

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità
sui risultati dell'attività svolta nel 2007**

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

08/17

Istituto Superiore di Sanità

Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2007.

2008, ix, 426 p. Rapporti ISTISAN 08/17

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. Segue una panoramica sulle attività coordinate dall'ISS a livello nazionale e internazionale con una sintesi programmatica per il 2008. A conclusione si riportano in elenco le pubblicazioni prodotte nel 2007.

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 2007.

2008, ix, 426 p. Rapporti ISTISAN 08/17 (in Italian)

The document contains an overview of the present structure and rules of the Istituto Superiore di Sanità (ISS, the National Institute of Health in Italy). A brief report of its research, control, prevention, advice and training activities is given for each Department (and Unit), Centre and Service. A synthesis of national and international activities coordinated by the ISS follows with hints to 2008 programmes. Finally, a list of publications produced in 2007 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.

Citare questo documento come segue:

Istituto Superiore di Sanità. *Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2007*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2008. (Rapporti ISTISAN 08/17).

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 2008

INDICE

Lista degli acronimi	vii
----------------------------	-----

Prefazione	ix
------------------	----

Parte 1

QUADRO DI RIFERIMENTO	1
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	8
Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale	8
Accordi di collaborazione	15
Politica della ricerca in ISS	16
Attività di controllo, prevenzione, consulenza	22
Attività di formazione	25
Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica	33
Attività internazionali	36

Parte 2

ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI	41
Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria	43
Reparto Ambiente e traumi	44
Reparto Antiparassitari	44
Reparto Bioelementi e salute	45
Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale	45
Reparto Chimica tossicologica	45
Reparto Epidemiologia ambientale	46
Reparto Epidemiologia molecolare	46
Reparto Esposizione e rischio da materiali	46
Reparto Igiene dell'aria	47
Reparto Igiene delle acque interne	47
Reparto Igiene degli ambienti di vita	47
Reparto Meccanismi di tossicità	48
Reparto Qualità ambientale ed ittiocoltura	48
Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione	49
Reparto Sostanze e preparati pericolosi	49
Reparto Suolo e rifiuti	49
Reparto Tossicologia genetica	50
Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze	51
Reparto Biochimica	53
Reparto Fisiopatologia dei radicali	54
Reparto Imaging molecolare e cellulare	54
Reparto Immunoregolazione	56
Reparto Immunoterapia sperimentale	59
Reparto Malattie rare	59
Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare	66

Reparto Neurobiologia molecolare	68
Reparto Neuroscienze comportamentali	69
Reparto Patologie neurologiche, degenerative e infiammatorie.....	70
Reparto Terapia genica e cellulare.....	71
Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare	73
Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica	74
Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche	74
Reparto Cellule staminali ed endotelio	75
Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi	75
Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche	76
Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate	76
Reparto Lipidi ed arteriosclerosi.....	77
Reparto Metodologie trasfusionali.....	77
Reparto Oncologia medica	78
Reparto Oncologia molecolare	78
Dipartimento del Farmaco	80
Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping	84
Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali	84
Reparto Farmacologia biochimica e unità di coordinamento dell'attività di consulenza tecnico-scientifica....	85
Reparto Farmacologia dei processi degenerativi e dell'invecchiamento	86
Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale	87
Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus	87
Reparto Farmacologia molecolare e cellulare.....	88
Reparto Farmacologia per la salute del bambino e della donna.....	88
Reparto Farmacologia pre-clinica.....	89
Reparto Farmacopea e qualità dei medicinali	90
Reparto Medicine complementari, naturali e tradizionali. Sicurezza dei prodotti cosmetici	91
Reparto Qualità dei farmaci di origine chimica	92
Reparto Ricerca clinica e farmacologia sperimentale.....	93
Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate.....	94
Reparto Epatiti virali	95
Reparto Epidemiologia	95
Reparto Immunità antinfettiva	95
Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche	96
Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche	96
Reparto Malattie immunomediate	96
Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali.....	96
Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale.....	96
Reparto Malattie virali e vaccini attenuati	96
Reparto Malattie virali e vaccini inattivati.....	96
Reparto Micosi superficiali e sistemiche	96
Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica)	97
Reparto Prodotti biologici.....	97
Reparto Vaccini batterici	97
Dipartimento di Sanità alimentare e animale	98
Reparto Alimentazione, nutrizione e salute	101
Reparto Encefalopatie spongiformi trasmissibili e malattie infettive emergenti degli animali.....	101
Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche e igiene zootecnica.....	102
Reparto Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo.....	102
Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti ed epidemiologia veterinaria	102
Dipartimento di Tecnologie e salute	103
Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti e fisica biomedica	105
Reparto Bioingegneria cardiovascolare	105
Reparto Biomateriali e biosistemi.....	106
Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative.....	106
Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti.....	107
Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute	107
Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali.....	107

Reparto Modelli di sistemi complessi ed applicazioni alla stima dei rischi	108
Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale	108
Reparto Radiazioni non ionizzanti	108
Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute	109
Reparto Ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali	109
Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche	109
Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS	110
Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo	113
Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia	114
Reparto Patogenesi dei retrovirus	114
Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani	115
Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione).....	115
Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute	116
Reparto Epidemiologia clinica e linee guida	125
Reparto Epidemiologia dei tumori	127
Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari	129
Reparto Epidemiologia delle malattie infettive	130
Reparto Epidemiologia genetica	133
Reparto Farmacoepidemiologia	134
Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva	138
Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti	139
Reparto Salute mentale	148
Ufficio di Statistica	150
Centro nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari	155
Reparto Additivi, aromi, coloranti e qualità degli alimenti	156
Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica	157
Reparto Alimentazione	157
Reparto Contaminanti chimici	158
Reparto Dietetica	158
Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina	158
Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti	159
Centro Nazionale Sangue	160
Area sanitaria	162
Area giuridico-amministrativa	163
Area comunicazione e formazione	164
Centro Nazionale Trapianti	165
Area analisi e valutazione statistiche	167
Area medica	167
Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali	168
Area sistema informativo trapianti	168
Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale	169
Settore Biologico	171
Settore Sperimentazione animale	172
Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali	173
Settore I - Informatica	177
Settore II - Documentazione	178
Settore III - Biblioteca	178
Settore IV - Attività Editoriali	178
Uffici della Presidenza	179
Segreteria del Presidente	179
Ufficio per le Relazioni Esterne	181
Ufficio Stampa	188
Ufficio organi collegiali	189
Direzione Generale	190
Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali	190
Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche	205

Parte 3

PROGETTI SPECIALI	217
Accordo di collaborazione Italia-USA	219
Malattie rare	219
Oncologia	221
Malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali.	
Problemi di salute pubblica	224
Progetti tra Istituto Superiore di Sanità e National Institutes of Health	225
Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS	226
AIDS <i>Vaccine Integrated Project</i> (AVIP)	230
Archivi sostanze e preparati pericolosi	234
Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale	236
Attività ispettiva ad officine farmaceutiche per la verifica delle Buone Pratiche di Fabbricazione delle specialità medicinali, delle materie prime e degli eccipienti ad uso farmaceutico	238
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I	240
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia	243
Controllo dei dispositivi medici	245
Coordinamento e controllo sangue ed emovigilanza	246
Elaborazione di un modello per l'istituzione del Registro Nazionale degli interventi di protesi d'anca	248
<i>European AIDS Treatment Network</i> (NEAT)	250
<i>European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases</i> (EDCTP)	251
Incidenti in ambienti di civile abitazione	253
Laboratori di riferimento nazionali e internazionali	255
Lotta al doping sportivo	261
Organismo responsabile del riconoscimento dei laboratori (ORL) preposti al controllo dei prodotti alimentari	263
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga	265
Osservatorio sugli indicatori di qualità dei servizi e sui modelli di continuità assistenziale per l'anziano fragile	267
Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie	270
Potenziamento della rete di sorveglianza virologica dell'influenza umana e del network per l'implementazione della diagnostica delle polmoniti virali	272
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta	274
Prodotti fitosanitari	275
Progetto europeo: strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla (NeuroproMiSe)	277
Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS	278
Programma nazionale per la sorveglianza delle infezioni batteriche gravi in ambito comunitario e ospedaliero	281
Programma Oncotecnologico	282
Raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue ed emocomponenti e di una sempre maggiore sicurezza in campo trasfusionale	285
Registro nazionale AIDS (RAIDS)	285
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita	287
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori	290
Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC)	291
Registro nazionale della legionellosi	294
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate	295
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	298
Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma	300
Registro nazionale gemelli	300
Registro nazionale malattie rare	304
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA)	307
Sistema per l'assicurazione della qualità	310
Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo	311
Sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS	311
Studio sull'efficacia, sulla sicurezza e sugli esiti delle tecniche di procreazione medicalmente assistita	315

Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, knock-out e transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario.....	315
Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir	318
Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio	320
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia	321
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti	322
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita	324
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini	327

Parte 4

ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI	331
Articoli di rivista.....	333
Monografie e contributi in monografie	395
Rapporti tecnici.....	399
Atti di congresso	408

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
CNS	Centro Nazionale Sangue
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 2007 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 tre 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 tre Centri: il Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS, il Centro Nazionale di Epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute, il Centro Nazionale per la Qualità degli alimenti. 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. Vanno inoltre menzionati il Centro Nazionale Trapianti, una struttura autonoma che coordina tutte le attività di donazione, prelievo e trapianto effettuate a livello nazionale, e il Centro Nazionale Sangue, struttura finalizzata al raggiungimento degli obiettivi di autosufficienza nazionale e al supporto per il coordinamento delle attività trasfusionali sul territorio nazionale.

La presentazione dei dati relativi all'attività 2007 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'ISS 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 e 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 a venire. 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 dell'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 dell'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 DL.vo 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 e 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 31 marzo 2005: Modifica del decreto 3 ottobre 2002, concernente il regolamento recante norme per il reclutamento del personale dell'Istituto Superiore di Sanità e sulle modalità di conferimento degli incarichi e delle borse di studio
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale n. 82 del 9 aprile 2005*);
- 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*);
- Decreto Ministero della Salute 26 aprile 2007: Istituzione del Centro Nazionale Sangue
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale n. 145 del 25 giugno 2007*);
- Decreto Presidente ISS 17 luglio 2007: Regolamento per il trattamento dei dati sensibili e giudiziari dell'Istituto Superiore di Sanità
(*Gazzetta Ufficiale – Supplemento Ordinario n. 197 del 25 agosto 2007*);
- Decreto Presidente ISS 18 settembre 2007: Regolamento in materia di diritto di accesso ai documenti amministrativi
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale n. 250 del 26 ottobre 2007*);
- Decreto Ministero della Salute 22 novembre 2007: Piano di attività e utilizzo delle risorse finanziarie di cui all'articolo 5-bis del Decreto Legge 15 febbraio 2007, n. 10, convertito in legge, con modificazioni, dalla Legge 6 aprile 2007, n. 46, riguardante gli adempimenti previsti dal regolamento (CE) n. 1907/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio concernente la registrazione, la valutazione, l'autorizzazione e la restrizione delle sostanze chimiche (REACH), recante l'istituzione del "Centro nazionale delle sostanze chimiche – CSC" (art. 5)
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale n. 12 del 15 gennaio 2008*);
- Decreto Presidente ISS 30 novembre 2007: Modifiche e integrazioni 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 "Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare" (articolo unico, comma 1) e l'istituzione del "Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici" (articolo unico, comma 2)
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale n. 296 del 21 dicembre 2007*).

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 ha pienamente seguito 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

Il nuovo Piano Sanitario Nazionale (PSN) 2006-2008 tiene in grande conto il fatto che la tutela della salute e della sanità pubblica non è più il frutto di un’azione solamente nazionale, bensì di un’azione sinergica operata fra i vari Stati dell’Unione Europea, anche attraverso le Organizzazioni internazionali e intergovernative, nonché l’augmentata responsabilità delle Regioni nell’attuare i principi generali dettati dal Governo in materia di salute pubblica.

Il Piano Sanitario Nazionale vuole porre al centro di tutto il sistema il cittadino e il suo diritto al benessere attraverso la concretizzazione di 12 grandi obiettivi di salute:

1. La salute nelle prime fasi di vita, infanzia e adolescenza;
2. Le grandi patologie: tumori, malattie cardiovascolari, diabete e malattie respiratorie;
3. La non autosufficienza: anziani e disabili;

4. La tutela della salute mentale;
5. Le dipendenze connesse a particolari stili di vita;
6. Il sostegno alle famiglie;
7. Gli interventi in materia di salute degli immigrati e delle fasce sociali marginali;
8. Il controllo delle malattie diffuse e la sorveglianza sindromica;
9. La sicurezza alimentare e la nutrizione;
10. La sanità veterinaria;
11. La tutela della salute e sicurezza nei luoghi di lavoro;
12. Ambiente e salute.

Per raggiungere tali obiettivi l'SSN, di cui l'ISS è organo tecnico-scientifico, si avvarrà di strategie menzionate nel nuovo PSN: l'ISS entra a pieno titolo, attraverso la sua attività di ricerca e controllo, nel conseguimento di tali strategie.

I Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), la cui attuazione era stata al primo punto degli obiettivi del PSN 2003-2005, diventano oggi un requisito necessario e imprescindibile dell'SSN per il raggiungimento di un adeguato livello qualitativo e di efficienza in tutte le prestazioni sanitarie erogate dal servizio pubblico.

Sulla piena attuazione 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 (CNESPS) 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 Master University del Canada e la Jefferson University di Philadelphia.

Per quanto riguarda l'integrazione delle reti assistenziali occorre sottolineare lo stretto collegamento tra l'ISS e gli IRCCS e 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 del 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 in patria: il modello dei *Collaborating Centers* della WHO 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. Inoltre, i servizi di urgenza e di emergenza sono di particolare interesse per l'ISS, non solo per il loro potenziale informativo già utilizzato dal CNESPS 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 il Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate (MIPI) in prima linea. Il Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma, attivo all'interno del Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare (EOMM), costituisce per molte regioni lo strumento principale di monitoraggio delle attività delle Strutture Trasfusionali. Esso è stato trasferito sul sito web dell'Istituto, cosa che rende possibile disporre dei dati in tempi più rapidi, consentendo una migliore programmazione della raccolta e degli scambi sulla base dei fabbisogni regionali e nazionali.

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) si propone quale strumento epidemiologico per definire prevalenza/incidenza di malattie rare e la loro distribuzione sul territorio anche attraverso l'integrazione con altri flussi informativi (es. schede di dimissione ospedaliera 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; promuovere il confronto tra gli operatori sanitari per la definizione dei criteri diagnostici. Il Registro ha previsto per il prossimo triennio lo sviluppo di sistemi informatici per la raccolta massiva di dati dai Presidi e dai Centri di Riferimento Regionali, attraverso l'aggiornamento del software per l'invio di dati mediante la rete web. I dati epidemiologici forniti dall'attività del RNMR saranno utilizzati al fine di ottenere indicatori dello stato di salute della popolazione italiana.

Lo studio per la valutazione degli esiti degli interventi di trapianto di organi effettuati nei centri trapianto italiani si propone di affiancare alla semplice valutazione della sopravvivenza dell'organo e del paziente il peso del *case-mix* e di altri indicatori dell'efficienza del centro di trapianto. Ovviamente queste valutazioni devono essere effettuate per ogni tipologia di organo trapiantato e per ogni centro di trapianto.

Per quanto riguarda il dolore e la sofferenza nei percorsi di cura e l'umanizzazione dell'ospedale, nonché per quanto riguarda la rete assistenziale per le cure palliative l'ISS è coinvolto con progetti su cure palliative e nuovi approcci farmacologici per il controllo del dolore acuto e cronico.

La promozione della ricerca sanitaria è proprio una delle funzioni istituzionali dell'ISS: dalla ricerca di base a quella applicata, dalla ricerca sulla diagnostica a quella sulla terapia, con un particolare riguardo alla ricerca applicata alla prevenzione, filone privilegiato nell'attività dei ricercatori dell'Istituto. Tutti i Dipartimenti e i Centri sono fortemente impegnati su questo obiettivo. Le attività sono sinteticamente descritte nella Relazione: a titolo di esempio occorre menzionare la ricerca su tumori e cellule staminali, effettuata prevalentemente dal Dipartimento di Ematologia, oncologia, e medicina molecolare, quella sui nuovi vaccini, svolta soprattutto dal Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate, sul vaccino HIV, oggetto fondamentale delle ricerche del Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro AIDS/HIV (CNAIDS), la ricerca sulla genomica avanzata prevalente nel Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze (BCN).

Per quanto riguarda le politiche per la qualificazione delle risorse umane dell'SSN l'ISS sta portando avanti il grande progetto della creazione di una scuola di sanità pubblica virtuale; l'Ufficio per le Relazioni Esterne (URE) applicherà i principi e le metodologie di accreditamento istituzionale all'intero piano formativo dell'ISS, curandone il mantenimento certificativo secondo le norme ISO e secondo le indicazioni vincolanti emanate dalla commissione nazionale ECM. La formazione a distanza diventerà l'elemento prioritario e fondamentale caratterizzante l'attività specifica dell'URE. A tale scopo, verrà potenziata e pienamente sviluppata la nuova piattaforma basata su sistemi *open source*. Verranno attivate le procedure di collaborazione istituzionale con qualificate strutture accademiche che permetteranno il riconoscimento universitario dei curricula formativi dell'ISS. Continueranno le attività specifiche commissionate dal Ministero della Salute in tema di bioterrorismo, comunicazione interpersonale, diabetologia; l'URE fornirà anche supporto e assistenza ad altri centri di responsabilità interni: verrà continuata la collaborazione con i centri di responsabilità proponenti eventi istituzionali, garantendo il loro accreditamento nel quadro delle previsioni della commissione nazionale ECM e del manuale di certificazione adottato dall'ISS. L'impegno di formazione è altresì delegato a ciascun Dipartimento e Centro e vedrà un grande sviluppo nell'offerta formativa in aree specialistiche della salute: la formazione è infatti compito

istituzionale dell'ISS, anche perché permette un utile e veloce trasferimento delle conoscenze scientifiche nell'offerta di salute ai cittadini.

La politica del farmaco è tematica rilevante per il Dipartimento del Farmaco (FARM), anche attraverso lo stretto contatto che l'Istituto ha con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Le attività di consulenza di natura prettamente tecnico-scientifica sono generalmente svolte dall'ISS su mandato del Ministero della Salute, dell'AIFA e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti il Dipartimento del Farmaco esegue la valutazione dei dossier regolativi per quanto attiene qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e alle norme di mutuo riconoscimento.

L'Istituto è inoltre impegnato in una intensa attività di formazione degli operatori sanitari su farmaci e terapie; partecipa alla messa a punto di linee guida e protocolli terapeutici e svolge studi su qualità della vita e farmacoeconomia.

Per quanto riguarda i progetti di ricerca, sia clinica che di base, il FARM sviluppa, in accordo con gli organi istituzionali dell'ISS, con il Ministero della Salute, con l'AIFA 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.

Il Dipartimento di Tecnologie e salute (TES) insieme a quello di Ambiente e connessa prevenzione primaria (AMPP) si occupano di dispositivi medici come oggetto sia di numerosi progetti di ricerca che di attività di controllo.

Una parte consistente delle attività dell'ISS presenta ricadute orizzontali sugli obiettivi previsti dal 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 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 svolge ogni anno l'Istituto, appare opportuno segnalare alcune linee che sono direttamente in relazione al Piano Sanitario Nazionale.

– *Obiettivo 1*

La salute nelle prime fasi di vita, infanzia e adolescenza è un argomento di grande impatto sociale e affettivo trattato dall'Istituto nelle sue più diverse sfaccettature (promozione dell'allattamento al seno, determinanti genetiche e ambientali delle nascite pretermine, studio epidemiologico Hera sul rischio di morte per cause improvvise o maldefinite durante i primi due anni di vita, promozione della salute mentale nella scuola, studio multicentrico sulle reazioni avverse a farmaci in pediatria, sperimentazione e valutazione sul campo di modelli operativi di corsi di accompagnamento alla nascita e incontri in puerperio, indagine campionaria sugli esiti della gravidanza e parto riguardo la salute delle donne e del/la bambino/a, indagine campionaria su conoscenze, attitudini e comportamenti degli/le adolescenti riguardo la salute riproduttiva).

L'Istituto svolge attività di sostegno alla famiglia anche attraverso l'attivazione del 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 in ottemperanza al mandato della Legge 40/2004 (art. n. 11 e 15) e attraverso il progetto di promozione dell'allattamento materno.

– *Obiettivo 2*

Per quanto riguarda le grandi patologie: tumori, malattie cardiovascolari, diabete e malattie respiratorie, l'ISS è naturalmente in prima linea con i suoi numerosi progetti di ricerca focalizzati sulla prevenzione, sulla diagnosi e sul trattamento di tali patologie. Gran parte dell'attività del Dipartimento di EOMM è dedicata allo studio dei tumori e delle metodologie innovative per il loro trattamento, insieme alle attività del CNESPS, che si occupa dell'epidemiologia e dei registri dei tumori in Italia e in Europa.

La crescente dimensione del problema e la consapevolezza che un attento follow-up e un trattamento efficace possono migliorare lo stato di salute delle persone con diabete hanno indotto il Ministero della Salute a inserire il diabete fra le quattro priorità sanitarie nazionali su cui concentrare le attività del Piano nazionale di prevenzione attiva.

Nell'ambito di tale attività è stato avviato il progetto IGEA per l'attuazione di programmi di *disease management* per la patologia diabetica.

È attivo in Istituto il "Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori" con 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. Focus del progetto è anche l'applicazione della carta del rischio e del punteggio individuale nella pratica clinica da parte degli MMG, dei centri di medicina preventiva, dei centri trasfusionali e valutazione del loro utilizzo e applicazione.

Il Progetto CUORE - Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiovascolari si articola in differenti linee di ricerca i cui fini sono: stimare incidenza, prevalenza, letalità, sopravvivenza, utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche per le malattie cardiovascolari; descrivere la distribuzione dei fattori di rischio e le condizioni a rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemia, obesità, sindrome metabolica); aggiornare il rischio cardiovascolare della popolazione italiana; valutare il ruolo dei classici e dei nuovi fattori di rischio nella predizione delle malattie cardiovascolari (attività fisica, fattori socioeconomici, proteina C reattiva fattori infiammatori); applicazione della carta del rischio e del punteggio individuale nella pratica clinica e valutazione del loro utilizzo e applicazione.

Il Dipartimento di MIPI, infine, si occupa dei vari aspetti delle malattie infettive respiratorie, inclusi quelli legati ai disordini immunologici e alle emergenze da virus respiratori.

– *Obiettivo 3*

La tematica della non autosufficienza è trattata dall'ISS attraverso numerosi progetti rivolti alla cura dell'anziano (come l'Osservatorio sugli indicatori di qualità dei servizi e sui modelli di continuità assistenziale per l'anziano fragile) o alla terapia di malattie disabilitanti (Alzheimer, Parkinson).

– *Obiettivo 4*

Per quanto riguarda la tutela della salute mentale l'ISS è pienamente coinvolto attraverso l'attivazione di progetti gestionali per le patologie psichiatriche a maggiore impatto sociale, anche con il coinvolgimento del volontariato.

– *Obiettivo 5*

Le dipendenze connesse a particolari stili di vita sono il tema principale dell'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga gestito dal Dipartimento del Farmaco in collaborazione con il CNESPS. L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN e raccomandate dalla WHO e dall'UE. Con il progetto 9 sulla promozione degli stili di vita salutari, il PSN 2002-2004 si era 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.

– *Obiettivo 6*

Tale obiettivo non trova finora oggettivamente linee di ricerca mirate sostenute in ISS, anche se l'azione indirizzata ad altri obiettivi del PSN potrebbe essere propedeutica o di supporto all'attuazione dell'obiettivo del sostegno alle famiglie.

– *Obiettivo 7*

Gli interventi in materia di salute degli immigrati e delle fasce sociali marginali sono oggetto di studi anche con riferimento alle malattie a trasmissione sessuale (MST), in particolare ai cambiamenti degli agenti eziologici, alle patologie emergenti, ai nuovi vaccini.

– *Obiettivo 8*

Davvero notevole l'apporto dell'ISS per il controllo delle malattie diffuse e la sorveglianza sindromica. L'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 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. Per quanto riguarda la componente epidemiologica, il monitoraggio delle azioni del Piano Nazionale Eradicazione Morbillo sarà quindi basato sia sulla valutazione delle coperture vaccinali nazionali e per regione, sia 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.

I recenti episodi di allarme causati da malattie trasmissibili emergenti, come la SARS, il rischio di pandemie dovute all'insorgenza di nuovi ceppi di virus influenzali, nonché i timori legati a episodi di terrorismo da agenti biologici, chimici e fisici, hanno evidenziato, a livello internazionale, la necessità di realizzare sistemi di sorveglianza e risposta rapidi nei confronti di eventi acuti, inattesi o inusuali, potenzialmente pericolosi per la salute pubblica. Componente essenziale, nella preparazione a tali eventi, è il ricorso a sistemi di sorveglianza che possano rilevarli tempestivamente e monitorarli. L'ISS è fortemente coinvolto in questo campo tramite progetti che studiano la SARS, l'antrace, l'influenza aviaria e altre virosi respiratorie.

