzi M. Mannan prevents gliadin peptides toxicity on caco-2 cells [abstract]. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(5):618-619.

Silano M, Vincentini O, Maialetti F, De Vincenzi M. Induction of tissue transglutaminase expression by gliadin peptides in a human intestinal epithelial cell line [abstract]. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(5):635-636.

Silano M, Vincentini O, Trecca A, Mancini E, De Vincenzi M. A cell surface tissue transglutaminase is involved in recognition of gliadin peptides by K 562 cells [abstract]. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40(5):635.

Silvestrini F, Bozdech Z, Lanfrancotti A, Di Giulio E, Bultrini E, Picci L, De Risi JL, Pizzi E, Alano P. Genome-wide identification of genes upregulated at the onset of gametocytogenesis in Plasmodium falciparum. *Molecular and biochemical parasitology*. 2005;143(1):100-110.

Simeoni M, Francia N, Santucci D, Chiarotti F, Alleva E. Effects of acute hypergravity exposure and parity on maternal behavior in CD-1 mice. *Acta neurobiologiae experimentalis*. 2005;65(2):151-160.

Simonelli V, Narciso L, Dogliotti E, Fortini P. Base excision repair intermediates are mutagenic in mammalian cells. *Nucleic acids research*. 2005;33(14):4404-4411.

Sinibaldi-Vallebona P, Lavia P, Garaci E, Spadafora C. A role for endogenous reverse transcriptase in tumorigenesis and as a target in differentiating cancer therapy. *Genes Brain and Behavior*. 2005;45(1):1-10.

Sirianni MC, Libi F, Campagna M, Rossi D, Capello D, Sciaranghella G, Carbone A, Simonelli C, Monini P, Gaidano G, Ensoli B. Downregulation of the major histocompatibility complex class I molecules by human herpesvirus type 8 and impaired natural killer cell activity in primary effusion lymphoma development. *British journal of haematology*. 2005;130(1):92-95.

Soderlund H, Nilsson L, Berger K, Breteler MM, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S, Hofman A, Pajak A, de Ridder M, Sans S, Schmidt R, Launer LJ. Cerebral changes on MRI and cognitive function: the CASCADE study. *Neurobiology of aging*. 2005;27(1):16-23.

Solini A, Iacobini C, Ricci C, Chiozzi P, Amadio L, Pricci F, Di Mario U, Di Virgilio F, Pugliese G. Purinergic modulation of mesangial extracellular matrix production: role in diabetic and other glomerular diseases. *Kidney international*. 2005;67(3):875-885.

Sorrentino GC, Caffari B, Vanacore N, Maggini M, Raschetti R. Le caratteristiche delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) in relazione all'uso degli strumenti neuropsicologici. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(01):63-68.

Soto C, Anderes L, Suardi S, Cardone F, Castilla J, Frossard M, Peano S, Saa P, Limido L, Carbonatto M, Ironside JW, Torres J, Pocchiari M, Tagliavini F. Pre-symptomatic detection of prions by cyclic amplification of protein misfolding. *FEBS letters*. 2005;579(3):638-642.

Spada E, Genovese D, Tosti ME, Mariano A, Cuccuini M, Proietti L, Di Giuli C, Lavagna A, Crapa GE, Morace G, Taffon S, Mele A, Rezza G, Rapicetta M. An outbreak of hepatitis A virus infection with a high case-fatality rate among injecting drug users. *Journal of hepatology*. 2005;43(6):958-964.

Spada E, Sagliocca L, Sourdis J, Garbuglia AR, Poggi V, De Fusco C, Mele A. Use of the minimum spanning tree model for molecular epidemiological investigation of a nosocomial outbreak of hepatitis C virus infection. *Journal of clinical microbiology*. 2005;42(9):4230-4236.

Sparnacci K, Laus M, Tondelli L, Bernardi C, Magnani L, Corticelli F, Marchisio M, Ensoli B, Castaldello A, Caputo A. Core-shell microspheres by dispersion polymerization as promising delivery systems for proteins. *Journal of biomaterials science. Polymer edition*. 2005;16(12):1557-1574.

Spezia S, Bocca B, Forte G, Gatti A, Mincione G, Ronchi A, Bavazzano P, Alimonti A, Minoia C. Comparison of inductively coupled plasma mass spectrometry techniques in the determination of platinum in urine: quadrupole vs. sector field. *Rapid communications in mass spectrometry*. 2005;19(11):1551-1556.

Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P. Horizontal transfer of erythromycin resistance from Clostridium difficile to Butyrivibrio fibrisolvens. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(12):5142-5145.

Spigaglia P, Carucci V, Barbanti F, Mastrantonio P. ErmB determinants and Tn916-like elements in clinical isolates of Clostridium difficile. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(6):2550-2553.

Spizzichino L, Piccinno F, Pedone G, Gallo P, Valli R, Scotti L, Bianconi M, Luzi AM. Adolescenti e HIV. Le campagne informative dei giovani per i giovani. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(01):113-118.

Splendiani G, De Angelis S, Severini G, Diana L, Rossi B, Papa V, Palleschi S. Hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: the role of oxidative stress [abstract]. *Haematologica*. 2005;16:274A.

Stammati AL, Nebbia C, De Angelis I, Giuliano Albo A, Carletti M, Rebecchi C, Zampaglioni F, Dacasto M. Effects of malachite green (MG) and its major metabolite, leucomalachite green (LMG), in two human cell lines. *Toxicology in vitro*. 2005;19(7):853-858.

Stammati AL. Metodi alternativi di tossicità topica. In corso di validazione [abstract]. *Cosmetic technology*. 2005;8(6):19-22.

Stampone L, Del Grosso M, Boccia D, Pantosti A. Clonal spread of a vancomycin-resistant Enterococcus faecium strain among bloodstream-infecting isolates in Italy. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(4):1575-1580.

Starnini G, Caccamo F, Farchi F, Babudieri S, Brunetti B, Rezza G. An outbreak of Q fever in a prison in Italy. *Epidemiology and infection*. 2005;133(2):377-380.

Stazi AV. Malattia celiaca e riproduzione: possibili modelli in vivo. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(04):523-531.

Stebel L, Carrato S, Cautero G, Cirulli N, Pignatel G, Marzocca C, Tauro A, Dragone A, Corsi F, Dalla Betta GF, Fazzi A, Varoli V, Cusanno F, Garibaldi F, Zorzi N. A modular prototype detector for scintimammography imaging. *IEEE Nuclear science symposium conference record*. 2005;3027-3031.

Straface E, Matarrese P, Gambardella L, Vona R, Sgadari A, Silveri MC, Malorni W. Oxidative imbalance and cathepsin D changes as peripheral blood biomarkers of Alzheimer disease: a pilot study. *FEBS letters*. 2005;579(13):2759-2766.

Stringaro A, Arancia G, Calcabrini A, Toccacieli L, Meschini S, Marra M, Colone M, Molinari A. L'olio essenziale "tea tree oil", distillato da Melaleuca alternifolia, inibisce in vitro la crescita delle cellule di melanoma umano [proceedings]. *Microscopie*. 2005;2(2):37-39.

Stroffolini T, Sagnelli E, Mele A, Almasio P. Trends of aetiological factors of hepatocellular carcinoma in Italy [letter]. *Digestive and liver disease*. 2005;37(12):985-986.

Stroffolini T. The changing pattern of hepatitis B virus infection over the past three decades in Italy. *Digestive and liver disease*. 2005;37(8):622-627.

Suligoi B, Boros S, Camoni B, Lepore D, ed. Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia e delle nuove diagnosi di infezione da HIV al 31 dicembre 2004. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità. 2005;18(06):3-19.

Suligoi B, Boros S, Camoni L, Lepore D, ed. Aggiornamenti dei casi di AIDS notificati in Italia e delle nuove diagnosi di infezione da HIV al 31 dicembre 2004. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(6 Suppl).

Suligoi B, Danaya RT, Sarmati L, Owen IL, Boros S, Pozio E, Andreoni M, Rezza G. Infection with human immunodeficiency virus, herpes simplex virus type 2, and human herpes virus 8 in remote villages of southwestern Papua New Guinea. *American journal of tropical medicine and hygiene*. 2005;72(1):33-36.

Suligoi B, Galli C. Aggiornamenti sull'epidemiologia e la diagnosi di infezione da HIV. *LigandAssay*. 2005;10(1):19-25.

Suligoi B, Wagner T, Ciccozzi M, Rezza G. The epidemiological contribution to the preparation of field trials for HIV and STI vaccines: objectives and methods of feasibility studies. *Vaccine*. 2005;23(12):1437-1445.

Suppa A, Vanacore N, Gilio F, Conte A, Frasca V, Iacovelli E, Marini Bettolo C, Inghilleri M, Belardelli A. Age-related changes in cortical excitability: a study with RTMS [abstract]. *Giornale italiano di medicina tropicale*. 2005;26(Suppl):S121.

Taggi F. Obiettivo 2010: scacco matto in cinque mosse. *Il Centauro*. 2005;(Nov-Dic):24-27.

Taioli E, Venettoni S, Pretagostini R, Roggero S, Scalamogna M, Mattucci DA, Nanni Costa A. Quality evaluation of solid organ transplant in Italy for the period 2000 to 2002 data from the National Trasplant Center. *Transplantation proceedings*. 2005;37(10):4163-4169.

Tancredi A, Gentile M, Pietrangeli R, Vespasiano F, Storani D, Nanni Costa A. Telefono verde trapianti: strumento utile e necessario. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(12):9-11.

Tanzi E, Zappa A, Caramaschi F, Amendola A, Lasagna D, Gatti L, Ascoli V, Rezza G, Zanetti AR. Human herpesvirus type 8 infection in an area of Northern Italy with high incidence of classical kaposi's sarcoma. *Journal of medical virology*. 2005;76(4):571-575.

Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Biancari F, Juvonen T, Campana FP. Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *American journal of surgery*. 2005;190(3):424-429.

Tartaglia M, Gelb BD. Germ-line and somatic PTPN11 mutations in human disease. *European journal of medical genetics*. 2005;48(2):81-96.

Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. *Annual review of genomics and human genetics*. 2005;6:45-68.

Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and hematology*. 2005.

Tartaglia M, Gelb BD. PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, non receptor type, 11). *Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and hematology*. 2005.

Tartaglia M, Gelb BD. SHP-2 gain-of function in development and leukemogenesis. *Current topics in genetics*. 2005;1:19-29.

Tartaglia M, Martinelli S, Iavarone I, Cazzaniga G, Spinelli M, Giarin E, Petrangeli V, Carta C, Masetti R, Aricò M, Locatelli F, Basso G, Sorcini M, Pession A, Biondi A. Somatic PTPN11 mutations in childhood acute myeloid leukaemia. *British journal of haematology*. 2005;129(3):333-339.

Taruscio D, Agazio E, Salerno P. Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante una vitamina: l'acido folico. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(05):11-17.

Taylor A, Branch S, Halls D, Patriarca M, White M. Atomic spectrometry update. Clinical and biological materials, foods and beverages. *Journal of analytical atomic spectrometry*. 2005;20(1):1-47.

Tebano MT, Martire A, Rebola N, Pepponi R, Domenici MR, Grò MC, Schwarschild M, Chen J, Cunha R, Popoli P. Adenosine A2A receptors and metabotropic glutamate 5 receptors are co-localized and functionally interact in the hippocampus: a possible key mechanism in the modulation of NMDA effects. *Journal of neurochemistry*. 2005;95(4):1188-1200.

Testa U, Riccioni R, Biffoni M, Diverio D, Lo Coco F, Foà R, Peschle C, Frankel A. Diphtheria toxin fused to variant human interleukin-3 induces cytotoxicity of blasts from patients with acute myeloid leukemia according to the level of interleukin-3 receptor expression. *Blood*. 2005;106(7):2527-2529.

Thomzig A, Cardone F, Kruger D, Pocchiari M, Brown P, Beekes M. Pathological prion protein in muscles of hamsters and mice infected with rodent-adapted BSE or vCJD. *Journal of general virology*. 2005;87(Pt 1):251-254.

Thorpe S, Fox B, Heath A, Dolman C, Virata M, Yu M, Thorpe R. International collaborative study to evaluate a candidate reference preparation to define an appropriate specified limit of anti-D in intravenous immunoglobulin products. *Vox sanguinis*. 2005;88(4):278-287.

Ticchi C, Attilia ML, Prastaro A, Toppo L, Rotondo C, Mancinelli R, Nocente R, Ceccanti M. Homocysteine in alcoholics [abstract]. *Alcohol and alcoholism*. 2005;40(Suppl 1):i31.

Ticchi C, Attilia ML, Prastaro A, Toppo L, Rotondo C, Mancinelli R, Stabene M, Nocente R, Ceccanti M. Apo-E in chronic alcoholics: a risk factor for cardiovascular diseases [abstract]. *Alcohol and alcoholism*. 2005;40(Suppl 1):i36-i37.

Tinari A, Pietrantoni A, Ammendolia MG, Valenti P, Superti F. Inhibitory activity of bovine lactoferrin against echovirus induced programmed cell death in vitro. *International journal of antimicrobial agents*. 2005;25(5):433-438.

Tomasi R, De Girolamo G, Santone G, Picardi A, Micciolo R, Semisa D, Fava S, Gruppo PROGRES. La prescrizione di psicofarmaci nelle strutture residenziali italiane. *Epidemiologia e psichiatria sociale*. 2005;14(2):77-89.

Tominz R, Perra A, Binkin N, Ciofi Degli Atti ML, Rota MC, Bella A, Gruppo PROFEA 2002. L'esposizione al fumo passivo dei bambini italiani tra i 12 e i 23 mesi. Studio ICONA 2003. *Igiene e sanità pubblica*. 2005;61(1):79-80.

Torina A, Khoury C, Caracappa S, Maroli M. Ticks infesting livestock on farms in Western Sicily, Italy. *Experimental and applied acarology*. 2005;38(1):7586.

Torosantucci A, Bromuro C, Chiani P, De Bernardis F, Berti F, Galli C, Norelli F, Bellucci C, Polonelli L, Costantino P, Rappuoli R, Cassone A. A novel glyco-conjugate vaccine against fungal pathogens. *Journal of experimental medicine*. 2005;202(5):597-606.

Torre M, Romanini E, Baglio G, Salmaso S. Italian national HIP arthroplasty register: present status and future perspectives [abstract]. *Hip international*. 2005;15(4):258.

Torre M. Polietilene ad elevato peso molecolare per protesi ortopediche: sterilizzazione, degrado e usura. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(12):3-8.

Torreri P, Ceccarini M, Macioce P, Petrucci TC. Biomolecular interactions by surface plasmon resonance technology. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(04):437-441.

Torti C, Lapadula G, Casari S, Puoti M, Nelson M, Quiros-Roldan E, Bella D, Pastore G, Ladisa N, Minoli L, Sotgiu G, Mazzotta F, Lo Caputo S, Di Perri G, Filice G, Tinelli C, Carosi G, Epoka-Master study group. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV co-infected patients: results from the Italian EPOKA-MASTER Cohort. *BMC infectious diseases*. 2005;5(58).

Tozzi AE, Pastore Celentano L, Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S. Diagnosis and management of pertussis. *CMAJ: Canadian Medical Association journal*. 2005;172(4):509-515.

Tozzoli R, Caprioli A, Morabito S. Detection of toxB, a plasmid virulence gene of Escherichia coli O157, in enterohemorrhagic and enteropathogenic E. coli. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(8):4052-4056.

Traversa G, Da Cas R, Fagotti M, Rossi M. Il consumo di farmaci nel servizio sanitario nazionale: un approfondimento a livello regionale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(05):3-8.

Tripaldi C, Del Serrone P, Palazzino G, Serafini M, De Santis G, Nicoletti M. La zootecnia biologica; traino per la zootecnia convenzionale. *Erboristeria domani*. 2005;297(11):40-43.

Trojani M, Barbariol P, Orsi C, Paltrinieri B, Donfrancesco C, Palmieri L. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: utilizzo del programma Cuore.exe. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(04):iii-iv.

Trulla LL, Giuliani AA, Zimatore G, Colosimo A, Zbilut JP. Non linear assessment of musical consonance. *Electronic journal of theoretical physics*. 2005;2(8):22-34.

Turella P, Cerella C, Filomeni G, Bullo A, De Maria F, Ghibelli L, Ciriolo MR, Cianfriglia M, Mattei M, Federici G, Ricci G, Caccuri AM. Proapoptotic activity of new glutathione S-Transferase inhibitors. *Cancer research*. 2005;65(9):3751-3761.

Turrio Baldassarri L, Abate V, Iacovella N, Monfredini F, Menichini E. Occurrence of PCDD/Fs in urban air before and after the ban of leaded gasoline. *Chemosphere*. 2005;59(10):1517-1524.

Turrio Baldassarri L, Abballe A, Casella M, di Domenico A, Iacovella N, La Rocca C. Analysis of 60 PCB congeners in drinking water samples at 10-50 pg/L level. *Microchemical journal*. 2005;79(1-2):193-199.

Turrio Baldassarri L, Battistelli CL, Conti L, Crebelli R, De Berardis B, Iamiceli AL, Gambino M, Iannaccone S. Caratterizzazione chimica e tossicologica delle emissioni da carburanti alternativi per il trasporto pubblico nelle aree urbane. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(10):3-8.

Uboldi C, Del Vecchio I, Foti MG, Azzalin A, Paulis M, Raimondi E, Vaccari G, Agrimi U, Di Guardo G, Comincini S, Ferretti L. Prion-like Doppel gene (PRND) in the goat: genomic structure, cDNA, and polymorphisms. *Mammalian genome*. 2005;16(12):963-971.

Uccelli A, Aloisi F, Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering environment. *Trends in immnology*. 2005;26(5):254-259.

Ugur O, Oner SS, Molinari P, Ambrosio C, Sayar K, Onaran OH. Guanine nucleotide exchange-independent activation of Gs protein by beta2-adrenoceptor. *Molecular pharmacology*. 2005;68(3):720-728.

Valerio L, Maroli M. Valutazione dell'effetto repellente ed anti-feeding dell'olio d'aglio (Allium sativum) nei confronti dei flebotomi (Diptera: Psychodidae). *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(02):253-256.

Valerio MC, Colosimo A, Conti F, Giuliani A, Grottesi A, Manetti C, Zbilut JP. Early events in protein aggregation: molecular flexibility and hydrophobicity/charge interaction in amyloid peptides as studied by molecular dynamics simulations. *Proteins-structure function and genetics*. 2005;58(1):110-118.

Vallanti G, Lupo R, Federico MPM, Mavilio F, Bovolenta C. T Lymphocytes transduced with a lentiviral vector expressing F12-Vif are protected from HIV-1 infection in an APOBEC3G-independent manner. *Molecular therapy*. 2005;12(4):697-706.

Van Den Brink CL, Picavet HSJ, Van Den Bos GAM, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D. Duration and intensity of physical activity and disability among European elderly men. *Disability and rehabilitation*. 2005;27(6):341-347.

Van Den Brink CL, Tijhuis M, Van Den Bos GAM, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D. The contribution of self-rated health and depressive symptoms to disability severity as a predictor of 10-year mortality in European elderly men. *American journal of public health*. 2005;95(11):2029-2034.

Van der Giessen JWB, Fonville M, Briels I, Pozio E. Phylogenetic analysis of encapsulated and non-encapsulated Trichinella species by studying the 5S rDNA tandemly repeated intergenic region. *Veterinary parasitology*. 2005;132(1-2):51-55.

Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, De Michele G, Marconi R, Stocchi F, Nicholl D, Bonuccelli U, De Mari M, Vieregge P, Meco G, European study group on atypical Parkinsonisms. Case-control study of multiple system atrophy. *Movement disorders*. 2005;20(2):158-163.

Vanacore N, Maggini M, Raschetti R, ed. Strumenti per la valutazione delle demenze: test neuropsicologici e scale cliniche. Sezione II. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(01):61-92.

Vanacore N, Maggini M, Raschetti R. Epidemiologia della demenza di Alzheimer in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(02):i-ii.

Vanacore N, Maggini M, Raschetti R. Pisa syndrome in Alzheimer's disease patients treated with cholinesterase inhibitors. *Neurology & cognitive neuroscience*. 2005;(1):18-19.

Vanacore N, Suzzareddu G, Maggini M, Casula A, Capelli P, Raschetti R. Pisa syndrome in a cohort of Alzheimer's disease patients. *Acta neurologica scandinavica*. 2005;111(3):199-201.

Vanacore N. Epidemiological evidence on multiple system atrophy. *Journal of Neural Transmission*. 2005;112(12):1605-1612.

Vanacore N. I fattori ambientali hanno un ruolo nell'eziopatogenesi della malattia di Parkinson. *Journal of neurodegenerative disorders*. 2005;1(2):6.

Vanacore N. Il contributo di Axelson nella neuroepidemiologia. *Epidemiologia e prevenzione*. 2005;29(3-4):223.

Vannucchi AM, Bianchi L, Paoletti F, Pancrazzi A, Torre E, Nishikawa M, Zingariello M, Di Baldassarre A, Rana RA, Lorenzini RN, Alfani E, Migliaccio G, Migliaccio AR. A pathobiological pathway linking thrombopoietin, GATA-1, and TGF-ß1 in the development of myelofibrosis. *Blood*. 2005;105(9):3493-3501.

Vannucchi AM, Pancrazzi A, Guglielmelli P, Di Lollo S, Bogani C, Baroni G, Migliaccio AR, Bianchi L, Bosi A, Paoletti F. Abnormalities of GATA-1 in megakaryocytes from patients with idiopathic myelofibrosis. *American journal of pathology*. 2005;167(3):848-858.

Vannucchi S, Chiantore MV, Fiorucci G, Percario ZA, Leone S, Affabris E, Romeo G. Trail is a key target in S-phase slowing-dependent apoptosis induced by interferon-ß in cervical carcinoma cells. *Oncogene*. 2005;24(15):2536-2546.

Vascellari M, Aufiero GM, Nonno R, Agrimi U, Vaccari G, Basilicata L, Falcaro C, Mancin M, Marcon S, Mutinelli F. Diagnosis and PrP genotype target of scrapie in clinically healthy sheep of Massese breed in the framework of a scrapie eradication programme. *Archives of virology*. 2005;150(10):1959-1976.

Vecchia P. The approach ICNIRP to protection of children. *Bioelectromagnetics*. 2005;26(Suppl 7):S157-S160.

Vella S, Palmisano L. The global status of resistance to antiretroviral drugs. *Clinical infectious diseases*. 2005;41(Suppl 4):S239-S246.

Velo E, Paparisto A, Bongiorno G, Di Muccio T, Khoury C, Bino S, Gramiccia M, Gradoni L, Maroli M. Entomological and parasitological study on phlebotomine sandflies in central and northern Albania. *Parasite*. 2005;12(1):45-49.

Veltro F, Cuccaro A, Venditelli N, Oricchio I, Scinto A, Dragani A, Morosini P. Valutazione di efficacia di un intervento strutturato cognitivo-comportamentale di gruppo per pazienti ricoverati. *Rivista di psichiatria*. 2005;40(6):353-359.

Vendrame F, Santangelo C, Misasi R, Dionisi S, Gizzi C, Realacci M, Grassetti D, Di Mario U, Dotta F. Defective lymphocyte caspase-3 expression in type 1 diabetes mellitus. *European journal of endocrinology*. 2005;152(1):119-125.

Venerosi A, Valanzano A, Puopolo M, Calamandrei G. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to AZT: a preliminary investigation with the D1 receptor agonist SKF 38393 in mice. *Neurotoxicology and teratology*. 2005;27(1):169-173.