– *Obiettivo 9*

La sicurezza alimentare è la missione specifica del Centro nazionale per la qualità degli alimenti e per i rischi alimentari (CNQRA) e del Dipartimento di Sanità alimentare ed animale (SAAN), attuata attraverso numerosi progetti di ricerca riguardanti ad es. gli OGM, i prodotti tipici e tradizionali italiani, il latte e i prodotti a base di latte, le acque minerali, i prodotti ittici, ecc. e attuata attraverso la corposa attività di controllo. Da menzionare inoltre un progetto europeo sulla sicurezza alimentare: SAFEFOODERA (*Food safety-forming a European platform for protecting consumers against health risks*).

Gli stili di vita incidono in maniera sostanziale su malattie cardiovascolari, respiratorie e sul diabete. Recenti studi portati avanti all'interno del Dipartimento di Sanità alimentare ed animale, focalizzate sulla nutrizione come prevenzione, hanno dimostrato che le diete ipocaloriche ben bilanciate prevengono l'obesità e il diabete mellito di tipo 2, riducono potentemente i fattori di rischio cardiovascolare e l'infiammazione e rallentano l'invecchiamento del sistema cardiovascolare nell'uomo. Hanno altresì dimostrato che le diete ipoproteiche e ipocaloriche, e l'esercizio fisico di tipo aerobico, agendo con meccanismi diversi, sono in grado di ridurre alcuni fattori di rischio per il cancro.

– *Obiettivo 10*

La sanità veterinaria e il benessere animale sono invece la missione non solo del Dipartimento di SAAN, soprattutto attraverso la lotta contro le zoonosi e le malattie infettive emergenti degli animali come scrapie e BSE o i virus influenzali aviari, ma anche del Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale, che è quella di controllare la stabulazione, lo stato sanitario e il benessere degli animali utilizzati in Istituto ai fini sperimentali.

– *Obiettivo 11*

L'attività scientifica del Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria include: studi di esposizione ad agenti chimici, fisici, biologici e degli effetti sulla salute e sull'ambiente, epidemiologia ambientale per lo studio delle relazioni fra lo stato di salute delle popolazioni e le loro modalità di esposizione ad agenti inquinanti presenti nelle diverse matrici ambientali con particolare attenzione a popolazioni che abbiano sperimentato elevati livelli di esposizione a determinati agenti; studio e controllo di sostanze e preparati pericolosi che comportano la valutazione del rischio per l'uomo e l'ambiente derivante da prodotti chimici utilizzati in ambiente professionale e domestico, ivi compresi i biocidi e i prodotti fitosanitari e aggiornamento dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche.

Allo stato attuale il dibattito nei Paesi della comunità europea verte sulla predisposizione di linee guida, sia per quanto attiene la definizione di criteri generali per la *risk communication*, sia per la predisposizione di modelli e procedure per l'informazione su specifiche problematiche di rischio (inquinamento dell'ambiente di vita e di lavoro, degli alimenti, ecc.). Particolare attenzione è dedicata alla problematica del rischio di incidente chimico rilevante in impianti industriali per il quale vengono in continuazione aggiornate le norme specifiche che regolamentano la diffusione alla popolazione esposta delle informazioni sul rischio e sui comportamenti da adottare in caso di incidente chimico (DPR 175/1988, Legge 137/1997, DL.vo 334/1999).

Altri obiettivi di interesse dell'ISS presenti nel dibattito attuale in campo internazionale riguardano la valutazione di efficacia delle linee guida emanate per l'informazione dei lavoratori professionalmente esposti ad antiblastici, la messa a punto di strategie di educazione alimentare per adolescenti; lo studio dei comportamenti e degli stili di vita in popolazioni esposte ad inquinanti ambientali connessi ad attività industriali.

– *Obiettivo 12*

Ambiente e salute e la stretta influenza dell'uno sull'altra sono la missione istituzionale del Dipartimento di AMPP attraverso la definizione e il controllo di tipi e sorgenti di rischio chimico e biologico. Il Dipartimento effettua valutazione dei rischi per la salute umana e per l'ambiente, integrando competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico, epidemiologico e statistico.

L'attività di controllo è correlata ai rischi per la salute umana e include accertamenti ispettivi, attività di vigilanza, indagini igienico-sanitarie e controlli analitici di vario tipo.

L'ISS fornisce anche il supporto tecnico e scientifico per la definizione di normative sia a livello nazionale che comunitario su problematiche di tipo ambientale.

Anche il Dipartimento di TES si occupa di ambiente e salute, soprattutto attraverso numerosi studi focalizzati sulle radiazioni ionizzanti al fine di valutare e controllare l'esposizione e i rischi della popolazione.

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'ISS quale organo tecnico centrale di programmazione e coordinamento di tutte le istituzioni nazionali e regionali operanti per la tutela della salute pubblica.

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

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

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

1. Ambiente
2. Farmaci

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

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

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

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

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

Tali aree sono così identificate:

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

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

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

Sulla scia del processo di razionalizzazione dell'SSN promosso dai decreti legislativi di riforma 502/1992 e 229/1999, l'Istituto ha elaborato piani di ricerca in linea con le finalità del PSN e con gli obiettivi del Programma nazionale per la ricerca (PNR). In particolare, in risposta ai fabbisogni operativi della sanità pubblica e quindi allo scopo di dare attuazione diretta degli obiettivi del PSN, l'ISS partecipa ai programmi della ricerca sanitaria finalizzata 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, le Università e altre istituzioni. Tali collaborazioni rappresentano l'elemento trainante della ricerca sanitaria e assicurano il rapido trasferimento dei risultati a livello dell'SSN grazie all'interscambio tecnologico e metodologico tra settori diversi.

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

Tradurre la ricerca in risultati clinici e sostenere l'attività e gli obiettivi dell'SSN è lo scopo principale del nuovo ISS, anche dopo la riforma iniziata nel 2001 che lo ha dotato di autonomia amministrativa e organizzativa. Pur restando l'organo tecnico-scientifico dell'SSN, l'ISS apre il suo ventaglio di collaborazioni anche all'esterno di questa rete. Infatti, molti dei nuovi filoni di studi condotti in Istituto derivano da co-finanziamenti tra i fondi messi a disposizione dal Ministero della Salute 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, precliniche e cliniche, in particolare per quanto riguarda gli studi sulle cellule staminali post-natali e adulte. Queste ricerche hanno come obiettivo la rigenerazione di tessuti irreversibilmente degenerati da patologie come le malattie neurodegenerative o le miocardiopatie coronariche, e saranno condotte, oltre che da ricercatori dell'ISS, anche dai gruppi di ricerca nazionali più qualificati.

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

Un'altra importante ricerca portata avanti dall'Istituto si è rivolta alla caratterizzazione dei differenti ceppi virali dell'encefalopatia spongiforme bovina (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.

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

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

Una menzione particolare meritano poi le attività svolte a livello internazionale, in quanto l'Istituto partecipa alla stesura dei protocolli bilaterali del Governo italiano con una competenza di natura metodologica e con proposte e attività tecnico-scientifiche e promuove e realizza progetti finanziati da enti multilaterali (es. *World Health Organization*, WHO; *United Nations Children's Fund*, UNICEF; 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 2007.

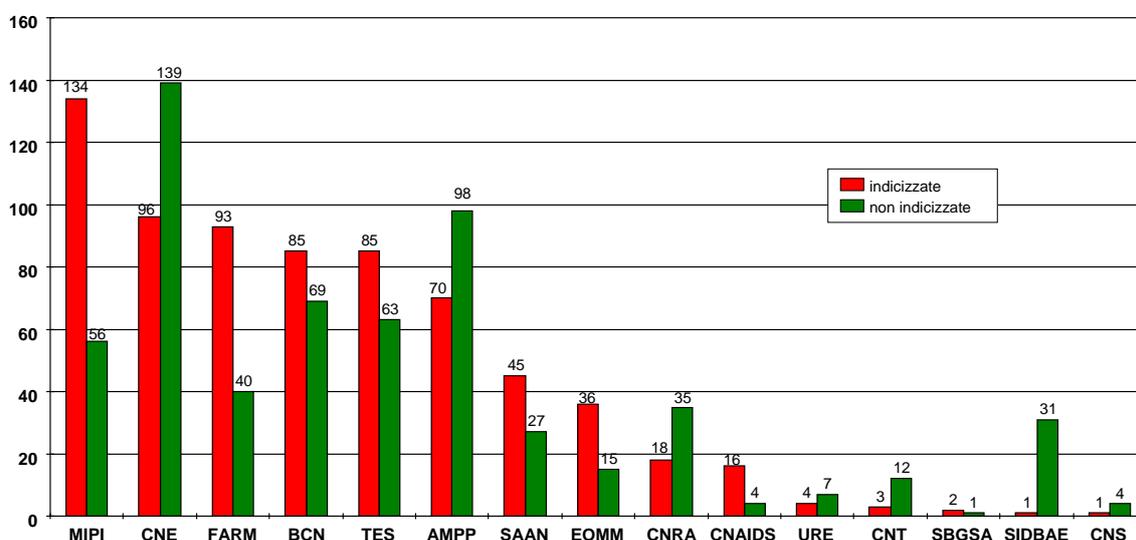


Figura 1. Numero di pubblicazioni prodotte nel 2007 suddivise per struttura

La Figura 2 riporta i dati relativi alle pubblicazioni con Impact Factor (IF), così come definito dall'ISI (Institute for Scientific Information), e IF "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).

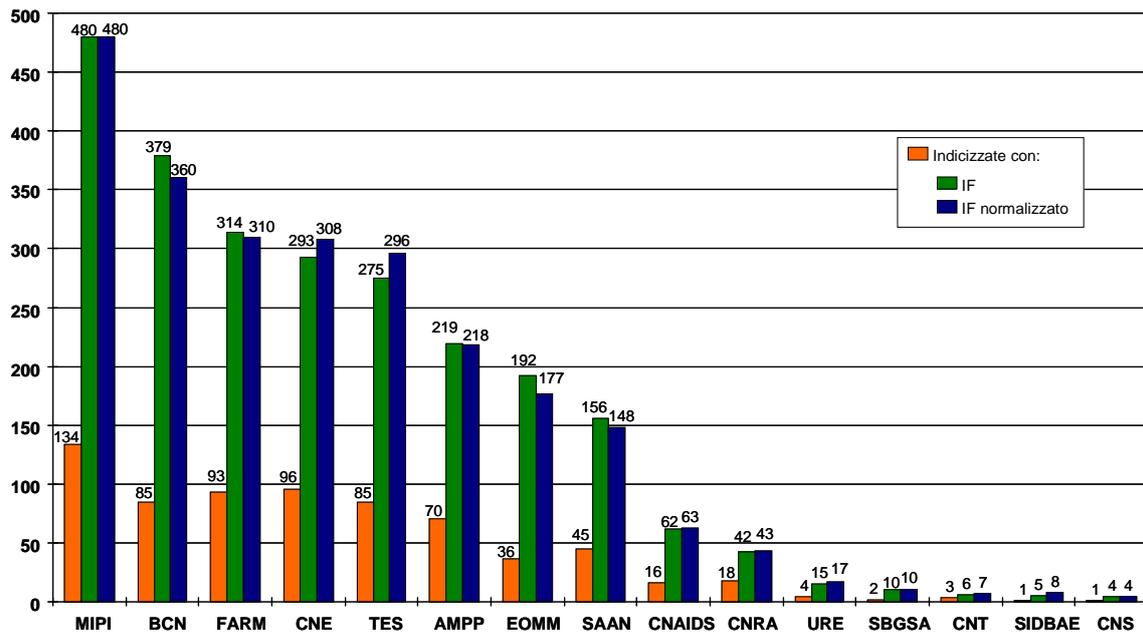


Figura 2. Pubblicazioni 2007 indicizzate con i valori di IF e IF normalizzato per struttura

L'andamento delle pubblicazioni ISS con IF negli anni 2000-2007 è riportato in Figura 3.

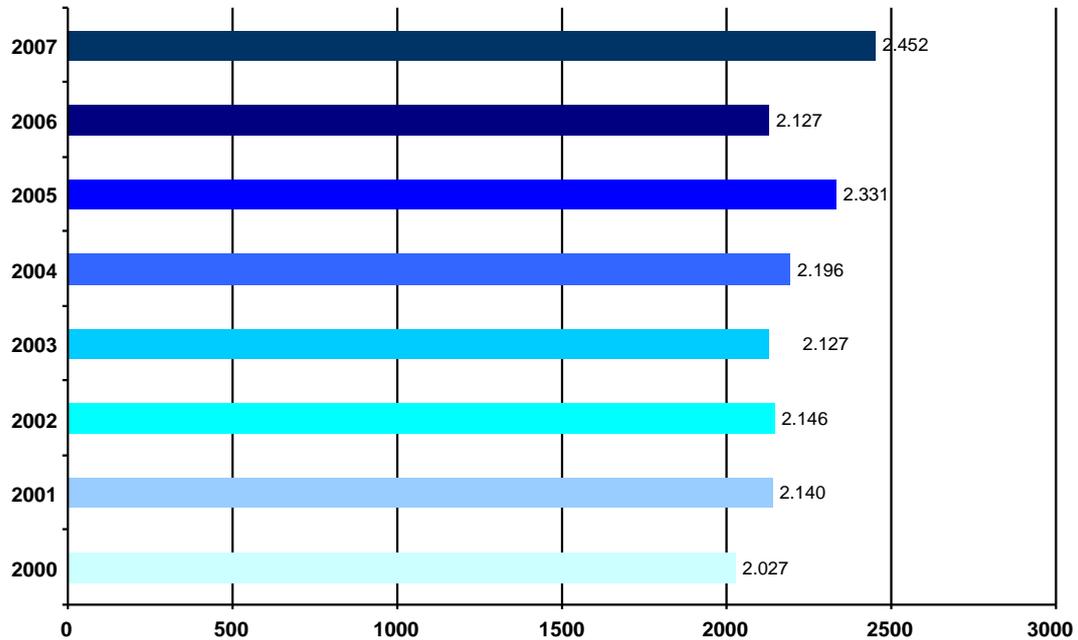


Figura 3. IF totale delle pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS dal 2000 al 2007

Attività di controllo, prevenzione, consulenza

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

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

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

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

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

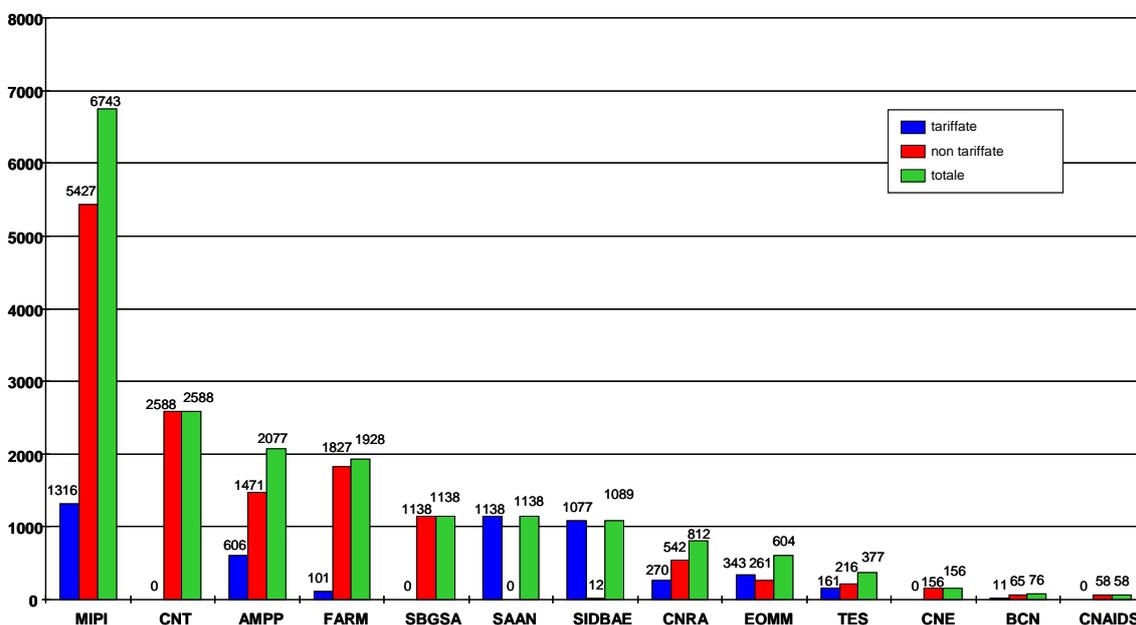


Figura 4. Controlli, valutazioni e pareri effettuati dall'ISS divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

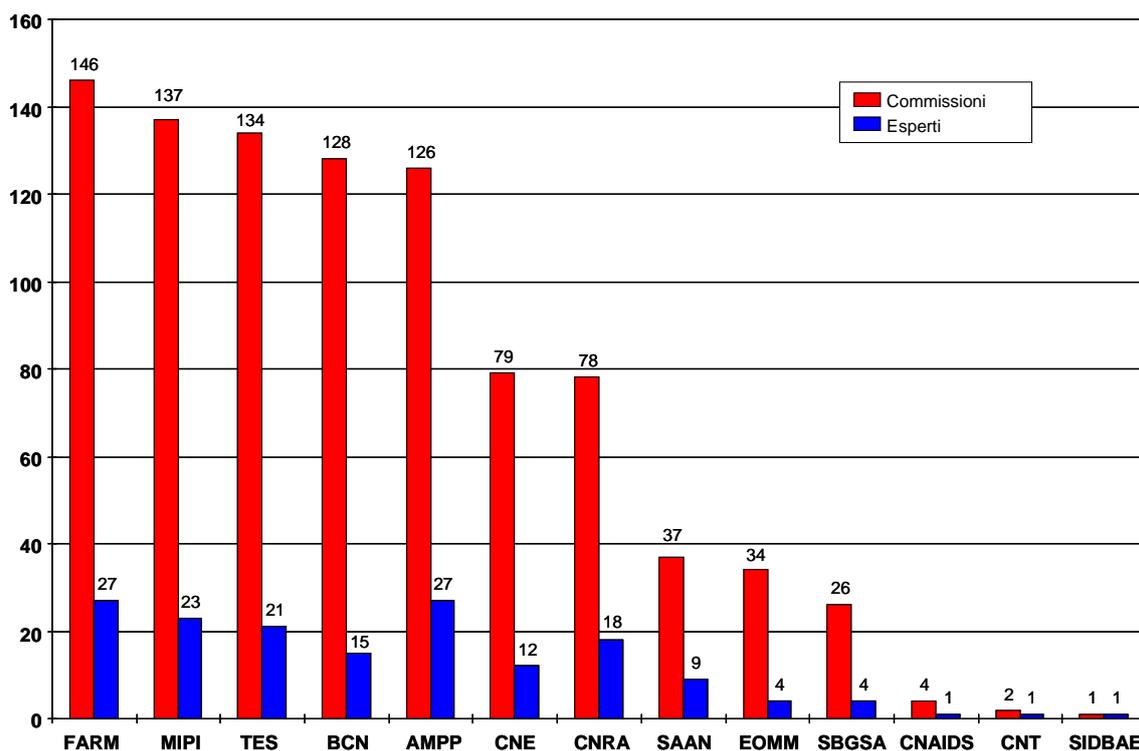


Figura 5. Esperti dell'ISS per Commissioni, Gruppi di studio, Sopralluoghi, ecc. divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

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.

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

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.

Infine, nei mesi di luglio e agosto del 2007 le autorità sanitarie locali della provincia di Ravenna hanno osservato un insolito numero di casi febbrili che nei media venivano attribuiti a casi di febbre da pappataci. Le autorità sanitarie locali chiedevano allora l'intervento dell'Istituto che dimostrava che tali casi erano originati da un'epidemia di febbre Chikungunya, probabilmente trasmessa da *Aedes albopictus*, cioè la cosiddetta zanzara tigre. All'interno dell'ISS veniva organizzato un gruppo *ad hoc* di epidemiologi, virologi e parassitologi per seguire l'evoluzione dell'epidemia, assicurare il sostegno diagnostico e formativo e offrire specifica e continua consulenza alle autorità locali per il controllo dell'epidemia stessa. Tale gruppo ha contribuito ad elaborare sia strategie di intervento e linee guida per combattere la virosi Chikungunya e per il controllo del vettore che un protocollo operativo di interventi di disinfestazione al fine di isolare e circoscrivere l'area dove si è verificato uno o più casi di febbre da Chikungunya virus.

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 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

L'ISS vanta una lunga tradizione ed esperienza nel campo della formazione continua rivolta agli operatori della sanità pubblica. Tale attività didattica ha testimoniato, dalla fine degli anni '70 ad oggi, un progressivo sviluppo qualitativo e quantitativo. Negli anni '80 si sono affiancati ai corsi di perfezionamento in sanità pubblica destinati al personale delle strutture sanitarie pubbliche progetti speciali di formazione sia a livello nazionale, per esempio 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.

In particolare 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 dell'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 all'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 *Problem-Based Learning* (PBL), 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 dell'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 dell'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 ad 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).

In Figura 6 sono riportati i dati sull'attività di formazione svolta nel 2007 (corsi e docenti).

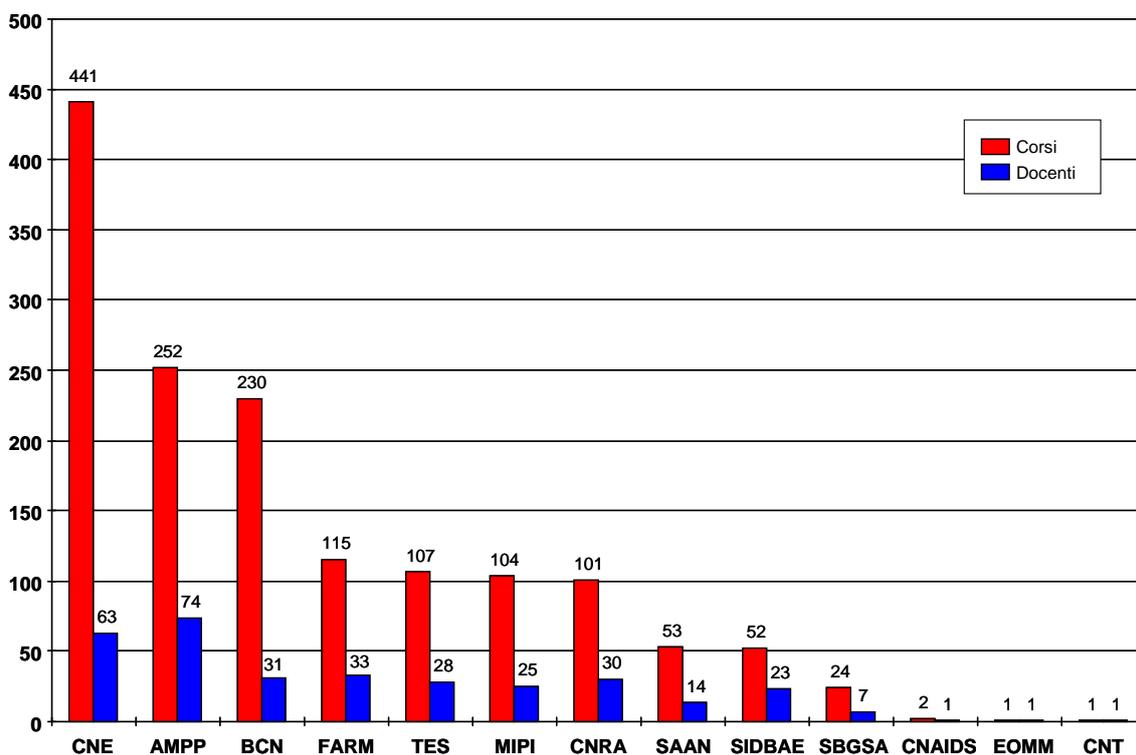


Figura 6. Ricercatori dell'ISS come docenti a corsi e numero dei corsi stessi divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

Le scelte programmatiche dell'Istituto Superiore di Sanità

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.

La Scuola Superiore della Pubblica Amministrazione e le Università

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.

Il contesto formativo e la 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 dell'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.

La 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 dell'SSN, contribuendo al miglioramento continuo della qualità della vita, attraverso l'affinamento sistematico della qualità dei servizi.

Le risorse e la 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 dell'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 nel riquadro che segue.

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.

Organizzazione

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 docimologica 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 bench marking 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 2006 è stata mantenuta la certificazione ISO secondo la norma UNI EN ISO 9001:2000 (certificazione del sistema di gestione di qualità inizialmente conseguita nell'anno 2004) per le attività formative istituzionali (organizzate sui fondi di bilancio disponibili sull'art. 140) residenziali e a distanza. La documentazione di sistema (che comprende il Manuale, le procedure e la modulistica), e le linee guida organizzative sono state aggiornate alle modifiche organizzative predisposte per l'anno 2006. La documentazione è continuamente accessibile a tutto il personale dell'Istituto tramite apposita cartella condivisa nel sito Intranet dell'ISS. Nel dicembre 2006 si è ottenuta l'estensione del campo di applicazione della certificazione anche ai corsi organizzati su fondi di progetto o convenzione (i cosiddetti corsi dipartimentali). Nelle procedure di programmazione per l'anno 2007, già intraprese a fine 2006, sono state ricondotte alle procedure e alla modulistica certificate tutte le attività di ricognizione, controllo e validazione delle proposte di corsi e convegni per l'anno 2007. Lo scopo è di gestire secondo la norma ISO 9001:2000 tutti i corsi (istituzionali e dipartimentali) e tutti i convegni (istituzionali e dipartimentali) proposti dall'ISS per l'anno 2007.

È stata perfezionata e aggiornata la piattaforma (open source già predisposta nell'anno 2005) per la formazione a distanza e ultimata l'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 videotelefonata).

Sono state elaborate e discusse con partner diversi (Regioni, Università) alcune modalità e strategie per poter erogare corsi FAD accreditati, nelle more del processo di sviluppo del progetto ECM a livello nazionale. In particolare, per quanto concerne l'offerta FAD in collaborazione con l'Università (Università Jean Monnet di Bari, Università di Macerata), si è proceduto a riorganizzare i moduli didattici esistenti in percorsi formativi omologabili a corsi di perfezionamento universitari e dotati dei relativi Crediti Formativi Universitari (CFU). Nell'ambito degli strumenti per la FAD e del materiale didattico da affiancare alle lezioni, è proseguita la produzione di 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.

Per quanto concerne le attività di formazione dell'anno 2007, il campo di applicazione del sistema di gestione per la qualità dei corsi ISS (a norma UNI EN ISO 9001:2000) è stato ampliato con l'inserimento in qualità dei corsi su fondi di progetto/convenzione. La certificazione era già stata conseguita e applicata dall'anno 2004 per le attività formative istituzionali (corsi finanziati sui fondi di bilancio del Cap. 140) residenziali e a distanza. A fine 2007 la documentazione di sistema (che comprende il Manuale, le procedure e la modulistica) è stata ulteriormente aggiornata per includere nel sistema qualità anche i convegni (sia su fondi di progetto/convenzione che sui fondi istituzionali del cap. 131). La visita di audit per l'ampliamento del campo di applicazione ai convegni è stata svolta nei giorni 10 e 11 dicembre 2007 con risultato positivo. Nell'anno 2008, quindi, il campo di applicazione del sistema di qualità è definito come segue:

“Progettazione, organizzazione, gestione ed erogazione di convegni e di corsi di formazione, istituzionali e dipartimentali, dell'Istituto Superiore di Sanità. Progettazione ed erogazione di corsi di formazione finanziati da enti esterni in materia di tutela e promozione della salute pubblica”.

Una descrizione dettagliata del piano formativo e convegnistico 2007 è riportata nel resoconto dell'attività dell'Ufficio per le Relazioni Esterne (pag. 181-182).

Per l'anno 2008 è prevista l'acquisizione delle apparecchiature informatiche (hardware e software) per gestire appropriatamente la registrazione delle presenze alle manifestazioni convegnistiche ISS.

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

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

Si ritiene, anche sull'esperienza di istituzioni simili presenti nei Paesi industrializzati, che questo patrimonio di conoscenze scientifiche e di capacità operative possa generare valore per la collettività anche per il mezzo della valorizzazione dei risultati derivanti dalla ricerca scientifica e della loro applicazione ai diversi campi della medicina clinica o preventiva.

L'Istituto si configura, quindi, come un inestimabile patrimonio di conoscenze scientifiche e di competenze operative sia individuali che collettive.

In conseguenza di questo stato di cose, l'Istituto ha conferito, con lo strumento dell'art. 12 del DPR n. 70, l'incarico a un esperto di alta professionalità nel campo del trasferimento tecnologico. Ciò ha permesso all'ISS di promuovere un'ampia attività di valorizzazione dei risultati di ricerca che ha portato alla creazione di un ricco portafoglio di proprietà brevettali e a una vivace attività di partnership e collaborazioni con istituzioni e società operanti nel settore della salute, in Italia e all'estero.

Il ricco portafoglio delle proprietà intellettuali dell'Istituto, con 48 brevetti in fase d'internazionalizzazione attiva di cui due terzi circa depositati nell'ultimo triennio, comprende famiglie di brevetti e/o di domande di brevetto in settori nei quali l'attività scientifica dell'Istituto ha raggiunto livello d'eccellenza riconosciuto internazionalmente:

- *Tecnologie vaccinali per AIDS e tumori*
 - la famiglia di brevetti e domande di brevetti che sostengono lo sforzo dell'Istituto per la sperimentazione clinica dei vaccini anti-AIDS sviluppati dal Centro Nazionale AIDS basati sulla proteina Tat; un primo candidato vaccinale, basato sulla proteina Tat ricombinante biologicamente attiva, ha dimostrato un ottimo profilo di sicurezza e incoraggiante evidenza d'immunogenicità in una sperimentazione clinica di fase I; ulteriori studi clinici per la proteina Tat sono in fase avanzata di pianificazione in Italia e S. Africa con il sostegno del Ministero della Salute; infine studi clinici per candidati vaccinali basati su combinazioni di Tat con altri antigeni sono in preparazione in Italia, Europa, Swaziland e S. Africa con il sostegno finanziario della Commissione Europea nell'ambito del progetto AVIP coordinato dall'Istituto;
 - brevetti e domande di brevetti per l'uso di interferone per vaccini antitumorali e la rapida generazione di cellule dendritiche altamente attive che sostengono lo sforzo dell'Istituto nel promettente settore dell'immunoterapia con la realizzazione di una delle rarissime strutture esistenti in Europa per la produzione in condizioni di *Good Manufacturing Practice* di prodotti cellulari;
 - brevetti e domande di brevetto per sostanze adiuvanti per vaccini, sistemi di *delivery* basati su nano- e micro-particelle sintetiche per antigeni proteici e a DNA, e vettori adenovirali.
- *Tecnologie oncologiche*
 - *biomarker* per uso diagnostico e terapeutico a titolarità congiunta con prestigiose istituzioni di ricerca pubblica statunitensi, quali i National Institutes of Health e la George Mason University, e coprenti nuovi antigeni per il carcinoma del colon e della mammella;
 - cellule staminali tumorali per uso diagnostico, screening farmaceutico e target terapeutico per vari tumori tra cui carcinoma del colon, del polmone e diversi tumori del sangue;
 - terapie basate sull'uso di microRNA e di inibitori di RNA per uso oncologico ed ematologico.
- *Tecnologie per malattie infettive*
 - una nuova classe di prodotti biofarmaceutici (proteine, peptidi, e monoclonali) con forte attività antivirale, antimicrobica e antifungina;
 - una serie di brevetti e domande di brevetto per biofarmaceutici specifici per le infezioni da *Candida Albicans* e altri patogeni fungini d'interesse per la salute della donna e per soggetti immunodepressi.
- *Tecnologie per malattie e disordini del sistema nervoso*
 - l'uso di proteine di tossine batteriche per la terapia del dolore infiammatorio e per il trattamento di disordini cognitivi e di memoria;
 - l'uso di sostanze antisenso per il trattamento dello stress post-traumatico;
 - un nuovo approccio per la prevenzione, diagnosi e terapia della sclerosi multipla.
- *Nuovi usi di farmaci / prodotti già in commercio*

I costi, tempi e le difficoltà dello sviluppo di nuovi prodotti farmaceutici rendono la riscoperta e il re-styling per nuovi usi di farmaci di grande interesse commerciale; in

questo settore l'Istituto ha una posizione di leadership con partnership industriali acquisite per le seguenti classi di prodotto coperte da brevetti d'uso:

- uso di inibitori della pompa protonica in oncologia;
- uso degli inibitori della trascrittasi inversa in oncologia;
- uso degli inibitori delle proteasi in oncologia;
- uso del fattore di crescita delle cellule staminali nel trattamento con chemoterapici;
- uso della tossina colerica per il trattamento della sindrome dell'intestino irritabile.

Le attività di protezione e valorizzazione delle proprietà intellettuali che l'Istituto persegue hanno valore strategico per la sua attività scientifica per i seguenti motivi:

- abilitano l'Istituto a partecipare con altre istituzioni pubbliche di ricerca europee internazionali in progetti di collaborazione scientifica che impongono la protezione e valorizzazione dei risultati della ricerca;
- consentono accordi di collaborazione, attraverso accordi di licenza o di ricerca, con partner industriali che hanno come pregiudiziale la protezione brevettuale dei risultati della ricerca per la successiva fase di industrializzazione;
- pongono le basi, nel tempo, a una contribuzione crescente dell'auto-finanziamento delle attività di ricerca future attraverso il flusso di *royalty* e pagamenti *lump sum* e *milestones* derivanti dallo sfruttamento commerciale dei brevetti.

Gli investimenti sinora effettuati nelle attività di protezione e valorizzazione delle proprietà intellettuali sono giustificati dai risultati raggiunti che vengono riportati in sintesi qui di seguito:

- 48 brevetti e/o domande di brevetto in fase attiva di internazionalizzazione; nel corso del 2007 sono stati depositati otto nuovi brevetti, poste in essere 867 azioni di prosecuzione sul portafoglio, completato l'iter per l'ottenimento di un contributo della provincia di Roma per circa € 50.000 e razionalizzato il portafoglio eliminando alcuni brevetti / domande di brevetto datati, o in territori poco interessanti commercialmente o di difficile trasferimento all'industria.
- 34 collaborazioni interistituzionali (tra cui NIH, George Mason, University of Maryland, Inserm, GBF, E. Jenner Institute, ENEA, MD Anderson, ecc.) per un totale di 257 azioni;
- 85 consorzi europei, di cui cinque coordinati dall'ISS (AVIP, Neuropromise, VIAV, Mild-TB, Neat), di cui 12 nel nuovo VII programma quadro; per ognuno è stato revisionato l'accordo consortile in relazione alle proprietà intellettuali; per i consorzi AVIP, Neuropromise, VIAV, Mild-TB, sono state poste in essere 454 azioni di gestione per le fasi di reporting alla commissione e gestione degli affari consortili.
- 30 accordi industriali conclusi o in fase di trattativa (tra cui Acraf, AstraZeneca, BioPharma, Bracco, Novartis, Pevion Biotech, Pfizer Inc., Fluofarma, Chemicon, BioMerieux, IOM Ricerche, SBL, Merck, Wyeth, Fort Dodge, Lilly, ecc.) per un totale di 826 azioni di promozione e/o trattativa. Nel corso del 2007 sono stati incassati diritti di licenza da Fort Dodge, Novartis, SBL/NIH e sono stati conclusi tre importanti accordi di licenza, rispettivamente con Fluofarma, Pevion e Novartis, per brevetti ISS relativi a prodotti che nel corso del 2008 inizieranno la fase di sperimentazione clinica, fase già iniziata per il brevetto "*proton pump inhibitors* in oncologia" concesso in opzione ad Astrazeneca nel 2006. Nel corso del 2007 il portafoglio brevetti ISS è stato presentato e promosso nel corso degli eventi Primavera in Giappone e PharmaFinance2007 e, in modalità remota, a circa 100 società internazionali. Nel 2007 è stata inaugurata una nuova serie di eventi, denominati "*Partnering B2B Event Series*", consistenti in incontri diretti ad alto livello con singole società farmaceutiche internazionali. Tali eventi sono stati

concepiti per dare visibilità alla ricerca ISS e identificare opportunità di collaborazioni. Due gli eventi conclusi sinora (Wyeth e AstraZeneca) e altri due in preparazione per il 2008. Nel 2007 hanno avuto luogo inoltre due incontri B2B specifici per l'area del vaccino AIDS con due società internazionali e attualmente è in fase di definizione una collaborazione di ricerca e sviluppo clinico per uno dei candidati vaccinali in sviluppo nel Centro Nazionale AIDS.

- 80 accordi di trasferimento materiali con definizione dei diritti alle proprietà intellettuali dei materiali trasferiti, e 25 accordi di confidenzialità a difesa delle informazioni trasferite.

I risultati raggiunti in tempi relativamente brevi fanno ritenere che è necessario per il prossimo futuro procedere a un potenziamento dell'attività di questo settore attraverso la creazione di un ufficio di collegamento industriale (*Industrial Liaison Office* o ILO), come componente strategica per la valorizzazione industriale dei risultati della ricerca, e la costituzione di un team dedicato alla commercializzazione dell'innovazione ISS. Attualmente l'onere della commercializzazione dell'innovazione ISS grava unicamente sull'esperto individuato con le procedure di cui sopra.

Le azioni ritenute prioritarie per la promozione della ricerca ISS nell'immediato futuro sono: i) la mappatura, reparto per reparto, delle competenze e capacità ai fini della promozione di accordi di ricerca industriali; ii) gli eventi B2B; la partecipazione ad eventi di partnering internazionali in USA ed Europa, quali BioPartnering North America e BioPartnering Europe per la promozione del portafoglio brevetti e delle *skills & capacities* di ISS; il potenziamento delle capacità di marketing remoto e diretto del portafoglio brevetti e delle *skills & capacities*.

Le azioni di commercializzazione mirano ad ottenere un rapido turnover delle innovazioni brevettate con il trasferimento all'industria attraverso accordi di licenza o al venture capital per la formazione di spin-off, e a porre le basi per un flusso di *royalties* che negli anni futuri possa dare un contributo significativo al finanziamento della ricerca ISS e all'autofinanziamento dell'ILO.

Attività internazionali

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

Questa strategia si concretizza in quattro principali 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 seguenti metodologie:

- 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 interventi di formazione e sviluppo delle risorse umane soprattutto nell'area tematica del management sanitario.

Le attività nel 2007 hanno riguardato le seguenti aree:

- *Progetti di cooperazione con Paesi in transizione e Paesi in via di sviluppo*

È stata stipulata una convenzione con il Ministero degli Affari Esteri che riguarda la collaborazione con le autorità sanitarie civili e militari del Regno di Giordania per il miglioramento dell'efficienza gestionale e della qualità delle tecnologie medicali che verranno fornite con la formula del credito d'aiuto. Il relativo progetto prevede un'attività di formazione e consulenza sia in Italia che in Giordania che verrà iniziata a seguito della stipula del relativo protocollo politico intergovernativo.

Si sono concluse le attività relative ai progetti di supporto alla funzione direzionale strategica del Dipartimento Sanitario Nazionale Sudafricano della formazione dei dirigenti all'utilizzo dei sistemi informativi per il management in sanità e per la lotta alle epidemie in KwaZulu-Natal. Per quanto riguarda quest'ultimo progetto, si è impostata una campagna di sorveglianza attiva della tubercolosi multi e ultraresistente presso quei distretti e quelle strutture ospedaliere che rappresentano l'epicentro della maggiore epidemia globale. La responsabilità della sorveglianza, che ha permesso di determinare in maniera capillare e documentata l'estensione e le caratteristiche epidemiche, verrà successivamente trasmessa alla cooperazione italiana, che inizierà un progetto di vaste dimensioni presso la stessa provincia e presso la provincia di Eastern Cape adiacente, dove l'ISS ha identificato, su raccomandazione della locale autorità sanitaria, uno dei siti clinici che saranno oggetto di intervento attraverso il progetto successivamente descritto.

Si è conclusa la negoziazione relativa al progetto di rafforzamento del sistema sanitario sudafricano attraverso la formazione di siti clinici accreditati per la conduzione di trial (che ospiteranno anche la sperimentazione del candidato vaccino HIV italiano dell'ISS) e una componente di trasferimento tecnologico per la valorizzazione dell'istituto sudafricano per i vaccini di Città del Capo. Il progetto inizierà le operazioni previste in collaborazione con il *Medical Research Council* locale in Città del Capo, ed estenderà le proprie attività presso quattro province, il KwaZulu-Natal, il NorthWest, il Limpopo, l'Eastern Cape, dove quattro diversi siti clinici e i relativi ospedali di riferimento saranno adeguatamente rafforzati, accreditati e resi capaci di gestire la complessa problematica dell'HIV/AIDS in Sudafrica anche a vantaggio dei gruppi di popolazione marginali e transfrontalieri, a provenienza dal Mozambico, dallo Zimbabwe, dallo Swaziland, dal Lesotho e dal Botswana.

Si è concluso con successo, documentato dalla valutazione finale condotta da una commissione ugandese di alto profilo, il progetto di lotta all'HIV/AIDS nella regione dei Grandi Laghi. Il nuovo laboratorio dell'Università di Mbarara e le attività pilota integrate condotte presso il distretto di Wakisu hanno attratto l'attenzione del Fondo Globale con il quale si è iniziata la negoziazione (attraverso la commissione nazionale AIDS ugandese) che prevede l'estensione delle attività preliminari territoriali e la scalabilità dell'intervento distrettuale per un ulteriore triennio.

Si è concluso anche il progetto di ricerca/intervento sull'HIV/AIDS in Swaziland, la cui continuità è stata garantita attraverso un finanziamento europeo di cui è titolare il centro nazionale AIDS dell'ISS.

Sono continuate le attività relative al progetto di assistenza tecnica all'ospedale di Bengasi in Libia, con il coinvolgimento di Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico di altissima specializzazione, in modo da garantire un adeguato trasferimento di tecnologie e conoscenze, ottimizzando anche la proiezione regionale del centro. A tale fine, la regione Sicilia ha deciso di garantire un intervento di supporto, per il tramite dell'Istituto Pulejo di Messina.

– *Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati e in transizione*

Il laboratorio congiunto per lo studio e la modernizzazione della medicina tradizionale cinese, che l'ISS ha implementato secondo le previsioni del relativo progetto di ricerca cofinanziato dal Ministero della Salute italiano e dal locale Ministero per la Ricerca Scientifica e Tecnologica, è stato pienamente realizzato e ha iniziato le proprie attività in base ad alcuni protocolli condivisi. Tecnologie di alta specializzazione sono state concesse in comodato d'uso a cura dell'Università La Sapienza, che collabora allo studio descrittivo sulla riabilitazione post-ictus con l'ospedale universitario di medicina tradizionale in Tianjin.

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

Si è infine partecipato con successo ad una gara europea per lo studio dell'informatizzazione a livello medico di base in vari Paesi europei, all'interno di un consorzio di cui è capofila l'università di Madrid.

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

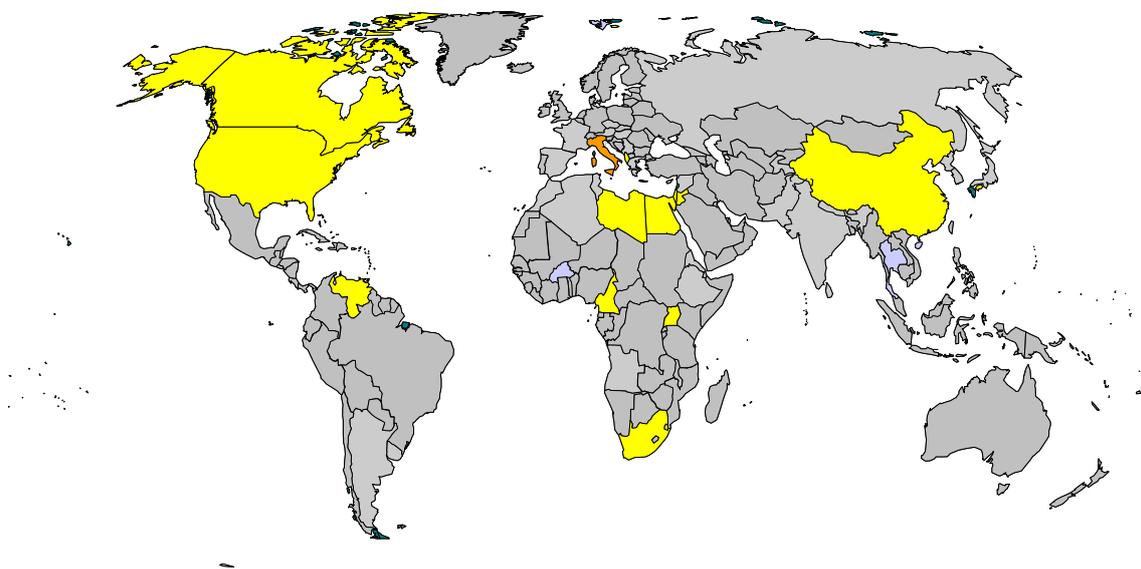


Figura 7. Paesi con cui l'ISS intrattiene rapporti formali (istituzionalizzati) di cooperazione scientifica e tecnologica, ovvero di assistenza tecnica

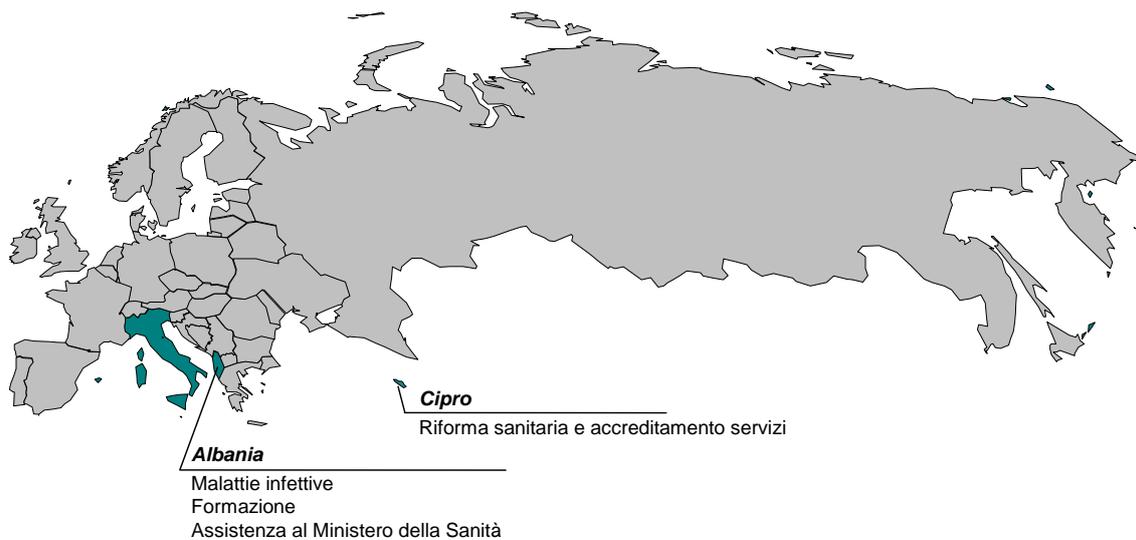


Figura 8. Paesi europei presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

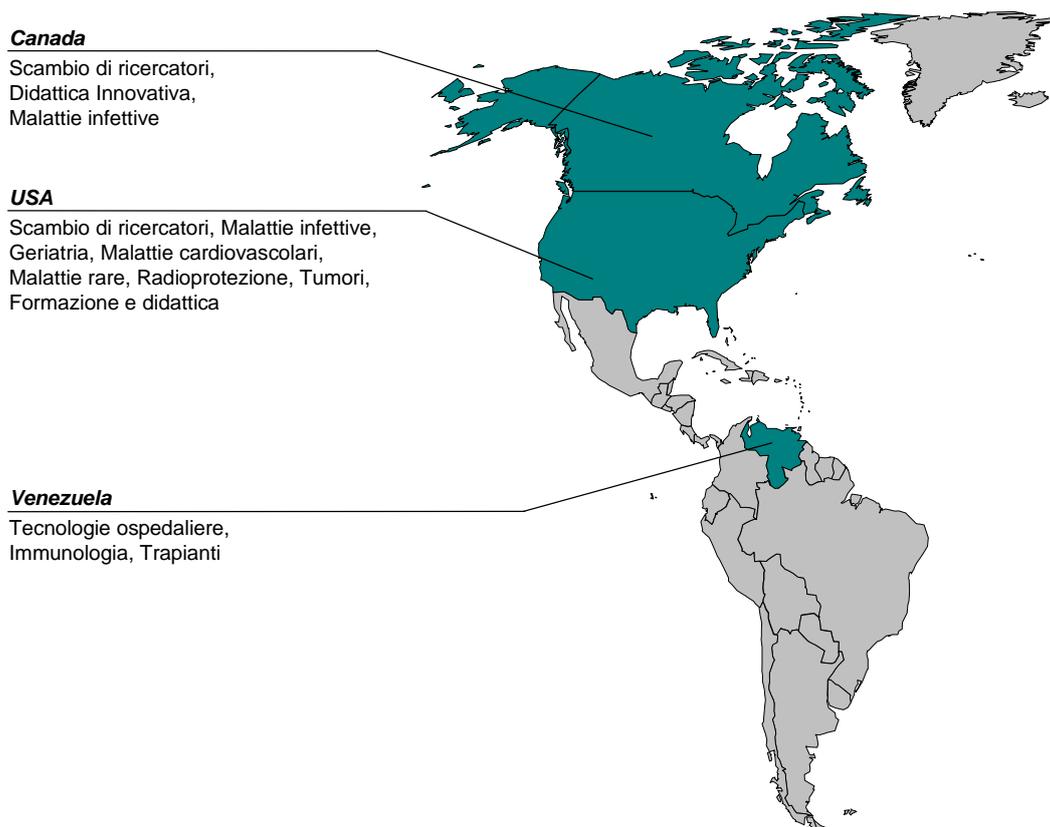


Figura 9. Paesi dell'America presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