Vermeire T, Rikken M, Attias L, Boccardi P, Boeije G, Brooke D, de Bruijn J, Comber M, Dolan B, Fischer S, Heinemeyer G, Koch V, Lijzen J, Muller B, Murray-Smith R, Tadeo J. European union system for the evaluation of substances: the second version. *Chemosphere*. 2005;59(4):473-485.

Vetrugno V, Cardinale A, Filesi I, Mattei S, Sy M, Pocchiari M, Biocca S. KDEL-tagged anti-prion intrabodies impair PrP lysosomal degradation and inhibit scrapie infectivity. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;338(4):1791-1797.

Villa L, Carattoli A. Integrons and transposons on the Salmonella enterica serovar Typhimurium virulence plasmid. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(3):1194-1197.

Villani V, Bruti G, Mostardini C, Di Stani F, Scattoni L, Dugoni D, Vanacore N, Cerbo R. Migraine in the emergency department: a psychometric study of a migraine "repeaters" sample. *Journal of headaches and pain*. 2005;6(4):301-303.

Vincentini O, De Angelis I, Iannuccelli R, Silano M, Stammati AL, De Vincenzi M. Protective effects of mannan in caco-2/TC7 cells treated with wheat-derived peptides. *Carbohydrate polymers*. 2005;62(4):338-343.

Violante N, Petrucci F, Senofonte O, Cristaudo A, Di Gregorio M, Forte G, Alimonti A. Assessment of workers' exposure to palladium in a catalyst production plant. *Journal of environmental monitoring*. 2005;7(5):463-468.

Visconti A, Cotichini R, Cannoni S, Bocca B, Forte G, Ghazaryan A, Santucci S, D'Ippolito C, Stazi MA, Salvetti M, Alimonti A, Ristori G. Concentration of elements in serum of patients affected by multiple sclerosis with first demyelinating episode: a six-month longitudinal follow-up study. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;41(02):217-222.

Vitale A. Lo studio dell'apprendimento sociale: il caso delle scimmie callitrichidae. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2005;18(01):11-15.

Vitale I, Antoccia A, Crateri P, Leone S, Arancia G, Tanzarella C. Caspase-independent apoptosis is activated by diazepam-induced mitotic failure in HeLa cells, but not in human primary fibroblasts. *Apoptosis*. 2005;10(4):909-920.

Volpe G, Delibato E, Orefice L, Palleschi G. Tossinfezioni alimentari e metodiche recenti ed innovative per la ricerca dei batteri patogeni responsabili. Caleidoscopio italiano. 2005;(190):5-58.

Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(5):S58-S61.

Wieser A, Debuyst R, Fattibene P, Meghzifene A, Onori S, Bayankin S, Blackwell B, Brik A, Bugay A, Chumak V, Ciesielski B, Hoshi M, Imata H, Ivannikov A, Ivanov D, Junczewska M, Miyazawa C, Pass B, Penkowski M, Pivovarov S, Romanyukha AA, Schauer DA, Scherbina O, Schultka K, Shames A, Sholom S, Skinner A, Skvortsov V, Stepanenko V, Tielewuhan E, Toyoda S, Trompier F. The 3rd international intercomparison on EPR tooth dosimetry: Part 1, general analysis. *Applied radiation and isotopes*. 2005;62(2):163-171.

Working group AIRO-AIFM-AITRO-ISS, Gardani G, Capirci C, Cerciello V, Cionini L, Fiorino C, Majorana A, Montemaggi P, Sainato A, Tortoreto F, Luzi M, Morosini P, Roazzi P, Rosi A, Viti V. Evaluation indicators for radiotherapy of gynaecological malignancies [abstract]. *I supplementi di Tumori*. 2005;4(5):S149.

Working group AIRO-AIFM-AITRO-ISS, Olmi P, Balasso G, Grillo Ruggeri F, Maggi S, Pavanato G, Soatti C, Zorat P, Luzi M, Morosini P, Roazzi P, Rosi A, Viti V. Self-evaluation indicators for head and neck tumors [abstract]. *I supplementi di Tumori*. 2005;4(5):S150.

Working group AIRO-AIFM-AITRO-ISS, Valdagni R, Fiorino C, Arcangeli G, Brusadin G, Consorti R, Crespi A, Gabriele P, Mandoliti G, Mirri A, Montemaggi P, Morganti A, Rosi A, Sciumè F, Soriani A, Viti V. Evaluation indicators for prostate cancer conformal irradiation [abstract]. *I supplementi di Tumori*. 2005;4(5):S151-S152.

Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, Cuccia M, Mangione R, Marrone F, Negrone FS, Parlato A, Zamparo E, Zotti C, Stroffolini T, Mele A, the Study Group. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet*. 2005;366(9494):1379-1384.

Zatterale A, Degan P, d'Ischia M, Kelly FJ, Pallardò FV, Calzone R, Castello G, Dunster C, Giudice A, Kilinc Y, Lloret A, Manini P, Masella R, Vuttariello E, Warnau M. In vivo prooxidant state in Werner syndrome (WS): results from three WS patients and two WS heterozygotes. *Free Radical Research*. 2005;39(5):529-533.

Zbilut JP, Scheibel T, Huemmerich D, Webber CLJ, Colafranceschi M, Giuliani A. Spatial stochastic resonance in protein hydrophobicity. *Physics letters* A. 2005;346(1-3):33-41.

Zhao J, Voltan R, Peng B, Davis-Warren A, Kalyanaraman V, Gregory Alvord W, Aldrich K, Bernasconi D, Buttò S, Cafaro A, Ensoli B, Robert-Guroff M. Enhanced cellular immunity to SIV Gag following co-administration of adenoviruses encoding wild-type or mutant HIV Tat and SIV Gag. *Virology*. 2005;342(1):1-12.

Zhu L, Arrington J, Averett T, Beise E, Calarco J, Chang T, et al., Frullani S. Cross section measurements of charged pion photoproduction in hydrogen and deuterium from 1.1 to 5.5 GeV. *Physical review C.* 2005;71(4):044603/1-044603/17.

Zucco F, Batto AF, Bises G, Chambaz J, Chiusolo A, Consalvo R, Cross H, Dal Negro G, De Angelis I, Fabre G, Guillou F, Hoffmann S, Laplanche L, Morel E, Pinçon-Raymond M, Prieto P, Turco L, Ranaldi G, Rousset M, Sambuy Y, Scarino ML, Torreilles F, Stammati AL. An inter-laboratory study to evaluate the effects of medium composition on the differentiation and barrier function of caco-2 cell lines. *Alternatives to laboratory animals: ATLA*. 2005;33(6):603-618.

MONOGRAFIE E CONTRIBUTI IN MONOGRAFIE

Alano P, Billker O. Gametocytes and gametes. In: *Molecular approaches to malaria*. Washington: ASM Press; 2005. p. 191-219.

Alleva E, Solimini R. Prefazione. In: Bignami G, Carpi de Resmini A, ed. *I laboratori di chimica terapeutica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. p. 5-9.

Alleva E. Osmosi tra scuole e istituti di ricerca: una realtà in crescita. In: Bedettti C, De Castro P, ed. *Alcuni aspetti del dilemma energia-ambiente nelle società moderne*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 25 marzo 2004. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. p. 7-10.

Andreani P, Beltrami ME, Bernabei S, Cecchi G, Ciambella M, D'Angelo AM, Dello Vicario E, Formichetti P, Gramegna C, Pierdominici E, Venanzi D, Mancini L. *Esplora il tuo fiume. Un percorso per la scoperta e la difesa dell'ecosistema fluviale*. Viterbo: Provincia di Viterbo. Assessorato ambiente, settore tutela acque; 2005.

Andreani P, Ciambella M, Dello Vicario E, Venanzi D, Formichetti P, Mancini L, ed. *L'indice di funzionalità fluviale nei principali corsi d'acqua della provincia di Viterbo*. Viterbo: Povincia di Viterbo. Assessorato all'Ambiente; 2005.

Aran J, Azoulay A, Buser P, Couturier F, Debouzy J, Lagroye I, Terre M, Vecchia P, Veyret B. *Rapport à l'AFSSE sur téléphonie mobile et santé*. Paris: Agence francaise de securité sanitaire environmentale (AFSSE); 2005.

Auricchio B. Il laboratorio di microbiologia - esercitazioni. In: *Recenti tematiche in microbiologia: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. p. 77-83.

Bedetti C, Bertini A. *Recenti tematiche in microbiologia: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005.

Bedetti C, De Castro P, ed. *Alcuni aspetti del dilemma energia-ambiente nelle società moderne*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 25 marzo 2004. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005.

Bignami G, Carpi De Resmini A. *I laboratori di chimica terapeutica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005.

Bignami G, Carpi De Resmini A. Breve storia dei laboratori di chimica terapeutica dell'Istituto Superiore di Sanità. In: Bignami G, Carpi de Resmini A, ed. *I laboratori di chimica terapeutica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. p. 11-42.

Bignami G, Carpi De Resmini A. Gli strumenti di chimica terapeutica. Caratteristiche, impieghi e schede classificative. In: Bignami G, Carpi de Resmini A, ed. *I laboratori di chimica terapeutica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. p. 43-77.

Bignami G. L'Istituto Superiore di Sanità: l'origine e i successivi sviluppi. In: Bedettti C, De Castro P, ed. *Alcuni aspetti del dilemma energia-ambiente nelle società moderne*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 25 marzo 2004. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. p. 3-6.

Branchi I, Bignami G, Alleva E. Overview of behavioral teratology. In: Maines M, Costa LG, Hodgson E, Reed DJ, ed. *Current protocols in toxicology*. New York: John Wiley and Sons; 2005. p. 13.7.1-13.7.6.

Cantafora A, Masella R. Metodiche HPLC per l'analisi delle specie molecolari dei fosfolipidi biliari. In: Roda A, Pellicciari R, ed. *Acidi biliari: ricerca e applicazioni terapeutiche*. Salerno: Momento medico; 2005. p. 179-198.

Capone F, Bonsignore LT, Cirulli F. Methods in the analysis of maternal behavior in the rodent. In: Maines M, Costa LG, Hodgson E, Reed DJ, ed. *Current protocols in toxicology*. New York: John Wiley and Sons; 2005. p. 13.9.1-13.9.16.

Caputo F, Lorenzini F, Vignoli T, Scafato E, Trevisani F. Epidemiologia dei consumi e dei problemi alcol-correlati. In: Trevisani F, Caputo F, ed. *Alcolismo*. Bologna: CLUEB; 2005. p. 27-35.

Chiarotti F. Statistical analysis of behavioral data. In: Maines M, Costa LG, Hodgson E, Reed DJ, ed. *Current protocols in toxicology*. New York: John Wiley and Sons; 2005. p. 13.8.1-13.8.29.

Conti S, Meli P, Minelli G, Solimini R, Toccaceli V, Vichi M, Beltrano C, Perini L. Epidemiologic study of mortality during summer 2003 in Italian regional capitals: results of a rapid survey. In: Kirch W, Menne B, Bertollini R, ed. *Extreme weather events and public health responses*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2005. p. 109-120.

Cotecchia S, Fanelli F, Scheer A, Costa T. Constitutive activity at the a1-adrenoreceptors: past and future implications. In: Seifert R, Wieland T, ed. *G Protein-coupled receptors as drug targets. Analysis of activation and constitutive activity*. Weinheim: Wiley-VCH; 2005. p. 159-176.

D'Agnolo G. OGM: l'impatto sull'uomo (rischi tossicologici). In: Cantelli Forti G, Hrelia P, ed. *Le biotecnologie e la qualità della vita*. Bologna: Patron editore; 2005. p. 169-187.

De Virgilio G. Introduzione al problem-based learning. In: *Recenti tematiche in microbiologia: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. p. 17-23.

Della Seta M. La comunicazione nelle scienze biomediche. In: Delle Donne R, ed. *Libri elettronici. Pratiche della didattica e della ricerca*. Napoli: ClioPress; 2005. p. 121-139.

Della Seta M. Risorse in rete per la didattica delle scienze. In: *Recenti tematiche in microbiologia: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. p. 24-31.

Ferrara F, Caronia D, Fabietti F, Ademollo N, Mancini L, Funari E. Alkylphenols and alkylphenol ethoxylates in wild fishes from the river Tevere (central Italy): a pilot study. In: Mihucz VG, Zàray G, ed. *12. Hungarian - Italian Symposium on Spectrochemistry: environmental pollution and human health*. Pécs, 23-27 October 2005. Budapest: 2005. p. 110.

Floridia M. Aspetti operativi di una sperimentazione clinica. In: *Manuale tecnico-pratico sulla sperimentazione clinica dei medicinali*. Roma: Critical Medicine Publishing; 2005. p. 49-84.

Floridia M. L'infezione da HIV: diffusione e strategie di intervento. In: *Recenti tematiche in microbiologia: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. p. 52-65.

Francia N, Santucci D, Pistella I, Alleva E, Pignatti S. Aree protette, rarefazione della biodiversità e rischio ecotossicologico. In: Pignatti S, ed. *Biodiversità e aree naturali protette*. Pisa: Edizioni ETS; 2005. p. 23-35.

Francia N, Santucci D, Pistella I, Alleva E. Specie sentinella. In: Pignatti S, ed. *Biodiversità e aree naturali protette*. Pisa: Edizioni ETS; 2005. p. 153-169.

Garaci E. Premessa. In: Bignami G, Carpi de Resmini A, ed. *I laboratori di chimica terapeutica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. p. 1-4.

Giampaoli S, Palmieri L, Orsi C, Giusti A, De Mei B, Perra A, Trojani M, Donfrancesco C, Dima F, Lo Noce C, Magrini N, Capelli O, Maltoni S, Ventriglia G, Laurendi G. *Uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare. Manuale per i formatori*. Roma: il Pensiero scientifico editore; 2005.

Giampaoli S, Palmieri L, Orsi C, Giusti A, De Mei B, Perra A, Trojani M, Donfrancesco C, Dima F, Lo Noce C, Magrini N, Capelli O, Maltoni S, Ventriglia G, Laurendi G. *Uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare. Manuale per i partecipanti*. Roma: il Pensiero scientifico editore; 2005.

Grandolfo M, Mele A, Nuccetelli C, Risica S. Depleted uranium: some remarks on radiation protection. In: McLaughlin JP, Simopoulos ES, Steinhäusler F, ed. *7. International symposium on The natural radiation environment (NRE-VII)*, Rhodes, 20-24 May 2002. Elsevier; 2005. p. 1040-1046.

Grandolfo M. Energia elettromagnetica: luci e ombre. In: Bedettti C, De Castro P, ed. *Alcuni aspetti del dilemma energia-ambiente nelle società moderne*. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 25 marzo 2004. Atti. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. p. 11-22.

Iavicoli I, Carelli G, Caimi S, Bocca B, Petrucci F, Fontana LL, Alimonti A. Monitoraggio biologico in ratti esposti a bassi livelli di potassio esacloropalladiato. In: Mutti A, Goldoni M, ed. *Medicina del lavoro: tra acquisizioni e nuove frontiere*. Parma: Monte Università Parma; 2005. p. 349-351.

Lagorio S. Studi epidemiologici su telefoni cellulari e tumori. In: *Campi elettromagnetici e salute: le risposte della scienza (Elettra 2000). Atti del Convegno*. Elettra 2000; 2005. p. 13-27.

Loizzo A, Capasso A, Galietta G, Guarino I, Loizzo S. Pain and the child. In: Capasso A, ed. *Recent developments in pain research*. Kerala: Research signpost; 2005. p. 275-288.

Mastrantonio P, Collignon A. Adhesins. In: Durre P, ed. *Handbook on clostridia*. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005. p. 311-322.

Meneguz A. Valutazione preclinica dei vaccini. In: Cantelli Forti G, Hrelia P, ed. *Le biotecnologie e la qualità della vita*. Bologna: Patron editore; 2005. p. 103-128.

Menichini E. Esposizione ambientale a IPA: strategie di monitoraggio e obiettivi di qualità. In: Minoia C, Valerio F, Spezia S, Turci R, ed. *Benzene, idrocarburi policiclici aromatici e polveri sottili*. Como: Edizioni New Press; 2005. p. 1-10.

Minghetti L, Sbriccoli M, Geloso MC, Ingrosso L, Di Bari MA, Greco A, Cardone F, Pocchiari M. Cyclooxygenases and prostaglandin E2 in animal and human prion diseases. In: *7. European meeting on glial cell function in health and disease. May 17-21, 2005, Amsterdam, The Netherlands*. Bologna: Monduzzi Editore; 2005. p. 25-30.

Morace G. L'epatite virale: una malattia, molti virus. In: Recenti *tematiche in microbiologia: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. p. 66-76.

Nuccetelli C, Bolzan C, Bochicchio F, SETIL Working Group. A tentative method to evaluate the building material contribution to indoor gamma dose rate. In: McLaughlin JP, Simopoulos ES, Steinhäusler F, ed. *7. International symposium on The natural radiation environment (NRE-VII), Rhodes, 20-24 May 2002*. Elsevier; 2005. p. 1123-1127.

Pajalunga D, Camarda G, Crescenzi M. pRb in the differentiation of normal and neoplastic cells. In: Fanciulli M, ed. *Rb and tumorigenesis*. Eureka.com; 2005. p. 1-9.

Pantosti A. I batteri intorno a noi: amici o nemici? In: *Recenti tematiche in microbiologia: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. p. 43-51.

Papayannopoulou T, D'Andrea AD, Abkowitz JL, Migliaccio AR. Biology of erythropoiesis, erythroid differentiation, and maturation. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE McGlave P, ed. *Hematology: basic principles and practice*. 4. Ed.. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 267-288.

Petrini C. Aspetti di bioetica: il principio di precauzione. In: Cantelli Forti G, Hrelia P, ed. *Le biotecnologie e la qualità della vita*. Bologna: Patron editore; 2005. p. 219-235.

Petrucciani A, Ponzani V, Visintin G, ed. BIB. *Bibliografia italiana delle biblioteche, del libro e dell'informazione, con il CD-ROM di BIB 5 (1971-2004).* Roma: Associazione Italiana Biblioteche; 2005.

Pocchiari M, Almonti S, Mellina V, Ladogana A. La malattia di Creutzfeldt-Jakob. Aspetti clinici ed epidemiologici. In: *Le demenze*. 4. Edizione. Torino: Utet Scienze Mediche; 2005. p. 389-405.

Pozio E. Trichinella spp.. In: *Encyclopedia of diagnostic genomics and proteomics*. New York: Marcel Dekker; 2005. p. 1282-1286.

Pugliese A, Mariutti GF. *La prevenzione dei tumori cutanei e il loro riconoscimento precoce*. Milano: Passoni editore; 2005.

Risica S, Bochicchio F, Nuccetelli C. The implementation in national legislation of title VII of the council directive 96/29/euratom: some general remarks and the case of Italy. In: McLaughlin JP, Simopoulos ES, Steinhäusler F, ed. *7. International symposium on The natural radiation environment (NRE-VII), Rhodes, 20-24 May 2002*. Elsevier; 2005. p. 85-94.

Risica S, Nuccetelli C. Prenatal exposure due to ingestion of radionuclides. In: McLaughlin JP, Simopoulos ES, Steinhäusler F, ed. *7. International symposium on The natural radiation environment (NRE-VII), Rhodes, 20-24 May 2002*. Elsevier; 2005. p. 756-761.

Salmaso S. Le malattie infettive dal controllo alla eradicazione. In: *Recenti tematiche in microbiologia: spunti per un'azione didattica.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. p. 32-42.

Santini SM, Lapenta C, Belardelli F. Type I interferons as regulators of the differentiation/activation of human dendritic cells: methods for the evaluation of IFN-induced effects. In: Carr DJJ, ed. *Interferon methods and protocols*. Totowa: Humana Press; 2005. p. 167-181.

Tabet E. Fare a meno dell'energia nucleare? In: Bedettti C, De Castro P, ed. *Alcuni aspetti del dilemma energia-ambiente nelle società moderne. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 25 marzo 2004. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. p. 23-31.

Tabet E. Possiamo fare a meno dell'energia nucleare? In: Bedettti C, De Castro P, ed. *Alcuni aspetti del dilemma energia-ambiente nelle società moderne. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 25 marzo 2004. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. p. 23-31.

Terranova ML, Laviola G. Scoring of social interactions and play in mice during adolescence. In: Maines M, Costa LG, Hodgson E, Reed DJ, ed. *Current protocols in toxicology*. New York: John Wiley and Sons; 2005. p. 13.10.1-13.10.11.

Verdecchia A, Caldora M, Frova L, Crialesi R, Berrino F, ed. *Nuove evidenze nell'evoluzione della mortalità per tumori in Italia. Anni 1970-1999*. Roma: Istituto nazionale di statistica; 2005.

Visentin S, Bellenchi G, De Nuccio C. P2Y receptors in microglia: an intracellular Ca2+ study. In: *7. European meeting on glial cell function in health and disease. May 17-21, 2005, Amsterdam, The Netherlands*. Bologna: Monduzzi Editore; 2005. p. 133-137.

Zuccaro P, Caraffa G, Pizzi E, Di Pucchio A, Martucci L, Modigliani G, Rossi S, Mazzola M, Carosi G, Pichini S, Mattioli D, Pacifici R. *Venditori di fumo. Conoscere i meccanismi che inducono al fumo di tabacco e le sue conseguenze sulla salute*. Roma: Osservatorio OssFAD; 2005.

Zuccaro P, Pacifici R, Mortali C, Stimato R, Mattioli D, Caraffa G, Scafato E. *Se sai navigare sai come bere. Alcol e guida. Percorso multimediale interattivo per scoprire da soli la verità sull'uso dell'alcol e sui suoi effetti*. Roma: Osservatorio OssFAD; 2005.

RAPPORTI TECNICI

Alessi E, Croci L. *Ruolo dei microrganismi indicatori e processi di depurazione*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(24):97-104.

Alessi E, Mattei D, Migliore L. *Qualità dell'ambiente marino e acquacoltura intensiva*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(24):31-37.

Alimonti A, Bocca B, Forte G, Pino A, Ruggieri F. *Morbo di Parkinson: biomonitoraggio degli elementi chimici e del danno ossidativo*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(23).

Andenna C, Benassi M, Caccia B, Marzi S, Zicari C. *Sviluppo di un software home-made per il confronto della distribuzione di dose per piani di cura IMRT*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(14):55.

Andreucci L, Bucciolini M, Rosi A, Viti V, ed. *Verifica sperimentale delle procedure dei sistemi di piani di trattamento per il calcolo delle unità monitor per fasci di fotoni di alta energia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(06).

Angeletti C, Piselli P, Bellelli S, Serraino D, Carrieri P, Longo B, Pradier C, Arbustini E, Citterio F, Busnach G, Burra P, Dal Maso L, Rezza G. *Kaposi's sarcoma in transplant and in HIV-infected persons: an epidemiological study in Italy and France*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; ISTISAN Congressi. 2005;05(C1):18.

Annuzzi G, Giacco R, Patti L, Di Marino L, De Natale C, Minerva V, Masella R, Santangelo C, Riccardi G, Rivellese A. *Tessuto adiposo, insulino-resistenza e lipema postprandiale in soggetti obesi con e senza diabete*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(17):18-23.

Antonelli F, Belli M, Campa A, Cherubini R, Dini V, Esposito G, Gerardi S, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. *DNA fragmentation in human fibroblast irradiated with 0.84 MeV protons. LNL Annual report 2004*. 2005;LNL-INFN(REP)-204/05:50.

Antonelli F, Belli M, Cuttone G, Dini V, Esposito G, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. *Comparison between carbon ions and ?-rays in inducing molecular and cellular effects in human fibroblasts. LNS Activity report 2004*. 2005;212-214.