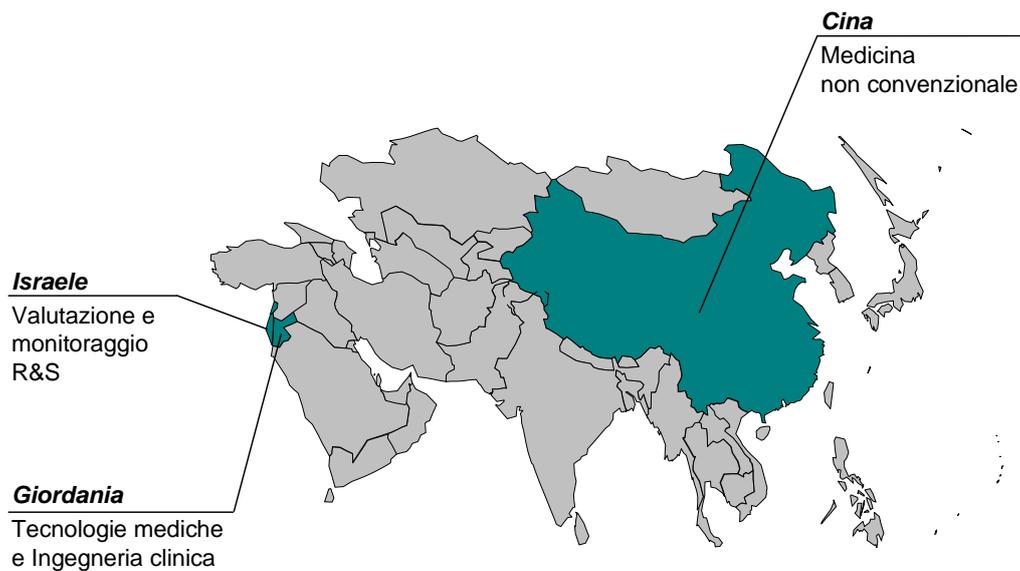


Figura 10. Paesi dell'Asia presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

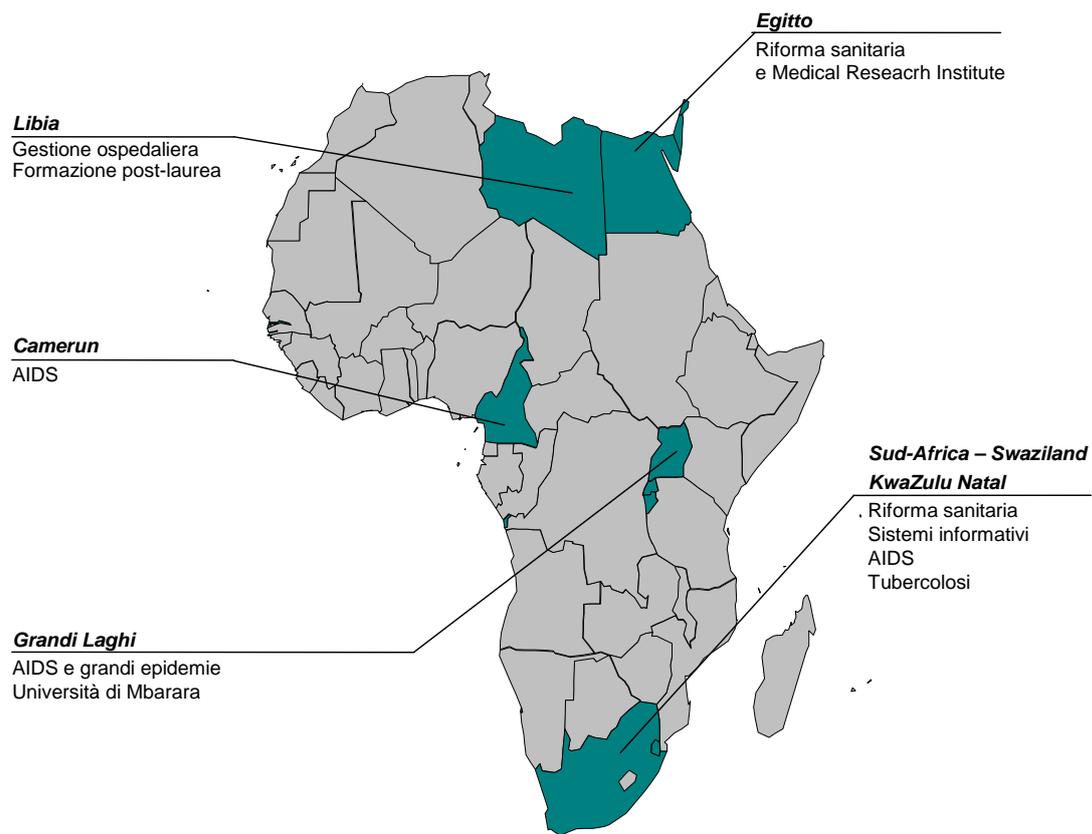


Figura 11. Paesi dell'Africa presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

PARTE 2
Attività di Dipartimenti, Centri e Servizi

DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E CONNESSA PREVENZIONE PRIMARIA

Il Dipartimento ha carattere multidisciplinare ed effettua valutazioni quali/quantitative dei rischi per la salute umana e per l'ambiente, integrando competenze di tipo chimico, biotossicologico, microbiologico ed epidemiologico.

L'attività del 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 include studi di esposizione ad agenti chimici, biologici e studi degli effetti di tale esposizione sulla salute e sull'ambiente nei tre comparti: acqua, aria e suolo. In funzione delle loro particolari caratteristiche sono oggetto della massima attenzione: contaminanti persistenti (es. IPA, "diossine", PCB, ritardanti di fiamma); fitofarmaci e i loro residui negli animali e nell'ambiente; biocidi, anche alla luce delle rivalutazioni previste dalle nuove normative; metalli; polveri e fibre; tossine naturali; sostanze ad attività endocrina, mutagena e cancerogena; cosmetici; materiali a contatto con alimenti e oggetti per l'infanzia in funzione della potenziale migrabilità di sostanze contenute essenzialmente nei materiali di sintesi; 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 con attenzione particolare ai gruppi vulnerabili (es. bambini, donne in gravidanza), in gruppi vulnerabili e ai gruppi a rischio per fattori genetici e/o acquisiti. Altro piano sul quale il Dipartimento è fortemente impegnato è l'attività ispettiva e di controllo, di documentazione (es. Inventario Nazionale Sostanze Chimiche), formazione attraverso la promozione e attuazione di corsi, marcatura CE per dispositivi medici non attivi comprendente sia la parte valutativa dei fascicoli che dei processi produttivi. Inoltre il Dipartimento elabora valutazioni e consulenze scientifiche in ambito nazionale e internazionale (es. *International Agency for Research on Cancer*, IARC; *North Atlantic Treaty Organization*, NATO; *Organisation for Economic Co-operation and Development*, OECD; *United Nations Environment Programme*, UNEP; WHO). Notevole contributo viene fornito alle attività regolatorie e normative nazionali e comunitarie.

Presso il Dipartimento inoltre viene svolto il coordinamento nazionale di attività dell'OECD Environment Directorate e attività connesse al Laboratorio Comunitario per i Residui e al Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui.

Inoltre nel Dipartimento opera anche la Sezione dell'Organismo Notificato competente per la certificazione dei dispositivi medici non attivi. Tale attività fa capo ad un Responsabile e consiste in valutazioni dei fascicoli tecnici di prodotti e di documentazione di sistema. Viene svolta inoltre attività ispettiva presso i fabbricanti di dispositivi medici.

Resoconto attività 2007

Nel 2007 si è registrato un notevole incremento di tutte le attività sia sul piano strettamente istituzionale che su quello della ricerca.

Le problematiche di tipo ambientale legate alla contaminazione atmosferica, alla contaminazione del suolo e delle acque, hanno coinvolto in modo trasversale tutte le diverse competenze presenti nel Dipartimento.

Una rilevanza di carattere nazionale ha avuto il problema dei rifiuti in Campania che ha richiesto interventi di carattere straordinario. Sono stati emessi pareri anche di natura

tossicologica, effettuati sopralluoghi, svolte indagini analitiche e monitoraggi soprattutto per la ricerca di microinquinanti quali diossina e metalli pesanti e indagini epidemiologiche. Si è partecipato a commissioni tecniche e sono stati curati i rapporti con i media.

Sempre nell'ambito degli interventi nel settore della contaminazione ambientale si è dato un forte contributo all'individuazione di situazioni di rischio per l'uomo e per la fauna ittica determinata dalla presenza in acque di mare e interne, di tossine algali.

Grande impegno ha richiesto la partecipazione alla definizione del nuovo regolamento REACH e ai lavori di revisione dei criteri di classificazione di pericolo.

Una problematica di particolare interesse è stata quella dei rischi per la salute umana derivante dai campi di calcio su erba sintetica.

Sono state condotte indagini su prodotti di largo consumo provenienti dalla Cina. Anche in funzione di segnalazioni di prodotti irregolari destinati alla prima infanzia è stato svolto un sistematico controllo nei giocattoli.

Ampia attività è stata svolta anche nel settore dei fitofarmaci sia sul piano del controllo che nella messa a punto di metodi analitici.

È stata svolta una vasta ricerca mirata alla comprensione dei meccanismi molecolari che controllano il mantenimento della stabilità del genoma, sono state studiate allerte strutturali correlate con la cancerogenesi e mutagenesi chimica. Sono stati svolti studi sull'interazione gene-ambiente e sugli effetti mutageni e cancerogeni con particolare attenzione a chiarire aspetti non ancora noti della risposta al danno al DNA indotto da stress ossidativo.

Particolare interesse è stato rivolto agli incidenti sulle strade, in casa e sugli sci con studi che permettessero di individuare le cause che maggiormente determinano questi eventi e individuare di conseguenza le misure preventive per la loro riduzione.

Sono state inoltre attivate banche dati di libero accesso su un'area del sito ISS.

L'attività di marcatura CE dei dispositivi medici coordinata da un responsabile ha portato alla certificazione di numerose Aziende sia per quanto riguarda i sistemi di qualità che le certificazioni di prodotti.

Tutta l'attività svolta ha comportato partecipazioni a commissioni, riunioni nazionali e internazionali, ispezioni, partecipazione a Convegni e Congressi e a corsi di formazione attiva e passiva. Sono stati prodotti pareri, elaborati di servizio, numerose pubblicazioni e svolti progetti di ricerca.

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: i) 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; ii) genomica strutturale e funzionale dei processi molecolari di cancerogenesi; iii) sviluppo di metodi innovativi per l'analisi dei dati biologici e di strategie di indagine del proteoma; iv) struttura e dinamica di acidi nucleici, con particolare riguardo agli effetti di agenti fisici e chimici e alle interazioni tra macromolecole; v) relazioni quantitative tra struttura chimica e attività biologica, inclusa la predizione di tossicità; vi) 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 (es. 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 (es. *endocrine disruptors*) 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 (Agenzia per la Protezione dell'Ambiente e per i Servizi Tecnici - Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale).

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 particolato, 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 riutilizzo, delle acque di impianti ad 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 disinfestanti;
- studio degli aspetti tecnici relativi all'applicazione della normativa sui biocidi.

Reparto Suolo e rifiuti

Il Reparto svolge le seguenti 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

La missione del Dipartimento comprende lo studio delle malattie genetiche, endocrino-metaboliche, neurologiche (con particolare riguardo alle malattie rare) e delle nuove strategie di immunoterapia e terapia combinata dei tumori. 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, le nuove bioterapie dei tumori e i vaccini antitumorali. 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 di particolare rilevanza 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; gli studi sulla correlazione tra infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) nelle lesioni infiammatorie della sclerosi multipla (SM) e meccanismi patogenetici della malattia stessa; uno studio multicentrico non-randomizzato coordinato dall'ISS e volto a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico-familiare; studio del ruolo delle cellule gliali nei processi neurodegenerativi; studi nei settori delle neuroscienze comportamentali e nella neuro tossicologia e neoendocrinologia; studi di genetica molecolare finalizzati all'identificazione di nuovi geni coinvolti nella patogenesi di malattie rare; studi di immunoregolazione finalizzati all'identificazione del ruolo di citochine e chemochine nella regolazione dell'immunità innata e acquisita. Ugualmente significative e impegnative sono le attività del Dipartimento nell'attivazione e conduzione di studi clinici, quali quello di fase I-II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia, e nel coordinamento dei progetti gestiti dall'Istituto per Alleanza contro il Cancro (ACC). In particolare, l'impegno per l'attivazione di tali progetti, presentati in un convegno nazionale di ACC organizzato in Istituto, insieme all'impegno a livello internazionale nell'ambito del progetto EUROCAN+Plus coordinato dalla IARC nel settore dell'oncologia, hanno rappresentato alcune attività caratterizzanti del Dipartimento. Il Dipartimento svolge un lavoro di coordinamento delle attività dell'Istituto nell'ambito dei progetti per ACC e ha promosso e coordina la partecipazione italiana nella fase preparatoria per la costruzione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (ESFRI), con particolare riferimento alla ricerca traslazionale (progetto EATRIS). Il Dipartimento gestisce diversi progetti speciali, relativi ad alcuni Registri nazionali, a temi di ricerca di importante impatto sanitario nel settore delle neuroscienze e iniziative per il supporto della ricerca traslazionale (es. l'attivazione dell'"officina farmaceutica" FabioCell per la preparazione di prodotti cellulari sperimentali per uso clinico a supporto di ricerche dell'ISS e di IRCCS e centri universitari nell'ambito di una missione di promozione della ricerca clinica nel settore delle bioterapie antitumorali). Infine, il Dipartimento ha il compito di valutare la qualità dei

prodotti per terapia genica e terapia cellulare e partecipa con un ruolo leader ad iniziative europee per il coordinamento della ricerca nel settore delle nuove bioterapie.

Resoconto attività 2007

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2007 è stata soprattutto focalizzata nei settori di più tradizionale e consolidata competenza del personale dei reparti del Dipartimento, quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, le malattie rare, lo sviluppo di nuove strategie di terapie cellulari e di combinazione di vaccini antitumorali con altri interventi terapeutici.

Nel complesso, tutte le attività di ricerca, che in alcuni casi hanno raggiunto livelli di eccellenza, hanno contribuito anche a svolgere 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).

Diversi sono stati i risultati particolarmente significativi delle ricerche condotte nel 2007. A titolo esemplificativo, si possono citare alcuni contributi di considerevole rilevanza per le possibili implicazioni e prospettive diagnostiche, terapeutiche e di intervento sanitario. Studi finalizzati alla comprensione delle basi molecolari e cellulari sottostanti la patogenesi della sindrome di Noonan e di altre condizioni clinicamente correlate hanno permesso di identificare due nuovi geni-malattia (SOS1 e RAF1). La ricerca di marcatori dell'infezione da EBV nelle lesioni infiammatorie della sclerosi multipla (SM) ha portato alla proposta di un nuovo modello patogenetico della malattia, che identifica in una disregolata infezione del virus la causa principale del processo infiammatorio cronico che colpisce il sistema nervoso centrale provocando deficit neurologici irreversibili. Nel campo della diagnostica oncologica, è stato concluso uno studio multicentrico non-randomizzato coordinato dall'ISS e volto a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico-familiare.

Ugualmente significative e impegnative sono state le attività del Dipartimento nell'attivazione e conduzione di studi clinici, quali quello di fase I-II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia, e nel coordinamento dei progetti gestiti dall'Istituto per Alleanza contro il Cancro (ACC). In particolare, l'impegno per l'attivazione di tali progetti, presentati in un convegno nazionale di ACC organizzato in Istituto, insieme all'impegno a livello internazionale nell'ambito del progetto EUROCAN+Plus coordinato dalla IARC nel settore dell'oncologia, hanno rappresentato alcune attività caratterizzanti del Dipartimento nel 2007.

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; lo 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 magnetica nucleare.

Nel corso del 2007, sono state ulteriormente sviluppate tecnologie per la preparazione di vaccini cellulari a base di cellule dendritiche contro alcuni tumori, che nel 2008 saranno prodotti nell'”officina farmaceutica” FaBioCell e utilizzati in studi clinici pilota. In aggiunta, il Dipartimento ha coordinato il processo di partecipazione italiano nei progetti per le fasi preparatorie per la creazione delle infrastrutture europee per la ricerca biomedica (ESFRI), con un particolare impegno nel settore della ricerca traslazionale in biomedicina (progetto EATRIS) e delle bioterapie. Le attività di ricerca e di intervento principali dei singoli reparti sono qui di seguito sintetizzate.

Descrizione dei reparti

Reparto Biochimica

I progetti svolti nell'anno 2007 hanno riguardato quattro linee principali di ricerca:

- Studio *in vitro* e *in vivo* dell'attività antitumorale della pirimetamina su linee cellulari umane di melanoma metastatico. I risultati ottenuti indicano che la pirimetamina è in grado di indurre *in vitro* livelli significativi di apoptosi e un arresto della fase S del ciclo cellulare con conseguente inibizione della crescita cellulare. In particolare, la pirimetamina è in grado di indurre apoptosi attraverso un meccanismo che coinvolge sia la cascata caspatica che quella della catepsina B con successiva depolarizzazione mitocondriale. I risultati ottenuti *in vivo* su topi SCID, inoculati con cellule di melanoma metastatico già testate *in vitro* e trattati con pirimetamina, mostrano un significativo effetto inibitorio, esercitato dalla pirimetamina, sulla crescita tumorale. In conclusione, i nostri dati suggeriscono che la morte cellulare indotta da pirimetamina può essere considerata come un processo in cui differenti induttori o regolatori di apoptosi sono implicati contemporaneamente. Questo effetto consentirebbe di superare eventuali difetti del meccanismo di morte cellulare delle cellule di melanoma che sono, almeno in parte, responsabili della resistenza del melanoma agli agenti chemioterapici comunemente usati. Ulteriori studi che prendano in considerazione trattamenti combinati (pirimetamina+agenti chemioterapici convenzionali o agenti biologici) sono necessari per confermare l'effettivo potenziale antitumorale della pirimetamina.
- Valutazione dei meccanismi patogenetici coinvolti nella disregolazione dell'omeostasi T cellulare in patologie immunomediate. In particolare sono stati conclusi due studi uno riguardante l'Immunodeficienza Comune Variabile e l'altro la Sindrome di Evans, nei quali la dimostrazione di una profonda alterazione del comparto T cellulare, in aggiunta a chiarire i meccanismi patogenetici, apporta un contributo al trattamento e alla prognosi delle patologie suddette. È inoltre iniziato uno studio condotto nell'ambito delle sperimentazioni approvate dall'AIFA “High Dose Intravenous N-Acetylcysteine Versus Iloprost For Early, Rapidly Progressive Diffuse Systemic Sclerosis (Scleroderma)” Cod:FARM5X8AWM, in cui il nostro compito è quello di eseguire le indagini di laboratorio previste dal protocollo e di coordinare lo studio.
- Studio della struttura della Flagellina F2 del batterio commensale A4.
- Messa a punto di saggi riguardanti la transglutaminasi sia a livello cellulare che *in vitro* attraverso il rilascio dell'ammoniaca di reazione.

Reparto Fisiopatologia dei radicali

In questi ultimi 10-15 anni i radicali liberi hanno conquistato un posto di grande rilevanza nella medicina. Questo interesse è legato alla constatazione che i radicali prodotti dai tessuti, inoltre, svolgono sia funzioni di messaggeri inter o intracellulari sia funzioni citotossiche nell'immunità innata. Il danno ossidativo prodotto dai radicali è presente in numerose, se non in tutte, le patologie ed è la causa di patologie a larghissima diffusione come i tumori e le malattie cardiovascolari. Gli studi effettuati nel 2007 sono stati:

- Meccanismi di *signaling* del perossinitrito (ossidante fisiologico derivato dalla reazione tra i radicali ossido nitrico e superossido). In questo anno abbiamo dimostrato che il trattamento con perossinitrito di eritrociti umani induce la comparsa di marcatori cellulari caratteristici della senescenza e dell'apoptosi. L'apoptosi sembra essere un evento metabolicamente reversibile e associato all'ossidazione di target intracellulari, mentre la senescenza sembra legata principalmente all'ossidazione irreversibile di target di membrana mediata da radicali. Abbiamo verificato mediante studi ¹³C, ³²P NMR che il perossinitrito induce una attivazione del metabolismo cellulare coinvolgendo il *pathway* dei pentoso fosfati. Mediante inibitori specifici della glicolisi sono in corso studi volti a caratterizzare il possibile meccanismo di *signaling* indotto dal perossinitrito.
- Valutazione degli eritrociti umani come "bio-sensori" in pazienti con *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD). Gli eritrociti sono stati da noi proposti come "bio sensori" della progressione di alcune patologie su base infiammatoria caratterizzate da una eccessiva produzione di radicali. Il comportamento anti- o pro-ossidante di una *reporter cell* come l'eritrocita può quindi determinarne la funzione e il destino. L'eritrocita può divenire quindi un *tool* di laboratorio per valutare la diagnosi, la progressione della malattia o l'efficacia di un trattamento farmacologico, come suggerito dal miglioramento osservato in pazienti COPD dopo trattamento con antiossidanti.
- Metabolismo di farmaci nella saliva a pH gastrico. Il clenbuterolo, un farmaco adrenergico b2-agonista usato come broncodilatatore ma anche come farmaco d'abuso, subisce una trasformazione nella saliva a pH acido. Il clenbuterolo reagisce con specie nitrosanti formando composti il cui potenziale citotossico e genotossico è poco conosciuto.
- Modulazione del *signaling* e del rilascio di superossido in macrofagi indotta da proteine virali (nef di HIV).
- Ruolo dell'emoglobina e degli eritrociti ossidati nella attivazione delle cellule endoteliali e dendritiche. L'emoglobina ossidata è in grado di attivare cellule endoteliali e dendritiche mentre gli eritrociti svolgono un'azione protettiva.
- Meccanismi molecolari del danno ossidativo nelle patologie neurodegenerative. Si è studiato un modello sperimentale della corea di Huntington. Gli studi hanno dimostrato che l'acido chinolinico, attraverso l'attivazione del recettore NMDA, stimola la sintesi di ossido nitrico, prodotto dalla nNOS e, di conseguenza, attiva i segnali cellulari dipendenti dalla fosforilazione in tirosina coinvolgendo le chinasi della famiglia di src.

Reparto *Imaging* molecolare e cellulare

Le attività del Reparto sono state principalmente finalizzate alla identificazione di nuovi indicatori di patologia e di *endpoint* farmacologici nel campo delle malattie tumorali e neurodegenerative, mediante lo sviluppo e la validazione di approcci integrati di *imaging* molecolare e cellulare in modelli sperimentali.

Nel campo dell'oncologia sperimentale, sono state sviluppate le seguenti linee di ricerca:

- Valutazione del significato del ciclo della fosfatidilcolina (PC) nella progressione del carcinoma ovarico. In particolare, sono state determinate le attività di enzimi coinvolti nei *pathway* di biosintesi e catabolismo della PC, come base per l'identificazione di nuovi bersagli molecolari di terapie mirate.
- Ruolo di una fosfolipasi PC-specifica (PC-PLC) nei processi proliferativi delle cellule di carcinoma ovarico e mammario.
- Ruolo della PC-PLC nella espressione di recettori di membrana in cellule di tumore mammario umano over-esprimenti Erb-B2 e in cellule NK umane, in relazione ai meccanismi di traffico cellulare e alle strutture citoscheletriche.
- Messa a punto di modelli preclinici di carcinoma ovarico umano in topi immunodepressi.
- Sviluppo di un metodo di analisi quantitativa del segnale 1H-NMR della colina *in vivo*, durante la crescita tumorale e nella risposta a chemioterapici.
- Studi di Risonanza Magnetica (RM) *in vivo* sull'effetto del blocco farmacologico dei recettori metabotropici del glutammato in modelli sperimentali di gliomi ottenuti dall'impianto di cellule primarie e staminali di glioblastoma umano.
- Valutazione del significato di parametri RM in relazione alla risposta apoptotica indotta dall'interazione della rodanese con composti allil-tiosolfati in cellule leucemiche umane. Infine, sono stati svolti studi per la valutazione mediante NMR *in vivo* delle modulazioni di pH indotte in tumori sperimentali da inibitori delle pompe protoniche.