Baldini G, Novelli F, Baldini M. *Piombo, cadmio, arsenico e mercurio negli alimenti di origine ittica: livelli di presenza e stima delle assunzioni in Italia e nell'Unione Europea*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(24):53-64.

Beccaloni E, Coccia AM, De Angelis R, Gucci PMB, Marini R, Musmeci L, Stacul E. *Riciclo organico: produzione e utilizzo di compost*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(28):21-49.

Bedini R, Ioppolo P, Pecci R, Filippini P, Caiazza S, Bianco A, Columbro G. *Osservazioni di osso equino al microscopio elettronico a scansione e alla microtomografia 3D*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(37).

Bedini R, Pecci R, Grande NM, Plotino G. *Valutazione delle caratteristiche a flessione di diversi tipi di perni endocanalari*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(07).

Benigni R, Colosimo A, Giuliani A, Sirabella P, Zbilut JP, ed. *International meeting Complexity in the living: a problem-oriented approach. Rome, September 28-30, 2004. Proceedings*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(20).

Bianciardi M, Sirabella P, Hagberg GE, Giuliani A, Zbilut JP, Colosimo A. *Analyzing spatial distributions of FMRI "bold" signals by RQA variables*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(20):238-243.

Blasi MF, Casorelli I, Colosimo A, Blasi FS, Bignami M, Giuliani AA. *Looking for constitutive gene regulation webs by microarray studies: a recursive neural network approach*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(20):209-214.

Boccia D, Pontrelli G, Di Renzi M, Giugliano F, Pastore Celentano L, Massari M, Rapicetta M, Croci L, Salmaso S, Gruppo di lavoro ad hoc per l'indagine in Campania, ed. *Epidemia di epatite virale A in Campania (gennaio-agosto 2004). Rapporto conclusivo*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(31).

Brambilla G, De Filippis S. *Valutazione dello stress ossidativo negli animali da reddito*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(40):100-106.

Bravo E, Napolitano M. *Malattia cardiovascolare e processi ossidativi. Ruolo dell'ossidazione nella trasformazione del macrofago in foam cell*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(40):11-26.

Brera C, Angelini S, Debegnach F, De Santis B, Turrini A, Miraglia M. *Valutazione analitica dell'esposizione del consumatore alla fumonisina B1*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(42):44-52.

Brera C, Bentivoglio L, Minardi V, Debegnach F, Paleologo Oriundi M. *Ocratossina nel vino: valutazione delle prestazioni di un kit ELISA*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(42):298-300.

Brera C, De Santis B, Debegnach F, Miraglia M. *Ricerca e determinazione di micotossine in campioni alimentari derivanti da agricoltura biologica e convenzionale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(42):172-180.

Brera C, Debegnach F, Minardi V, Pazzaglini B, Miraglia M. *Valutazione della esposizione alla ocratossina A in campioni di siero di donatori di sangue*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(42):53-58.

Brera C, Miraglia M. *Problematiche legate alla fase analitica nella determinazione delle micotossine nei prodotti alimentari*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(42):267-272.

Bruno M, Melchiorre S, Messineo V, ed. *Crisi idrica in Italia e nel Lazio: cause generali e nuove tecniche di recupero e ricostruzione delle risorse idriche*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(10).

Bruno M, Melchiorre S, Messineo V. *Caratteristiche e diffusione delle fioriture tossiche nelle acque dolci italiane*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(29):1-10.

Bruno M, Melchiorre S, Messineo V. *Crisi idrica planetaria e conseguenze nel territorio italiano*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(10):1-3.

Caccia B, Andenna C, Chauvie S, Cora S, Mattia M, Zicari C. *Algoritmi di calcolo e metodi Monte Carlo*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(14):26-30.

Caccia B, Mattia M, ed. *Convegno nazionale Strumenti di lavoro in radioterapia con fasci ad intensità modulata. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 20 dicembre 2004. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(14).

Cacciani L, Rosano A, Camoni L, Boros S, Urciuoli R, Rezza G, Baglio G, Colucci A, Pezzotti P. *Casi di AIDS diagnosticati in Italia tra i cittadini stranieri (1982-2000).* Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(39).

Calamandrei G, Sermoneta S. *Contaminanti e allattamento al seno: rischi e benefici per lo sviluppo neuropsicologico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(35):59-71.

Calcagnini G, Censi F, Floris M, Triventi M, D'Alessandro M, Cianfanelli P, Scavino G, Bartolini P. *Valutazione delle interferenze elettromagnetiche indotte dai telefoni cellulari GSM su pompe di infusione*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(15).

Canese R, D'Avenio G, Filippini P, Podo F, Grigioni M. *Interactions of the implantable cardiovascular medical devices with MR procedure: a review*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(46):65-69.

Catone T, Di Consiglio E, Testai E. *Suscettibilità dei bambini ad effetti associati ad esposizione a xenobiotici: il ruolo della tossicocinetica e possibili conseguenze per la valutazione del rischio*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(35):101-108.

Centro di coordinamento, organizzazione e verifica dei progetti per la lotta all'AIDS, ed. *Quinto programma nazionale di ricerca sull'AIDS. Piano esecutivo*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(13).

Cignitti M, ed. *Convegno La qualità dei medicinali: un requisito in evoluzione. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 17 dicembre 2004. Atti. Conclusioni*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(38):46-47.

Ciuchini F, Adone R, Pasquali P, Marianelli C, Tarantino M, Bandino E, Firinu A, Liciardi M, Lollai S, Battistacci L, Dalla Pozza M. *Brucellosi animali: rassegna sul fenomeno delle aspecificità e delle discordanze tra sieroagglutinazione rapida con antigene al rosa bengala e fissazione del complemento*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(21).

Comba P, Belli S, Pasetto R, Pirastu R. *Studi di epidemiologia analitica nei siti di interesse nazionale per le bonifiche*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(01):115-122.

Comba P, Pirastu R, Pasetto R. *Ambiente e salute: il ruolo dell'epidemiologia ambientale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;06(01):13-24.

Comba P, Trinca S. *Approccio epidemiologico alle problematiche del ciclo dei rifiuti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(28):103-104.

Comitato operativo Studio Hera. *Mortalità nei primi due anni in Italia: Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) e altre morti inattese*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(02).

Conti S, D'Ottavi SM, Masocco M, Meli P, Minelli G, Scipione R, Solimini R, Toccaceli V, Vichi M, Bruzzone S, Crialesi R, Frova L. *La mortalià in Italia nell'anno 1999*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(26).

Cori L, Cocchi M, Comba P, ed. *Indagini epidemiologiche nei siti di interesse nazionale per le bonifiche delle regioni italiane previste dai Fondi strutturali dell'Unione Europea*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(01).

Cosseddu GM. *Rapport de stage. Service scientifique et technique. 1er Juin-28 Octobre 2005*. 2005.

Cozzi L, Ciccaglioni G. *Vibrioni patogeni veicolati ai prodotti della pesca*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(24):90-96.

Croci L. *Iniziative comunitarie per la prevenzione delle contaminazioni microbiologiche dei molluschi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(24):8-16.

D'Alessandro M, Triventi M, Calcagnini G, Censi F, Angeloni A, Bartolini P. *Progetto e realizzazione di un sistema automatico per la verifica delle caratteristiche elettriche di un pacemaker in accordo alla normativa europea EN 45502-2-1: 2003*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(12).

D'Archivio M, Masella R, ed. *Workshop Fattori genetici e nutrizionali nella patogenesi dell'obesità e delle sue complicanze. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 22 ottobre 2004. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(17).

D'Archivio M, Scazzocchio B, Varì R, Santangelo C, Filesi C, Di Benedetto R, Giovannini C, Masella R. *LDL ossidate e omeostasi del tessuto adiposo: possibili implicazioni patogenetiche*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(40):27-32.

D'Avenio G, Canese R, Podo F, Grigioni M. *A novel method for torque measurement on implantable medical devices by NMR at 4.7 T.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(46):70-74.

D'Avenio G, Poli C, Piperno G, Daniele C, Barbaro V, Grigioni M. *Phase-domain methods in doppler ultrasound*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(46):39-44.

De Angelis C, Fattibene P, Onori S, ed. *Risultati dell'interconfronto dosimetrico pilota dell'Istituto Superiore di Sanità per trattamenti radioterapici con fasci esterni di fotoni*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(34).

De Angelis S, Sorcini M, Olivieri A. *Nutrizione, ambiente e funzionalità tiroidea nell'infanzia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(35):121-127.

De Medici D, Paniconi M. *Virus trasmessi dai prodotti ittici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(24):65-72.

De Nardo P. *Studi di epidemiologia ambientale nelle aree oggetto di bonifica: il contributo degli animali sentinella*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(01):136-140.

Del Gaudio C, Morbiducci U, Grigioni M. *Numerical simulation of the aortic arch flows*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(46):98-101.

Del Gaudio C, Morbiducci U, Grigioni M. *Steady state investigation of turbulent flow field downstream of heart valve prosthesis.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(46):94-97.

Del Gaudio C, Pedrazzo G, Morbiducci U, Grigioni M. *Acoustic analysis to investigate closing behaviour of prosthetic heart valves*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(46):15-20.

Delogu A, Del Gaudio C, Morbiducci U, D'Avenio G, Barbaro V, Grigioni M. *Flow visualization by bubbles generation*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(46):28-32.

Di Carlo B, La Sala G, Maggi A, Sapora O. *Effetti fototossici indotti dall'interazione luce-farmaci: meccanismi d'azione a livello cellulare e molecolare*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(40):68-79.

Di Pasquale S, Delibato E. *Applicazione della real time PCR per il rilevamento del virus dell'epatite A*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(24):82-89.

Donatelli I, Puzelli S, Affinito C, Calzoletti L, Fabiani C, Fiaccavento S, Grisetti T, ed. *Centro nazionale influenza. Sorveglianza virologica dell'influenza in Italia (stagione 2004-2005). Rapporto preliminare.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(08).

Donelli G, Guaglianone E, Antonelli M, Fadda G, Ierna A, Salvia A. *Infezioni associate alle ulcere da pressione: metodologie di prevenzione, diagnosi e trattamento*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(41).

European Influenza Surveillance Season Scheme. *European influenza surveillance scheme. Annual report: 2003-2004 influenza season*. 2005;3-51.

Faralli C, Ferrari M, Guderzo S, Deodati S, Bertini P, Boscarol M, Doldo A, Di Benedetto C, Morassi E. *Il processo di comunicazione istituzionale attraverso tecnologie Web. Il caso del sito 3.0 dell'Istituto Superiore di Sanità*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(44).

Farina A, ed. *Alcune priorità nella dinamica evolutiva della farmacopea*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(38):9-12.

Fazzo L. *I 17 siti del piano nazionale delle bonifiche delle regioni obiettivo 1: le indagini epidemiologiche ad oggi disponibili*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(01):38-50.

Fenicia L, Anniballi F, Aureli P. *Botulismo infantile*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(35):109-116.

Ferrini AM. *Antibiotico-resistenza in prodotti di acquacoltura*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(24):26-30.

Filia A, Brenna A, Panà A, Cavallaro Maggio G, Ciofi Degli Atti ML. *Ricoveri per morbillo in Italia nel 2002: valutazione dell'impatto in termini di salute e di costi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(03).

Germinario C, Torre M, Palmieri S, Lo Palco PL, Prato R. *Regione Puglia. Registro nazionale delle protesi d'anca*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(18):46-53.

Giordani L, Mattioli B, Quaranta MG, Giacomini E, Libri I, Varì R, Masella R, Viora M. *Omeostasi del sistema immunitario e stress ossidativo: ruolo delle lipoproteine a bassa densità ossidate*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(40):3-10.

Giustini M, Pitidis A, Fondi G, ed. *Sistema Simon. Sorveglianza degli incidenti in montagna. Primo rapporto*. Gennaio 2005. 2005;41.

Giustini M, Pitidis A, Fondi G, Taggi F. *Sistema SIMON. Sorveglianza degli incidenti in montagna. Secondo rapporto*. Novembre 2005. Novembre 2005. 2005;40.

Gramiccioni L, Maini A, Fossati A, Gigli C, ed. *Convenzione Istituto Superiore di Sanità - Osservatorio Nazionale sui Rifiuti. "Gestione di alcune tipologie di rifiuti e materiali ottenuti dal loro recupero/riciclo. Rischio sanitario e ambientale". Workshop finale. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 21-22 settembre 2004. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(28).

Gramiccioni L. *Aspetti generali e introduzione al workshop*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(28):1-2.

Gramiccioni L. *Cooperazione scientifica tra Italia e Ecuador nel settore dell'epidemiologia ambientale: finalità, ambiti applicativi, approcci metodologici. Introduzione*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;06(01):1.

Grande S, Guidoni L, Lojacono PA, Luciani AM, Palma A, Patti VI, Raffaele L, Rosi A, Valastro LM, Viti V. *Radiation effects in cultured tumour cells examined by 1H magnetic resonance spectroscopy*. LNS Activity report 2004. 2005;208-211.

Graziani C, Galetta P, Busani L, Dionisi AM, Filetici E, Ricci A, Caprioli A, Luzzi I. *Infezioni da Salmonella: diagnostica, epidemiologia e sorveglianza*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(27).

Grigioni M, ed. *3. Workshop BIOFLUMEN Biological Fluid Mechanics Network. Technological innovation and evaluation of medical devices for the cardiovascular system. Istituto Superiore di Sanità. Rome, 15 November 2004. Proceedings*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(46).

Gruppo di lavoro del Rapporto sull'uso dei farmaci in Italia. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2004*. 2005.

Gruppo di lavoro dell'Unità Operativa 1 del Progetto "Indicatori di qualità in radioterapia", ed. *Audit clinico su indicatori di qualità in radioterapia selezionati per patologie*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(36).

Gruppo di lavoro FLU-ISS. *FLU-ISS. Sistema di sorveglianza sentinella dell'influenza basata su medici di medicina generale e pediatri di libera scelta. Rapporto sulla stagione influenzale 2004-2005*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(22).

Gruppo di Studio ISS "Problematiche etiche della sperimentazione clinica in radioterapia". *Sperimentazione clinica con radioterapia: profilo etico, radioprotezionistico e specialistico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(19).

Harari R, Comba P, Marsili D, Pirastu R, ed. *Cooperazione scientifica tra Italia e Ecuador nel settore dell'epidemiologia ambientale: finalità, ambiti applicativi, approcci metodologici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;06(01).

Iavarone I. *Valutazione dell'esposizone in epidemiologia ambientale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;06(01):25-31.

La Rocca C, Abate V, Alivernini S, Battistelli CL, Casella M, Turrio Baldassarri L. *Esposizione a xenobiotici attraverso il latte materno*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(35):48-58.

Macellari V, Bendandi A, Maroccia Z, Frustagli G, Chistolini P, Palmieri S, Torre M. *Progetto EIPA: valutazione degli esiti di intervento di artroprotesi di anca. Rapporto finale.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(32).

Macroepidemiology of Influenza Vaccination (MIV) Study Group, Fedson DS. *The macroepidemiology of influenza vaccination in 56 countries, 1997-2003. A report from the Macroepidemiology of Influenza Vaccination (MIV) Study Group*. 2005.

Mantovani A, Ferrini AM. *Nuovi aspetti nell'analisi del rischio per l'età evolutiva*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(35):12-23.

Maranghi F, Baldi F, Mantovani A, ed. *Sicurezza alimentare e salute dell'infanzia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(35).

Maranghi F, ed. *Vulnerabilità dell'infanzia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(35):4-11.

Maranghi F, Mantovani A, Macrì A, ed. *Sicurezza alimentare e salute dell'infanzia. Introduzione*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(35):1-3.

Marsili D, Farina A, ed. *Convegno La qualità dei medicinali: un requisito in evoluzione. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 17 dicembre 2004. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(38).

Marsili D. *Impatto socio-ambientale dell'attività petrolifera nella regione amazzonica ecuadoriana: il caso della provincia di Pastaza*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;06(01):64-71.

Masella R, Scazzocchio B, Varì R, Santangelo C, Filesi C, Di Benedetto R, D'Archivio M, Giovannini C. *LDL ossidate modulano l'adipogenesi alterando l'equilibrio tra proliferazione cellulare e differenziamento*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(17):44-51.

Mattei D, Bruno M. *Fioriture tossiche marine: nuovi sistemi di controllo e ipotesi di gestione*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(29):74-85.

Mattei D, Melchiorre S, Messineo V, Bruno M, ed. Diffusione delle fioriture algali tossiche nelle acque italiane: gestione del rischio ed evidenze epidemiologiche. Rapporti ISTISAN. 2005;05(29).

Mattioli B, Quaranta MG, Giordani L, Viora M. *Effetti della leptina sull'omeostasi del sistema immunitario*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(17):36-43.

Menditto A, Altieri I, Castelli M, Chiodo F, Patriarca M. *Biomarker di esposizione e di dose efficace nelle prime fasi della vita*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(35):76-100.

Milana MR, Feliciani R, Denaro M, Maggio A, Giamberardini S, Panico O, Padula G, Falcioni F, Iori D. *Valutazione dell'idoneità al contatto con gli alimenti di imballaggi riutilizzati o preparati con materiali di riciclo*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(28):5-20.

Minetti M, Sapora O, Malorni W. *Radicali liberi, stress ossidativo e salute. Presentazione*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(40):1-2.

Ministero della salute. Roma. *Relazione sullo stato sanitario del Paese. 2003-2004*. 2005.

Miraglia M, Brera C, ed. *1. Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agroalimentare. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 29-30 novembre 2004. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(42).

Miraglia M, De Santis B, Minardi V, Brera C. *Approccio olistico nell'analisi del rischio per le micotossine*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(42):15-28.

Morbiducci U, D'Avenio G, Del Gaudio C, Grigioni M. *Testing requirements for steroscopic particle image velocimetry measurement of mechanical heart valves fluid dynamics*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(46):21-27.

Morbiducci U, D'Avenio G, Di Meo D, Del Gaudio C, Grigioni M. *Vortex identification downstream of prosthetic heart valves*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(46):88-93.

Musmeci L. *Criteri per l'individuazione delle aree oggetto di bonifica: siti di interesse nazionale*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(01):35-37.

Narciso L, Dogliotti E. *Riparazione per escissione di basi del danno ossidativo: meccanismi e rilevanza biologica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(40):44-56.

Ottaviani M, Drusiani R, Lucentini L, Ferretti E, Bonadonna L, ed. *Sicurezza dei sistemi acquedottistici nei confronti di possibili atti terroristici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(04).

Palazzo F, Conti S, Minelli G, Solimini R, Toccaceli V, Stirparo G, Ratti M, Mennini F. *I costi umani delle malattie in Italia. Rapporto CEIS - Sanità 2005: "Le parole chiave del SSN"*. 2005;189-209.

Palombo MC, Colosimo A, Giuliani A, Farina L. *Inferring the essentiality of different mutations of saccharomyces cerevisiae from the positions of the corresponding enzymes in the metabolic network*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(20):163-168.

Pasolini Busca BC, Alessi E, De Medici D, ed. *Workshop di aggiornamento su problematiche emergenti nel settore dei prodotti ittici. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 24-25 maggio 2004. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(24).

Petrini C. *Principio di precauzione e rischi alimentari*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(35):128-139.

Pietraforte D, Straface E, ed. *Radicali liberi, stress ossidativo e salute*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(40).

Pietraforte D. *Antiossidanti polifenolici della dieta nella prevenzione delle patologie degenerative*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;40(05):107-120.

Pini C, ed. *Qualità dei medicinali biologici e biotecnologici: prospettive ed evoluzione del concetto di comparabilità e biosimilarità*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(38):13-16.

Pozio E. *Zoonosi parassitarie trasmesse da prodotti ittici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(24):38-46.

Rizzi C, Rusnati M, Lapenta C, Spada M, Santini SM, Belardelli F, Poli G, Alfano M. *Il B-glomerulo della tossina della pertosse (PTX-B) previene l'infezione e la replicazione di HIV in topi HU-PBL-SCID ed è un inibitore della proteina TAT*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; ISTISAN Congressi. 2005;05(C1):33.

Russo MT, Chiera F, Bignami M. *Meccanismi di riparazione del danno ossidativo al DNA: modelli in vivo e in vitro.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(40):33-43.

Salamon D, Grigioni M, D'Inzeo G, Liberti M. *Caratterizzazione delle comunicazioni wireless in ambito clinico*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(25).

Salamon D, Liberti M, D'Inzeo G, De Luca S, Grigioni M. *Characterization of wireless communications in clinical environments*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(46):80-82.

Salerno P, Agazio E, Taruscio D, ed. *Elementi di epidemiologia e malattie rare*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(11).

Scafato E, Russo R, Ghirini S, Gandin C, Galluzzo L, Parisi N. *I consumi alcolici e il rischio alcol-correlato nella popolazione. Rapporto Osservasalute 2005. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2005;2-6.

Scalise L, Castellini P, Morbiducci U, Del Gaudio C, Grigioni M, Tomasini EP. *Laser vibrometry for the study of prosthetic mechanical heart valves*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(46):1-8.

Scalise L, Morbiducci U, De Melis M, Tomasini EP, Grigioni M. *Vibrocardiography for non contact monitoring of the heart beat by laser vibrometry.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(46):83-87.

Scattoni ML, Carnevale D, Piscopo P, Calamandrei G, Ricceri L. *Un modello sperimentale di ipofunzionalità colinergica durante lo sviluppo: effetti comportamentali e neurochimici*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(40):121-126.

Seccareccia F, D'Errigo P, Rosato S, Tosti ME, Manno V, Badoni G, Greco D, Gruppo di ricerca del Progetto BPAC. *Studio degli esiti a breve termine degli interventi di By-Pass AortoCoronarico (BPAC) nelle cardiochirurgie italiane*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(33).

Silano M, De Vincenzi M. *Intolleranze alimentari in età pediatrica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(35):117-120.

Soggiu ME, Bastone A, Vollono C, Masciocchi M, Rago G, Sellitri C. *Studio di valutazione dell'esposizione inalatoria a contaminazione atmosferica nella città di Ferrara. Seconda fase*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; ISTISAN Congressi. 2005;05(09).

Soncini M, Redaelli A, Nobili M, Votta E, Morbiducci U, Del Gaudio C, Balducci A, Grigioni M. *Numerical approach for the analysis of the behaviour of prosthetic mechanical heart valves*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(46):45-49.

Stefanelli P, Vasta C, Suligoi B. *Caratteristiche fenotipiche e genotipiche di ceppi di Neisseria gonorrhoeae isolati in pazienti HIV positivi e negativi: risultati preliminari*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; ISTISAN Congressi. 2005;05(C1):19.

Suffredini E, Auricchio B. *Determinazione di norovirus in molluschi eduli lamellibranchi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(24):73-81.

Tabocchini MA, Antonelli F, Belli M, Dini V, Esposito G, Sapora O, Simone G, Sorrentino E. *Produzione e riparazione di vecchie rotture sul DNA cellulare dopo esposizione a radiazioni ionizzanti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(40):57-67.

Tabocchini MA, Viti V, ed. *Guidelines for quality assurance in total body irradiation. English version*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(47).

Taggi F, Dosi G, ed. *Guida e comportamenti a rischio dei giovani*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(05).

Taggi F, Dosi G, Giustini M, Crenca A, Fondi G, Iascone P, Marturano P, Gruppo Ulisse. *Il sistema ULISSE per il monitoraggio dell'uso delle cinture di sicurezza e del casco in Italia (2000-2005)*. 2005.

Torre M, ed. *Progetto per l'istituzione del Registro nazionale degli interventi di protesi di anca*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(18).

Torre M, Zapponi GA. *Progetto per l'istituzione del Registro nazionale degli interventi di protesi di anca. Introduzione*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(18):1-3.

Torre M. *Attivazione di un registro: il punto di vista delle società scientifiche*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(18):15-16.

Torre M. *Progettazione del registro nazionale degli interventi di protesi di anca*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(18):147-155.

Toti L. *Rischi igienico-sanitari connessi al consumo dei prodotti della pesca*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(24):1-7.

Traversa G, Da Cas R, Ruggeri P, Romagnoli C, Rossi M, Abraha I, Di Loreto P, Gamboni B, Venegoni M. *Prescrizione farmaceutica in Umbria. Analisi dei dati relativi al 2004*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(16).

Trinca S. *Condivisione dell'informazione geografica come strumento per la gestione e l'analisi di fenomeni ambientali e sanitari*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(01):141-147.

Triventi M, Calcagnini G, Censi F, Bartolini P, Barbaro V. *Interaction of implantable medical devices with MRI: effect of implant geometry on catheter heating*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(46):75-79.

Vella S, ed. *Convegno La qualità dei medicinali: un requisito in evoluzione. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 17 dicembre 2004. Atti. Introduzione*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(38):1.

Viviano G, Settimo GV, Vollono C, Marsili G, Mazzoni F, Alessandroni P, Iglessis M, Palumbo L, Sebastianelli E. *Aspetti igienico-sanitari e ambientali legati all'uso come fonti energetiche dei rifiuti e delle diverse tipologie di CDR*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(28):50-102.

Vona R, Gambardella L, Straface E, Matarrese P, Minetti M, Malorni W, Pietraforte D. *Il perossinitrito come induttore di senescenza ed apoptosi nell'eritrocita: ruolo delle aspartil e cistenil-proteasi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(40):80-99.

Working Group Continuous Quality Improvement in Radiotherapy. *General evaluation indicators for radiotherapy after a first clinical audit*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(43).

Zapponi GA. *Evolution, complexity, individual, struggle and co-operation for life*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(20):96-105.

Zbilut JP, Mitchell JH, Giuliani A, Colosimo A, Marwan N, Colafranceschi M, Webber CLJ. *Aggregation propensity of proteins quantified by hydrophobicity patterns and net charge*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(20):136-151.

Zimatore G, Giuliani AA, Hatzopoulos S, Colosimo A. *Otoacoustic emission at different maturation stages: pre-term and full term subjects comparison*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; Rapporti ISTISAN. 2005;05(20):244-247.

ATTI DI CONGRESSO

Accardi L. Inibizione della proliferazione di cellule HPV16-positive mediante anticorpi intracellulari contro la oncoproteina virale E7. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C9):12.

Adone R, Ciuchini F, Ardenghi P, Paoli C. Evaluation of a kit for complement fixation test to detect antibody responses induced by Brucella abortus strain RB51. In: *58. Brucellosis research conference. Proceedings;* October 15-19, 2005; Merida. 2005.

Adriani W, Baviera M, Invernizzi W, Carli M, Caprioli A, Ghirardi O, Laviola G. Both methylphenidate and acetyl-L-carnitine reduce impulsivity in adolescent SHRs, an animal model of ADHD. In: *Journée d'étude Modèles Animaux et Perturbations Émotionnelles. Abstracts;* 13 Mai, 2005; Rouen. 2005.

Adriani W, Canese R, Laviola G, Podo F. Long-term effects of methylphenidate exposure during adolescence: in vivo 1H MRS in adult rat brain. In: *ISN/ESN sponsored satellite meeting Cellular and molecular mechanisms of drugs of abuse and neurotoxicity: cocaine, GHB, and substitued amphetamines. Abstracts*; August 16-19, 2005; Isola di San Servolo. 2005. p. 55.

Adriani W, Leo D, Greco D, Rea M, di Porzio U, Perrone-Capano C, Laviola G. Methylphenidate administration to adolescent rats causes short- and long-term changes on reward-related behavior and striatal gene expression. In: *International symposium Neuroplasticity, neurotrophic factors and mood disorders. Abstracts;* April 8-9, 2005; Pisa. 2005. p. 52.

Adriani W, Leo D, Greco D, Rea M, di Porzio U, Perrone-Capano C, Laviola G. Methylphenidate administration to adolescent rats determines short- and long-term changes on reward-related behavior and striatal gene expression. In: *ISN/ESN sponsored satellite meeting Cellular and molecular mechanisms of drugs of abuse and neurotoxicity: cocaine, GHB, and substitued amphetamines. Abstracts;* August 16-19, 2005; Isola di San Servolo. 2005.

Agostinelli E, Dalla Vedova L, Belli F, Musella M, Calcabrini A, Marra M, Crateri P, Toccacieli L, Molinari A, Arancia G. Spermine enzymatic oxidation products induce cytotoxicity and mitochondrial modifications on human melanoma cells overexpressing p-glycoprotein. In: *7. Multinational congress on microscopy. Proceedings*; June 26-30, 2005; Portoroz. 2005. p. 221-222.

Agostinelli E, Dalla Vedova L, Belli F, Musella M, Tempera G, Palmigiani P, Condello M, Calcabrini A, Marra M, Crateri P, Toccacieli L, Molinari A, Arancia G. The oxidation products of spermine induce cytotoxic effects on cultured tumor cells with multidrug resistant phenotype. In: *22. Conferenza nazionale di Citometria. Atti*; 4-8 ottobre 2005; San Benedetto del Tronto. 2005. p. 41.

Alleva E. L'aggressività del cane. In: *Convegno L'aggressività del cane. Se la conosci, puoi controllarla. Atti*; 1 maggio 2004; Verona. 2005. p. 11-12.

Altamura C, Bedini R, Majori M, Ioppolo P, Filippini P, Caiazza S. Evaluation of the effects of laser treatment on post-endodontic rebulding dowel-space. In: *Laser Congress 2005 ESOLA (European Society for Oral Laser Application). Abstracts;* May 19-21, 2005; Barcellona. 2005. p. 2.

Altieri I, Censi F, Floridia G, Maranghi F, Menditto A, Patriarca M, Taruscio D, Mantovani A. Selection of genes involved in the expression/regulation of androgen receptor. In: *ReProTect. Joint research area meeting. Abstracts*; May 31-June 1, 2005; Ispra. 2005.

Altieri I, Menditto A. La validazione di biomarcatori molecolari. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C15):17.

Ambrosini E, Remoli ME, Giacomini E, Rosicarelli B, Serafini B, Lande R, Coccia EM, Aloisi F. Astrocytes as a source of dendritic cell-attracting chemokines in vitro and in multiple sclerosis lesions. In: *7. European meeting on glial cell function in health and disease (Euroglia 2005). Abstracts;* May 17-21, 2005; Amsterdam. 2005. p. 82.

Ambrosini E, Scialpi F, Serafini B, Visentin S, Tosini F, Aloisi F. Overexpression of MLC1 in hela and astrocytoma cells. In: *7. European meeting on glial cell function in health and disease (Euroglia 2005). Abstracts;* May 17-21, 2005; Amsterdam. 2005. p. 109.

Amici C, Rossi A, Costanzo A, Ciafrè S, Belardo G, Rozera C, Levrero M, Santoro G. Alterazione dei meccanismi autoregolatori del sistema IKK-KB durante l'infezione erpetica: effetti sulla replicazione di HIV. ISTISAN Congressi. 2005. 05(C1):111.

Amrani S, Napolitano M, Harnafi H, Bouanani NEH, Serghini CH, Manfredini S, Besco E, Aziz M, Bravo E. Effects of ocimum basilicum ethanolic extracts on the resistence of human LDL to oxidation. In: *Congrès international sur les plantes médicinales. Abstracts*; Mars 16-19, 2005; Errachidia. 2005. p. 186.

Andreoni M, Sarmati L, Palmisano L, Angeletti C, Chiesi A, Nicastri E, Geraci A, Vella S. Andamento dei livelli di HIV-DNA in corso di HAART. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):130.

Angiolella L, Bonito A, Testa C, Ciocchi A, Stringaro A, Toccacieli L, Torosantucci A, Chiani P, Palamara AT. Aumento dei fattori di virulenza mediati da sviluppo ifale in ceppi di Candida albicans resistenti ai farmaci antifungini. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C5):28.

Anniballi F, Fenicia L. Colonizzazione intestinale da clostridi neurotossigeni o intestinal toxemia botulism aspetti della casistica italiana 1984-2004. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):18.

Annuzzi G, Giacco R, Patti L, Di Marino L, De Natale C, Minerva V, Galeotalanza M, Masella R, Santangelo C, Riccardi G, Rivellese A. Postprandial lipid abnormalities in type 2 diabetes and obesity: role of adipose tissue LPL. In: *Post-EAS congres satellite symposium on Remnant lipoproteins. Abstracts;* April 26-27, 2005; Podebrady. 2005. p. 28.

Antonelli F, Belli M, Dini V, Esposito G, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Permanence of histone H2AX phosphorylation in human fibroblasts exposed to various radiation qualities. In: *14. International symposium on Microdosimetry (MICROS 2005). Abstracts*; November 13-18, 2005; Venezia. 2005.

Aricò E, Parlato S, Capone I, Di Pucchio T, Gabriele L, Rivoltini L, Wang E, Panelli MC, Marincola FM, Belardelli F. Microarray analysis for monitoring the response to interferon. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C6):19.

Ascione B, Mormone E, Tinari A, Lucia B, Cauda R, Matarrese P, Malorni W. Ruolo di UCP nell'attività mitocondriotropica degli inibitori delle proteasi. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):166.

Atragene D, Bottelli A, Ferioli E, Federico MPM, Camussi G, Conaldi P. NEF induce disregolazione dei podociti, evento chiave della nefropatia HIV-associata (HIVAN) attraverso la sintesi di PAF. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):144.

Babsa S, Purificato I, Ruggeri FM, ed. Workshop nazionale di virologia veterinaria. Diagnostica ed epidemiologia delle infezioni virali degli animali. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28-29 novembre 2005. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C10).

Babudieri S, Carbonara S, Starnini G, Monarca R, Longo B, Brunetti B. Fattibilità della diretta osservazione delle terapie antiretrovirali nei penitenziari italiani. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):301.

Baldassarri L. Il biofilm nella patogenesi delle infezioni da enterococcus faecalis. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C5):9.

Balestrieri E, Grelli S, Matteucci C, Minutolo A, D'Ettorre G, Lauria F, Montella F, Vullo V, Vella S, Macchi B, Mastino A. Modificazioni dell'espressione di geni coinvolti con l'apoptosi durante la terapia in pazienti HIV: nuove informazioni da un saggio di RNA protection. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):167.

Barillari G, Fanales BE, Sgadari C, Palladino C, Moretti S, Ensoli B. Concentrazioni picomolari di proteina HIV-1 TAT entrano selettivamente in cellule dendritiche ed endoteliali attivate. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):38.

Baroncelli S, Negri D, Rovetto C, Belli R, Titti F, Cara A, Ensoli B. Innate immunity in Macaca model: characterization of defensin plasma levels in healthy animals. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):240.

Bartolini S, Sandini S, La Valle R, De Bernardis F, Cassone A, Liu H, Grant S, Mahony RO, Holton J, Roitt I. Human hypevariable antibody domains recognizing virulence traits of candida albicans confer passive protection against experimental vaginal candidiasis. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):198.

Bartolomei M, Bertocchi P, Rodomonte A, Antoniella E, Valvo L. Solid-state studies on the hydrate forms of diclofenac sodium. In: *11. Meeting on Recent developments in pharmaceutical analysis. Abstracts*; September 25-28, 2005; Rimini. 2005. p. 128.

Battaglia PA, Ponti D, Naim V, Venanzi S, Psaila R, Gigliani F. La proteina TAT dell'HIV induce mutazioni cromosomiche interferendo con il processo mitotico. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):40.

Battista P, Monini M, Cappuccini F, Falcone E, Lavazza A, Ruggeri FM. Variazioni della prevalenza del G-E P-tipo di rotavirus isolati da bovini dell'Italia settentrionale. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C10):26.

Battisti A, Di Egidio A, Franco A, Lovari S, Donati V, Cordaro G, Di Matteo P, Sorbara L, Cerci T, Buccella C, Onorati R, Morabito S. Prevalenza di Escherichia coli enteropatogeni (EPEC) ed enteroemorragici (EHEC) negli allevamenti bovini nel Lazio. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):20.

Beccarini S, Sciaranghella G, Gloghini A, Malavasi L, Moracci G, Carlei D, Leone P, Compagnoni D, Marinelli R, Falchi M, Sgadari C, Carbone A, Ensoli B, Monini P. Patogenesi dei linfomi ad effusione primaria. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):91.

Befani O, Bolasco A, Chimenti P, Cirilli R, Ferretti R, La Torre F, Maccioni E, Secci D, Simonelli A. Direct HPLC Enantioseparation of new substituted 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-(1H)-pyrazoles on chiralcel OJ-RH and chiralpak IA chiral stationary phases. In: *17. International symposium on chiral discrimination. Chirality 2005. Abstracts*; September 11-14, 2005; Parma. 2005. p. 195.

Bella A, D'Ancona F, Cawthorne A, Caporali MG, Rota MC, Gruppo di lavoro regionale. Stima della sottonotifica della legionellosi in Italia. In: *9. Conferenza nazionale di sanità pubblica. L'igienista nelle scelte strategiche. Atti*; 13-15 ottobre 2005; Parma. 2005. p. 269.

Bella A, Galetta P, Gruppo di coordinamento Enter-net Italia. Evoluzione del sistema di sorveglianza Enter-net Italia: la raccolta dati on line e l'individuazione rapida delle allerte. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):21.

Beltrami ME, Formichetti P, Chadd R, Izzo G, Morgana G, Mancini L. Comparing biotic indices used to evaluate water quality of Fosso Casaccia (Italy) and river Welland (UK). *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C3):130.

Berardinelli F, Di Masi A, Salvatore M, Fiorini C, Myung K, Banerjee S, Plebani A, Taruscio D, Tanzarella C, Antoccia A. Telomere dysfunctions and chromosomal radiosensitivity in two patients with a Nijmegen brekage syndrome-like phenotype. In: *2. EU-US DNA reapir meeting Endogenous stress, base excision repair and related processes. Abstracts*; November 28-December 3, 2005; Erice. 2005.

Berardinelli F, Di Masi A, Salvatore M, Losi C, Myung K, Banerjee S, Plebani A, Taruscio D, Tanzarella C, Antoccia A. Alterazione della lunghezza telomerica in cellule di pazienti con fenotipo "Nijmegen breakage syndrome". In: *8. Congresso nazionale S.I.G.U. Libro degli atti*; 28 Settembre -01 Ottobre 2005; Chia Laguna. 2005. p. 331.

Berlutti F, Morea C, Battistoni A, Sarli S, Cipriani P, Superti F, Ammendolia MG, Valenti P. Efficienza di adesione e invasione di differenti forme morfologiche di Pseudomonas aeruginosa e Burkholderia cenocepacia ferro-modulante. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C5):48.

Bernardo A, Piscopo P, Calamandrei G, Venerosi A, Valanzano A, Bianchi D, Greco A, Confaloni A, Minghetti L. Altered expression of cyclooxygenase-2, presenilins and oxygen radical scavenging enzymes in a rat model of global perinatal asphyxia. In: *National congress of the Italian society for neuroscience and Joint Italian-Swedish neuroscience meeting. Abstracts*; October 1-4, 2005; Lacco Ameno. 2005. p. 113.

Bernasconi D, Tavoschi L, Chiappi M, Vardas E, Rovetto C, Suligoi B, Ensoli B, Buttò S. Utilizzo dei test della determinazione dell'indice di avidità degli anticorpi anti-HIV per identificare le infezioni recenti in campioni di individui europei ed africani infettati da ceppi di HIV-1 appartenenti a differenti sottotipi. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):4.

Berrilli F, Ingrosso S, Di Cave D, De Liberato C, Russo R, Mancini L, Ferrante I, Costa C, Tancioni L. The analysis of fish parasites as a complementary tool in monitoring of riverine ecosystems. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C3):106.

Berry A, Bonsignore LT, Martelli F, Gaetano C, Capogrossi Colognesi M, Giorgio M, Martin-Padura I, Pellicci PG, Alleva E, Minghetti L, Cirulli F. Behavioural characterisation of a 129Sv/Ev mouse strain carrying a deletion of the P66Shc gene. An animal model to study interactions between oxidative stress and the neuroendocrine system. In: *3. International meeting Steroids and nervous system. Abstracts*; February 13-17, 2005; Torino. 2005. p. 97.

Bertocchi P, Bartolomei M, Antoniella E, Rodomonte A, Valvo L. Solubility and intrinsic dissolution studies of a new hydrate form of diclofenac sodium. In: *11. Meeting on Recent developments in pharmaceutical analysis. Abstracts*; September 25-28, 2005; Rimini. 2005. p. 129.

Bianchi C, Fagiolo L, Montomoli C, Frova L, Pappagallo M, Caffari B, Traversa G. Mortalità infantile in Italia: SIDS e altre cause inattese. In: *29. Convegno annuale di epidemiologia L'epidemiologia per la politica la politica dell'epidemiologia. Abstracts*; 7-9 settembre 2005; Pisa. 2005.

Biava M, Cirilli R, Ferretti R, La Torre F, Poce G, Porretta GC, Villani C. Enantiomers of novel antiinflammatory pyrrole derivatives: analytical and semipreparative HPLC separation, and chiroptical properties. In: *17. International symposium on chiral discrimination. Chirality 2005. Abstracts*; September 11-14, 2005; Parma. 2005. p. 194.

Bocca B, Spezia S, Mincione G, Forte G, Gatti A, Ronchi A, Balducci C, Bavazzano P, Alimonti A, Minoia C. Analisi multielementare per la definizione di valori di riferimento in urina: confronto tra DRC-

ICP-MS e HR-ICP-MS. In: Vistocco R, ed. *11. Convegno di igiene industriale Le giornate di Corvara. Atti*; 21-23 marzo 2005; Corvara (BZ). 2005. p. 1-4.

Bona R, Gillim L, Leone P, Michelini Z, Klotman M, Ensoli B, Cara A. Valutazione del potenziale ruolo patogenetico delle forma extracromosomiali lentivirali in corso di infezione. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):56.

Bortolin E, Calicchia A, Boniglia C, Onori S. *Gli alimenti irradiati e il problema dell'identificazione. In: 7. Convegno nazionale Gruppo italiano di risonanza spin elettronico (GIRSE). Atti*; 25-27 settembre 2005; Padova. 2005. p. 16.

Bozac A, Berto E, Lanzoni I, Volpi I, Manservigi R, Ensoli B, Marconi P. Non-replicating HSV-1 viral vectors expressing SIV-1 Gag protein as an anti-HIV vaccination approach. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):273.

Branchi I, Fiore M, Di Fausto V, Aloe L, Alleva E. Epigenetic control of neural progenitor cell proliferation: social status affects brain neurotrophin levels and neurogenesis. In: *International symposium Neuroplasticity, neurotrophic factors and mood disorders. Abstracts*; April 8-9, 2005; Pisa. 2005. p. 38.

Brera C, Miraglia M, Debegnach F. Interlaboratory study for ochratoxin A (OTA) determination in cocoa powder samples. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C3):71.

Brescianini S, Cotichini R, Delfino D, D'Ippolito C, Dukic T, Fagnani C, Giannantonio L, Medda E, Nisticò L, Patriarca V, Pulciani S, Stazi MA. Geni e ambiente: approcci classici e metodi innovativi in epidemiologia genetica. In: *29. Convegno annuale di epidemiologia L'epidemiologia per la politica la politica dell'epidemiologia. Abstracts*; 7-9 settembre 2005; Pisa. 2005. p. 247.

Brigotti M, Caprioli A, Tozzi AE, Tazzari PL, Carnicelli D, Rizzoni G. Infezioni da Escherichia coli 0157: ruolo patogenetico delle shiga tossine. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):12.

Buffa V, Negri D, Leone P, Bona R, Borghi M, Bacigalupo I, Carlei D, Sgadari C, Ensoli B, Cara A. Lentiviral vectors for gene transfer of SIV/HIV viral proteins for immunization in the mouse model. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):244.

Busani L, Perra A. Sanità pubblica e veterinaria: stabilire priorità per ottimizzare l'utilizzo delle risorse. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C4):11-12.

Buttò S, Bernasconi D, Chiappi M, Vardas E, Ensoli B. WP8, tasks 1, 2, 3 preparatory studies in Swaziland and South Africa for phase II clinical trials with candidate anti-HIV/AIDS vaccines. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):242.

Caccia B, Del Giudice P, Marzi S, Mattia M. IMRT optimization for a head-neck case: variability of solutions and radiobiological evaluation. In: *8. Biennal ESTRO Meeting on Physics and radiation Technology for Clinical Radiotherapy. Abstracts;* September 24-29, 2005; Lisboa. 2005.

Caccia B, Frustagli G, Mattia M, Occhigrossi A, Valentini S, d'Angelo A, Iaccarino G, Benassi M. Realizzazione di un cluster per valutazioni dosimetriche per sistemi IMRT mediante simulazione Monte Carlo con Geant4. In: *4. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM). Atti*, V. 2; 14-17 giugno 2005; Verona. Polimetrica International Scientific Publisher; 2005. p. 1097-1099.

Cafaro A, Baroncelli S, Belli R, Michelini Z, Maggiorella MT, Negri D, Pavone Cossut MR, Farcomeni S, Pupino Carbonelli P, Sernicola L, Iale E, Azzetti M, Chiodi M, Incitti F, Titti F, Ensoli B. Evaluation in cynomolgus monkeys of the safety, immunogenicity and efficacy of novel vaccine candidates

combining HIV/SIV Env, Gag and Tat antigens administered in prime-boost regimens as either plasmid DNA, or recombinant adenoviral vectors for priming, and the corresponding recombinant proteins as boost, to induce systemic and mucosal immunity. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):255.

Caffari B, Ruggeri P, Vanacore N, ed. 14. Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 12 dicembre 2005. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C13).

Calaresu G, Palleschi L. Applicazione della decisione 2002/6576/CE per il controllo dei prodotti alimentari. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C15):24.

Calcabrini A, Arancia G, Crateri P, Garcia-Martinez JM, Gonzalez L, Gonzalez-Porqué P, Trisciuoglio D, Martin-Pérez J. Studi in vitro sul meccanismo di azione del lauril gallato in linee tumorali farmacosensibili e farmacoresistenti. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C11):53.

Calcabrini A, Garcia-Martinez JM, Gonzalez L, Julian Tendero M, Agullo Ortuno MT, Crateri P, Gonzales-Porque P, Arancia G, Martin-Perez J. Inhibition of proliferation and induction of apoptosis by lauryl gallate in human breast cancer cells. In: *7. Multinational congress on microscopy. Proceedings*; June 26-30, 2005; Portoroz. 2005. p. 263-264.

Camarda A, Dionisi AM, Circella E, Carattoli A, Manfreda G, De Cesare A, Mioni R, Ricci A. Monitoraggio di Campylobacter coli nelle galline ovaiole nel corso del ciclo di allevamento. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):23-24.

Canese R, Adriani W, Podo F, Laviola G. In vivo 1H MRS evaluation in adult rat brain of long-term effects of methylphenidate administered during adolescence. In: *35. National congress on Magnetic resonance (GIDRM). Abstracts*; August 31-September 3, 2005; Monte Porzio Catone. 2005. p. A11.

Caprioli A, Luzzi I, Lana S, ed. 5. Workshop Nazionale Enter-net Italia. Sistema di sorveglianza delle infezioni gastroenteriche. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 1-2 dicembre 2005. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12).