Nel campo della diagnostica oncologica, nel 2007 è stato concluso uno studio multicentrico non-randomizzato, iniziato nel 2000 e coordinato dall'ISS a livello nazionale, volto a definire il ruolo dell'*imaging* RM nella diagnosi precoce del carcinoma mammario in soggetti ad alto rischio genetico-familiare. È stato inoltre attivato un Network italiano di sorveglianza multimodale di donne ad alto rischio di tumore mammario (Accordo tra ISS e Ministero della Salute).

Nel settore delle malattie neurodegenerative sono state effettuate ricerche nell'ambito delle seguenti tematiche:

- Caratterizzazione del profilo metabolico e neurochimico di un modello di ADHD nel ratto. Sono stati inoltre effettuati esperimenti di *imaging* funzionale su cervello di ratti adolescenti e adulti a seguito di attivazione farmacologica.
- Sono state avviate prove di *imaging* RM pesato in diffusione e di spettroscopia RM *in vivo* su topi C57BL esposti a una dose acuta di clorpirifos.
- Progettazione, realizzazione e valutazione di probe RM fluorurati per la rivelazione *in vivo* di placche amiloidi in modelli murini di encefalopatie spongiformi trasmissibili e di malattia di Alzheimer.

Altre collaborazioni hanno riguardato i seguenti temi:

- Ruolo della PC-PLC nella produzione di CCL2 indotta da gp120 nel macrofago umano.
- Studio del metabolismo glucidico eritrocitario dopo stress ossidativo indotto da perossinitrito.
- Caratterizzazione strutturale di glucani isolati dalla parete cellulare di *C. albicans*.
- Sviluppo di un nuovo metodo per la misura della forza di torsione generata dal campo magnetico statico di uno strumento RM *in vivo* su una protesi cardiaca meccanica.

Reparto Immunoregolazione

L'interesse generale del Reparto Immunoregolazione è incentrato sullo studio dei meccanismi coinvolti nella modulazione delle risposte del sistema immunitario in alcune situazioni fisiologiche e patologiche.

L'attività del Reparto tende a focalizzarsi sempre più verso la ricerca traslazionale affiancando al tradizionale studio dei modelli animali il disegno e l'esecuzione di trial clinici in pazienti affetti da tumore.

Nel corso del 2007 sono state svolte le seguenti attività.

- *Coordinamento del progetto di ricerca finalizzata “Sviluppo di nuove strategie di immunoterapia e terapie combinate contro i tumori”*

Il progetto è terminato con uno studio clinico di fase I-II per la valutazione dell'efficacia di una vaccinazione contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia. L'analisi dei parametri ematochimici e immunologici ha mostrato un evidente beneficio del pretrattamento con il chemioterapico che ha mostrato una maggiore efficacia anche in termini di tempo libero da malattia e di sopravvivenza. È stata effettuata, inoltre, mediante *microarray*, un'analisi dell'espressione genomica globale che ha indicato come il trattamento chemioterapico sia in grado di modulare rapidamente l'espressione di geni coinvolti nel controllo della risposta immune.

- *Studio della combinazione di chemioterapia e immunoterapia in modelli animali*

Questo progetto di ricerca preclinica ha fornito ulteriori indicazioni sui meccanismi del sinergismo della combinazione di chemioterapici e immunoterapia utili per il disegno di nuove strategie terapeutiche in pazienti oncologici. Ulteriori studi sono in corso per comparare l'efficacia di diversi chemioterapici nel modulare positivamente la risposta immune a vaccini antitumorale in modelli murini.

- *Studio dell'effetto di interferon di tipo I (IFN) come adiuvante nella vaccinazione contro antigeni virali e tumorali*

L'insieme degli studi condotti ha permesso di stilare un rapporto conclusivo sull'attività immunoadiuvante di IFN alfa sia nella vaccinazione classica che in quella mucosale.

- *Studio dell'immunità innata nella vaccinazione tubercolare di neonati e bambini*

Nell'ambito di questo progetto europeo sono stati caratterizzati il fenotipo e la funzione delle cellule dendritiche in età neonatale sia nell'uomo che nel topo e sono in corso studi molecolari sui meccanismi di trasduzione del segnale nelle DC neonatali umane.

- *Studi sugli effetti immunomodulatori di HIV-1 e della sua glicoproteina di superficie gp120 su macrofagi e DC*

Gli studi condotti hanno portato all'identificazione della fosfolipasi C fosfatidil-colina-specifica come componente essenziale nelle vie di trasduzione del segnale attivate dalla gp120 di HIV-1 e responsabili dell'induzione di CCL2. È stato anche analizzato il ruolo delle fosfolipasi C fosfatidil-inositolo-specifiche nella produzione di chemochine indotta da gp120, e sono stati condotti studi sulla capacità di HIV-1 di regolare l'espressione di CCL1. Abbiamo inoltre studiato la regolazione dell'espressione di CCL2 in cellule dendritiche (DC), osservando che questa chemochina è regolata in maniera peculiare da alcuni ligandi dei recettori Toll (TLR). Inoltre, è stata osservata una relazione inversa tra la produzione di CCL2 e quella dell'IL-12 indotta dai diversi ligandi, che suggerisce l'esistenza di un complesso circuito regolatorio. Sono in corso studi atti a determinare i meccanismi che regolano positivamente e negativamente l'attività di TLR in DC e macrofagi, così come i bersagli cellulari coinvolti.

- *Studio sul ruolo di lipidi bioattivi nell'infezione di HIV-1 di cellule del sistema immunitario*
Abbiamo analizzato il possibile coinvolgimento di una nuova famiglia di immunoregolatori presenti nei fluidi biologici, i lipidi bioattivi, nel controllo della replicazione di HIV-1 trovando un effetto potenziante sulla replicazione virale in macrofagi umani ma non in linfociti T CD4+ dello stesso donatore. Abbiamo osservato che tale diversità di effetti potrebbe essere ricondotta ad un pattern di espressione complementare dei recettori specifici di tali molecole nei due tipi cellulari. Studi sui meccanismi molecolari coinvolti nella regolazione del ciclo di HIV-1 da parte di lipidi bioattivi sono attualmente in corso.
- *Studi sull'interazione reciproca tra cellule dendritiche e linfociti T gd*
Gli studi precedentemente svolti sono stati estesi alla caratterizzazione degli effetti di HIV-1 sul circuito attivatorio bi-direzionale tra DC generate da monociti e linfociti T gd autologhi. I risultati ottenuti indicano che le DC pre-esposte al virus hanno una ridotta capacità di stimolare l'attivazione e la proliferazione dei linfociti T gd in risposta ai fosfoantigeni. Abbiamo inoltre osservato che l'esposizione delle DC al terreno condizionato di linfociti T HIV-infetti le rende suscettibili all'infezione con ceppi di HIV-1 T-tropici. Sono in corso studi volti all'identificazione dei meccanismi coinvolti.
- *Studi sui fattori coinvolti nel differenziamento e attivazione di DC*
Gli studi svolti hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione tra l'espressione della catena alfa del recettore del GM-CSF e la capacità dei monociti di differenziare in DC in risposta a quest'ultimo. Tali risultati indicano che il GM-CSF svolge un ruolo importante nel differenziamento dei monociti in DC, che non è ristretto alla sua attività come fattore di sopravvivenza.
- *Studi sulla regolazione da citochine dell'attività fagocitica dei macrofagi*
Studi iniziali hanno evidenziato che l'IFN- β è in grado di inibire l'espressione del recettore del mannosio e conseguentemente l'attività fagocitica dei macrofagi, effetto che viene recuperato in seguito a esposizione di questi ultimi a IL-3.
- *Studi sugli effetti immunomodulatori della lattoferrina bovina*
In un modello di macrofagi peritoneali murini abbiamo saggiato la capacità della lattoferrina bovina di modulare la risposta di queste cellule all'infezione virale. Tali studi hanno dimostrato che la lattoferrina promuove l'espressione di IFN di tipo I che a sua volta è responsabile dell'induzione di stato antivirale contro il virus della stomatite vescicolare. Abbiamo inoltre iniziato studi volti a definire gli effetti della lattoferrina sul differenziamento/attivazione di DC umane. I risultati ottenuti indicano che la bLf interferisce con la maturazione di tali cellule indotta da LPS e polyI:C.
- *Studi sull'utilizzo della tecnologia degli RNA interferenti nella modulazione della risposta immune*
Abbiamo messo a punto le condizioni ottimali per la trasduzione transitoria, mediante lipidi cationici, o stabile utilizzando vettori lentivirali, di monociti e DC con RNA interferenti, in grado di silenziare in modo specifico. Nel corso dell'anno abbiamo ottenuto il silenziamento della STAT3 in DC, un fattore trascrizionale coinvolto nel loro differenziamento/attivazione, e stiamo attualmente studiando le conseguenze fenotipiche e funzionali di tale silenziamento.
- *Studi sul ruolo del tessuto adiposo nella regolazione dell'infiammazione e della risposta immune*
Sono stati iniziati nuovi studi atti a definire il ruolo del tessuto adiposo e di fattori solubili da esso prodotti nell'infiammazione associata ad obesità e nella regolazione della risposta

immune. A tal fine, abbiamo messo a punto le condizioni per l'isolamento di adipociti e cellule del sistema immunitario da biopsie di grasso omentale di individui normopeso, soprappeso e obesi allo scopo di identificare alterazioni funzionali di adipociti e DC di rilevanza nell'insorgenza dell'infiammazione e disfunzioni immunologiche osservate nei pazienti obesi.

– *Progetto IRF-8*

Nell'ambito degli studi sul ruolo di IRF-8 nel differenziamento e nell'attività funzionale di cellule dendritiche in modelli pre-clinici la ricerca scientifica è stata così articolata:

- Modello murino "IRF-8 KO": i) analisi del ruolo di IRF-8 nel controllo dell'*uptake* di antigeni tumorali (EG7-OVA) in cellule dendritiche e loro presentazione a linfociti CD8+; ii) studio di espressione e regolazione genica e di microRNA in popolazioni di cellule dendritiche da topi IRF-8KO/WT± trattamento con IFN-I; iii) studio del ruolo di IRF-8 e delle popolazioni di cellule dendritiche da esso controllate nell'infezione da *Mycobacterium Tuberculosis* e in strategie vaccinali per la TB; iv) studio del ruolo di IRF-8 nel cross-talk tra cellule dendritiche e cellule T regolatorie.
- Modello umano: i) messa a punto di protocolli di silenziamento di IRF-8 in cellule dendritiche umane differenziate *in vitro* ±IFN-I.

– *Progetto IRF-1*

Questo progetto è stato finalizzato allo studio del ruolo del fattore di trascrizione IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di cellule T regolatorie e nel *cross-talk* tra cellule dendritiche e cellule T regolatorie avvalendosi del modello dei topi IRF-1-KO.

– *Progetto IFN-DC*

Gli studi nell'ambito di questo progetto sono stati finalizzati a: i) studiare la via del segnale di LOX-1 nella capacità di cross-presentazione di antigeni da cellule apoptotiche in cellule dendritiche differenziate in presenza di IFN-I; ii) studiare l'espressione dei microRNA e loro silenziamento in IFN-DC.

– *Progetto BORIS (Brother of the Regulator of Imprinted Sites)*

Brother of the Regulator of Imprinted Sites (BORIS) è un gene *cancer testis* di nuova identificazione. Gli esperimenti condotti nell'ambito di questo progetto sono stati indirizzati ad identificare l'immunogenicità del peptide BORIS8-17 HLA-A(*)02.01-ristretto e hanno evidenziato che una risposta BORIS-specifica CD8+ T può essere indotta *in vivo* in topi transgenici per HLA-A(*)02.01 e *in vitro* in donatori HLA-A(*)02.01 sani. Sono state inoltre avviati le seguenti linee di ricerca: i) caratterizzazione dell'espressione di BORIS e sua modulazione da farmaci selezionati e generazione di linfociti CD8+ antigeni specifici; ii) caratterizzazione e regolazione dell'espressione di BORIS in cellule staminali da pazienti con cancro del colon e generazione di linfociti CD8+ antigeni specifici da PBMC di pazienti con cancro del colon BORIS+. Va sottolineato che gli esperimenti condotti nell'ambito di questo progetto hanno incontrato una serie di difficoltà, oggi in via di risoluzione, dovute ad assenza di reagentario, infezione dei topi transgenici, complessità scientifica e pratica degli esperimenti su cellule primarie umane.

– *Progetto Microarray. Laboratorio di Ricerca dei Microarray (LaRiM)*

Le attività in questo ambito sono state finalizzate per raggiungere tre obiettivi principali:

- Completare le prove di settaggio e validazione per la produzione di vetrini umani (34,580 70mer oligos della banca genomica umana della Operon Version 3.0).
- Messa a punto del *reference* da utilizzare negli esperimenti condotti nella *facility*.

- Progetti di ricerca di base e pre-clinica: i) studio della modulazione genica in popolazioni di cellule dendritiche da topi IRF-8 KO *versus* WT; ii) analisi dell'attività precoce di IFN di tipo I su cellule dendritiche di topi IFNAR-KO e WT; iii) *Development of a novel approach in hazard risk assessment of reproduction toxicity by a combination and application of in vitro, tissue and sensor technologies*; iv) *New therapeutics selective for TNF receptor subtypes and humanized animal models*.

Reparto Immunoterapia sperimentale

Il Reparto ha continuato un complesso di attività di ricerca preclinica nel settore dell'immunoterapia dei tumori. In particolare, si possono evidenziare le seguenti attività principali:

- Studi pre-clinici 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, con particolare riferimento alla capacità di mediare la cross-presentazione di antigeni assunti da cellule apoptotiche e di indurre il cross-priming di linfociti T CD8+ specifici.
- Applicazione di strategie di *microarray* per il monitoraggio immunologico di pazienti arruolati in protocolli clinici di immunoterapia, mediante lo studio dei profili di espressione genica delle cellule del sangue.
- Studi finalizzati allo sviluppo di una nuova piattaforma di *microarray* per analizzare la presenza di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) nei geni codificanti citochine e proteine ad esse correlate nel DNA di pazienti coinvolti in protocolli di immunoterapia.
- Studio dell'attività di polarizzazione delle cellule T-helper CD4 in senso TH1 e TH17, nella risposta primaria indotta da IFN-DC.
- Attività propedeutiche all'autorizzazione del laboratorio GMP FaBioCell alla produzione di farmaci cellulari:
 - sviluppo del Sistema di Qualità necessario alla gestione delle attività di produzione e controllo qualità;
 - convalida dell'impianto di trattamento aria e della strumentazione;
 - convalida del personale allo svolgimento di attività definite;
 - sviluppo e convalida dei principali metodi di controllo qualità.

Il Reparto è stato anche coinvolto nella formulazione di pareri su nuovi farmaci cellulari basati sull'uso di cellule dendritiche e sui relativi protocolli clinici.

Reparto Malattie rare

Il Reparto Malattie Rare svolge attività correlate alle malattie rare e farmaci orfani, sia a livello nazionale che internazionale.

In particolare, vengono svolte le seguenti attività:

Attività di ricerca:

Attraverso la collaborazione con i National Institutes of Health (NIH, USA) nell'ambito del Programma "Malattie Rare, accordi Italia-Usa" sono stati sviluppati progetti di ricerca su selezionate patologie rare (es. sindrome di Nijmegen 2003-5) e tumori rari (es. tumori delle ghiandole salivari, epatoblastoma 2005-9). Per lo studio di queste patologie vengono

utilizzate metodologie di citogenetica molecolare, per l'analisi delle alterazioni cromosomiche, e di genetica molecolare, per l'analisi dettagliata di geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare e nel mantenimento della stabilità genomica.

In particolare il Reparto Malattie rare è impegnato nella realizzazione dei seguenti progetti nell'ambito dell'accordo ISS-NIH:

- “*Salivary gland tumors: different approaches to identify genetic and prognostic markers*”

Studio di alterazioni genetiche ed epigenetiche in tumori rari delle ghiandole salivari. Sono stati raccolti ad oggi, in collaborazione con l'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Bologna – Dr.ssa MP Foschini – e con l'Istituto IFO Regina Elena di Roma – Dr. Marandino – campioni di tessuto paraffinato da venti pazienti con tumori di diverso istotipo (quindici casi di carcinoma adenoido-cistico, ACC, cinque di carcinoma mucoepidermoide, un carcinoma mio-epiteliale e un carcinoma polimorfo-*low grade*). L'analisi citogenetica molecolare, mediante *Comparative Genomic Hybridization* basata su metafase, è stata eseguita su dodici campioni di diverso istotipo (dieci ACC, un carcinoma mioepiteliale e un carcinoma polimorfo *low grade*); i risultati hanno rilevato eterogeneità genetica, con una maggioranza di amplificazioni rispetto alle delezioni e nessuna anomalia ricorrente. L'analisi molecolare è stata focalizzata su geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare e nei meccanismi patogenetici di tumori; in particolare ad oggi sono stati studiati i geni p53, CDKN2A (p16INK4A, p14ARF), CDKN2B, TP53, H-RAS, N-RAS, K-RAS, PTEN, LEU, MYC, BAT-26, CYLD, IFNA. Lo studio dei suddetti geni è stato eseguito mediante analisi dei microsatelliti, ove era disponibile il tessuto normale del campione in esame, e mediante analisi di mutazione. Risultati preliminari hanno evidenziato eterogeneità genetica tra i diversi tumori analizzati e all'interno dello stesso sottotipo istologico.

- “*Tackling rare diseases yet lacking diagnosis and/or prognosis: a pilot project integrating data collection and experimental studies*”

Obiettivi principali di questo progetto sono: i) comprendere e definire il ruolo e le interazioni di contaminanti ambientali quali gli ftalati (DEHP, DBP) con i *pathway* molecolari deregolati nell'epatoblastoma (HB); ii) analizzare e caratterizzare i *pathway* molecolari (Wnt/b-catenina e IGF2) implicati nella patogenesi dell'HB e comuni ad altri tumori rari caratterizzati da condizioni multi-fattoriali; e, infine, iii) caratterizzare alcuni marcatori precoci per la diagnosi e la prognosi dell'HB. Lo studio prevede lo sviluppo di un modello basato su approcci integrati di tipo *in vitro* (cellule epatiche primarie, di epatocarcinoma e di HB) e *in vivo* (impiego di un modello animale e campioni tissutali di HB) al fine di migliorare la comprensione della patogenesi dell'HB e dei meccanismi ad essa sottesi. Questo studio ha come scopo il miglioramento della comprensione dei *pathway* molecolari coinvolti in induzione e progressione dell'HB attraverso la caratterizzazione di possibili marcatori molecolari precoci di diagnosi e/o prognosi. Inoltre, la caratterizzazione a livello molecolare del ruolo degli ftalati su cellule epatiche *in vitro* e *in vivo* permetterà una migliore valutazione del rischio-beneficio legato all'esposizione ambientale e alimentare in fase pre-natale.

Sorveglianza epidemiologica attraverso il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR):

Il Registro mira ad ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e relativa distribuzione sul territorio nazionale) utili a definire le dimensioni del problema. Il Registro ha lo scopo, quindi, di definire la

prevalenza/incidenza delle malattie rare, identificare i possibili fattori di rischio, supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

Le attività del Registro sono state incentrate sulla raccolta dei dati di incidenza e/o prevalenza di malattie rare, attività iniziata nel 2001 e si è avvalsa della collaborazione di Centri o Presidi regionali identificati mediante le specifiche deliberazioni regionali. Attualmente tutte le Regioni hanno individuati i Presidi con Delibere Regionali.

Dal 2006 il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) ha messo in atto una nuova modalità di raccolta dati che include un nuovo software; tale strumento può essere utilizzato sia dai singoli presidi/centri abilitati alla diagnosi e al trattamento dei pazienti affetti da malattie rare sia dai Responsabili dei Centri di Coordinamento Regionale che coordinano le attività e fanno da tramite tra l'ISS e i singoli presidi/centri.

I dati del RNMR sono stati utilizzati anche per le attività svolte nell'ambito del Tavolo Interregionale per le Malattie Rare in Conferenza Stato-Regioni per l'aggiornamento dell'allegato 1 del DM 279/2001.

Ad oggi, tutti i Referenti Regionali sono stati contattati e per alcune Regioni (quali ad esempio Calabria, Marche, Provincia Autonoma di Trento e Valle d'Aosta) si dispone della mappatura completa dei presidi/centri abilitati alla diagnosi e alla cura delle malattie rare. Il Piemonte e la Lombardia hanno già provveduto all'invio "massivo" dei dati sulle malattie rare presenti nel proprio Registro Regionale delle Malattie Rare. Le restanti Regioni sono in procinto di inviare i dati in base all'accordo Stato-Regioni del 19 luglio 2007.

I dati del RNMR verranno integrati con quelli derivanti da altri flussi informativi di statistiche correnti (schede di dimissione ospedaliera, certificato di cause di morte, ecc.).

Attività riguardante i farmaci orfani:

Il CNMR partecipa alle attività del Comitato per la Designazione dei Prodotti Medicinali Orfani (COMP) che, in seno all'Agenzia europea di valutazione dei medicinali (*European Medicines Agency*, EMEA), ha principalmente il compito di esaminare le domande per l'assegnazione della qualifica di medicinale orfano.

Inoltre, il CNMR ha attivato nel 2004 il Registro Nazionale Farmaci Orfani (RNFO) presso l'ISS con l'idea di fornire uno strumento per gli studi a lungo termine e per studi di patologie con presentazione clinica eterogenea per cui i trial clinici sono più difficili da effettuare e per cui è più difficile identificare *end point* clinici di efficacia. Obiettivo primario del RNFO è quindi quello di attivare un sistema di sorveglianza per i farmaci orfani autorizzati a livello centralizzato dall'EMA e rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Il RNFO, inoltre, si propone di promuovere la collaborazione tra i diversi centri di riferimento esistenti in Italia al fine di evitare duplicazioni di interventi e incoraggiare un miglior coordinamento dei Centri per lo studio di specifici farmaci orfani e delle relative malattie rare. Il RNFO raccoglie dati di diagnosi e follow-up dei pazienti in trattamento con i seguenti obiettivi: i) valutare l'efficacia della terapia farmacologica su specifici *end point* clinici; spettro completo dell'andamento della patologia e mortalità; ii) registrare gli effetti avversi dei farmaci (tipo, frequenza, gravità, esiti); iii) definire il profilo rischio-beneficio dei farmaci; iv) valutare l'appropriatezza terapeutica.

Il RNFO si prefigge di avere una copertura totale del territorio nazionale ovvero di riferirsi a tutti Centri in Italia abilitati all'erogazione e alla prescrizione dei farmaci orfani.

Il CNMR ha predisposto e messo online le schede di diagnosi e follow-up di alcuni farmaci orfani (Ventavis, Revatio, Thelin, Tracleer, Fabrazyme, Replagal). Ad oggi, tutti i Referenti Regionali sono stati contattati e si dispone della mappatura completa dei

presidi abilitati alla prescrizione e alla somministrazione dei farmaci orfani per i quali è attivo il RNFO per sette regioni: Basilicata, Campania, Molise, Piemonte, Sicilia, Umbria, Valle d'Aosta.

Complessivamente sono stati abilitati per l'inserimento dei dati 92 presidi. Attualmente sono presenti nel RNFO 88 schede di pazienti con Ipertensione Arteriosa Polmonare e 21 schede di pazienti con Malattia di Fabry in trattamento con i farmaci orfani relativi. Tali numeri sono incoraggianti considerando che la raccolta dati è iniziata a marzo 2007.

Infine, il CNMR partecipa al Network di eccellenza "*Task Force in Europe for Drug Development for the Young (Teddy)*" per sviluppare e diffondere documenti e linee guida sui medicinali per malattie rare nei bambini. In questo ambito il CNMR ha recentemente organizzato, un Workshop internazionale su "*Epidemiological methods to define incidence, prevalence and mortality of rare diseases affecting the young*" al fine di elaborare strategie per la raccolta di dati epidemiologici validi sulle malattie rare.

Prevenzione primaria di difetti congeniti mediante acido folico:

Nel 2004 è stato istituito presso l'ISS il "Network Italiano Promozione Acido Folico per la Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti". Ad oggi (ultimo aggiornamento sito 04/03/08), hanno aderito al Network 193 strutture pubbliche e private (organizzate in Gruppi di lavoro su diversi argomenti che includono aspetti inerenti la ricerca, l'assistenza, la diffusione dell'informazione). Il Network ha elaborato e approvato la Raccomandazione per l'uso periconcezionale dell'AF "Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti" e sta provvedendo alla sua diffusione su tutto il territorio nazionale.

Nel corso del 2007 è stato effettuato il primo anno di progetto pilota "Folati: mattoni per la vita!" nelle scuole medie superiori romane con l'obiettivo di diffondere la raccomandazione a tutti gli adolescenti di età compresa fra i 14 e i 18 anni. A tale scopo sono state elaborate (in collaborazione con INRAN, ISS e SIANET) e diffuse le seguenti brochure e poster:

- "Acido folico: Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti" (anche con il logo delle Regioni Marche e Sicilia);
- "Salute e folati: oggi costruiamo il nostro domani".