Caprioli A, Martelli F, Ostanello F, Di Bartolo I, Ruggeri FM, Del Chiaro L, Tolari F. Ricerca mediante nested-RT-PCR del virus dell'epatite E in allevamenti suini italiani. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C10):29.

Caprioli A, Martelli F, Ostanello F, Di Bartolo I, Ruggeri FM, Del Chiaro L, Tolari F. Virus dell'epatite E: indagine preliminare sulla presenza in allevamento di suini in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):25.

Caroli S, Pino D, ed. V Mediterranean basin conference on analytical chemistry. Silvi Marina, Teramo, Italy. 24-28 May, 2005. Abstract book. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C3).

Castaldello A, Voltan R, Brocca Cofano E, Triulzi C, Tondelli L, Laus M, Sparnacci K, Gavioli R, Ensoli B, Caputo A. Biological and immunological characterization of vaccine formulations composed of innovative nano/microparticles and HIV-1 Tat (protein or DNA). *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):243.

Castelli Gattinara G, Amicosante M, Martino AM, D'Arrigo R, Montesano C, Boros S, Viganò A, Ciccozzi M, Tchidjou Kuekou H, Rossi P, Perno CF. Epidemia nosocomiale da HIV e HCV in una coorte di bambini libici. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):5.

Ceccarini M, Torreri P, Lombardi DG, Macchia G, Macioce P, Petrucci TC. Kinetic analysis of the interaction between dystrobrevin and kinesin: a surface plasmon resonance study. In: *7. Convegno*

nazionale della Federazione italiana scienze della vita (FISV). Atti; 22-25 settembre 2005; Riva del Garda. 2005. p. D3.4.

Ceccarini M, Torreri P, Lombardi DG, Macioce P, Petrucci TC. Analysis of the interaction between kinesin and dystrobrevin. In: *FEBS workshop Modular protein domains. From functional plasticity to protein linguistics. Abstracts*; September 10-15, 2005; Seefeld. 2005. p. 70.

Cecchi G, Munafò M, Baiocco F, Andreani P, Dello Vicario E, Venanzi D, Pierdominici E, D'Angelo AM, Iaconelli M, Formichetti P, Mancini L. Assessment of potential river pollution from non-point sources. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C3):131.

Cellini S, Fortini C, Micheletti F, Volinia S, Gavioli R. Effect of the HIV-1 Tat protein on CTL activation. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):296.

Cellini S, Gallerani E, Fortini C, Gagliardoni F, Brocca Cofano E, Cafaro A, Caputo A, Ensoli B, Gavioli R. Immuno-modulatory effects of the HIV Tat protein for new vaccine design against AIDS. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):262.

Centro di coordinamento, organizzazione e verifica dei progetti per la lotta all'AIDS, ed. Quinto programma nazionale di ricerca sull'AIDS. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 2-6 maggio 2005. Progress Report. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1).

Chiantore MV, Vannucchi S, Affabris E, Fiorucci G, Romeo G. Attività antiproliferativa dell'interferon di tipo I in cellule di carcinoma della cervice HPV-positive. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C9):13.

Chiarotti F. Disegno e analisi per la definizione delle caratteristiche del tessuto in relazione all'uomo e alla popolazione. In: *1. Convegno nazionale Tessile e salute. Atti*; 17-18 marzo 2005; Biella. 2005.

Cianfriglia M, Dupuis ML, Tombesi M, Flego M, Zamboni S, Ascione A, Puddu P, Barca S. Modulazioni delle funzioni di trasporto della P-glicoproteina esercitata da anticorpi monoclonali specifici. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):140.

Ciaralli L, Giordano R, Sepe A, D'Ilio S, Senofonte O, Ciprotti M, Costantini S. A proficiency test on the quantification of trace elements in serum. The network of the Italian laboratories. In: *5. International symposium on trace elements in human: new perspectives. Abstracts*; October 12-15, 2005; Athens. 2005. p. 123.

Ciardullo S, D'Amato M, Taviani G, Mattei R, Caroli S. Variations in the level of some trace elements in human hair of participants in the Italian expeditions in Antarctica. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C3):145.

Ciardullo S, Held A, D'Amato M, Emons H, Caroli S. Long-term stability of the candidate reference material Adamussium colbecki for trace elements. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C3):92.

Ciccaglione AR, Marcantonio C, Tritarelli E, Equestre M, Vendittelli F, Costantino A, Geraci A, Rapicetta M. Activation of the ER-stress gene gadd153 by hepatitis C virus sensitizes cells to oxidant injury. In: *5. National congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*; September 19-21, 2005; Orvieto. Orvieto; 2005. p. 42.

Ciofi Degli Atti ML, Caporali MG, Bella A, Rossi F, Sofia T, Mastrantonio P. Infezioni invasive da Neisseria meningitidis in Italia 2000-2004. In: *9. Conferenza nazionale di sanità pubblica. L'igienista nelle scelte strategiche. Atti*; 13-15 ottobre 2005; Parma. 2005. p. 271.

Ciofi Degli Atti ML, Caporali MG, Bella A, Rossi F, Stefanelli P, Sofia T, Mastrantonio P. The epidemiology of Neisseria meningitidis in Italy, 2003-2004. In: *8. Meeting of European monitoring group on meningococci (EMGM). Proceedings*; September 7-10, 2005; Dublino. 2005. p. 16.

Ciofi Degli Atti ML, Ferro A. Il piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia con l'impatto del morbillo in Italia. In: *5. Congresso nazionale Società italiana di infettivologia pediatrica(SITiP). Abstracts*; 14-16 aprile 2005; Napoli. 2005. p. 25-28.

Ciofi Degli Atti ML. Quali rischi e quali interventi. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C13):7.

Cirillo G, Ortali F, Caroli D, Mercati G, Molina M, Moroder L, Manuppella A, Galetta P. Isolamenti di salmonella SPP. da fonti ambientali in Italia nel 2004. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):29.

Cirulli F, Berry A, Riva MA, Giachino C, Peretto P, Alleva E. Early manipulations reduce emotionality and affect the number of calcium binding proteins-containing neurons and BDNF levels in selected brain regions of the rat. In: *International symposium Neuroplasticity, neurotrophic factors and mood disorders. Abstracts*; April 8-9, 2005; Pisa. 2005. p. 47.

Cirulli F, Giachino C, Canalia N, Berry A, Riva M, Alleva E, Peretto P. Maternal separation affects social behavior and the number of calcium-binding protein-containing neurons in the hippocampus and the amygdala of periadolescent rats. In: *35. Annual meeting Society for neurosciences. Abstracts*; November 12-16, 2005; Washington. 2005.

Civitareale C, Fiori M. Il laboratorio nazionale di riferimento per gli additivi nei mangimi. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C15):23.

Coccia EM, Gafa V, Gagliardi C, Giacomini E, Remoli ME, Severa M, Teloni R, Lande R, Nisini R. Variazioni fenotipiche in APC indotte dall'infezione con alcuni patogeni opportunisti: implicazione per l'infezione da HIV. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):224.

Colucci A, Camoni L, Balzano R, Grisetti S, Sampaolesi A, Cafaro L, Starace F, Aloisi MS, Pezzotti P, Ippolito G, Girardi E. Determinanti del ritardo di diagnosi di infezione da HIV. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):306.

Colucci A, Gallo P, Carosi G, El-Hamad I, Vullo V, Prestileo T, Petrosillo N, Luzi AM. Infezione da HIV e AIDS: quali risposte ai bisogni di salute del cittadino straniero. In: *19. Congresso nazionale AIDS e sindromi correlate. Atti*; 21-23 ottobre 2005; Vibo Valentia. 2005. p. 241.

Conti L, Del Cornò E, Varano B, Maghazachi AA, Belardelli F, Gessani S. Ruolo di lipitti bioattivi e di mediatori solubili rilasciati da linfociti T nel controllo della replicazione di HIV-1 in macrofagi e cellule dendritiche. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):77.

Conti S, Masocco M, Meli P, Minelli G, Solimini R, Toccaceli V, Vichi M. Extreme weather events and Public Health responses in Italy: evidence from the national rapid epidemiological survey of the Summer of 2003. In: *17. IEA world congress of epidemiology. Abstracts*; August 21-25, 2005; Bangkok. 2005. p. 148.

Conti S, Masocco M, Meli P, Minelli G, Solimini R, Toccaceli V, Vichi M. Study of mortality among the elderly during the 2003 heat wave in Genoa (Italy). In: *17. IEA world congress of epidemiology. Abstracts*; August 21-25, 2005; Bangkok. 2005. p. 147.

Crestini A, Albani D, Piscopo P, Malvezzi Campeggi L, Forloni G, Tartaglia M, Confaloni A. Rat nicastrin gene: cDNA isolation, mRNA variants and expression pattern analysis. In: *8. Congresso nazionale S.I.G.U. Libro degli atti*; 28 Settembre -01 Ottobre 2005; Chia Laguna. 2005. p. 289.

Croci L. Hepatitis A transmitted by food: an outbreak in Italy. In: *Workshop on Molluscan shellfish safety. Abstracts*; August 10-12, 2005; Point-Clear. 2005. p. 26.

Crostarosa F, Sernicola L, Farcomeni S, Catone S, Maggiorella MT, Titti F. WP3 task 12 adjuvanticity of IL-15 in a muiltiprotein, prime-boost regimen of immunization with the SIV/HIV vaccine antigens in preclinical studies. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):291.

Cubadda F, Raggi A, Coni E. Element fingerprinting of marine organisms: a challenge to the multielement capabilities of quadrupole inductively coupled plasma mass spectrometry. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C3):79-80.

Dal Maso L, Polesel J, Ponz de Leon M, Rezza G, Franceschi S. Confronto del sarcoma di Kaposi classico ed AIDS-correlato in Italia, 1985-1998. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):7.

D'Amato M, Ciardullo S, Colabucci A, Záray G, Caroli S. Determination of essential and toxic trace elements in Italian and Asian rices by ICP-AES and ICP-MS. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C3):93.

D'Ancona F, Ciofi Degli Atti ML, Monaco M, Del Grosso M, D'Ambrosio F, Giannitelli S, Pantosti A. La rete di sorveglianza dell'antibiotico resistenza dell'Istituto Superiore di Sanità (AR-ISS). In*: 9. Conferenza nazionale di sanità pubblica. L'igienista nelle scelte strategiche. Atti*; 13-15 ottobre 2005; Parma. 2005. p. 239.

D'Archivio M, Scazzocchio B, Di Benedetto R, Varì R, Filesi C, Santangelo C, Giovannini C, Masella R. Effects of biophenols on the uptake of oxidised LDL by J774.A1 murine macrophage cell line. In: *4. International meeting. Dietary antioxidants: trace elements, vitamins, and polyphenols. Functional and clinical aspects in humans. Abstracts*; 16-20 aprile 2005; Monastir (Tunisia). 2005. p. 187.

Davanzo F, Manfrè S, Bissoli M, Ferruzzi M, Sesana F, Borghini R, Travaglia A, Dimasi V, Giarratana T, Vighi G, Settimi L. Pharmaceutical poisonings in Italy: cases reported to the poison control centre of Milan in 2004. In: *32. Congresso nazionale della Società Italiana di Farmacologia (SIF). Abstracts*; 1-4 giugno 2005; Napoli. Torino: Minerva Medica; 2005. p. 198.

De Angelis C, Guidoni L, Latini P, Onori S, Simone G, Rosi A, Tabocchini MA, Viti V. Il progetto dell'Istituto Superiore di Sanità: "Indicatori di qualità in radioterapia". In: *4. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM). Atti*, V. 2; 14-17 giugno 2005; Verona. Polimetrica International Scientific Publisher; 2005. p. 1006.

De Angelis S, Gimmelli R, Gilardi E, Salabè GB, Pugliese G, Missori S, Toscano V, Sciacchitano S, Lorini R, Gastaldi R, Boirivant M, Olivieri A. Anticorpi anti perossidasi tiroidea (AbTPO) e transforming growth factor beta1 (TGFß1) nelle tireopatie autoimmuni. In: *23. Giornate italiane della tiroide. Libro degli abstract*; 1-3 dicembre 2005; Torino. 2005. p. 181-182.

De Angelis S, Sorcini M, Fiumalbi C, Perico A, Franzellin F, Fazzini C, Gilardi E, Mechi MT, Santini F, Rago T, Valeriano R, Vitti P, Pinchera A, Olivieri A. Effetti sulla funzione tiroidea dell'esposizione professionale A etilenbisditiocarbamati. In: *23. Giornate italiane della tiroide. Libro degli abstract*; 1-3 dicembre 2005; Torino. 2005. p. 213.

De Castro P, Modigliani S, Rossi AM, Salinetti S. Instructions to authors as a tool to evaluate journal editorial quality: a sample analysis performed on high impact journals in Library and Information Science. In: *EAHIL Workshop 2005: implementation of quality systems and certification of medical libraries. Abstracts*; June 23-25, 2005; Palermo. 2005. p. 34.

De Curtis M, Grassi F, Gavaudan S, Scaramozzino P, Sala M, Di Egidio A, Pozio E, Cacciò SM, Duranti A. Prevalenza della criptosporidiosi bovina nelle Marche e nel Lazio e principali fattori di rischio correlati. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C4):42.

De Marco MA, Catelli E, Raffini E, Delogu M, Frasnelli M, Paganelli F, Martin AM, Barbieri I, Bedini B, Cecchinato M, Di Trani L, Lavazza A. Coronavirus del fagiano (PHCOV): isolamento del virus e indagini sierologiche in fagiani allevati in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C10):34.

De Medici D, Delibato E, Volpe G, Moscone D, Palleschi G, Toti L. Determination of Staphylococcus aureus using rapid and innovative immunological methods. In: *Med-Vet-Net General scientific meeting. Abstracts*; June 29 - July 1, 2005; 2005.

De Milito A, Spada M, Molinari A, Iessi E, Rivoltini L, Montinaro A, Marra M, Lugini L, Logozzi M, Lozupone F, Federici C, Parmiani G, Arancia G, Belardelli F, Fais S. Possibile ruolo degli inibitori delle pompe protoniche (PPI) nel sovvertire la farmacoresistenza dei tumori umani. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C11):44.

De Nardo P. L'approccio dell'animale sentinella. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C4):43.

Degener AM, Longhi G, Pietropaolo V, Mischitelli M, Longhi C, Conte MP, Valenti P, Seganti L, Marchetti M, Superti F. Lactoferrin inhibits human BK polyomavirus adsorption to vero cells. In: *7. International conference on lactoferrin: structure, function & applications. Abstracts*; October 16-19, 2005; Honolulu. 2005. p. 43.

Del Basso Orsini PMA, Coletta T, Fabi F. Influence of gender on nitric oxide and EDHF modulation of sympathetic tone in the rabbit mesenteric artery. In: *32. Congresso nazionale della Società Italiana di Farmacologia (SIF). Abstracts*; 1-4 giugno 2005; Napoli. Torino: Minerva Medica; 2005. p. 84.

Del Grosso M, Iannelli F, Camilli R, Pozzi G, Pantosti A. Different associations of mef(E), tet(M) and erm(B) genes in S. pneumoniae. In: *7. European meeting on molecular biology of the pneumococcus (EUROPNEUMO). Abstracts*; May 8-11, 2005; Braunschweig. 2005.

Del Grosso M, Stampone L, Tronci M, Pantosti A. Intra- and inter-hospital diffusion of vancomycin-resistant Enterococcus faecium clone in Italy. In: *2. International ASM-FEMS Conference on Enterococci. Abstracts*; August 28-31, 2005; Helsingor. 2005.

Delfini M, Borioni A, Del Giudice MR, Rodomonte A, Mustazza C, Pescosolido N. Preservation of eye proteins by antioxidants: an insight into the interaction. In: *35. National congress on Magnetic resonance (GIDRM). Abstracts*; August 31-September 3, 2005; Monte Porzio Catone. 2005.

Delibato E, Di Pasquale S, Croci L, De Medici D, Volpe G, Toti L. Metodo rapido per la determinazione di Salmonella spp. e Salmonella enteritidis mediante Real Time PCR. In: *Conferenza nazionale La sicurezza microbiologica nella produzione di alimenti per il 21° secolo. Microbiologia degli alimenti conservati in stato di refrigerazione. Atti*; 3 maggio 2005; Bologna. 2005. p. 150-151.

Delibato E, Fiore A, Casale M, Auricchio B, De Luca G, De Medici D, Toti L. Determinazione di Salmonella nei caseinati mediante PCR con controllo interno. In: *Conferenza nazionale La sicurezza microbiologica nella produzione di alimenti per il 21° secolo. Microbiologia degli alimenti conservati in stato di refrigerazione. Atti*; 3 maggio 2005; Bologna. 2005. p. 149-150.

Delibato E, Volpe G, Stangalini D, De Medici D, Moscone D, Palleschi G. Development of SYBR green real time PCR and a multichannel electrochemical system for specific detection of Salmonella SPP. In: *2. International workshop Biosensors food safety and environmental monitoring. Abstracts*; November 10-12, 2005; Agadir. 2005. p. P26.

Della Seta M, Ceccarini A, Roazzi P, Ferri M. The Italian translation of MeSH: a tool for standardising medical terminology. In: *EAHIL Workshop 2005: implementation of quality systems and certification of medical libraries. Abstracts*; June 23-25, 2005; Palermo. 2005. p. 35.

Della Seta M, Sellitri C, Di Benedetto C, Calicchia MC. Piramide: an Italian tool for retrieving PubMed journals. In*: 9. World congress on health information and libraries. Abstracts*; September 20-23, 2005; Bahia. 2005.

Delli Quadri F, Marchiafava C. I metodi di screening nell'attività di controllo dei residui. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C15):25.

Dervishi M, Ciccozzi M, Boros S, Gori C, Ruiz Alvarez MJ, Harxhi A, Qyra S, Schinaia N, D'Arrigo R, Ceccherini Silberstein F, Bino S, Perno CF, Rezza G. Molecular epidemiology of HIV-1 in Albania. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):6.

Di Bartolo I, Crudeli S, Giugliano S, Monini M, Ammendolia MG, Ruggeri FM. Cloning, expression and antigenic characterization of Norovirus capsid protein. In: *5. National congress of the Italian Society of Virology (SIV). Abstracts*; September 19-21, 2005; Orvieto. Orvieto; 2005. p. 73.

Di Bartolo I, Crudeli S, Giugliano S, Monini M, Ammendolia MG, Ruggeri FM. Clonaggio, espressione e caratterizzazione antigenica della proteina del capside di un ceppo umano di Norovirus. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C10):38.

Di Bonito P. Risposta anticorporale nelle infezioni da HPV. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C9):20.

di Carlo A, Palamara G, Ensoli F, Giuliani M, Tripiciano A, Stivali F, Arancio A, Latini A, Impara G, Maini A. Selection criteria and characteristics of multiply exposed uninfected individuals (MEU) and of HAART exposed HIV patients for studies aimed at identifying correlates of protection against HIV-1. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):254.

Di Giannuario A, Colucci M, Pieretti S. [Nphe1, Argl4, Lys15] nociceptin-NH2 restored opioid antinociception in morphine tolerant mice. In: *National congress of the Italian society for neuroscience and Joint Italian-Swedish neuroscience meeting. Abstracts*; October 1-4, 2005; Lacco Ameno. 2005. p. 678.

Di Giannuario A, Fidanza S, Urciuoli A, Pieretti S. Sub-chronic administration of nociceptin inhibited the development of tolerance to the antinociceptive effect of morphine. In: *32. Congresso nazionale della Società Italiana di Farmacologia (SIF). Abstracts*; 1-4 giugno 2005; Napoli. Torino: Minerva Medica; 2005. p. 127.

Di Giannuario A, Pieretti S. Nociceptin reduced the inhibition induced by [Nphe1, Arg14, Lys15]nociceptin-NH2 on the expression of opioid tolerance. In: *11. Convegno monotematico Neurofarmacologia e neurobiologia delle dipendenze. Atti*; 9 settembre 2005; Bologna. 2005.

Di Guardo G, Agrimi U, Terracciano G, Cardeti G, Amaddeo D, Marruchella G, Kennedy S. Indagini morfo-patologiche, virologiche, microbiologiche, parassitologiche e siero-epidemiologiche su cetacei rinvenuti spiaggiati lungo le coste italiane. In: *6. Convegno nazionale sui Cetacei e sulle tartarughe. Abstracts*; 26-27 novembre 2005; Sperlonga. 2005. p. 18.

Di Santo R, Costi R, Artico M, Roux A, Forte M, Miele G, Palamara AT, Pommier Y, Marchand C, Palmisano L, Andreotti M, Galluzzo CM, Nencioni L, Novellino E. Sintesi, saggi enzimatici e attività antivirale di nuovi inibitori dell'integrasi di HIV. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):150.

Di Trani L, Bedini B, Falcone E, Donatelli I, Campitelli L, Chiappini B, De Marco MA, Delogu M, Buonavoglia C, Vaccari G. Diagnosi rapida di influenza aviare mediante real-time RT-PCR one step. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C10):40.

D'Ilio S, Sepe A, Bodano L, Pudda M, Zaccheddu D, Chessa A, Costantini S, Chessa G, Giordano R. Multielemental analysis in food and environmental matrices. The case of the contamination from abandoned mine in Sardinia (Italy). In: *5. International symposium on trace elements in human: new perspectives. Abstracts*; October 12-15, 2005; Athens. 2005. p. 105.

Dini V, Belli M, Esposito G, Sapora O, Simone G, Sorrentino E, Stenerlow B, Tabocchini MA. DNA damage and repair following nitrogen ion irradiation as a function of cellular differentiation in K562 cells. In: *14. International symposium on Microdosimetry (MICROS 2005). Abstracts*; November 13-18, 2005; Venezia. 2005.

Dionisi AM, Filetici E, Benedetti I, Arena S, Galetta P, Owczarek S, Luzzi I, Partecipanti alla rete Enter-net. Caratterizzazione molecolare di ceppi di salmonella sierotipo Napoli. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):34.

Donati S, Vigiliano V, Cofini V, Fovi G, Mattei A, Mosca G, Grandolfo M. Conoscenze, attitudini e pratiche sulla contraccezione di emergenza. In: *La contraccezione d'emergenza. Abstracts*; 19 marzo 2005; Verona. 2005. p. 14-17.

Donelli G, Francolini I, Guaglianone E, Kaplan JB, Stoodley P. Nuove strategie per prevenire lo sviluppo di biofilm microbici e ottenerne la disgregazione. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C5):35.

Donelli G, Francolini I, Ruggeri V, Guaglianone E, Piozzi A. Poliuretani a rilascio di fluconazolo in grado di prevenire la colonizzazione da Candida albicans nei dispositivi medici impiantabili. In: *Le infezioni in medicina*; 26-29 gennnaio 2005; Napoli. Pavia; 2005. p. 240.

Donelli G, Guaglianone E, ed. Biofilm microbici 2005. I Workshop nazionale. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 20-21 giugno 2005. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C5).

Donelli G. Drug releasing polyurethanes able to inhibit microbial biofilm growth on medical devices. In: *16. European congress of clinical microbiology and infectious diseases (ECCMID). Abstracts*; April 1-4, 2006; Nice. 2005.

Dorrucci M, Serraino D, Andreoni M, Longo B, Rezza G. Effetto della coinfezione HIV con l'herpes 8 sulla risposta all'Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):16.

Draisci R, Falcone E, Patriarca M, Purificato I, Macrì A, ed. Workshop Residui negli alimenti di origine animale: analisi del rischio, prevenzione e sorveglianza. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19-20 dicembre 2005. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C15).

Draisci R, Mantovani A. Analisi del rischio degli anabolizzanti: progetto SARA. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C15):14.

Duranti A, Piccolomini LL, Binkin N, Ru G. Indagine sull'attuazione della sorveglianza clinica per BSE da parte dei servizi veterinari. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C4):47.

Ensoli F, Fiorelli V, Tripiciano A, Scoglio A, Collacchi B, Ruiz Alvarez MJ, Giannetto C, Fazio A, Paniccia G, Arancio A, Stivali F, Francavilla V, Longo O, Palamara G, Mezzaroma I, di Carlo A, Aiuti F, Ensoli B. Immunological and virological background studies according to the specific vaccine candidate to be tested in phase I/II clinical trials. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):256.

Esposito G, Antonelli F, Belli M, Campa A, Dini V, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. DNA fragments induction by radiations of different qualities: experimental and theoretical results. In: *14. International symposium on Microdosimetry (MICROS 2005). Abstracts*; November 13-18, 2005; Venezia. 2005.

Fabiani M, Nattabi B, Ayella EO, Ogwang M, Ranghiasci A, Declich S. Sorveglianza dell'infezione da HIV in Nord Uganda: trend di prevalenza e fattori associati con l'infezione. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):8.

Fabrizi L, Esposito A, Lucchetti D, Guandalini E, Marvasi L, Coni E. Development of a a confirmatory method for the determination of erythromycin residues in fish: a simple and rapid extraction followed by LC/MS/MS. In: *1. International workshop on Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for screening and trace level quantitation in environmental and food samples. Abstracts*; June 20-21, 2005; Barcelona. 2005. p. 113.

Facinelli B, Paoletti C, Foglia G, Guaglianone E, Magi G, Sundsfjord A, Pruzzo C, Donelli G, Biavasco F. Virulence of vanA enterococci of human, food, and animal origin. In: *2. International ASM-FEMS Conference on Enterococci. Abstracts*; August 28-31, 2005; Helsingor. 2005. p. 87.

Fanales BE, Moretti S, Pavone Cossut MR, Macchia I, Barillari G, Cafaro A, Ensoli B. HIV-1 TAT targeting and entry into monocyte-derived dendritic cells. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):257.

Fanales BE, Moretti S, Pavone Cossut MR, Nappi F, Macchia I, Cafaro A, Ensoli B. Cellule dendritiche trattate con TAT inducono l'attivazione e la proliferazione di linfociti autologhi. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):72.

Fanelli I, Sammarco ML, Ripabelli G, Luzzi I, Grasso GM. Valutazione dei profili plasmidici e dell'antibiotico resistenza di campylobacter Spp. isolati da alimenti. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):35.

Farina C, Korcan A, Aloisi F, Hohlfeld R, Meinl E. Differential expression of neurotrophin receptors on human astrocytes. In: *7. European meeting on glial cell function in health and disease (Euroglia 2005). Abstracts*; May 17-21, 2005; Amsterdam. 2005. p. 122.

Fedele G, Frasca L, Spensieri F, Palazzo R, Malavasi F, Fanales BE, Ausiello CM. Maturazione delle cellule dendritiche monocitarie umane (MDDC) indotta da prodotti microbici è caratterizzata dall'induzione di CD38 implicato nelle funzioni sia delle MDDC che del HIV-1. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):37.

Ferrantelli F, Michelini Z, Macchia I, Monini P, Borsetti A, Nappi F, Cafaro A, Titti F, Caputo A, Gavioli R, Barnett S, Ensoli B. A novel HIV vaccine based on the combination of HIV Tat and Env proteins. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):258.

Ferrara F, Ademollo N, Fabietti F, Delise M, Del Giovine L, Scardala S, Funari E. Preliminary results on the occurrence of octyl and nonylphenol in canned and fresh tuna. In: *15. Annual meeting of the Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC). Abstract book*; May 22-26, 2005; Lille. Brussels: SETAC Europe Office; 2005. p. 376.

Fiorelli V, Ensoli F, Tripiciano A, Scoglio A, Collacchi B, Ruiz Alvarez MJ, Giannetto C, Fazio AL, Paniccia G, Arancio A, Stivali F, Francavilla V, Longo O, Buttò S, Rezza G, Ensoli B. Studio della risposta immune umorale anti-TAT in pazienti con infezione da HIV-1 in diverso stadio di progressione clinica ed in soggetti non progressori (LTNP) (AC ELVIS). *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):70.

Fiorelli V, Tripiciano A, Scoglio A, Collacchi B, Ruiz Alvarez MJ, Giannetto C, Fazio AL, Paniccia G, Arancio A, Stivali F, Francavilla V, Longo O, Ensoli F, Ensoli B. Conduction of phase I and phase II preventive and therapeutic clinical trials with novel vaccine candidates. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):259.

Floridi F, Franciosa G, Aureli P. Analisi del fattore di virulenza internalina in ceppi clinici di Listeria monocytogenes isolati in Italia: risultati preliminari. In: *33. Congresso nazionale della Società italiana di microbiologia. Abstracts*; 16-19 ottobre 2005; Napoli. 2005. p. 67.

Floridia G, Falbo V, Censi F, Salvatore M, Tosto F, Taruscio D. Il controllo esterno di qualità in citogenetica: l'esperienza triennale dell'Istituto Superiore di Sanità e dei laboratori italiani. In: *8. Congresso nazionale S.I.G.U. Libro degli atti*; 28 Settembre -01 Ottobre 2005; Chia Laguna. 2005. p. 547.

Floridia G, Falbo V, Salvatore M, Censi F, Tosto F, Bruzzese N, Marongiu C, Taruscio D. External quality assessment in classical cytogenetics: the Italian experience. In: *European human genetics conference 2005. Abstracts*; May 7-10, 2005; Praga. 2005. p. 374.

Floridia M, Massella M, Mirra M, Polizzi C, Mattei A, Pirillo MF, Germinario EAP, Innocenti F, Fragola V, Bucciardini R, Guidi M, Paoloni ML, Vella S. Studio multicentrico Initio. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):153.

Floridia M, Polizzi C, Mattei A, Pirillo MF, Amici R, Galluzzo CM, Germinario EAP, Vella S. Progetto per la sorveglianza nazionale sul trattamento antiretrovirale in gravidanza. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):154.

Fogli M, Biassoni R, Costa P, Cantoni C, Koopman G, Cafaro A, Ensoli B, Moretta A, Moretta L, De Maria A. Molecular and functional characterization of NKP46, NKP30, NKG2D, NKP80 and NKG2C triggering NK cell receptors in rhesus and cynomolgus macaques: monitoring of NK cell function during SHIV infection. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):278.

Francese O, Adamo R, Ensoli B, Pollicita M, Aquaro S, Perno CF, Lopes AR, Maini MK, Bonmassar E. Senescenza molecolare del sistema immunitario nel corso di infezione da HIV. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):214.

Francia N. L'aggressività del cane. In: *Convegno L'aggressività del cane. Se la conosci, puoi controllarla. Atti*; 1 maggio 2004; Verona. 2005. p. 13-18.

Franciosa G, Maugliani A, Floridi F, Aureli P. DNA sequence of the Botulinum neurotoxin type A gene cluster in C. Botulinum strain "Mascarpone". In: *42. Annual interagency botulism research coordinating committee meeting (IBRCC 2005). Abstracts*; December 5-8, 2005; Baltimore. 2005. p. 91.

Franciosa G, Scalfaro C, Maugliani A, Floridi F, Aureli P. Identificazione dei cloni epidemici I e II fra i ceppi di Listeria monocytogenes di sierotipo 4b isolati in Italia. In: *33. Congresso nazionale della Società italiana di microbiologia. Abstracts*; 16-19 ottobre 2005; Napoli. 2005. p. 69.

Francolini I, Piozzi A, Ruggeri V, Bellusci M, Donelli G. Biomateriali a rilascio di agenti antimicrobici per lo sviluppo di dispositivi medici anti-biofilm. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C5):36.

Frullani S. Nuove raccomandazioni dell'ICRP. Proposte e considerazioni. In: *4. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM). Atti*, V. 2; 14-17 giugno 2005; Verona. Polimetrica International Scientific Publisher; 2005. p. 285-291.

Gabriele L, Moretti F, Belardelli F, ed. Workshop Microarray technologies in clinical oncology: potential and perspectives. Istituto Superiore di Sanità. Rome, June 30, 2005. Abstract book. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C6).

Gallo FR, Gallinella B, Zanitti L, Iurilli R, Palazzino G, Federici E. Problematiche quali-quantitative inerenti monografie di farmacopea europea: Valeriana radice. In: *11. Congresso nazionale di fitoterapia. Book of abstracts*; 3-5 giugno 2005; Chianciano Terme. Chianciano Terme; 2005. p. 29.

Gallo P, Luzi AM, Suligoi B, Camoni L, Colucci A, Santoro A, Valli R, D'Agostini A. Caratteristiche psico-socio-comportamentali di un campione di utenti del telefono verde AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):304.

Gallo P, Suligoi B, Colucci A, Luzi AM, Camoni L, Santoro A, Valli R, D'Agostini A. Caratteristiche psico-socio-comportamentali di persone non testate per l'HIV. In: *19. Congresso nazionale AIDS e sindromi correlate. Atti*; 21-23 ottobre 2005; Vibo Valentia. 2005. p. 257.

Gallo P, Valvo C, Valli R. Definition and preparation of information material for seronegative and seropositive individuals to be enrolled in clinical trials. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):261.

Gancheva V, Yordanov ND, Callens F, Vanhaelewyn G, Raffi J, Onori S, Malinen E, Sagstuen E, Fabisiac S, Peimel-Stuglik Z. International intercomparison trial on "self-calibrated" solid state/EPR dosimeters: Third stage. In: *9. International Workshop electron magnetic resonance of disordered system(EMARDIS). Abstracts*; June 8-15, 2005; Sofia. 2005. p. 24.

Gariboldi MB, Terni F, Ravizza R, Meschini S, Marra M, Condello M, Arancia G, Monti E. Effetto del nitrossido tempol sulla resistenza di cellule di adenocarcinoma mammario con fenotipo MDR alla doxorubicina. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C11):24.

Garulli B, Meola M, Stillitano MG, Castrucci MR. Protective immunity induced in mice primed by vaginal route with influenza A virus. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):246.

Giampaoli S. Come nasce una carta del rischio cardiovascolare. In: *Corso nazionale di aggiornamento della Società Italiana per lo studio dell'emostasi e della trombosi. Abstracts*; 22-24 settembre 2005; Campobasso. 2005. p. 75-76.

Giansanti D, Maccioni G, Gigante GE. Progetto di un dispositivo indossabile per il monitoraggio termografico. In: *4. Congresso Metrologia & qualità. Atti*; 22-24 febbraio 2005; Torino. 2005. p. 58-60.

Giordano P, Lai A, Formichetti P, Sorace A, Bottoni P, Mancini L. Biomonitoring of water quality of Albano lake (central Italy). *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C3):129.

Giorgi C, Franconi R, Venuti A, Di Bonito P, Accardi L, Massa S, Illiano E, Muller A, Cirilli A, Grasso F, Donà MG. La proteina E7 di HPV16 espressa in pianta induce una risposta immuno mediata ed una specifica protezione verso il tumore HPV-associato. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):217.

Giorgi C, Tocchio S, ed. Workshop Infezioni da HPV: dalla diagnosi precoce alla prevenzione primaria. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9-10 novembre 2005. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C9).

Giorgi C. Vaccino terapeutico contro le infezioni da HPV. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C9):25.

Giuliano M, Andreotti M, Pirillo MF, Guidotti G, Regazzi Bonora M, Liotta G, Marazzi C, Palombi L, Vella S. Terapia antiretrovirale e latte materno. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):158.

Giuliano M, Weimer LE, Pirillo MF, Germinario EAP, Mattei A. Uno studio clinico controllato per la valutazione di 2 regimi antiretrovirali semplificati, uno senza inibitori della proteasi e uno senza analoghi nucleosidici, in pazienti in fase avanzata di malattia che hanno risposto ad una precedente terapia di combinazione con 3 o 4 farmaci. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):159.

Grande S, Giovannini C, Guidoni L, Luciani AM, Palma A, Rosi A, Sapora O, Viti V. 1H MRS signals from glutathione may act as predictive marker of apoptosis in irradiated tumor. In: *14. International symposium on Microdosimetry (MICROS 2005). Abstracts;* November 13-18, 2005; Venezia. 2005.

Grande S, Giovannini C, Luciani AM, Palma A, Rosi A, Sapora O, Viti V, Guidoni L. Radiation effects in cultured tumor cells examined by 1H MRS: mobile lipids modulation and proliferative arrest. In: *14. International symposium on Microdosimetry (MICROS 2005). Abstracts*; November 13-18, 2005; Venezia. 2005.

Grande S, Giovannini C, Luciani AM, Palma A, Rosi A, Sapora O, Viti V, Guidoni L. Studio RMN degli effetti delle radiazioni su cellule tumorali: modulazione dei segnali lipidici. In: *4. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM). Atti,* V. 2; 14-17 giugno 2005; Verona. Polimetrica International Scientific Publisher; 2005. p. 1162.

Graziani C, Busani L, Lucarelli C, Arena S, Dionisi AM, Villa L, Carattoli A, Luzzi I, Ricci A, Caprioli A. Epidemiologia molecolare: tipizzazione di isolati di S. typhimurium d'origine umana e suina mediante PFGE e analisi dei geni di resistenza agli antibiotici. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C4):53.

Graziani C, Lucarelli C, Busani L, Dionisi AM, Owczarek S, Villa L, Ricci A, Caprioli A. Caratterizzazione molecolare di un clone multiresistente di Salmonella enterica sierotipo Typhimurium emergente in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):44.

Greco D, D'Argenio P, Binkin N. Il programma di formazione in epidemiologia applicata (PROFEA). *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C4):3-4.

Grilli G, Ciofi Degli Atti ML, Pompa MG, Salmaso S. The Italian plan for the elimination of measles and congenital rubella. In: *23. Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases-ESPID. Book of abstracts*; May 18-20, 2005; Valencia. 2005. p. 203.

Guaglianone E, Filippini P, Cardines R, Di Rosa R, Penni A, Basoli A, Fiocca F, Mastrantonio P, Donelli G. Ruolo del biofilm microbico multispecie nell'occlusione degli stent biliari. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C5):51.

Harnafi H, Bouanani NEH, Aziz M, Serghini CH, Ghalim N, Manfredini S, Besco E, Napolitano M, Bravo E, Amrani S. Effet hypolipidémiant, anti-athérogène et anti-oxydant du basilic (ocimum basilicum). In: *5. Journées de al Societe Marocaine d'Atherosclerose. Risque cardiovasculaire. De la prévention nutritionelle à la therapeutique. Résumés*; June 17-18, 2005; Casablanca. 2005. p. 24.

Indovina P, Ferrante A, Rainaldi G, Santini MT. Ipossia e radiazioni ionizzanti: effetti sulle proprietà adesive e sull'espressione delle molecole di adesione in sferoidi di cellule di osteosarcoma umano MG-63. In: *Workshop nazionale Meccanismi di farmacoresistenza e radioresistenza delle cellule tumorali. Abstracts*; 5-7 dicembre 2005; Roma. 2005. p. 60.

Iorio E, Ferretti A, Torosantucci A, Bromuro C, Chiani P, Cassone A, Podo F. Structural characterization of immunomodulating C. Albicans cell wall ß-glucans, by NMR analysis of ß(1—>3)-endoglucanase digestion products. In: *35. National congress on Magnetic resonance (GIDRM). Abstracts*; August 31 - September 3; Monte Porzio Catone. 2005. p. A40.

Iorio E, Ricci A, Di Vito M, Mezzanzanica D, Spadaro F, Ramoni C, D'Ascenzo S, Dolo V, Canevari S, Podo F. Increased choline phospholipid metabolism during human ovarian tumor progression. In: *35. National congress on Magnetic resonance (GIDRM). Abstracts*; August 31 - September 3; Monte Porzio Catone. 2005. p. A39.

Iorio E, Ricci A, Spadaro F, Ramoni C, Di Vito M, D'Ascenzo S, Dolo V, Mezzanzanica D, Canevari S, Podo F. Enhanced choline phospholipid metabolism during human ovarian tumor progression. In: *22. Annual scientific meeting of the European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB 2005). Abstracts*; September 15-18, 2005; Basle. 2005. p. S297.

Iorio E, Testa C, Stringaro A, Condello M, Arancia G, Lococo E, Carnevale R, Strom R, Lenti L, Podo F. Effects of mitochondrial dysfunction on lipid metabolism monitored by NMR in intact HUT 78 lymphoblastoid cells. In: *35. National congress on Magnetic resonance (GIDRM). Abstracts*; August 31 - September 3; Monte Porzio Catone. 2005. p. A41.

Kroumova V, Dionisi AM, Filetici E, Crespi I, Camaggi A, Macaluso P, Grasso S, Luzzi I, Fortina G. Caratterizzazione di ceppi di Salmonella Typhimurium isolate in Piemonte nell'anno 2004 nell'ambito della rete Enter-net. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):46.

La Rosa G, Muscillo M, Di Grazia A, Fontana S, Tollis M. Comparazione di differenti regioni genomiche per l'analisi filogenetica di Teschovirus. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C10):45.

La Rosa G, Muscillo M, Di Grazia A, Tollis M. Epidemiologia e caratterizzazione molecolare di teschovirus ed enterovirus suini isolati in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C4):58.

Laguardia ME, Moricoli D, Carbonella D, Serafini G, Dominici S, Fiorelli V, Ensoli B, Magnani M. From research grade to GMP grade production of HIV-1 Tat protein: an assessed vaccine candidate. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):271.

Lapenta C, Santini SM, Spada M, Donati S, Belardelli F. Implementation and use of the Hu-PBL-SCID mouse model for studies on the development od anti-HIV vaccines. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):265.

Lapenta C, Santini SM, Spada M, Donati S, Rizza P, Capone I, Belardelli F. Immunoterapia dell'infezione da HIV-1 basata sull'uso di cellule dendritiche autologhe generate da monociti coltivati in presenza di IFN-alfa. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):135.

Lapenta C, Santini SM, Spada M, Donati S, Urbani F, Parlato S, Canini I, Sirabella P, Belardelli F. Cellule dendritiche e infezione da HIV: studi di patogenesi e sviluppo di strategie innovative per l'induzione di risposte immuni antivirali. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):42.

Lasagna E, Purificato I. Attività del centro di collaborazione OMS/FAO per la ricerca e la formazione in sanità pubblica veterinaria. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C4):59.

Leo D, Adriani W, Greco D, Rea M, di Porzio U, Laviola G, Perrone-Capano C. Short- and long-term modulation of striatal gene expression following chronic methylphenidate administration to adolescent rats. In: *International symposium Neuroplasticity, neurotrophic factors and mood disorders. Abstracts*; April 8-9, 2005; Pisa. 2005. p. 51.

Leoni F, Canonico C, Moscatelli F, Rocchegiani E, Ruggeri FM. Valutazione di metodi molecolari per la rilevazione di norovirus in campioni di Mytilus galloprovincialis sperimentalmente contaminati. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C10):48.

Leopardi P, Cordelli E, Villani P, Siniscalchi E, Veschetti E, Crebelli R. Assessment of genotoxic hazard posed by oral exposure to vanadium tetravalent. In: *35. Annual meeting of the European Environmental mutagen Society. Environment and human genetic disease - Causes, mechanisms and effects (EEMS 2005). Abstracts*; July 3-7, 2005; Kos Island. 2005. p. 112-113.

Loh ML, Martinelli S, Cordeddu V, Reynolds MG, Vattikuti S, Wulfert M, Niemeyer CM, Beran ME, Strom S, Haas P, Sorcini M, Estey EH, Lubbert M, Gattermann N, Tartaglia M. Acquired PTPN11 mutations occur rarely in adult patients with myelodyspalstic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia. In: *8. Congresso nazionale S.I.G.U. Libro degli atti*; 28 Settembre -01 Ottobre 2005; Chia Laguna. 2005. p. 487.

Longhi G, Pietropaolo V, Mischitelli M, Longhi C, Conte MP, Superti F, Degener AM, Seganti L. Effect of lactoferrin towards human BK polyomavirus infection. In: *2. Congresso nazionale della Società italiana di virologia medica (SIVIM). Atti*; 16-18 maggio 2005; Roma. 2005. p. 78.

Lualdi M, Andenna C, Banci Buonamici F, Caccia B, Catuzzo P, Frigerio G, Iori M, Marchesini R, Marzi S, Monti AF, Pignoli E, Tofani S, Zicari C, Zonca G. Verifica dosimetrica dei trattamenti radioterapici ad intensità modulata: confronto tra software dedicati. In: *4. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM). Atti*, V. 2; 14-17 giugno 2005; Verona. Polimetrica International Scientific Publisher; 2005. p. 1032-1034.

Luciani AM, Palma A, Adorante N, Barone P, Grande S, Guidoni L, Ranghiasci C, Rosi A, Viti V. Optical images of dose distributions in gel-fricke. In: *14. International symposium on Microdosimetry (MICROS 2005). Abstracts*; November 13-18, 2005; Venezia. 2005.

Luciani AM, Palma A, Adorante N, Grande S, Guidoni L, Ranghiasci C, Rosi A, Viti V. Distribuzioni di dose per mezzo di tomografo ottico con CCD in Fricke-gel. In: *4. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM). Atti*, V. 2; 14-17 giugno 2005; Verona. Polimetrica International Scientific Publisher; 2005. p. 480.

Luzi AM, Colucci A, Gallo P, El Hamad I, Vullo V, Prestileo T, Valli R, D'Agostini A. I bisogni di salute dei cittadini stranieri in merito all'infezione da HIV/AIDS. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):308.

Luzi AM, Colucci A, Gallo P, Rezza G. Il servizio telefono verde AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità: informazione, formazione, ricerca. In: *19. Congresso nazionale AIDS e sindromi correlate. Atti*; 21-23 ottobre 2005; Vibo Valentia. 2005. p. 262.

Luzi AM, Colucci A, Gallo P. Il counselling telefonico rivolto a clienti di prostitute: l'esperienza del telefono verde AIDS. In: *19. Congresso nazionale AIDS e sindromi correlate. Atti*; 21-23 ottobre 2005; Vibo Valentia. 2005. p. 261.

Luzi AM, De Mei B, Bevacqua G. Training of psycho-social and clinical professionals to support counselling and communication with seropositive/seronegative volunteers involved in clinical trials. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):268.

Luzi AM, Marcotullio S. Involvement of the community advisory board (CAB) in the design of preventive and therapeutic clinical trials. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):267.

Luzzi I, Galetta P, Scavia GSGM, Caprioli A. Risultati delle attività della rete Enter-net. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):3.

Luzzi I, Ricci A, Ciofi Degli Atti ML, Graziani C, Scavia GSGM, Dionisi AM, Bella A, Mancin M, Cibin V, Busani L, Galetta P, Caprioli A. Sorveglianza integrata delle infezioni da Salmonella in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C4):60.

Macchia I, Negri D, Baroncelli S, Belli R, Catone S, Carbonelli PP, Cara A, Cafaro A, Titti F, Ensoli B. Analysis of CD4+CD8+ double positive T cells during intrarectal infection of cynomolgus monkeys with SHIV896P. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):269.

Macioce P, Grasso M, Veroni C, Ceccarini M, Petrucci TC. Dystrobrevin is a new A-Kinase anchoring protein connecting the dystrophin-associated protein complex to PKA signaling. In: *7. Convegno nazionale della Federazione italiana scienze della vita (FISV). Atti*; 22-25 settembre 2005; Riva del Garda. 2005. p. D3.1.