Inoltre nell'ambito delle attività svolte nel Network Italiano Promozione Acido Folico è stata elaborata la brochure "Acido Folico: un concentrato di protezione per il figlio che verrà".

La diffusione di questo materiale è stata effettuata in maniera capillare in tutta Italia (al 15 febbraio 2008 sono state inviate più di 180.000 copie tra brochure e poster).

Inoltre, il 5 ottobre 2007 si è svolto l'annuale workshop "Network Italiano Promozione Acido Folico – Prevenzione Primaria di Difetti Congeniti" durante il quale le principali tematiche affrontate hanno riguardato la ricerca biomedica di base, clinica e socio-sanitaria, lo studio dello stato nutrizionale della popolazione, la registrazione di malformazioni congenite; il trasferimento dei risultati della ricerca nella pratica clinica e nella normativa socio-sanitaria; la formazione, l'informazione, l'aggiornamento dei medici e dei cittadini, la valutazione rischio-beneficio degli interventi di prevenzione (i riassunti di tutti gli interventi della giornata sono riassunti nel Rapporto ISTISAN Congressi ISSN 0393-5620, 07/C6)

Elaborazione di linee guida:

L'elaborazione e la diffusione di linee guida per la gestione clinica di pazienti con MR hanno un ruolo fondamentale per garantire appropriatezza ed equità nei processi assistenziali.

Il CNMR è impegnato nella realizzazione di specifiche linee guida in collaborazione con il Piano Nazionale Linee Guida, enti di ricerca, operatori sanitari e sociali e soprattutto con le associazioni di pazienti e i loro familiari. Alcuni esempi di patologie per le quali sono in corso di elaborazione nuove linee guida sono: l'emiplegia alternante, l'epidermolisi bollosa ereditaria, l'esostosi multipla ereditaria e l'aniridia. Le "Linee guida multidisciplinari per l'assistenza integrata alle persone con sindrome di Down e alle loro famiglie" sono invece già state elaborate e sono disponibili al sito www.iss.it/cnmr alla voce linee guida.

Inoltre, il CNMR raccoglie e diffonde linee guida elaborate a livello nazionale e internazionale.

Assicurazione di qualità e standardizzazione dei test genetici:

Nell'ambito del Reparto Malattie rare viene svolta attività di Controllo Esterno di Qualità (CEQ) dei Test Genetici. Il CEQ, iniziato a livello operativo nel 2001, si occupa sia di test di citogenetica (prenatale, postatale e oncologica) che di genetica molecolare (test per la Fibrosi Cistica, la Beta talassemia, la Sindrome dell'X Fragile e la poliposi adenomatosa del colon-gene APC).

Nel primo semestre del 2007 è stata svolta attività di ricezione e archiviazione dei dati inviati dai laboratori partecipanti al CEQ relativi al quinto invio (2006). Alla ricezione dei dati sono seguite tre diverse riunioni di valutazione, per le quali sono state formate quattro commissioni (Citogenetica, APC, Fibrosi Cistica e Beta talassemia e Sindrome dell'X-fragile) di esperti nazionali che hanno valutato i risultati inviati dai laboratori partecipanti. Alle riunioni di valutazione è seguito l'invio dei risultati ai singoli laboratori e la pubblicazione dei dati stessi sul sito www.iss.it/cnmr alla voce test genetici.

Al fine di discutere e valutare i risultati ottenuti nel corso dei cinque anni di CEQ con i responsabili del Progetto e i laboratori stessi, il 20 settembre 2007 è stato organizzato il "V Workshop" annuale "Progetto Nazionale per la Standardizzazione e Assicurazione di qualità dei test genetici".

Nell'ambito dell'accordo fra Italia e USA è stato finanziato il seguente progetto: *Genetic testing for rare diseases: additional developments in the Italian External Quality Assessment Programme* (Programma Malattie Rare – Collaborazione Italia-USA) e nel secondo semestre del 2007 l'attività è stata svolta in tale ambito. In particolare, è stata realizzata una web-utility, al fine di uniformare questa attività agli altri schemi europei e disponibile al sito <http://www.iss.it/site/cnmr/privato/cqtg/entry.asp>. Tale strumento ha lo scopo di facilitare la diffusione di informazioni tecniche i metodi standardizzati dei laboratori, facilitare lo scambio e l'archiviazione di dati via web.

La web-utility è stata suddivisa in tre sezioni: i) sezione riservata esclusivamente all'organizzatore del CEQ; ii) sezione riservata al laboratorio partecipante, con accesso limitato mediante password, in cui si possono inserire i dati richiesti per il controllo di qualità; iii) sezione riservata alla valutazione dei dati, ad accesso limitato, attraverso codice identificativo e password, ai valutatori.

Per verificare l'effettiva funzionalità dello strumento, è stato eseguito un beta test che ha coinvolto personale del Reparto e alcuni laboratori partecipanti al CEQ.

Dal mese di febbraio 2008 è iniziato il VI turno di CEQ per i test genetici.

Nell'ambito dell'assicurazione di qualità dei test genetici, il CNMR collabora attivamente nel processo di armonizzazione internazionale con la OECD (con la quale ha contribuito ad elaborare le linee guida *OECD guidelines for quality assurance in molecular genetic testing*), l'European Commission (EC) e con il Network di eccellenza Eurogentest.

Formazione:

L'attività di formazione e aggiornamento è rivolta a ricercatori e operatori socio-sanitari e si realizza attraverso corsi, workshop, convegni e congressi nazionali e internazionali. I temi trattati, per specifici gruppi di MR, sono relativi ai recenti progressi nella ricerca scientifica, alla sanità pubblica e alle attività clinico-assistenziali. L'attività di informazione ai cittadini è svolta attraverso la realizzazione e diffusione di documenti divulgativi. Fra questi nel corso del 2007 sono stati elaborate e diffuse le seguenti brochure e poster:

- "Acido folico: Raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti" (anche con il logo delle Regioni Marche e Sicilia);
- "Salute e folati: oggi costruiamo il nostro domani";
- "Acido Folico: Un concentrato di protezione per il figlio che verrà";
- "Centro nazionale Malattie Rare: Malattie Rare Farmaci Orfani".

Inoltre viene curata la pubblicazione del supplemento del *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità* che viene distribuito a tutti gli operatori dell'SSN e a quelli impegnati nel settore delle malattie rare.

Attività di informazione sulle malattie rare:

Il Servizio informazioni, attivo dal 2006, è diretto a fornire risposte ai quesiti di operatori socio-sanitari, pazienti e familiari, e singoli cittadini. Il Servizio si inquadra nel primo punto del Programma d'Azione sulle MR realizzato a livello europeo (Decisione n. 1295/1999/CE del 29 aprile 1999), che prevede "il miglioramento delle conoscenze sulle MR, incentivando la creazione di una rete europea l'informazione per i pazienti e le loro famiglie". Il Servizio fornisce, inoltre, informazioni sulle MR (epidemiologia, diagnosi, prognosi, ecc.), sui farmaci orfani (disponibilità, rimborsabilità, ecc.), sui servizi e le prestazioni erogate dall'SSN (centri della rete nazionale, esenzioni, ecc.).

Il servizio di informazione utilizza anche il sito del CNMR (www.iss.it/cnmr) e le newsletter "Malattie Rare e Farmaci Orfani".

Collaborazione con le associazioni dei pazienti:

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) svolge diverse attività in collaborazione con le associazioni di pazienti, quale la realizzazione nel sito web www.iss.it/cnmr di una sezione dedicata alle associazioni di pazienti all'interno della quale è disponibile un database contenente informazioni utili su associazioni nazionali e internazionali (indirizzi web, recapiti, ecc.).

Il 5 giugno 2007 il Ministro della Salute, Senatrice Livia Turco, ha insediato la Consulta Nazionale delle Malattie Rare (costituita dai 34 rappresentanti eletti dalle associazioni di pazienti), presso il Ministero della Salute. La Consulta Nazionale, che si avvale del supporto tecnico-scientifico del CNMR, a oggi ha svolto la propria attività mediante gruppi di lavoro organizzati su diverse tematiche individuate come priorità dalla Consulta stessa (accertamento dell'invalidità, certificazione, esenzione; presa in carico e continuità assistenziale; integrazione socio-sanitaria; formazione degli operatori sanitari; ricerca scientifica; informazioni e comunicazione). Tutti i gruppi, al termine del proprio lavoro, hanno elaborato un documento sulle criticità e le possibili soluzioni nei diversi ambiti trattati.

Il testo è stato presentato al Ministro della Salute durante la Conferenza Internazionale "Malattie Rare e Farmaci Orfani" organizzata il 5 novembre 2007 presso l'ISS. Diverse e complesse le tematiche affrontate.

Medicina narrativa:

Il nostro Centro ha avviato, in collaborazione con un gruppo di Associazioni, il progetto “Malattie Rare e Medicina Narrativa” che prevede la raccolta di “storie di malattia” come modo per comprendere le persone nel proprio contesto, mettere a fuoco bisogni e nuove strategie di intervento e promuovere una cultura di partecipazione nei soggetti coinvolti dalle malattie rare.

Nell’ambito dell’accordo Italia-USA è stato presentato e finanziato il seguente progetto di ricerca: “*Effective communication and counselling: Improving listening in rare diseases*”.

Collaborazioni internazionali:

Oltre alla partecipazione alle attività del Comitato per i Medicinali Orfani (COMP – *Committee for Orphan Medicinal Products*), istituito all’EMA, allo scopo di esaminare le domande di assegnazione della qualifica di medicinale orfano, il CNMR è membro della Task Force Europea sulle MR (Rare Diseases Task Force – RDTF). La Task force è stata istituita dalla Commissione europea nel gennaio del 2004 con gli obiettivi di consigliare e assistere la Commissione Europea nella promozione di strategie per garantire prevenzione, diagnosi e trattamento delle MR in Europa e fornire un forum di discussione per lo scambio di esperienze e opinioni sui diversi problemi relativi alle MR. La Task force è composta da responsabili scientifici di progetti europei finanziati dalla Commissione Europea, esperti dei Paesi Membri e rappresentanti di organismi internazionali.

Il CNMR è attivo, inoltre, in diversi progetti europei:

- *European Project for Rare Diseases National Plans Development (EUROPLAN)*: progetto finanziato nell’ambito del Programma di Azione Comunitario della Sanità Pubblica (2003-2008). Il CNMR è il coordinatore del progetto che vede coinvolti altri 19 Paesi europei, l’Office of Rare Diseases dei National Institutes of Health (NIH-USA) e l’European Organisation for Rare Diseases (EURORDIS), l’organizzazione europea di associazioni di pazienti. EUROPLAN mira, in base all’esperienza dei suoi numerosi partner, a elaborare raccomandazioni per la definizione di piani strategici per le MR. A tal fine, il progetto mira a identificare e a descrivere *best practice* relative alle strategie di sanità pubblica più efficaci per affrontare le diverse criticità che le MR presentano.
- *Task force in Europe for Drug Development for the Young (TEDDY)*: Network di eccellenza finanziato dalla Commissione Europea, che comprende 11 Paesi, 19 partner e circa 300 ricercatori ed è coordinato dal Consorzio per le Valutazioni Biologiche e Farmacologiche (Pavia). Il progetto è iniziato nel giugno 2005 e terminerà nel 2010. Il CNMR è leader del *work package* WP5: “Malattie rare e farmaci orfani”. TEDDY ha l’obiettivo generale di promuovere la disponibilità di farmaci pediatrici sicuri ed efficaci. Attraverso la definizione dello stato dell’arte della ricerca nell’ambito di farmaci pediatrici, il Network mira a: raccogliere l’expertise esistente per definire linee guida e *best practice* per armonizzare e standardizzare la ricerca in ambito pediatrico; sviluppare specifici strumenti per lo scambio di informazioni; aumentare le conoscenze e le capacità per effettuare ricerche sui farmaci per bambini.
- *ERA-Net for research programmes on Rare diseases (E-Rare)*: network di nove partner, istituzioni pubbliche o di ricerca, responsabili dello sviluppo o gestione di programmi di ricerca sulle malattie rare in otto diversi paesi. L’obiettivo generale di E-Rare è quello di superare la frammentazione della ricerca sulle malattie rare creando possibilità per promuovere la collaborazione tra diversi ricercatori/clinici e

tra diversi istituti in ambito europeo. In particolare, gli obiettivi prevedono l'instaurazione di collaborazioni tra diversi paesi/partner; la limitazione della frammentazione nel campo della ricerca sulle malattie rare e la promozione di approcci multidisciplinari; l'armonizzazione e la coordinazione dei diversi programmi di ricerca nei paesi partecipanti al progetto; lo sviluppo e la promozione di politiche e priorità di ricerca comuni; l'aumento della competitività dell'Europa, rispetto ad altri paesi del mondo, relativamente alla ricerca su malattie rare. Il CNMR è responsabile del *Work Package* "Survey on national programmes and strengthening the knowledge on rare diseases programmes". In questo contesto ha condotto un *survey* sui diversi programmi di ricerca in ciascun paese partner del progetto e, nei prossimi anni, sarà impegnato nella valutazione di programmi di ricerca in paesi al di fuori della CE (Canada, USA, Giappone e Australia). Per quanto riguarda le attività si segnalano: i) raccolta di informazioni sui diversi programmi di ricerca disponibili a livello di ciascun Paese per definire e sviluppare attività collaborative tra i Paesi aderenti al progetto; ii) identificazione delle priorità per la ricerca sulle MR da inserire nella *research policy agenda* e nei futuri programmi di ricerca a livello nazionale e internazionale; iii) definizione e sviluppo di collaborazioni multidisciplinari tra i Paesi aderenti al progetto (possibile apertura di programmi per lo scambio di esperti tra diversi istituti/Paesi, *networking* per l'utilizzo delle nuove tecnologie disponibili per lo studio/trattamento delle MR, ecc.); iv) promozione di un bando di ricerca internazionale sulle MR co-finanziato dai partner del progetto. A marzo 2007 è stato aperto il primo bando transnazionale di ricerca europea sulle MR promosso nell'ambito del progetto E-Rare. In totale 120 progetti sono attualmente in fase di valutazione e i risultati sono attesi entro il prossimo mese di dicembre.

- Collaborazione con: Office for Rare Diseases (NIH-USA), Office of Orphan Products Development (FDA-USA), WHO e OECD.

Sito web:

Le attività del CNMR sono descritte nel sito www.iss.it/cnmr, il cui obiettivo principale è di fornire elementi informativi sulle malattie rare e i farmaci orfani, realizzando un canale interattivo tra ricercatori, operatori sanitari, istituzioni e Associazioni dei pazienti e familiari. Al suo interno sono contenuti tutti gli approfondimenti a livello nazionale e internazionale relativi agli aspetti scientifici, medici e normativi, progetti di ricerca, raccolta di dati epidemiologici, laboratorio di medicina narrativa, collaborazioni con la comunità scientifica, collaborazioni con le strutture dell'SSN e con le istituzioni internazionali, collaborazioni con i pazienti e familiari, nonché tutte le informazioni relative a congressi, workshop, corsi dedicati alle MR e ai farmaci orfani.

Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare

L'attività di ricerca è stata diretta allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari coinvolti nell'oncogenesi e nell'eziopatogenesi di malattie dello sviluppo e di patologie endocrino-metaboliche di particolare rilievo socio-sanitario.

- *Oncogenesi*. L'attività di ricerca è stata finalizzata all'identificazione di nuove cause molecolari coinvolte nella leucemogenesi. Gli studi hanno portato all'identificazione di mutazioni somatiche di JAK1 come evento ricorrente associato a prognosi sfavorevole nelle leucemie linfoblastiche acute della linea T dell'adulto. Gli studi funzionali hanno

dimostrato il ruolo attivante di queste mutazioni nella disregolazione della via di trasduzione del segnale mediate da questa chinasi.

- *Malattie dello sviluppo.* Gli studi finalizzati alla comprensione delle basi molecolari e cellulari sottostanti la patogenesi della sindrome di Noonan e di altre condizioni clinicamente correlate hanno permesso di identificare due nuovi geni-malattia (SOS1 e RAF1). L'analisi molecolare ha consentito di stimare che le mutazioni di SOS1 e RAF1 si osservano in circa il 15% dei soggetti con sindrome di Noonan, e che RAF1 è mutato anche in una minoranza di pazienti con sindrome LEOPARD. La caratterizzazione funzionale ha dimostrato il ruolo attivante delle mutazioni identificate. Le due proteine partecipano alla via di trasduzione del segnale mediata da RAS, confermando che la disregolazione di questa cascata rappresenta il meccanismo patogenico alla base di queste malattie. Studi di caratterizzazione funzionale di un gruppo selezionato di mutazioni nel gene PTPN11, frequentemente mutato in pazienti con sindrome di Noonan e sindrome LEOPARD, hanno consentito di comprendere il significato biologico di queste lesioni molecolari.
- *Ipofunzione tiroidea.* L'attività di ricerca condotta sull'ipotiroidismo congenito ha evidenziato un più elevato rischio di questa malattia nelle gravidanze multiple rispetto alle gravidanze singole e un basso tasso di concordanza della stessa tra gemelli, confermando l'origine multifattoriale dell'ipotiroidismo congenito. Il proseguimento della linea di ricerca relativa agli effetti dell'esposizione ad "Interferenti Endocrini" sulla funzione tiroidea ha dimostrato l'effetto tireostatico del clorpirifos (pesticida organofosforico), a breve (gravidanza) e lungo termine (PND150), su un modello murino esposto a dosi comparabili a quelle rilevate in coorti di bambini sottoposti a biomonitoraggio. Sono inoltre proseguiti gli studi finalizzati a stabilire il ruolo della citochina immunosoppressiva TGFbeta1, quale marcatore di infiammazione nelle fasi che precedono la diagnosi di endocrinopatie su base autoimmune (tiroidite, diabete di tipo 1). È stata infine attivata una nuova linea di ricerca finalizzata allo studio e alla prevenzione dei disordini da carenza iodica.
- *Complicanze vascolari del diabete.* L'attività sperimentale è stata focalizzata sulla patogenesi della disfunzione neurogliale in corso di retinopatia diabetica attraverso lo studio delle alterazioni di specifiche molecole di segnale correlate al sistema renina-angiotensina e indotte dal milieu diabetico, e sulla messa a punto di una metodica di valutazione dei livelli di prodotti avanzati della glicazione (AGE) in pazienti diabetici. Inoltre è stata attivata una collaborazione con il CNESPS nell'ambito del Progetto IGEA (Integrazione, GEstione e Assistenza per la malattia diabetica) che ha come obiettivo l'implementazione di un modello di assistenza di tipo gestione integrata per la prevenzione delle complicanze del diabete mellito di tipo 2, che ha prodotto un documento di indirizzo sull'applicazione del modello di gestione integrata di questa patologia per le regioni e gli operatori interessati.

Per ciò che riguarda l'attività di sorveglianza svolta nel Reparto, è proseguita l'attività di controllo nel settore endocrino-metabolico attraverso il coordinamento di due registri nazionali di patologia. In particolare, i dati raccolti nel Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti hanno consentito di stimare un'incidenza della malattia pari a 1 caso su 2500 nati vivi, con un rapporto F/M = 1.7/1. L'attività condotta nell'ambito del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita ha permesso la messa a punto di una scheda di segnalazione che regola le prescrizioni di ormone somatotropo preparata sulla base della normativa vigente, attraverso la consulenza di un gruppo di esperti clinici e di rappresentanti regionali.

Reparto Neurobiologia molecolare

Le attività del Reparto sono state indirizzate principalmente sui seguenti temi:

– *Malattie rare*

Sono proseguiti gli studi volti a chiarire le interazioni e il ruolo dei complessi di proteine associati alla distrofina (DPC) nel sistema nervoso, in situazioni fisiologiche e patologiche, nell'ipotesi di un suo possibile coinvolgimento in disfunzioni neuronali e nel deficit cognitivo spesso associato a distrofie muscolari congenite: i) i risultati ottenuti hanno rafforzato l'ipotesi che la distrobrevina, una delle componenti del DPC, sia una proteina scaffold che interviene in processi fondamentali per la cellula, quali il trasporto, il *signaling* e il differenziamento neuronale. L'interazione della distrobrevina con le subunità regolatorie RI e RII della proteina chinasi AMPc-dipendente (PKA) suggerisce che la distrobrevina sia un'AKAP (*A Kinase Anchoring Protein*), cioè una piattaforma molecolare per chinasi, fosfatasi e fosfodiesterasi in grado di connettere complessi multiproteici di membrana a meccanismi di trasduzione del segnale cAMP-dipendenti; ii) i risultati dell'identificazione dell'interazione della beta-distrobrevina con la pancortina, una glicoproteina specifica dei neuroni della corteccia cerebrale la cui espressione sembra correlata alla neurogenesi, e con iBRAAF, una proteina regolatrice dell'attivazione del programma differenziativo neuronale suggeriscono che la distrobrevina possa anche giocare un ruolo nei processi di sviluppo e differenziamento del sistema nervoso; iii) attraverso analisi di Maldic-TOF, mutazioni specifiche di residui serina ed esperimenti SPR abbiamo studiato i siti di fosforilazione della beta-distrobrevina e stiamo identificando il sito di fosforilazione associato alla regolazione della sua interazione con il motore molecolare chinesina; iv) sono stati, inoltre, ottenuti dati che correlano il complesso DPC a proteine di membrana neuronali e astrocitarie e a proteine della matrice extracellulare suggerendo un suo coinvolgimento in patologie non solo muscolare ma anche del sistema nervoso.

– *Malattie neurodegenerative modelli in vivo e in vitro*

i) In un modello sperimentale di Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) di tipo familiare umano, topi transgenici SOD1/G93A(+) che esprimono la SOD1 mutata nella posizione 93, sono state analizzate le attività di tirosin chinasi della famiglia di src. Questa classe di chinasi, considerate target specifici dello stato redox intracellulare, è coinvolta nella funzionalità recettoriale glutammatergica (NMDA, AMPA) che nella SLA è notevolmente alterata. In sinaptosomi ottenuti da corteccia e da midollo spinale nei topi SOD1/G93A(+) rispetto ai topi WTSOD1(+) che over-esprimono la SOD1 umana non mutata, abbiamo osservato che mentre l'attività di c-src aumenta l'attività di lyn diminuisce significativamente nei due compartimenti suggerendo una regolazione di diversi recettori glutamatergici.

ii) Utilizzando un modello animale geneticamente epilettico (ratto WAG/Rij) abbiamo identificato una ridotta funzionalità dei recettori GABAB e la variazione dell'espressione e della distribuzione subcellulare delle sue subunità come possibili meccanismi patogenetici che intervengono nella genesi, nella propagazione e termine della scarica epilettica e in un modello *in vitro* di epilessia lobo temporale abbiamo iniziato ad analizzare il ruolo dello stress ossidativo nella genesi e propagazione della scarica epilettica, sia a livello dell'ippocampo che della corteccia entorinale.

Negli studi volti ad identificare fattori protettivi o tossici in patologie neurodegenerative: i) si è concluso lo studio sul ruolo del canale del cloro CLIC1 nella fagocitosi microgliale della beta amiloide e i risultati ottenuti indicano che il blocco di tale canale stimola la fagocitosi della beta amiloide, mentre sopprime la produzione di sostanze potenzialmente neurotossiche, quali

l'ossido nitrico, e permettono di identificare in questo canale un potenziale bersaglio nella terapia della malattia di Alzheimer; ii) abbiamo individuato un'azione neuroprotettiva della timosina b4 in diversi modelli sperimentali di eccitotossicità e i nostri studi indicano che la timosina b4 potrebbe essere impiegata per il trattamento delle malattie a patogenesi eccitotossica quali la malattia di Alzheimer, la malattia di Huntington, ALS, il morbo di Parkinson e l'ischemia; iii) lo studio del ruolo delle infezioni da Herpes Simplex Virus-1 (HSV-1) nella patogenesi della malattia di Alzheimer ci ha permesso di verificare che il virus HSV-1 è coinvolto nel processamento della proteina *Amyloid Precursor Protein* (APP); iv) negli studi delle malattie neurodegenerative della retina, è proseguita l'analisi degli effetti tossici di sostituti artificiali del vitreo in modelli *in vitro*, utilizzando colture primarie di retina; si è inoltre iniziato ad usare tale modello per la riproduzione del milieu diabetico *in vitro* (alte concentrazioni di glucosio, AGE) e per lo studio degli eventuali effetti neurotossici di farmaci anti-VEGF. Al livello molecolare sono proseguiti gli studi del ruolo di modificazioni in tirosina (nitrazioni e fosforilazioni) indotte dal perossinitrito in proteine sinaptiche e del ruolo della *DNA-dependent protein kinase* nella degenerazione neuronale e nella plasticità sinaptica.