Macioce P, Grasso M, Veroni C, Macchia G, Ceccarini M, Petrucci TC. Dystrobrevin: a new AKAP linking to the neuronal protein kinase a signaling pathway. In: *FEBS workshop Modular protein domains. From functional plasticity to protein linguistics. Abstracts*; September 10-15, 2005; Seefeld. 2005. p. 69.

Macioce P, Torreri P, Grasso M, Lombardi DG, Veroni C, Gaddini L, Macchia G, Salzano AM, Petrucci TC, Ceccarini M. Dystrobrevin, a scaffold protein involved in intracellular transport. In: *Molecular aspects of aging and development, toxicology and neuro-immune communication. Third meeting 2005. Abstracts*; April 13-16, 2005; Barcelona. 2005.

Macioce P. Intracellular transport, cell signaling and brain development: a multifunctional role for dystrobrevin, a member of the dystrophin-associated protein complex. In: *Mini-symposium From muscle physiology to human diseases: calcium signaling, cytoskeletal proteins and myopathies. Abstracts*; November 24, 2005; Poitiers. 2005. p. 10.

Maggiorella MT, Crostarosa F, Sernicola L, Farcomeni S, Titti F. Patogenesi di malattie linfoproliferative in modelli animali sperimentali di scimmia e conigli. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):119.

Majori M, Ioppolo P, Pecci R, Bedini R. In vitro evaluation of orthodontic brackets bonding performance by comparing traditional and laser etching techniques. In: *Laser Congress 2005 ESOLA (European Society for Oral Laser Application). Abstracts*; May 19-21, 2005; Barcellona. 2005. p. 45.

Mancini L, Bottoni P, Bernabei S, Fabiani C, Formichetti P, Fornasier M, Jacomini C, Munafò M, Tancioni L. An integrated approach for environmental planning and restoration. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C3):127-128.

Mandarino G, ed. 20th Annual meeting European Working Group for Legionella Infections. Istituto Superiore di Sanità. Rome, May 16-17, 2005. Abstract book. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C2).

Mangino G, Percario ZA, Fiorucci G, Olivetta E, Romeo G, Federico MPM, Affabris E. Interazione tra NEF e pathways cellulari di trasduzione del segnale nei macrofagi. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):30.

Mantovani A, Macrì A, Prosperi S, Marvasi L. L'epidemiologia veterinaria in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C4):5-8.

Mantovani A, Maranghi F. Analisi del rischio di additivi e contaminanti nei mangimi: l'approccio della European Food Safety Authority. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C15):16.

Marangon S, Dalla Pozza M, Capello K, Busani L. Influenza aviaria: esperienze di sorveglianza epidemiologica. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C4):22-23.

Marconi P, Smaldone RM, Massai G, Guazzini L, Salinetti AP, Bilei S, Luzzi I, Dionisi AM, Filetici E, Arena S, Benedetti I, Giannotti M, Serena F, Filidei P, Maranini B. Indagini laboratoristiche nello studio di un episodio tossinfettivo da Salmonella Typhimurium: importanza di una dettagliata caratterizzazione eziologica. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):53-54.

Marianelli C, Ciuchini F, Tarantino M, Pasquali P, Riccardi G, Francia M, Pistoia C, Adone R. Classification of Brucella strains by DNA polymorphism of the rpoB gene. In: *58. Brucellosis research conference. Proceedings*; October 15-19, 2005; Merida. 2005.

Martelli F, Caprioli A, Di Bartolo I, Ostanello F, Ruggeri FM. Ricerca mediante PCR di Torque Teno Virus (TTV) in suini allevati in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C10):53.

Martinelli S, Carta C, Flex E, Binni F, Lucci Cordisco E, Puxeddu E, Tonacchera M, Pinchera A, Dominici C, Rosolen A, Riccardi R, Sorcini M, Genuardi M, Grammatico P, Tartaglia M. Activating PTPN11 mutations play a minor role in pediatric and adult solid tumors. In: *8. Congresso nazionale S.I.G.U. Libro degli atti*; 28 Settembre -01 Ottobre 2005; Chia Laguna. 2005. p. 488.

Martinelli S, Cordeddu V, Flex E, Carta C, Petrangeli F, Pantaleoni F, Fodale V, Biondi A, Emanuel PD, Schoch C, Foa R, Zampino G, Sorcini M, Gelb BD, Tartaglia M. Germ-line and somatic PTPN11 mutations in human disease. In: *8. Congresso nazionale S.I.G.U. Libro degli atti*; 28 Settembre -01 Ottobre 2005; Chia Laguna. 2005. p. 54.

Marziali M, Mazzetta F, Carello R, De Santis W, Leti W, Gramiccioni C, Esposito A, Mezzaroma I, Fimiani C, Aiuti F. Studio immunologico nel sangue e nei linfonodi in soggetti HIV positivi con normale o deficitaria risposta immunologica alla terapia antivirale. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):31.

Massari M, Bella A, Filia A, Ciofi Degli Atti ML, Gruppo coordinamento SPES. Indagine sui determinanti della prescrizione di farmaci in pediatria ambulatoriale. In: *9. Conferenza nazionale di sanità pubblica. L'igienista nelle scelte strategiche. Atti*; 13-15 ottobre 2005; Parma. 2005. p. 270.

Mattia M, Marzi S, Caccia B, Benassi M. Ottimizzazione per IMRT: analisi e confronto dei risultati su alcuni casi clinici. In: *4. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM). Atti*, V. 1; 14-17 giugno 2005; Verona. Polimetrica International Scientific Publisher; 2005. p. 392-394.

Maugliani A, Floridi F, Franciosa G, Aureli P. Sequenziamento del cluster genico codificante il complesso della tossina botulinica di tipo A2. In: *33. Congresso nazionale della Società italiana di microbiologia. Abstracts*; 16-19 ottobre 2005; Napoli. 2005. p. 35.

Medda E, Olivieri A, Stazi MA, Grandolfo M, Fazzini C, Baserga M, Burroni M, Cacciari E, Calaciura F, Cassio A, Chiovato L, Costa P, Leonardi D, Martucci M, Moschini L, Pagliardini S, Parlato G, Pignero A, Pinchera A, Sala D, Sava L, Stoppioni V, Tancredi F, Valentini F, Vigneri R, Sorcini M. Fattori di rischio dell'ipotiroidismo congenito (IC). Risultati di uno studio caso-controllo realizzato in Italia. In: *23. Giornate italiane della tiroide. Libro degli abstract*; 1-3 dicembre 2005; Torino. 2005. p. 239-240.

Menichini E, Barbera S, Merli F, Monfredini F, Settimo GV, Viviano G. Atmospheric bulk deposition of carcinogenic PAHs in a rural-industrial area in Southern Italy. In: *Reiner E, Alaee M, ed. 20. International symposium on halogenated environmental organic pollutants and persistent organic pollutants (POPs) DIOXIN 2005. Proceedings*; August 21-26, 2005; Toronto. 2005. p. 2691.

Menichini E, Belladonna V, Cellini L, Gabrieli C, Spiazzi A, Stella A, Trevisani GR, Tricarico V, Villalta R, Zemello C. Trend of atmospheric benzo[a]pyrene in Italy before the adoption of the European directive on PAHs. In: *Reiner E, Alaee M, ed. 20. International symposium on halogenated environmental organic pollutants and persistent organic pollutants (POPs) DIOXIN 2005. Proceedings*; August 21-26, 2005; Toronto. 2005. p. 2692.

Menniti Ippolito F, Santuccio C, Mazzanti G, Moro PA, Firenzuoli F, Valeri A, Bianchi A, Raschetti R. Epatiti associate all'uso di prodotti a base di piante officinali. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C13):50.

Menniti Ippolito F, Traversa G, Da Cas R, Vetrano F, Saggiomo G, Menna F, Sagliocca L, Pirozzi N, Cecchetti C, Viviani G, Iori V, Raucci U. Gastroduodenal adverse reactions to drugs in children. In: *32. Congresso nazionale della Società Italiana di Farmacologia (SIF). Abstracts*; 1-4 giugno 2005; Napoli. Torino: Minerva Medica; 2005. p. 205.

Meschini S, Marra M, Condello M, Calcabrini A, Federici E, Dupuis ML, Cianfriglia M, Arancia G. L'estratto vegetale voacamina potenzia l'effetto citotossico della doxorubicina su cellule tumorali farmacoresistenti. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C11):63.

Metere A, Mallozzi C, Minetti M, Domenici MR, Popoli P, Di Stasi AMM. Effect of quinolinic acid on src kinase activity in rat striatum: in vivo and in vitro studies. In: *Molecular aspects of aging and development, toxicology and neuro-immune communication. Third meeting 2005. Abstracts*; April 13-16, 2005; Barcelona. 2005.

Metere A, Mallozzi C, Minetti M, Domenici MR, Popoli P, Di Stasi AMM. In vivo and in vitro modulation of src kinase activity by quinolinic acid in rad striatum. In: *National congress of the Italian society for neuroscience and Joint Italian-Swedish neuroscience meeting. Abstracts*; October 1-4, 2005; Lacco Ameno. 2005. p. 393.

Mezzaroma I, Pinter E, Fimiani C, Fiorelli V, Ensoli B, Ensoli F. Individuation of cohorts of adult seropositive volunteers for vaccine studies and analysis of anti-TAT immune responses in different stages of HIV-1 disease. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):276.

Minghetti L, Branchi I, Bichler Z, Delabar JM, Malchiodi Albedi F, Nicolini A, Alleva E. Transgenic mouse lines bearing specific fragments of the human DCR-1 as model to study association among brain abnormalities, cell cycle alteration and Alzheimer's disease pathophysiology. In: *7. International conference AD/PD 2005. Book of abstracts*; 9-13 marzo 2005; Sorrento. 2005.

Miraglia M, Onori R, De Giacomo M, De Santis B. Gaps in the analytical chain for the detection of GMOs in seeds, food and feeds. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C3):89.

Molinari A, Colone M, Gentile M, Toccacieli L, Calcabrini A, Stringaro A, Bozzuto G, Cianfriglia M, Arancia G. Ruolo della P-glicoproteina nei meccanismi di invasività delle cellule di melanoma umano. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C11):8.

Monini P, Sgadari C, Alessandri G, Palladino C, Baccarini S, Moracci G, Bacigalupo I, Toschi E, Barillari G, Ensoli B. TAT-targeted delivery of HIV-1 antigens to vascular and lymphatic endothelial cells for protective immunization: isolation of endothelial cells from human tonsils and detection of circulating endothelial cells in peripheral blood. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):277.

Monini P, Sgadari C, Grosso MG, Bellino S, Toschi E, Bacigalupo I, Salvi L, Leone P, Rezza G, Ensoli B. Studio clinico di fase II per il trattamento del sarcoma di Kaposi classico con l'inibitore della proteasi di HIV indinavir. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):209.

Moretti S, Cafaro A, Fanales BE, Pavone Cossut MR, Pupino Carbonelli P, Ensoli B. Evaluation of dendritic cell phenotype and functional activity in a nonhuman primate model. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):279.

Moro PA, Menniti Ippolito F. Uso di piante medicinali in Italia: problemi tossicologici emergenti nell'esperienza del centro antiveleni di Milano. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C13):52.

Napolitani F, Pizzarelli S. Bridging the information gap with LinkOut: how this powerful feature could meet user's needs. In: *EAHIL Workshop 2005: implementation of quality systems and certification of medical libraries. Abstracts*; June 23-25, 2005; Palermo. 2005. p. 37.

Nappi F, Bordignon V, Borsetti A, Barillari G, Caputo A, Tinari A, Superti F, Fiorelli V, Tyagi M, Monini P, Ensoli B. La proteina TAT di HIV-1 aumenta l'infettività virale mediante un meccanismo indipendente dalla capacità transattivante: una nuova invasina retrovirale. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):95.

Negri D, Buffa V, Leone P, Bacigalupo I, Bona R, Borghi M, Indraccolo S, Ensoli B, Cara A. Use of retroviral vectors for the analysis of SHIV-specific CD8 T cell responses. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):280.

Nicastri E, Chiesi A, Angeletti C, Sarmati L, Palmisano L, Geraci A, Andreoni M, Vella S. Clinical outcome after 4 years follow-up in HIV-seropositive subjects with incomplete virologic or immunologic response to HAART. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):188.

Oggioni MR, Meacci F, Costa C, Pardini M, Zara F, Sarassi A, Troupioti P, Orrù G, Pagani E, Orefici G, Fattorini L. Caratterizzazione longitudinale dei correlati batteriologici nella storia naturale di infezione cronica da mycobacterium tuberculosis. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):225.

Ognibene E, Adriani W, Ghirardi O, Caprioli A, Aloe L, Laviola G. Evaluation of olanzapine effects on basal motor activity and social and impulsive behaviours in heterozygous reeler mice: influence of genotype and early stress exposure. In: *11. Biennal European behavioural pharmacology society meeting (EBPS). Abstracts*; September 9-12, 2005; Barcelona. 2005.

Olivetta E, Fiorucci G, Sanchez M, Chiantore MV, Federico MPM. Meccanismi alla base degli effetti patogenetici di NEF sui macrofagi. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):73.

Olivieri A, Stazi MA, Medda E, Fazzini C, De Angelis S, Franzellin F, Aghini-Lombardi F, Pinchera A, Sorcini M, Gruppo di studio per l'ipotiroidismo congenito. Ipotiroidismo congenito e carenza iodica: i dati del registro nazionale degli ipotiroidei congeniti. In: *23. Giornate italiane della tiroide. Libro degli abstract*; 1-3 dicembre 2005; Torino. 2005. p. 237-238.

Olivieri A, Stazi MA, Medda E, Fazzini C, De Angelis S, Latini F, Sorcini M, Gruppo di studio per l'ipotiroidismo congenito. Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti: ruolo dei fattori di rischio ambientali nell'insorgenza dell'ipotiroidiso congenito. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C7):10-11.

Olivieri A. Interferfenti endocrini ed effetti sulla funzione tiroidea. In: *Convegno La ricerca biologica e clinica sugli interferenti endocrini: attualità e prospettive. Atti*; 27-28 ottobre 2005; Roma. 2005.

Onori S, De Angelis C, Carosi A. Italian dosimetry intercomparison in IOERT. In: *4. International meeting of the International society of intraoperative radiation therapy (ISIORT). Abstracts*; March 17-19, 2005; Miami. 2005. p. 101.

Palmisano L, Bucciardini R, Amici R, Andreotti M, Arcieri R, Fragola V, Galluzzo CM, Germinario EAP, Mancini MG, Pirillo MF, Weimer LE, Giuliano M, Vella S. Studio ISS part analisi preliminare. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):174.

Paoletti L, De Berardis B, Incocciati E, Massera S, Gargaro G. Livelli di silice aerodispersa in un ambiente urbano. In: Bartolucci GB, Cavallo D, Peretti A, Sala C, Sesana G, ed. *23. Congresso nazionale dell'Associazione Italiana degli Igienisti Industriali (AIDII). Atti*; 22-24 giugno 2005; Bologna. 2005. p. 70-74.

Pasetto R, Fazzo L. Gli studi di epidemiologia ambientale nelle aree oggetto di bonifica: contributo ai processi decisionali. In: *29. Convegno annuale di epidemiologia L'epidemiologia per la politica la politica dell'epidemiologia. Abstracts*; 7-9 settembre 2005; Pisa. 2005.

Patriarca M, Chiodo F, Castelli M, Menditto A. Estimates of uncertainty of measurement from proficiency testing data: a case of study. In: *5. EURACHEM workshop Proficiency testing in analytical chemistry, microbiology and laboratory medicine. Abstracts*; September 26-27, 2005; Portoroz. 2005.

Peretti S, Schiavoni I, Pugliese K, D'Aloja P, Federico MPM. Eliminazione collettiva di cellule infette da HIV per mezzo di "viral-like particles". *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):151.

Petrucci F, Cristaudo A, Violante N, Di Gregorio M. Rilevamento del danno dermatologico in ambiente lavorativo: II. Monitoraggio ambientale e biologico degli elementi del gruppo del platino (EGP). In: *5. Congresso nazionale della Società Italiana di dermatologia allergologica professionale e ambientale (SIDAPA). Libro degli atti*; 27-28 ottobre 2005; Bagni di Tivoli. 2005. p. 26.

Petrucci F, D'Ilio S, Di Gregorio M, Senofonte O. Determination of essential and toxic total elements in whole blood by dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICP-MS) equipped with apex desolvatation system. In: *International conference Instrumental methods of analysis. Modern trends and applications (IMA'05). Abstracts*; October 2-6, 2005; Iraklion. 2005. p. 380.

Petrucci TC, Ceccarini M, Torreri P, Bernassola M, Macchia G, Macioce P. Dystrobrevin forms a ternary complex with kinesin heavy chain and dystrophin through coiled-coil motifs. In: *International congress of myology 2005. Abstracts*; May 9-13, 2005; Nantes. 2005. p. 137.

Piccioni F, Delfini M, Del Giudice MR, Borioni A, Rodomonte A, Risuleo GR, Manetti C, Miccheli A. Metabolic profile of fibroblasts by 1H NMR spectroscopy. In: *35. National congress on Magnetic resonance (GIDRM). Abstracts*; August 31-September 3, 2005; Monte Porzio Catone. 2005. p. A58.

Pieretti S, Di Giannuario A, Colucci M. The synthetic chemoattractant peptide WKYMVm induces antinociceptive effects in the formalin test in mice. In: *National congress of the Italian society for neuroscience and Joint Italian-Swedish neuroscience meeting. Abstracts*; October 1-4, 2005; Lacco Ameno. 2005. p. 684.

Pieretti S, Di Giannuario A. [Nphe1, Arg14, Lys15]nociceptin-NH2 blocked the expression of opioid tolerance. In: *11. Convegno monotematico Neurofarmacologia e neurobiologia delle dipendenze. Atti*; 9 settembre 2005; Bologna. 2005.

Pieretti S, Margheriti F, Dalpiaz A, Vertuani G, Di Giannuario A. The immune-to-brain communication for pain: a role for the formyl peptide receptors? In: *32. Congresso nazionale della Società Italiana di Farmacologia (SIF). Abstracts*; 1-4 giugno 2005; Napoli. Torino: Minerva Medica; 2005. p. 131.

Piozzi A, Francolini I, Ruggeri V, Donelli G, D'Ilario L. Antimicrobial biomaterials based on transition metal-containing polyurethanes and ciprofloxacin loading. In*: 19. European conference on Biomaterials (ESB 2005)including the 4. Young Scientists Forum. Proceedings*; September 11-15, 2005; Sorrento. 2005. p. P472.

Piscopo P, Crestini A, Malvezzi Campeggi L, Manfredi A, Deiana E, Cherchi R, Vanacore N, Marcon G, Piras MR, Confaloni A. A novel PSEN-2 mutation in a large Italian pedigree. In: *7. International conference AD/PD 2005. Book of abstracts*; March 9-13, 2005; Sorrento. 2005. p. 24.

Polonelli L, Pilotti E, Perno CF, Conti S, Magliani W, Cassone A, Casoli C. Un mimotopo sintetico killer, attivo nei confronti di patogeni opportunisti correlati ad AIDS inibisce l'infezione esogena ed endogena di HIV. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):226.

Poltronieri E, Napolitani F, Palazzesi I. Group-authored papers: towards shared criteria among scientific information actors. In: *EAHIL Workshop 2005: implementation of quality systems and certification of medical libraries. Abstracts*; June 23-25, 2005; Palermo. 2005. p. 39.

Pompa MG, Ciofi Degli Atti ML, Ferro A, Franco E, Grilli G, Guarino A, Iannazzo S, Pavan A, Pizzuti R. Stato di attuazione del Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. In: *9. Conferenza nazionale di sanità pubblica. L'igienista nelle scelte strategiche. Atti*; 13-15 ottobre 2005; Parma. 2005. p. 253.

Ponzani V, Gentili D. E-Journals Vs databases? An evaluation study on users' behaviour in a research library. In: *EAHIL Workshop 2005: implementation of quality systems and certification of medical libraries. Abstracts*; June 23-25, 2005; Palermo. 2005. p. 40.

Pozio E, Lalle M, Cacciò SM. Parassiti trasmessi attraverso le acque. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):9-10.

Quaglia MG, Donati E, Fanali S, Bossù E, Montinaro A, Buiarelli F. Analysis of diltiazem and its related substances by two alternative methods: HPLC or HPCE. In: *15. International symposium on pharmaceutical and biomedical analysis. PBA 2004. Abstracts*; May 2-6, 2004; Firenze. 2005. p. 226.

Quaranta MG, Mattioli B, Giordani L, Viora M. La proteina NEF di HIV-1 manipolando le cellule dendritiche induce anergia ed apoptosi dei linfociti CD8+: un meccanismo di immuno evasione. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):124.

Quattrini MC, Calcabrini A, ed. Workshop nazionale Meccanismi di farmacoresistenza e radioresistenza delle cellule tumorali. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 5-7 dicembre 2005. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C11).

Raiteri M, Minghetti L, Pittaluga A, Bellenchi G, Longordo F, De Simone R. Effetti di TAT sulla liberazione e ricaptazione di glutammato in neuroni e microglia. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):106.

Raschetti R, Maggini M, Sorrentino GC, Caffari B, Bianchi C, Todesco S, Sfriso P, Montecucco C, Canesi B, Sottosanti L. A post marketing surveillance study on effectiveness and safety of the TNF-blockers in severe rheumatoid arthritis. In: *32. Congresso nazionale della Società Italiana di Farmacologia (SIF). Abstracts*; 1-4 giugno 2005; Napoli. Torino: Minerva Medica; 2005. p. 207.

Ribechini E, Fortini C, Monini P, Gavioli R. Identificazione di epitopi CTL in antigeni litici di HHV-8. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):216.

Ricceri L, Venerosi A, Capone F, Calamandrei G. Gestational plus neonatal exposure to chlorpyrifos alters social behaviorin both female and male adult mice. In: *35. Annual meeting Society for neurosciences. Abstracts*; November 12-16, 2005; Washington. 2005.

Ricci ML, Dell'Eva I, Scaturro M, Baruchelli P, De Ponte G, Losardo M, Ottaviani M, Guizzardi F. Six months experience of silver-hydrogen peroxide-treatment for legionella control in two nursing homes water systems. In: *6. International conference on legionella. Abstracts*; October 16-20, 2005; Chicago. 2005. p. 87-88.

Ricci ML, Dell'Eva I, Scaturro M, Baruchelli P, Fabbri L, Ottaviani M, Guizzardi F. A four-year experience of a chlorine dioxide treatment for the control of legionella in a hospital water system. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C2):18.

Ridolfi B, Catone S, Fulgenzi D, Ensoli B, Borsetti A. Suscettibilità di cellule di Macaca fascicularis all'infezione da HIV. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):45.

Ridolfi B, De Oliveira T, Maggiorella MT, Sernicola L, Fulgenzi D, Buttò S, Borsetti A, Ensoli B. Study of SHIV-243 Tat and env genes variability following vaccination of cynomolgus monkeys with the Tat protein. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):241.

Ripabelli G, Sammarco ML, Fanelli I, Leone A, Luzzi I. Prevalenza dei geni FLAA, CADF, CDTA, CDTB, CDTC e CDT cluster in campylobacter Spp. isolati da casi umani, alimenti e animali. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):70.

Risica S, Grisanti A, Grisanti G. Radium 226 sources: a demanding task undertaken by the Istituto Superiore di Sanità to prevent them from becoming orphan sources. In: *International conference on the safety and security of radioactive sources: towards a global system for the continuous control of sources throughout their life cycle. Book of contributed papers*; June 27-July 1, 2005; Bordeaux. 2005. p. 309-313.