Reparto Neuroscienze comportamentali

Nel 2007 sono proseguiti i vari filoni di ricerca tradizionali del gruppo, che vanno dall'analisi dei fenomeni di stress e *coping* (esteso ad ambienti estremi quali quello microgravitazionale spaziale e Antartico), agli studi epidemiologici e sperimentali su malattie neuropsichiatriche (inclusa la depressione associata al Parkinson), in particolare durante lo sviluppo. Sempre nell'ambito dei disordini neuropsichiatrici sono proseguiti gli studi su modelli murini transgenici (riferibili alla sindrome di Rett, alla corea di Huntington, all'autismo infantile o alla sclerosi laterale amiotrofica), anche in collaborazione con gruppi di ricerca intramurali, nazionali e internazionali. Sono stati inoltre analizzati gli effetti potenzialmente neurotossici del mercurio utilizzato come conservante nei vaccini (pertosse, epatite, ecc.). Sono state anche condotte analisi sperimentali degli effetti che agenti neurotossici (quali l'alcol e il clorpirifos) esercitano sul normale profilo neuroendocrino e comportamentale. Infine, lo studio dei fattori di rischio durante l'adolescenza ha ulteriormente caratterizzato specifici elementi psicobiologici responsabili di pattern comportamentali devianti e di accentuata vulnerabilità (farmaci di abuso).

Sono proseguite le ricerche sul ruolo patogenetico esercitato da ambienti caratterizzati da elementi fisici o sociali tali da modificare il sistema nervoso centrale e il comportamento fin nell'individuo adulto, dove i livelli di espressione centrale di NGF e BDNF variano in funzione di esperienze precoci. Da quest'anno, tali ricerche riguarderanno anche pazienti affetti da disturbi dell'umore e da varie patologie a carattere depressivo.

Nell'ambito di un progetto europeo sono state raffinate le tecniche automatizzate per la caratterizzazione fenotipica di ceppi murini mutanti e transgenici. Sono proseguite le attività mirate a migliorare le condizioni di benessere psicofisico negli animali da esperimento (roditori e primati) e, in forma crescente, nelle specie da affezione e da reddito. Sono state condotte regolari attività di formazione, aggiornamento e prevenzione nel settore dell'etologia, della psicobiologia, della psichiatria biologica, della neuropsichiatria infantile (Corsi di formazione ISS: 4-5 dicembre 2007 – “Complicazioni ostetriche e outcome neuropsicologico in età evolutiva: aspetti clinici e sperimentali”; 25-26 giugno 2007 – “Salute della donna e del bambino aspetti clinici e sperimentali dell'esposizione all'alcol; 13 novembre 2007, in collaborazione con il MUR – “Gli studi sul cervello, gli adolescenti e l'incontro con le sostanze psicotrope”) e della biostatistica, con un graduale coinvolgimento degli elementi più giovani del

Reparto, attivamente impegnati nella storiografia scientifica e nella divulgazione della cultura tecnico-scientifica a livello nazionale e internazionale.

Sono state elaborate linee guida nazionali e internazionali (OCSE) per la teratologia comportamentale e vari aspetti di bioetica applicata, ed è stata effettuata una ricognizione sullo stato della *pet-therapy* in Italia. È proseguita intensamente l'attività di stesura di pareri sulle richieste di autorizzazione in deroga, secondo il DL.vo 116/1992 sull'impiego degli animali nella sperimentazione biomedica, per il settore delle neuroscienze e del comportamento (per roditori e primati).

Il sito istituzionale del Reparto ha preso ulteriore consistenza. Si sono intensificate le attività finalizzate a ottenere fondi da Agenzie nazionali e, soprattutto, internazionali, e la formulazione di pareri su temi di sanità pubblica sia per le malattie del SNC e del comportamento (inclusa la sindrome di Rett, una malattia rara), sia per temi di veterinaria e di conservazione della biodiversità animale.

Reparto Patologie neurologiche, degenerative e infiammatorie

Nel corso del 2007 sono proseguite le seguenti attività di ricerca:

- Meccanismi recettoriali coinvolti nella funzionalità e sopravvivenza delle cellule gliali al fine di identificare bersagli farmacologici per il trattamento delle patologie infiammatorie neurodegenerative e demielinizzanti.

Le linee di ricerca in atto riguardano: i) recettori purinergici P2Y in colture microgliali; ii) recettori nucleari PPAR-g, in cellule microgliali e oligodendrociti; iii) recettori nicotinici $\alpha 7$ come mediatori dell'attività anti-infiammatoria colinergica in modelli animali; iv) recettori adenosinici A2A come bersaglio di terapie neuroprotettive in patologie di degenerazione striatale. I risultati ottenuti sono stati oggetto di articoli pubblicati o in corso di pubblicazione;

- Marcatori di danno infiammatorio e ossidativo in patologie neurologiche infiammatorie del neonato e dell'adulto.

i) misurazione dei livelli di isoprostano nel plasma preparato dal sangue cordonale umano come indice di eventi di sofferenza fetale o perinatale, con particolare riguardo a nascite bi e trigemine; ii) misurazione dei livelli di isoprostano come indice del danno assonale nella sclerosi multipla; iii) valutazione della capacità anti-ossidante plasmatica (come indice di vulnerabilità o protezione individuale all'insulto di tipo ossidativo, in relazione al declino cognitivo dei soggetti) e di marcatori del danno cerebrale di tipo ossidativo (isoprostani; proteine) nel liquido cerebro-spinale di pazienti con moderato deficit cognitivo (MCI) o affetti da malattia di Creutzfeldt-Jakob (manoscritto in preparazione).

- Ruolo dell'infiammazione e dell'attivazione microgliale di neurogenesi nell'adulto. I risultati ottenuti indicano che in condizioni di attivazione cronica, le cellule microgliali possono svolgere un ruolo favorente la neurogenesi;

- Modelli animali per lo studio dei fattori predisponenti ai processi di neurogenerazione. Questi studi sono stati condotti su due modelli sperimentali. Sono, inoltre iniziate le analisi del ruolo dell'attivazione microgliale e della risposta infiammatoria in un modello funzionale di morbo di Parkinson (lesione bilaterale con 6OH-dopamina), prevista dal programma di ricerca ex art. 56 2004 e in un modello di sclerosi laterale amiotrofica (nell'ambito dei Progetti di Ricerca Malattie Neurodegenerative SLA5-Art533);

- I meccanismi immunopatogenetici implicati nella sclerosi multipla (SM) mediante studi *in vitro*, in modelli sperimentali e analisi neuropatologiche su tessuto cerebrale post-mortem da pazienti con SM.

Risultati rilevanti per le implicazioni a livello clinico e terapeutico sono scaturiti dalla ricerca di marcatori dell'infezione da virus di Epstein-Barr (EBV) nelle lesioni infiammatorie della SM. Sulla base dei dati ottenuti è stato proposto un nuovo modello patogenetico di SM che identifica in una disregolata infezione da EBV la causa principale del processo infiammatorio cronico che colpisce il sistema nervoso centrale provocando deficit neurologici irreversibili. In parallelo, sono state sviluppate strategie atte a interferire con la risposta umorale intratecale in modelli preclinici di SM;

- Patogenesi molecolare di una rara leucodistrofia ad esordio infantile, la leucoencefalopatia megalencefalica con cisti suborticali.

Dati importanti per la comprensione del ruolo fisiologico della proteina MLC1 e del suo coinvolgimento nella leucoencefalopatia megalencefalica sono emersi dallo studio delle interazioni tra questa proteina e il complesso distrofina-distroglicano a livello delle membrane cellulari degli astrociti.

- L'analisi genetica per la ricerca di nuove mutazioni e fattori di rischio nella malattia di Alzheimer Familiare (FAD) e Sporadica (SAD), in pazienti provenienti da Unità Valutative regionali.

Uno dei risultati più rilevanti è stata l'individuazione di una mutazione sul gene dell'APP (*London mutation*) su un pedigree italiano, e di un nuovo fattore di rischio sul gene della presenilina 1 (E318G) per la malattia di Alzheimer, oggetto di una pubblicazione in collaborazione con numerosi gruppi Italiani .

Nel corso dell'anno si è inoltre concluso lo studio su “fattori epigenetici coinvolti nella malattia di Alzheimer”, studio che ha permesso di rilevare una diversa modulazione della g-secretasi, in cellule di neuroblastoma e glioblastoma a seguito di trattamento con omocisteina. Tale lavoro è stato oggetto di una pubblicazione su *Journal of Alzheimer's Disease*.

Nell'arco del 2007 abbiamo inoltre concluso e pubblicato i risultati di progetti relativi all'uso dei test del liquor per la diagnosi di malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ), alla determinazione quantitativa degli allotipi di PrPres nelle arvicole e alla caratterizzazione di una forma atipica di MCJ.

Sono in preparazione i manoscritti sull'inattivazione dei prioni nei preparati alimentari di origine bovina, sull'infezione intranasale con i prioni, sul coinvolgimento dei muscoli dopo infezione orale con encefalopatia spongiforme bovina (BSE) e sulla rimozione dei prioni dal sangue.

Reparto Terapia genica e cellulare

Le attività di ricerca del Reparto si svolgono sulle seguenti linee:

- Regolazione della cellula staminale
Fenotipo indotto da ridotta espressione di GATA-1 (topi GATA-1low). È stata dimostrata una funzione del fattore nucleare GATA-1 nella regolazione dei progenitori bipotenti per la linea megariocitaria ed eritroide.
- Differenziazione eritroide
Si sono proseguiti gli studi sull'effetto dei corticosteroidi ed estrogeni sulla regolazione delle fasi terminali del differenziamento eritroide in cellule primarie.
È proseguita la sostituzione dei materiali animali con equivalenti umani per lo sviluppo di un prodotto che possa essere sperimentato in clinica.
- La proteina Nef di HIV-1 nel controllo dell'attività della NADPH ossidasi
Questo progetto di ricerca intende studiare il ruolo che la proteina Nef di HIV-1 svolge nel modulare i livelli di produzione dei ROS e nel regolare l'attività del complesso

enzimatico NADPH ossidasi. Utilizzando linee cellulari U937, geneticamente modificate per esprimere sia Nef *wild type* che alcuni suoi mutanti, abbiamo dimostrato, in quest'ultimo anno, che Nef è in grado di indurre in tempi brevi l'attività della NADPH ossidasi, ma richiede la localizzazione in membrana di Nef che l'integrità del suo dominio SH3, ed è indipendente dal *pathway* della chinasi MAP. Nef induce la fosforilazione e la migrazione in membrana della subunità citosolica della NADPH ossidasi p47phox mediante l'attivazione di alcune chinasi della famiglia Src (Hck, Lyn e c-Src) e della PI3K. L'insieme di questi risultati suggerisce che Nef può regolare l'attività della NADPH ossidasi attraverso una sorta di corto circuito molecolare, utilizzando un *pathway* alternativo a quello normalmente attivato da citochine infiammatorie.

- Sviluppo di progetti di formazione e networking per le strutture italiane coinvolte nella produzione di prodotti medicinali avanzati.
Questa attività si è concretizzata nella preparazione di un corso per gli addetti alla produzione di prodotti medicinali avanzati svoltosi presso l'ISS in data 23-24 ottobre 2007.
- Sviluppo del RIBBO, Rete Italiana delle Bio-Banche Oncologiche, un progetto finanziato dalla ACC per la formazione di una rete nazionale.
Questa attività si è concretizzata nel 2007 nella preparazione di un questionario per la raccolta dei dati sulla situazione italiana delle biobanche oncologiche.

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, con particolare attenzione allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici per malattie ematologiche, oncologiche e altre patologie molecolari ad elevato impatto socio-sanitario. Inoltre, il Dipartimento si occupa della valutazione della sicurezza ed efficacia di farmaci innovativi ad uso clinico delle patologie suddette.

Diversi progetti di ricerca in corso sono focalizzati sulle cellule staminali o cellule progenitrici post-natali purificate e sui meccanismi molecolari, biochimici e cellulari che controllano la loro proliferazione e differenziazione. In particolare, un'intensa ricerca è dedicata alle cellule staminali ematopoietiche e neurali e alle cellule progenitrici con lo studio di modelli preclinici di trapianto di cellule staminali a scopo terapeutico nelle malattie degenerative. Sono stati anche attivamente studiati i meccanismi oncogenici nei tumori solidi e nelle leucemie sia a livello fenotipico che molecolare e funzionale. Altri progetti di ricerca sono interessati allo studio dei meccanismi molecolari nelle malattie genetiche come le emoglobinopatie e le malattie lisosomiali, allo *switch* dell'emoglobina, alle basi molecolari dell'arteriosclerosi, alle ricerche in medicina trasfusionale e in medicina di laboratorio e allo studio dei marker diagnostici nelle nefropatie.

L'attività futura del Dipartimento sarà caratterizzata da una continuità nelle tematiche attuali, con lo scopo di sviluppare ulteriormente le ricerche che possano essere finalizzate ad identificare nuovi approcci terapeutici per una varietà di patologie con grande impatto sulla salute pubblica.

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. 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 2007

L'attività svolta nel 2007 dal Dipartimento è stata dettagliata all'interno dei singoli reparti.

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.

Questo obiettivo sarà perseguito attraverso:

- lo studio dei fattori genetici, molecolari e biochimici che sono alla base di talune anemie ereditarie: deficit di G6PD, deficit di piruvato chinasi, sferocitosi ereditarie ed ellissocitosi ereditaria;
- l'individuazione di parametri diagnostici e l'elaborazione di protocolli diagnostici e di monitoraggio clinico, la proposta di linee guida e l'istituzione di un database clinico e di laboratorio specifico per patologia;
- la partecipazione ad azioni europee per la definizione di standard di qualità;
- l'organizzazione di programmi di valutazione esterna di qualità;
- l'attività come laboratorio di riferimento in settori specialistici nell'ambito di reti internazionali;
- l'attività di *Batch Release* dei prodotti medicinali emoderivati (DM 22/04/96);
- la certificazione di materiali di riferimento e di controllo.

Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche

Nel corso del 2007, il Reparto di Biotecnologie oncologiche ed ematologiche ha svolto un intenso lavoro nell'ambito dell'oncologia e dell'ematologia sperimentale.

Nel settore oncologico, sono state identificate le cellule tumorigeniche del tumore del polmone mediante l'utilizzo del marker di membrana CD133 (Eramo A. et al. "Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population". *Cell Death Differ.* 15(3):504-14, 2008), che già aveva portato all'isolamento della popolazione tumorigenica del cancro del colon (Ricci-Vitiani L. et al. "Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells". *Nature.* 445(7123):111-5, 2007). Sulle cellule staminali tumorali sono stati condotti studi volti alla caratterizzazione fenotipica, sia a livello del trascrittoma che a livello proteomico. In particolare, sulle cellule staminali tumorali di colon sono stati ottenuti dati relativi all'espressione deregolata di specifici microRNA dei quali si stanno attualmente valutando i potenziali target e il significato funzionale. Quanto all'analisi proteomica, è stato esaminato in cellule staminali tumorali di diversi tumori lo stato di attivazione di diverse vie di trasduzione del segnale coinvolte nei processi di proliferazione e sopravvivenza mediante analisi fosfoproteomica condotta grazie ad una collaborazione con la George Mason University (Virginia, USA). Tali studi hanno permesso l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici potenzialmente efficaci per l'eradicazione dei tumori esaminati. L'analisi dei dati finora ottenuti ha mostrato che le cellule staminali tumorali possono essere "clusterizzate" non solo per tipo tumorale ma per *signaling pathways* attivate. Si sta attualmente valutando l'efficacia di specifici inibitori e/o di combinazioni di inibitori nell'indurre l'arresto della proliferazione di tali cellule, *in vitro* e in seguito su modelli tumorali basati sul trapianto di cellule staminali tumorali. Sugli stessi modelli animali sono stati effettuati esperimenti preliminari per lo studio dei processi di metastatizzazione, mediante marcatura delle cellule staminali tumorali con un tracciante bioluminescente e successiva rilevazione mediante tecniche di *imaging in vivo*. Infine, è stato condotto uno studio prospettico su pazienti affetti da glioblastoma multiforme che dimostra

come l'analisi della componente staminale in tali tumori rappresenti un potente strumento prognostico (manoscritto sottomesso per la pubblicazione).

Nel settore ematologico, nel corso del 2007 l'attività di ricerca si è concentrata sullo studio dell'effetto protettivo dello *Stem Cell Factor* (SCF) sui progenitori ematopoietici in corso di trattamento chemioterapico. In particolare, è stato dimostrato che i farmaci chemioterapici inducono la morte per apoptosi dei progenitori megacariocitici, principale causa della trombocitopenia nei pazienti sottoposti a chemioterapia e, come per altri progenitori ematopoietici, è stato osservato un effetto protettivo dell'SCF (Zeuner A *et al.* "Chemotherapy-induced thrombocytopenia derives from the selective death of megakaryocyte progenitors and can be rescued by stem cell factor". *Cancer Res.* 15;67(10):4767-73, 2007). Tali studi stanno attualmente procedendo su modelli animali nella prospettiva di una futura applicazione clinica.

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 precursori endoteliali hanno già consentito lo sviluppo di modelli preclinici innovativi nella terapia di affezioni cardiovascolari di grande rilievo. In fase post-natale, le cellule staminali ematopoietiche sono caratterizzate dall'espressione di *marker* endoteliali (es. recettori 1 e 2 del VEGF): i fenomeni di interconnessione fenotipica e funzionale tra cellule staminali ematopoietiche ad endoteliali saranno oggetto di indagini *in vitro* e *in vivo*.

Le cellule staminali mesenchimali costituiscono una grande promessa nell'ambito della medicina rigenerativa, ematologia, oncologia, neurologia, ortopedia e immunopatologia. Una chiara separazione fra queste discipline risulta artificiosa poiché nella pratica clinica sono spesso embricate e interconnesse. Le cellule staminali mesenchimali sono attualmente utilizzate in studi preclinici o clinici di fase I/II/III nell'infarto del miocardio, ischemia cerebrale, sezione di midollo spinale, sclerosi multipla, reazione di trapianto contro l'ospite, malattia di Crohn, rigenerazione del menisco, rigenerazione ossea, riparazione di fratture ossee, tendinite, osteoartrosi, osteoporosi, chemio/radioprotezione. Nonostante il crescente successo di questi studi clinici pionieristici, i mediatori di queste funzioni, che vanno dal controllo della cicatrizzazione e apoptosi, alla stimolazione dell'angiogenesi e delle cellule staminali tessuto specifiche fino a profondi effetti immunomodulatori, sono parzialmente oscuri. La necessità per una comprensione dettagliata delle molecole mediatrici di questi effetti profondi diventa quindi imperativa. Abbiamo recentemente isolato all'omogeneità e caratterizzato le cellule staminali mesenchimali, mediante una serie estesa di marcatori positivi (es. CD146) e negativi.

È stato definito il profilo secretivo e differenziativo delle cellule. È stato inoltre definito il profilo di espressione dei microRNA in condizioni basali, senescenza, osteogenesi, condrogenesi, adipogenesi e stromagenesi. Questi studi aprono la strada alla comprensione dettagliata e al controllo funzionale delle cellule staminali mesenchimali.

Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

Sulla base dei risultati conseguiti precedentemente nell'adulto normale, uno degli obiettivi principali di questo Reparto è quello di fornire una dimostrazione per l'uso terapeutico del kit-ligando (KL) nel trattamento efficace delle beta emoglobinopatie, in particolare della beta-talassemia umana. Esso sarà raggiunto perseguendo tre principali obiettivi: i) caratterizzazione

in vitro degli effetti antiapoptotici e proliferativi del KL nell'eritropoiesi talassemica; ii) ottimizzazione dell'induzione della sintesi di HbF nelle cellule eritroidi talasemiche attraverso il KL in associazione o meno con sostanze chimiche che ne potenziano la sua attività proeritroide; iii) validazione *in vivo* dei dati *in vitro* utilizzando modelli murini beta-talasemici che mimano la malattia umana.

Sempre in soggetti talasemici sarà valutata l'espressione della ferroportina sia a livello di RNA messaggero che di proteina durante il differenziamento eritroide *in vitro* di progenitori emopoietici isolati dal sangue periferico; sarà altresì effettuato lo studio di eventuali mutazioni nel gene della ferroportina allo scopo di evidenziare una co-presenza del tratto talasemico ed eventuali alterazioni di uno dei geni principali coinvolti nel controllo del metabolismo del ferro. L'analisi può essere estesa anche al gene dell'epcidina, del recettore 2 della transferrina e dell'emojuvelina.

Un altro obiettivo principale del Reparto è quello di proseguire gli studi sulle basi cellulari e molecolari dell'ematopoiesi utilizzando metodologie di purificazione dei progenitori e colture di differenziazione e maturazione unilinea degli stessi. In particolare, per quanto riguarda lo studio della megacariocitopoiesi, i nostri risultati ci hanno portato recentemente ad ipotizzare un primo modello di attivazione a cascata dei segnali di traduzione Shc/Ras/MAPK e PI3K/AKT che inducono la cellula Mk alla poliploidizzazione. Ci proponiamo quindi di proseguire lo studio degli eventi alla base dell'indirizzo e del differenziamento megacariocitario e di analizzare inoltre i meccanismi molecolari alla base dell'attivazione piastrinica, poiché questa gioca un ruolo critico nella patogenesi della sindrome coronaria acuta ed è di particolare importanza nell'individuazione di nuove terapie nel trattamento di pazienti con disordini cardiovascolari.

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 un'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. Un'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 del Reparto è focalizzato sulle malattie del rene, in particolare insufficienza renale cronica (IRC) e patologie ad essa correlate. L'IRC è una malattia progressiva che consiste nella perdita graduale e irreversibile della funzione del rene e comporta

nel suo stadio più avanzato il ricorso obbligatorio ad un trattamento sostitutivo di funzione renale (dialisi o trapianto d'organo). L'elevata incidenza di questa malattia – con un trend in continua crescita – e l'elevato rischio di patologie correlate – prima tra tutte quella cardiovascolare – fanno sì che l'IRC sia oggi un problema maggiore di sanità pubblica. Promuovere ricerche di base e traslazionali al fine di: i) investigare i meccanismi patogenetici che sono alla base della progressione del danno renale e delle malattie correlate e ii) identificare nuovi indicatori biochimici di danno renale più sensibili e precoci di quelli attualmente in uso, sono tra gli obiettivi principali perseguiti dal Reparto. Tali attività vengono svolte in collaborazione con Centri di Nefrologia e Dialisi dell'SSN e Dipartimenti universitari di ricerca clinica e biomedica.

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 primarie e secondarie.
- Studio del ruolo dei lipidi circolanti sulla risposta infiammatoria e immunitaria di macrofagi e neutrofilo in relazione allo sviluppo della lesione ateromastica e al danno vascolare.
- Studio *in vivo* e *in vitro* delle priorità ipocolesterolemizzanti e anti-aterosclerotiche di lipidi, antiossidanti e sostanze naturali.
- 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 cellulari tridimensionali per lo studio dei meccanismi alla base dell'insorgenza e progressione dei tumori e la valutazione dell'efficacia dei trattamenti antineoplastici.
- 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.
- 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 epatico e circolatorio.

Reparto Metodologie trasfusionali

L'attività del Reparto sarà indirizzata ad approfondire lo studio di modelli di trapianto di cellule CD34+ amplificate con l'utilizzo di fattori di crescita e altre molecole che hanno dimostrato avere effetto sul *lineage* MK, in topi NOD/SCID. Verrà valutata l'efficacia del trapianto di cellule espanse verso il *lineage* MK contemporaneamente a cellule staminali o CD34+ indirizzate verso altre popolazioni cellulari per un ripristino a breve e lungo termine di tutte le componenti ematopoietiche.

La capacità differenziativa del VPA sulla linea cellulare megacarioblastica UT7 verrà studiata utilizzando cellule primarie, mettendo a punto protocolli di espansione/trapianto in modelli animali.

Un altro aspetto dell'attività del Reparto riguarderà il miglioramento del flusso dei dati del Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite che attualmente è organizzato su base volontaria e non consente di avere dati completi. Il Registro delle Coagulopatie Congenite, per

la lunga storia e per le conoscenze acquisite, potrebbe rappresentare un modello di sorveglianza e di strumento gestionale per le altre malattie rare.

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 (es. 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 (es. 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 (es. tirosinchinasi di recettori di fattori di crescita). Queste indagini di farmacogenomica verranno condotte dapprima *in vitro* e quindi in modelli preclinici *in vivo*. Il Reparto è inoltre implicato nello studio del ruolo svolto da alcuni microRNA nel controllo del differenziamento emopoietico, con la definizione di *loop* regolativi che hanno anche potenziale rilevanza fisiopatologica. Infine, altri studi hanno documentato che il recettore 2 della transferrina (TfR2) è un neoantigene tumorale, frequentemente e altamente espresso in alcuni tumori (gliomi maligni) e potrebbe, quindi, rappresentare un importante bersaglio terapeutico.

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 ai melanomi.