Riva MA, Fumagalli F, Molteni R, Cirulli F, Roceri M, Racagni G. From animal models to the etiology of psychiatric disorders: a role for neurotrophic factors. In: *International symposium Neuroplasticity, neurotrophic factors and mood disorders. Abstracts*; April 8-9, 2005; Pisa. 2005. p. 16.

Rodomonte A, Montanaro A, Bartolomei M. Measurement uncertainty: is the step by step approach reliable? A comparison with results obtained by other approaches for a drug titration analysis. In: *11. Meeting on Recent developments in pharmaceutical analysis. Abstracts*; September 25-28, 2005; Rimini. 2005. p. 130.

Romanini E, Rosi S, Scarnicchia R, Calistri A, Calistri V, Torre M, Villani C. Valutazione radiografica dell'antiversione del cotile in impianti protesici dell'anca: riproducibilità intra ed inter-osservatore del metodo di Widmer. In: *90. Congresso nazionale della società Italiana di ortopedia e traumatologia (SIOT 2005). Abstracts*; 9-13 ottobre 2005; Firenze. 2005. p. 33.

Romanini E, Torre M, Persiani P, Calistri A, Rosi S, Villani C. Chirurgia mini-invasiva dell'anca: revisione sistematica della letteratura. In: *90. Congresso nazionale della società Italiana di ortopedia e traumatologia (SIOT 2005). Abstracts*; 9-13 ottobre 2005; Firenze. 2005. p. 32.

Rosi A, Guidoni L, Simone G, Tabocchini MA, Campanella F, Viti V. Linee guida per la garanzia della qualità nelle attività con esposizione alle radiazioni ionizzanti. In: *4. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM). Atti*, V. 2; 14-17 giugno 2005; Verona. Polimetrica International Scientific Publisher; 2005. p. 292-295.

Rosi A, Tabocchini MA, Viti V. Assicurazione di qualità nelle tecniche 3D e nella IMRT. In: *4. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM). Atti*, V. 2; 14-17 giugno 2005; Verona. Polimetrica International Scientific Publisher; 2005. p. 388-389.

Rosmini F, Poltronieri E, Ferrigno L, D'Angelo F. Ricerca su soggetti umani e precauzioni etiche all'Istituto Superiore di Sanità (ISS). In: *29. Convegno annuale di epidemiologia L'epidemiologia per la politica la politica dell'epidemiologia. Abstracts*; 7-9 settembre 2005; Pisa. 2005.

Rota MC, Bella A, D'Ancona F, Cawthorne A, Caporali MG. An evaluation of the sensitivity of the italian national Legionella surveillance system. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C2):44.

Rotili M, Leone A, Ripabelli G, Sammarco ML, Luzzi I, Grasso GM. Applicazione e confonto delle tecniche PFGE e SAFLP per lo studio dell'epidemiologia molecolare di Campylobacter Spp. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):71.

Ruggeri FM. Calicivirus enterici: una zoonosi emergente? *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C10):14-15.

Ruggeri V, Francolini I, Bellusci M, Piozzi A, Donelli G. Rilascio di una combinazione di antibiotici da matrici poliuretaniche per prevenire la formazione di biofilm microbici e contrastare l'insorgenza di antibiotico-resistenza. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C5):55.

Salvatore M, Bruzzese N, Censi F, Falbo V, Floridia G, Tosto F, Taruscio D. Evaluation of CFTR gene mutation testing methods in laboratories participating in the Italian external quality assessment. In: *European human genetics conference 2005. Abstracts*; May 7-10, 2005; Praga. 2005. p. 245.

Salvatore M, Censi F, Falbo V, Floridia G, Tosto F, Taruscio D. Metodi usati per l'analisi del gene CFTR dai laboratori partecipanti al controllo esterno di qualità dei test genetici dell'Istituto Superiore di Sanità. In: *8. Congresso nazionale S.I.G.U. Libro degli atti*; 28 Settembre -01 Ottobre 2005; Chia Laguna. 2005. p. 162.

Salvioli RM, Vaccaro AM, ed. Workshop Aggiornamento su diagnosi e terapie delle malattie lisosomiali. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 7 novembre 2005. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C8).

Salvioli RM. Alterazioni nel catabolismo degli sfingolipidi nelle sfingolipidosi. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C8):13-14.

Sampaolo L, Cammarano RR, Pizzarelli S. Information resources for clinical and practice guidelines production. In: *EAHIL Workshop 2005: implementation of quality systems and certification of medical libraries. Abstracts*; June 23-25, 2005; Palermo. 2005. p. 40.

Santarsiero A, Settimo GV, Trevisan G, Lorenzoni B, Dell'Andrea E. Crematoria and urban waste incinerators Hg emission. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C3):116.

Savarino A, Sannella AR, Monthanje BL, Rastrelli E, Spaccapelo R, Dell'Agli M, Galli G, Bosisio E, Dottorini T, Crisanti A, Severini C, Majori G, Cassone A, Cauda R. Effetti di combinazioni di farmaci antiretrovirali ed antimalarici sulla replicazione di HIV-1 e sulla crescita di plasmodium falciparum. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):199.

Scaturro M, Losardo M, De Ponte G, Ricci ML. Comparison of four methods for molecular subtyping of Legionella pneumophila as implemented during an epidemic cluster of legionellosis in Rome. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C2):28.

Scavia GSGM, Botta A, Ciofi Degli Atti ML, Di Fluri G, Ferretti A, Galiero G, Marziano ML, Merola R, Minelli F, Montini GB, Pecoraro C, Pizzuti R, Tozzi AE, Traini AM, Caprioli A. Episodio epidemico di sindrome emolitico uremica (SEU) associata a infezione da E. coli 026, in provincia di Salerno. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):73-74.

Scavia GSGM, Miceli M, Barberio A, Ru G, Savini G, Ferrari G. Fattori di rischio per la mortalità perinatale del vitello da latte. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C4):75.

Scavia GSGM, Purificato I, Babsa S, Busani L, ed. Workshop nazionale di epidemiologia veterinaria. Programma di Formazione in Epidemiologia Applicata (PROFEA): strumenti per la pianificazione in sanità pubblica veterinaria. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9-10 giugno 2005. Relazioni e Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C4).

Scavia GSGM, Tozzi AE, Busani L, Minelli F, Procaccino MA, Caprioli A. Sindrome emolitico uremica (SEU): studio di fattor di rischio attraverso dati di sorveglianza clinica. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):75.

Scavia GSGM, Tozzi AE, Busani L, Minelli F, Procaccino MA, Rizzoni G, Caprioli A. Incidenza di sindrome emolitico-uremica come indicatore di infezione da E. Coli verocitotossina produttore: confronto con indicatori demografici e di ruralità. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C4):76.

Schinaia N, Avellis L, Bumbaca C, Itro I, Kodra Y, Figliomeni M, Rezza G, Dragoti E, Sulaj Z, Todhri F, Fuda F. Prevenzione e cura delle tossicodipendenze in Albania. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):311.

Schinaia N, Avellis L, Bumbaca C, Itro I, Kodra Y, Rezza G, Bino S, Dervishi M, Bani R, Basho M, Harxhi A, Kakariqqi E. Aspetti epidemiologici dell'infezione da HIV, AIDS e IST in Albania e Kosovo. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):17.

Senofonte O, D'Ilio S, Di Gregorio M, Petrucci F. Determination of trace elements in serum by dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICP-MS) with a desolvating nebulizer system (APEX-ACM). In: *International conference Instrumental methods of analysis. Modern trends and applications (IMA'05). Abstracts*; October 2-6, 2005; Iraklion. 2005. p. 376.

Serra C, Biolchini A, Carboni L, Mei A, Astone V, Delogu G, Mameli G, Federico MPM, Kotenko S, Dolei A. Effetti diretti e mediati di HIV in vitro su cellule implicate in patologie HIV-associate. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):68.

Severini C, Menegon M, Razakov SA, Majori G. Analysis of DHFR gene polymorphism in Plasmodium vivax isolates from Uzbekistan. In: *Medicine and health in the tropics. Abstract book*; September 11-15, 2005; Marsiglia. 2005. p. 150-151.

Sgadari C, Toschi E, Carlei D, Malavasi L, Bacigalupo I, Palladino C, Compagnoni D, Bugarini R, Falchi M, Barillari G, Monini P, Ensoli B. Inibizione della crescita neoplastica e meccanismo dell'azione antitumorale degli inibitori della proteasi di HIV. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):208.

Sgarbanti M, Remoli AL, Marsili G, Borsetti A, Ridolfi B, Perrotti E, Ilari R, Orsatti R, Stellacci E, Ensoli B, Battistini A. IRF-1 lega la regione enhancer dell'LTR di HIV-1 in un complesso trascrizionalmente attivo con NF-KB. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):41.

Silberstein FC, Federico G, Santoro M, Gori C, Svicher V, D'Arrigo R, Ciccozzi M, Bertoli A, Balzarini J, Balotta C, Moroni M, Antinori A, d'Arminio Monforte A, Perno CF. High conservation of HIV-1 reverse transcriptase under drug pressure despite a continuous appearance of mutations. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):172.

Siriani MC, Libi F, Campagna M, Scaramuzzi D, Fiorelli V, Collacchi B, Ensoli F, Ensoli B. Downregulation of natural killer activity by the human immunodeficiency virus type-1 Tat protein is independent from the expression of killer inhibitory receptors for HLA-C and is abrogated by anti-Tat specific antibodies. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):288.

Sirianni MC, Campagna M, Carbonari M, Monini P, Ensoli B. Attività citotossica naturale in pazienti con Sarcoma di Kaposi. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):116.

Soggiu ME, Sellitri C, Lanciano CL. Sistemi GIS per la pianificazione e gestione dell'emergenze dovute a rilasci di nubi tossiche da industrie a rischio di incidente rilevante. In: *8. Conferenza italiana utenti ESRI. Atti*; 20-21 aprile 2005; Roma. 2005.

Sorcini I, Sellitri C, Galati F, Bonifazi S, Poppi G. Italian translation of who documents: an internet database. In: *EAHIL Workshop 2005: implementation of quality systems and certification of medical libraries. Abstracts*; June 23-25, 2005; Palermo. 2005. p. 41.

Sorcini M, Olivieri A, ed. Workshop L'ipotiroidismo congenito in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 15 luglio 2005. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C7).

Sorrentino GC, Atella V. Evoluzione temporale degli indici dei prezzi dei farmaci a livello nazionale e regionale. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C13):61.

Sorrentino GC, Maggini M, Vanacore N, Caffari B, Raschetti R. Incidence of cardiovascular events in Alzheimer's disease patients treated with acetylcholinesterase inhibitors. In: *32. Congresso nazionale della Società Italiana di Farmacologia (SIF). Abstracts*; 1-4 giugno 2005; Napoli. Torino: Minerva Medica; 2005. p. 208.

Sorrentino GC, Vanacore N, Raschetti R. Consumo regionale di due categorie di farmaci antiparkinsoniani nel periodo 2000-2004. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C13):63-64.

Spadaro F, Ramoni C, Mezzanzanica D, Dolo V, D'Ascenzo S, Cecchetti S, Iorio E, Canevari S, Podo F. Expression and role of phosphatidylcholine-specific phospholipase C (PC-PLC) in tumor progression of human ovary epithelial cells. In: *FEBS Advanced course Lipid-protein interaction in signalling and membrane traffic. Abstracts*; June 10-15, 2005; S. Maria Imbaro. 2005. p. 96.

Spezia S, Forte G, Bocca B, Gatti A, Mincione G, Ronchi A, Bavazzano P, Alimonti A, Minoia C. Comparison of DRC and HR ICP-MS techniques in the determination of platinum in urine. In: *2005 Winter European Conference on Plasma Spectrometry. Abstracts*; 30 gennaio-3 febbraio 2005; Budapest. 2005.

Spezia S, Forte G, Bocca B, Gatti A, Mincione G, Ronchi A, Bavazzano P, Alimonti A, Minoia C. Determination of reference values of Ba, Cs, Sb and W in urine by means of HR and DRC ICP-MS instrumentation. Comparison of analytical performances and measurement uncertainties. In: *2005 Winter European Conference on Plasma Spectrometry. Abstracts*; 30 gennaio-3 febbraio 2005; Budapest. 2005.

Spila Alegiani S, Maggini M, Lombardo FL, Raschetti R. Terapie farmacologiche nei pazienti con diabete. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C13):16.

Splendiani G, De Angelis S, Severini G, Diana L, Rossi B, Papa V, Palleschi S. Oxidative stress in haemodialysis patients: a comparison of three depurative techniques. In*: Journal of the American Society of nephrology*: JASN; November 8-13, 2005; Philadelphia. Washington: American Society of Nephrology; 2005. p. 469A.

Stacchini P, Pastorelli AA. Sistemi di sorveglianza e monitoraggio dei contaminanti inorganici nella filiera alimentare. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C15):21.

Stringaro A, Angiolella L, Molinari A, Toccacieli L, Colone M, Crateri P, Testa C, Bonito A, De Bernardis F, Cianfriglia M, Palamara AT, Cassone A, Arancia G. Meccanismi di farmacoresistenza in ceppi di Candida albicans isolati da pazienti HIV-positivi ed in ceppi con resistenza sperimentalmente indotta*. ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):194.

Stringaro A, Calcabrini A, Colone M, Toccacieli L, Marra M, Giordani C, Diociaiuti M, Arancia G, Molinari A. L'olio essenziale estratto dalla melaleuca alternifolia induce apoptosi nelle cellule resistenti melanoma umano*. ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C11):62.

Stringaro A, Colone M, Gentile M, Toccacieli L, Bozzuto G, Cianfriglia M, Arancia G, Molinari A. In vitro studies on invasive properties of multidrug resistant melanoma cells. In: *7. Multinational congress on microscopy. Proceedings*; June 26-30, 2005; Portoroz. 2005. p. 269-270.

Suffredini E, Ciccozzi M, Taglia F, Cozzi L, Croci L. Comparison of the 16S rRNA gene sequences of V. parahaemolyticus and V. alginolyticus. In: *Workshop on Molluscan shellfish safety. Abstracts*; August 10-12, 2005; Point-Clear. 2005. p. 63.

Suligoi B, Bernasconi D, Kyoto C, Tchangmena Befeuka O, Buttò S, Rezza G. I) Preparatory studies (laboratory and clinical setting) for preventive and therapeutic clinical trials in adults. II) Epidemiological, virological and cross-clade immunological (feasibility) field studies for cohort preparation to phase II/III vaccine trials in developing countries. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):285.

Suligoi B, Bossi V, Pasqualini C, Rezza G. Applicazione del test di avidità degli anticorpi anti-HIV in diverse aree italiane al fine di identificare le infezioni recenti da HIV. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):20.

Suligoi B, Camoni L, Colucci A, Sinicco A, Dal Conte I, Veronese L, Cargnel A, Beretta R, Cordier L, Pastore G, Fiore JR, Tateo M, Affronti M, Cassarà G, Carrillo D. Studio sui comportamenti a rischio delle persone HIV positive. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):316.

Suligoi B, Camoni L, Nicoletti G, Ditta G, Canuzzi P, Magliocchetti N, Belsanti S, Franco M. Compliance allo screening HIV e prevalenza HIV nei tossicodipendenti in trattamento. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):317.

Suligoi B, Martrò E, Bossi V, Sciandra M, Mei J, Rezza G, Casabona J. Identificazione delle infezioni recenti da HIV in un unico campione di siero: confronto fra il test di avidità per anticorpi anti-HIV e il test statunitense STARHS. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):21.

Tancioni L, Ferrante I, Mancini L, Baldari F, Scardi M, Cataudella S. Fish diet as integrated tool in ecological analyses on large river. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C3):105.

Tartaglia M, Cordeddu V, Martinelli S, Carta C, Petrangeli V, Pantaleoni F, Fodale V, Zampino G, van der Burgt I, Jeffery S, Pizzuti A, Dallapiccola B, Emanuel PD, Loh ML, Gattermann N, Biondi A, Gelb BD, Sorcini M. Molecular bases of noonan syndrome and related disorders. In: *13. Scientific Convention-Telethon 2005. Abstracts*; 6-8 marzo 2005; Salsomaggiore Terme. 2005.

Taruscio D, Agazio E, Berardinelli F, Censi F, Falbo V, Ferrari G, Floridia G, Izzo D, Kodra Y, Mancino N, Palmieri S, Petrigliano R, Salerno P, Salvatore M, Tosto F, Vincenti G. The Italian national centre of rare diseases. In: *European conference on rare diseases 2005 (ECRD). Abstracts*; June 21-22, 2005; Luxembourg. 2005.

Taruscio D, Falbo V, Bruzzese N, Censi F, Floridia G, Salvatore M, Tosto F, Vincenti G. The Italian external quality assessment in molecular genetic testing coordinated by the Istituto Superiore di Sanità. In: *European human genetics conference 2005. Abstracts*; May 7-10, 2005; Praga. 2005. p. 378.

Taruscio D, Falbo V, Floridia G, Salvatore M, Censi F, Tosto F. Il controllo esterno di qualità in genetica molecolare dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS): quattro anni di attività. In: *8. Congresso nazionale S.I.G.U. Libro degli atti*; 28 Settembre -01 Ottobre 2005; Chia Laguna. 2005. p. 235.

Titti F, Farcomeni S, Pupino Carbonelli P, Maggiorella MT, Sernicola L, Catone S, Baroncelli S, Belli R, Iale E, Incitti F, Azzetti M, Avitabile A, Chiodi M, Marini A, Cafaro A, Ensoli B. Preparation, in vitro and in vivo titration in cynomolgus monkeys of challenge stock SHIV virus. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):292.

Toni F, Ferrara R. Misurare la biblioteca digitale: l'esperienza della biblioteca dell'Istituto Superiore di Sanità. In: 51. *Congresso nazionale dell'Associazione italiana biblioteche (AIB)*; 27-29-ottobre 2004; Roma. 2005.

Toni F. The evaluation of electronic resources as strategic factor in decision making processes: tools, critical points, feasible solutions. In: *EAHIL Workshop 2005: implementation of quality systems and certification of medical libraries. Abstracts*; June 23-25, 2005; Palermo. 2005. p. 17.

Tosini F, Spano F, Gomez Morales MA, Possenti A, Trasarti E, Ludovisi A, Cherchi S, Amati M, Pozio E. Aspartil-proteasi e antigeni degli stadi invasivi di cryptosporidium e toxoplasma: nuove molecole bersaglio per lo sviluppo di chemio- ed immuno- terapie. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):227.

Toson M, Dalla Pozza M, Rossi E, Busani L, Marangon S. Efficacia della vaccinazione durante l'epidemia di influenza aviaria a bassa patogenicità H7N3 in Italia nel 2002-2003. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C4):81.

Tozzoli R, Caprioli A, Morabito S. Distribuzione della GI O#57, una putativa isola di patogenicità dell'Escherichia coli O157, in ceppi di E. coli attaching and effacing. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C12):81.

Traversa G, Capuano A, Da Cas R, Menniti Ippolito F, Da Dalt L, Fancon E, Morando C, Bressan E, Rossi R, Bianchi C, Barabino P, Renna S. Neurological and hematological reactions to vaccines in children. In: *32. Congresso nazionale della Società Italiana di Farmacologia (SIF). Abstracts*; 1-4 giugno 2005; Napoli. Torino: Minerva Medica; 2005. p. 209.

Traversa G, Da Cas R, Fagotti M, Rossi M. Valutazione della prescrizione di antipsicotici nella distribuzione diretta. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C13):65.

Tripiciano A, Fiorelli V, Scoglio A, Collacchi B, Ruiz Alvarez MJ, Giannetto C, Fazio AL, Paniccia G, Giuliani M, Arancio A, Stivali F, Francavilla V, Longo O, di Carlo A, Ensoli B, Ensoli F. Anti-Tat specific immune response in human natural model of resistance to infection such as multiply exposed uninfected individuals (MEU). *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):294.

Vaccaro AM. Patofisiologia delle sfingolipidosi. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C8):3-4.

Vallanti G, Lupo R, Federico MPM, Mavilio F, Bovolenta C. Terapia genica anti-HIV basata sul gene terapeutico F12-vif. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C1):46.

Varì R, Annuzzi G, Di Benedetto R, Filesi C, D'Archivio M, Giacco R, Riccardi G, Giovannini C, Rivellese A, Masella R. Comparison between saturated and monounsaturated fatty acid-enriched diets on oxidative status of patients with type 2 diabetes. In: *3. International conference on Health benefits of Mediterranean-style diet. From scientific evidence to health prevention actions (EGEA). Abstracts*; May 18-21, 2005; Roma. 2005. p. P29.

Vecchia P. Effetti biologici e sanitari dei campi magnetici e dei campi a radiofrequenza utilizzati in risonanza magnetica. In: *AEI. Automazione energia informazione*; 11-15 ottobre 2004; Catania. Milano: Associazione Elettrotecnica ed Elettronica Italiana; 2005.

Vecchia P. Effetti sulla salute dei campi magnetici a frequenza estremamente bassa. In: *Convegno Presentazione dello studio sugli elettrodotti nella provincia di Udine. Atti*; 26 luglio 2005; Udine. 2005.

Vecchia P. Protection policies against exposure to electromagnetic fields. In: *Campi elettromagnetici e salute: le risposte della scienza (Elettra 2000). Atti del Convegno*; 30 settembre 2005; Venezia. Elettra 2000; 2005. p. 66-75.

Vendetti S, Patrizio M, Sacchi A, Riccomi A, Sciaraffia E, De Magistris MT. A new class of human CD4+ T lymphocytes with regulatory activity induced by cholera toxin. In: *4. National conference SIICA. Abstracts*; June 8-11, 2005; Brescia. 2005.

Vitale I, Antoccia A, Pisano C, Meschini S, Crateri P, Leone S, Arancia G, Tanzarella C. Combretastatin-A4 and -ST2125 induce mitotic catastrophe dependent on spindle checkpoint and casapase-3 activation in non-small cell lung cancer cells. In: *2. Training course on Concepts and methods of programmed cell death & 13. Euroconference ECDO on Apoptosis "Survival on the Danube". Abstracts*; October 1-4, 2005; Budapest. 2005. p. P-236.

Vitale I, Antoccia A, Pisano C, Meschini S, Crateri P, Leone S, Arancia G, Tanzarella C. Spindle checkpoint is required for combretastatin-induced mitotic catastrophe in primary and tumor-treated cells. In: *7. Convegno nazionale della Federazione italiana scienze della vita (FISV). Atti*; 22-25 settembre 2005; Riva del Garda. 2005. p. D9.11.

Viti V. Indicazioni per la implementazione della radioterapia conformazionale in Italia. In: *4. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM). Atti*, V. 2; 14-17 giugno 2005; Verona. Polimetrica International Scientific Publisher; 2005. p. 1072-1073.

Volpe G, Delibato E, Stangalini D, De Medici D, Moscone D, Palleschi G. Determinazione della Salmonella spp.mediante immunosensore elettrochimico e PCR real time SYBR green. In: *19. Congresso di chimica analitica. Atti*; 11-15 settembre 2005; Pula. 2005.

Votta C, Da Cas R, Saso L, Traversa G, Rossi M, Vanacore N. Caratterizzazione dell'uso degli inibitori della colinesterasi nella popolazione della regione Umbria. *ISTISAN Congressi*. 2005. 05(C13):67.

Zapponi GA, Marcello I. Low-dose risk, hormesis, analogical and logical thinking. In: *3. International scientific conference Framing the future in light of the past: living in a chemical world. Abstracts*; September 18-21, 2005; Bologna. 2005.

La riproduzione parziale o totale dei Rapporti *e* Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.

Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma

Roma, dicembre 2006 (n. 4) 16° Suppl.