Sulla base dei profili di espressione genica ottenuti mediante la tecnica del *microarray*, abbiamo effettuato un'analisi comparativa con programmi informatici specifici tra cellule neoplastiche e corrispondenti controparti normali allo scopo di identificare geni selettivamente modulati nel programma genetico della cellula neoplastica. In particolare ci siamo focalizzati sul ruolo funzionale dei microRNA (miR). Nel melanoma, dove abbiamo già dimostrato il ruolo tumorigenico dei miR-221 e -222 attraverso la regolazione dei processi di proliferazione e differenziamento cellulare, i nostri studi proseguiranno su cellule staminali isolate da melanomi metastatici attraverso lo studio di modelli di tumorigenesi *in vitro* e *in vivo*. Un secondo aspetto riguarda lo studio dei processi di differenziamento in direzione neurale della linea umana di teratocarcinoma NT2/D1. In quest'ambito è in corso lo studio del ruolo svolto dal microRNA miR-10b nella soppressione dell'espressione di alcuni geni omeotici (HOX) e nell'indirizzo dato al processo differenziativo verso una specifica sottopopolazione di neuroni. Lo studio proseguirà precisando ulteriormente la regolazione genica dei geni bersaglio del miR-10b e dei geni HOX coinvolti.

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 (FARM) dell'ISS è centrata sulla valutazione di qualità, sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso dei medicinali e delle terapie disponibili e 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 FARM 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 tecnico-scientifica sono generalmente svolte su mandato del Ministero della Salute, dell'AIFA e di altre istituzioni nazionali. Con i suoi esperti il Dipartimento del Farmaco esegue la valutazione dei dossier registrativi per quanto attiene a qualità, sicurezza d'uso ed efficacia dei medicinali in relazione alle procedure centralizzate europee e al mutuo riconoscimento. Il Dipartimento svolge anche una consistente attività di consulenza altamente qualificata per l'EMA (Londra). Il Direttore del Dipartimento è, infatti, membro di due importanti Gruppi di lavoro dell'Agenzia stessa e precisamente: lo *Scientific Advisory Group for HIV/Viral Diseases* (SAG) e lo *Scientific Advice Working Party* (SAWP) che ha il ruolo rilevante di fornire supporto scientifico per lo sviluppo di nuovi farmaci e terapie. Altri esperti del Dipartimento partecipano ad ulteriori gruppi di lavoro tecnici dell'EMA e precisamente al *Pharmacovigilance Working*, l'*Efficacy Working Party*, il *Safety Working Party*. Il Dipartimento è responsabile del monitoraggio delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con prodotti di nuova istituzione, ed è attivo nel settore della farmacovigilanza attiva su farmaci e terapie di particolare rilievo di sanità pubblica.

Per quanto riguarda le attività di controllo strumentali, il FARM – 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). La farmacovigilanza sui medicinali dopo la loro immissione in commercio comprende 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 (*Good Laboratory Practice*, GLP) e di fabbricazione (*Good Manufacturing Practice*, GMP). Il Dipartimento del Farmaco 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 Dipartimento includono: i) 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; ii) 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.

Infine, il Dipartimento è impegnato in un'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 Dipartimento 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 Dipartimento del Farmaco 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 è 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 2007

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 Cronica 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.
 - Valutazione della qualità della vita nei pazienti con infezione da HIV/AIDS.

- *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.
 - Il 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.
- *Progetti di ricerca trasversali*
- Alcuni progetti di ricerca trasversali sono stati direttamente coordinati dalla Direzione del Dipartimento, in particolare:
- La partnership internazionale con i National Institutes 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).
 - Il Network europeo per la ricerca oncologica (EUROCAN).
 - Il Progetto Salute della Donna e *Gender Medicine* (cofinanziato 1% MinSal).
 - Il Progetto sullo studio dei determinanti genetici e molecolari della relazione tra invecchiamento e patologie cardiovascolari (cofinanziato MinSal).
 - Il programma di Solidarietà con i Paesi in via di sviluppo (Esther).
- *Attività istituzionali di controllo e consulenza*
- Per quanto riguarda le attività istituzionali di controllo e consulenza, la Direzione del Dipartimento ha rinforzato la partnership con l'AIFA 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 per 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 FARM ha rafforzato il suo ruolo di promozione e 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'AIFA, 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'EMEA (Londra) e ha portato avanti altre importanti attività istituzionali che includono il coordinamento del Segretariato della Farmacopea Ufficiale Italiana e l'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.
- *Altre attività*
- Nell'anno 2007 il Dipartimento del Farmaco ha organizzato convegni e corsi di formazione su temi strategici di sanità pubblica, alcuni dei quali hanno ottenuto crediti formativi ECM.
- Il Convegno nazionale Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale, giunto alla sua IX edizione, è stato organizzato al fine di contribuire allo sviluppo di un sistema di monitoraggio e comunicazione per tutti gli utenti nell'ambito delle politiche di prevenzione sulle tossicodipendenze e sugli stili di vita sani.
 - Nel Convegno nazionale Tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping, sono stati illustrati i risultati e l'attività svolta dalla Commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la salute nelle attività sportive (CVD), i progetti di ricerca nella lotta al doping e le campagne informative e formative sul tema del doping.

Di interesse anche i seguenti convegni:

- Terapie estetiche: reazioni avverse ed effetti collaterali (organizzato in collaborazione con l'ISPLAD).
- Sperimentazioni cliniche di nuove terapie contro il cancro: una guida per i pazienti.
- Attualità sull'impiego e sulla sperimentazione dei Radiofarmaci in Italia (organizzato in collaborazione con l'Associazione Italiana di Medicina Nucleare e *Imaging Molecolare*).

Per quanto riguarda i corsi di formazione è stato organizzato un corso di formazione per la tutela della salute nelle attività sportive e la prevenzione del doping (svoltosi in sei edizioni) e il master per ispettore investigativo antidoping.

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:

- anticorpi monoclonali umani in forma di *single chain fragment variable* (scFv) per lo sviluppo di immunoterapie per patologie virali a carattere pandemico (H5N1, Co-SARS);
- sviluppo e sperimentazione in modelli animali Hu-SCID di nuovi composti anti-HIV di derivazione biologica e biotecnologica inclusi anticorpi monoclonali specifici;
- immunoterapia di tumori a resistenza multipla ai farmaci (MDR). Disegno, costruzione e sviluppo di proteine di fusione composte da anticorpi monoclonali ed enzimi e/o linfochine per la cura loco-regionale del cancro;
- studio di nuovi composti ad attività pro-apoptotica inclusi anticorpi monoclonali capaci di inibire in modo specifico e selettivo la proliferazione di tumori a resistenza multipla ai farmaci (MDR) mediata da MDR1-P-glicoproteina e/o MRP1;
- terapie antitumorali innovative.

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 preclinici sulla efficacia di nuovi approcci terapeutici anti-tumorali, incluse immunoterapie adottive;
- studio dei microbici 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 per la prima esposizione sull'uomo di terapie anti tumorali, anti infettive e anti infiammatorie;
- collaborazioni alle attività ispettive con AIFA di siti GMP destinati allo sviluppo di farmaci biotecnologici inclusi anticorpi monoclonali;
- 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 per la sperimentazioni di farmaci di derivazione biotecnologica;
- partecipazione a progetti cooperativi italiani ed europei in qualità di membri del comitato scientifico e unità operativa;
- brevetti per lo sviluppo industriale di prodotti e farmaci anti infettivi e anti tumorali;
- 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.

Attività istituzionali e di controllo:

- controllo e valutazione ispettiva sulla qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci, in ambito nazionale e internazionale;
- produzione e coordinamento delle valutazioni su:
 - Dossier di prodotti farmaceutici in ambito preclinico con stesura di “*Assessment Report*” nell’ambito della registrazione europea dei farmaci (EMA) secondo le procedure di Mutuo Riconoscimento, Decentralizzate e Centralizzate;
 - Dossier sull’innocuità di prodotti farmaceutici di nuova istituzione ai fini dell’autorizzazione alla sperimentazione di fase 1 ai sensi del DPR 70/2001 art.2, comma 3, lettera c), del DPR 439/2001 e DL.vo 200/2007 con stesura finale di una relazione per la Commissione.
- produzione di pareri su: 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;
- produzione di Linee Guida nazionali ed europee su farmaci;
- partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali:
 - SWP (*Safety Working Party*), gruppo tecnico sulla sicurezza preclinica dei farmaci dell’EMA;
 - OECD: *Test Guideline Program for Systemic Acute, Short and Long term toxicity*.
- produzione di pareri su richieste di autorizzazione alla sperimentazione animale ai sensi degli art. 8 e 9 del DL.vo n. 116 del 27 gennaio 1992;
- produzione di pareri in merito agli aspetti farmaco-tossicologici e alla classificazione di campioni di derivazione vegetale in ambito nazionale (per il Ministero della Salute e per le autorità giudiziarie);
- 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;
- studio dell’apoptosi e della autofagia come target farmacologici in patologia umana;
- 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 infettive, autoimmuni e 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 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 endocannabinoidi 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 l'AIFA e per l'EMA;
- valutazione di dossier regolativi relativamente a sicurezza ed efficacia dei farmaci;
- partecipazione alla sottocommissione di Farmacovigilanza dell'AIFA;
- partecipazione al *Pharmacovigilance Working Party* dell'EMA;
- attività ispettiva per GLP e GMP.

Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus

Missione:

- valutare farmaci e strategie terapeutiche per le malattie virali in studi clinici, di coorte e in progetti di farmacovigilanza, farmaco-economia e di valutazione della qualità della vita;
- effettuare la valutazione preclinica di nuove sostanze farmacologiche;
- valutare gli aspetti biologici e la rilevanza clinica della resistenza agli antivirali;
- valutare le strategie di trattamento e prevenzione delle malattie virali nei Paesi con risorse limitate.

Attività di ricerca:

- valutazione *in vitro* dell'attività degli inibitori della integrasi del virus HIV;
- messa a punto di test per la valutazione della resistenza genotipica e fenotipica agli inibitori dell'integrasi dell'HIV;
- valutazione del ruolo patogenetico delle forme non integrate del virus HIV;
- sorveglianza della somministrazione di farmaci antiretrovirali in gravidanza;
- studio di coorte per la valutazione dei nuovi inibitori anti-HIV;
- studio clinico per la valutazione di strategie per la prevenzione della trasmissione dell'HIV associata all'allattamento 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 miocardica;
- 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;
- sviluppo di nuovi metodi basati su geni reporter per lo studio delle interazioni tra proteine in cellule viventi;
- desensitizzazione dei recettori di membrana e amplificazione della risposta farmacologica;
- ruolo delle caveole e di altri microdomini specializzati della membrana cellulare 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;
- studiare i meccanismi di patologie dismetaboliche mitocondriali;

- *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, procedure centralizzate e decentralizzate a partenza italiana e non, 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 Comitato 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 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 tolleranza agli effetti di farmaci ansiolitici, anticonvulsivanti e ipnotici;
- espressione genomica comparativa nelle diverse fasi dello scompenso cardiaco sperimentale nel topo;
- effetto della mobilitazione di cellule staminali indotta da G-CSF sul rimodellamento e sulla funzione ventricolare del topo infartuato;
- partecipazione ad eventuali 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 di dossier e controllo della 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;
- costituire il riferimento e il supporto logistico per le attività di Farmacopea, nazionale e internazionale;
- verifica della implementazione delle norme GMP nella produzione di farmaci.

Attività di ricerca:

- sviluppo di sistemi di separazione ad elevate prestazioni basati sul riconoscimento molecolare stereoselettivo e loro applicazione allo studio dell'attività biologica *in vitro* e *in vivo* di singoli enantiomeri di composti chirali di nuova progettazione;
- sviluppo di metodiche analitiche per la determinazione di farmaci e loro metaboliti in fluidi biologici, finalizzata alla valutazione della sicurezza dei medicinali;
- sviluppo di metodiche analitiche per attività di controllo e di Farmacopea europea;
- attività di studio e documentazione finalizzata alla revisione e alla pubblicazione della Farmacopea Ufficiale.

Attività istituzionali e di controllo:

- ideazione e realizzazione di attività ispettive GMP, valutazione di dossier per AIC chimici e biologici, valutazione di dossier per l'accertamento dei requisiti di prodotti farmaceutici di nuova istituzione (Comma C);
- 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, 10C, 10B, 6 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 farmacovigilanza;
- 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 e 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;
- assicurazione della qualità per il Dipartimento del Farmaco.

Attività ispettiva:

- attività ispettiva per la verifica della conformità alle norme di buona fabbricazione dei medicinali ad uso umano e al DL.vo 219.
- l'attività viene svolta, nell'ambito della collaborazione AIFA – ISS, presso le officine produttrici sia di specialità medicinali che di principi attivi.

Reparto Qualità dei farmaci di origine chimica

Missione:

- svolgere attività di valutazione, controllo e ricerca sulla qualità dei farmaci di origine chimica per uso umano;
- partecipare al programma annuale di farmacovigilanza;
- monitorare e valutare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e studiare idonee azioni di contrasto.

Attività di ricerca:

- studio della qualità dei farmaci di sintesi chimica;
- sviluppo e convalida di metodi di screening per l'analisi di farmaci potenzialmente contraffatti e loro applicazione all'analisi di campioni sospetti provenienti, in particolare, dall'e-commerce e da Paesi in via di sviluppo;
- studio di problematiche complesse relative alla similarità ed eventualmente alla bioequivalenza di farmaci generici/equivalenti attraverso la realizzazione di strategie analitiche, lo sviluppo e la convalida di metodi atti a discriminare tra formulazioni uguali o simili (in particolare saggi di dissoluzione *in vitro*);
- caratterizzazione degli stadi di oligomerizzazione e aggregazione della calcitonina, farmaco peptidico impiegato in patologie geriatriche, e del loro effetto sulla efficacia e sicurezza d'uso del farmaco;
- studio delle proprietà di stato solido dei farmaci di uso consolidato;
- studi di modellistica molecolare sull'interazione tra molecole di sintesi e modelli recettoriali;
- calcolo di descrittori molecolari per lo studio della correlazione struttura-tossicità;
- messa a punto e applicazione di tecniche di risonanza magnetica nucleare in ambito biofarmacologico;
- studio sulle problematiche di qualità dei farmaci per uso umano che si riscontrano nella valutazione dei dossier regolatori delle procedure europee;
- revisione critica delle linee guida e della letteratura inerenti la stima dell'incertezza di misura, accompagnata da studi pratici volti a determinare la trasferibilità delle metodiche esistenti all'attività istituzionale di controllo del Dipartimento del Farmaco.

Attività di valutazione 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 (OMCL-EDQM);
- attività di valutazione e di controllo della composizione dei medicinali nell'ambito del programma annuale di farmacovigilanza;
- attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità dei medicinali e alle reazioni avverse;
- attività di valutazione e di controllo connessa alla contraffazione farmaceutica;
- attività di valutazione dei dossier regolatori di Procedure europee centralizzate e stesura dell'*Assessment Report* per l'immissione in commercio di un farmaco;
- attività di valutazione dei dossier regolatori di procedure europee per l'immissione in commercio di un farmaco (Procedure decentrate e di Mutuo Riconoscimento) e delle richieste di variazione di tipo II dei dossier regolatori;
- coordinamento delle attività connesse alla registrazione dei presidi medico-chirurgici (disinfettanti) e valutazione della parte chimica dei dossier;

- partecipazione ai lavori di organismi internazionali e nazionali: OMCL network; Commissione Consultiva delFarmaco Veterinario; Gruppo tecnico di lavoro ai sensi dell'art. 7 DM 15 luglio 2004; Commissione Consultiva Biocidi; gruppo di lavoro sui farmaci contraffatti istituito con determinazione AIFA del 4 aprile 2007 per sviluppare attività atte a contrastare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e collaborazione con organismi internazionali (WHO, CoE, EDQM).

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 soprattutto 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 e dello *European Center for Disease Control*) 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 per lo più in ambito ministeriale e di organismi di Sanità Pubblica internazionali. Eseguisce 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 2007

Sono proseguite tutte le attività di ricerca e di controllo programmate per il 2007 dai vari reparti, dai Centri di riferimento diagnostico e dalle reti di sorveglianza microbiologica che hanno portato al completamento delle ricerche e alla pubblicazione di 188 *paper* di cui 133 con *Impact Factor*, per un rapporto Pubblicazioni/ricercatore largamente superiore a due, nonché all'esecuzione di 771 controlli, 2254 diagnosi e all'elaborazione di 676 consulenze. Oltre alle ricerche programmate e incluse in progetti di attività per il 2007 si è fatto fronte con successo all'imprevista epidemia di Chikungunya nell'estate del 2007 nella Regione Emilia-Romagna, con tutti gli intereventi diagnostici e di controllo richiesti, nonché al controllo e sorveglianza di altri focolai epidemici e più in generale delle malattie infettive tipiche del nostro Paese e sotto sorveglianza routinaria.

Sono proseguite le ricerche sui fenomeni della virulenza batterica, virale, dei parassiti maggiori per l'uomo e utilizzate i risultati di queste ricerche per il controllo assiduo delle malattie provocate da questi agenti, per la loro diagnosi e terapia e per stabilire nuovi progetti di ricerca anche in co-finanziamento. Lo stesso dicasi per le ricerche sui prodotti biologici, sull'immunità antimicrobica e i vaccini e sui fenomeni della disregolazione della risposta immunitaria.

Sono stati fatti interventi di ricerca e controllo in Paesi africani e si sono mantenute le numerose relazioni e rapporti di ricerca e consulenza con Paesi in via di sviluppo. Sulla politica

sanitaria per i migranti, il Centro operativo e il telefono verde AIDS hanno svolta intensa opera di sorveglianza e *counseling* telefonico, anche attraverso l'implementazione di nuovi progetti di ricerca.

È continuata l'attività di ricerca sui nove Progetti speciali (dal bioterrorismo alle infrastrutture) e sono stati ottenuti notevoli successi nelle *application* per i nuovi progetti europei del VI e VII Programma Quadro, con l'approvazione complessiva di 11 nuovi progetti e con un finanziamento globale per circa quattro milioni di euro nel triennio 2007-2009, con riguardo alle maggiori aree di interesse infettivologico del Dipartimento. Altri progetti a carattere nazionale sono stati finanziati dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Università e della Ricerca (in particolare per grandi infrastrutture a carattere trasversale sui temi quali le patologie batteriche gravi e le malattie della povertà) per complessivi due milioni di euro nell'anno. Spiccano in questo contesto le attività di ricerca e sorveglianza microbiologica e immunologica finanziate dal Centro di Controllo delle Malattie presso il Ministero della Salute.

Sono stati mantenuti efficaci rapporti con le Autorità Sanitarie e di Controllo Internazionali, in particolare il WHO e l'ECDC, nei quali organismi operano come consulenti e *focal point* vari ricercatori del Dipartimento, e sono state eseguite tutte le attività di *proficiency* e di qualità delle reti nazionali e internazionali.

È proseguita, sia pure in misura limitata, l'attività di formazione esterna e interna, nonché l'organizzazione di corsi e convegni, alcuni a carattere internazionale e partecipazione di qualificati ricercatori internazionali.

Nel corso del 2007 è stata approvata la costituzione del Centro per la ricerca, il controllo e la valutazione dei Prodotti immunologici, e iniziata la fase di costruzione di detto Centro.

Nel complesso si è trattato di un serio sforzo scientifico con risultati pienamente apprezzabili ai fini della tutela della salute pubblica e dell'avanzamento delle conoscenze nel settore delle malattie infettive, parassitarie e immunomediate.

Descrizione dei reparti

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 e 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, e allo studio dei rapporti fra alimentazione, nutrizione e salute. Le attività di ricerca, consulenza e supporto tecnico-scientifico svolte dal SAAN riguardano principalmente le seguenti problematiche:

- la 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 quest'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 competenza;
- fornisce pareri scientifici nel settore della sicurezza alimentare e della sanità 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 sicurezza alimentare e sanità animale;
- fornisce valutazioni di prodotti immunologici veterinari.
- opera quale Laboratorio Comunitario di Riferimento (*Community Reference Laboratory*, CRL) per i residui e i contaminanti negli alimenti;
- opera quale CRL per le infezioni da *Escherichia coli*; con particolare riferimento ai ceppi produttori di verocitotossine (VTEC);

- opera quale Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per le infezioni da *Escherichia coli*;
- opera quale LNR per i residui di farmaci veterinari e i contaminanti negli alimenti;
- opera quale LNR 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 Celiachia;
- è sede del Centro di Collaborazione WHO-FAO sulla Sanità Pubblica Veterinaria;

L'attività di servizio del Dipartimento include consulenze, accertamenti ispettivi, controlli analitici, indagini igienico-sanitarie, programmi di valutazione esterna di qualità.

Resoconto attività 2007

Il Dipartimento ha svolto attività di ricerca, controllo, consulenza e intervento nei seguenti settori.

– Sanità pubblica veterinaria

Ricerche sulla patogenesi e la risposta immunitaria di malattie infettive degli animali quali la Brucellosi e la salmonellosi. In particolare, per la brucellosi è stato condotto un articolato studio volto a caratterizzare nuove varianti vaccinali e si è continuato lo studio dei fattori patogenetici del batterio. Per la salmonellosi, si è sviluppato un nuovo approccio vaccinale, oggetto di brevetto internazionale.

Per gli studi relativi alle infezioni virali emergenti, sono stati approfonditi i meccanismi di patogenesi di coronavirus degli animali e di apoptosi-virus indotta.

È stata inoltre valutata l'attività antivirale e il meccanismo di inibizione della replicazione di virus influenzali aviari mediante studi *in vitro* e analisi della struttura tridimensionale di emoagglutinina di virus influenzali.

Nel campo delle zoonosi trasmesse da alimenti, studi sui fattori di virulenza di *E. coli* produttori di verocitotossine e sui serbatoi animali e i meccanismi di trasmissione di queste infezioni. Il Dipartimento ha inoltre agito in qualità di CRL for *E. coli* e di LNR per *E. coli*. Sono proseguite le indagini sui casi epidemici e sporadici di gastroenterite da Norovirus, sorveglianza dei rotavirus umani e animali in Italia ed Europa, e studi sui virus dell'epatite E nei suini. Alcuni antigeni di questi virus sono stati clonati ed espressi per generare anticorpi per diagnosi e caratterizzazione virale.

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. Il Dipartimento ha inoltre agito in qualità di LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle malattie da prioni degli animali.

Le attività di controllo e parere hanno riguardato i farmaci veterinari, con particolare riferimento ai presidi immunologici, la diagnosi di laboratorio di malattie infettive a carattere zoonotico nell'uomo e negli animali, la tipizzazione di microrganismi agenti di zoonosi.

– *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 qualità alimentare e le patologie umane di origine alimentare.

In particolare, nel campo della tossicologia alimentare e veterinaria si è continuato a lavorare sull'applicazione dello studio dei meccanismi di tossicità alla valutazione del rischio di interferenti endocrini (IE): risultati di particolare rilievo sono stati i nuovi dati sul ruolo del recettore estrogeno-beta come bersaglio di xenobiotici, la evidenziazione dei fattori di rischio legati all'alimentazione come fattori di rischio per malformazioni dell'apparato riproduttivo (in collaborazione con l'Università "La Sapienza") e lo sviluppo di una piattaforma di tossicogenomica per gli IE. Inoltre è stata iniziata l'attività sperimentale in campo biosensoristico per l'evidenziazione dell'attività biologica di contaminanti ed elementi in traccia in matrici alimentari.

L'attività di consulenza, controllo e comunicazione del rischio ha incluso la partecipazione ad attività regolatorie a livello nazionale e 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.

Nel campo della valutazione del rischio tossicologico le attività hanno riguardato la valutazione di additivi zootecnici in ambito EFSA (*European Food Safety Authority*), la partecipazione ad attività internazionali e nazionali su pesticidi e biocidi e il contributo al primo documento ufficiale (CNBBSV) italiano sugli IE. Nel campo dell'informazione e formazione è stato effettuato il primo corso di formazione sulla valutazione rischio-beneficio, rivolto a ricercatori e operatori dell'SSN ed è proseguita l'attività di aggiornamento del sito istituzionale sugli IE e della banca dati EDID sulle interazioni fra contaminanti e nutrienti

– *Alimentazione, nutrizione e salute*

Le ricerche inerenti la malattia celiaca confermano l'attività protettiva del peptide "10 mer" nei confronti della tossicità delle proteine tossiche per i celiaci. In particolare il peptide "10 mer" è molto attivo nell'inibire la produzione di citochine pro-infiammatorie, quali INF e TN α , quali *marker* della tossicità indotta dal glutine su linfociti periferici e mucosali. Mediante studi *in vitro* è stato dimostrato che l'acido eicoesapentenoico (EPA), iniettato intracerebralmente in ratti neonati, è in grado di accelerare l'espressione delle proteine della mielina in varie regioni cerebrali e l'espressione del recettore della leptina nell'ipotalamo. Per una maggiore comprensione dei fattori che possono influenzare l'espressione fenotipica dell'adrenoleucodistrofia, è stata allestita una linea cellulare in cui il gene del trasportatore PMPZO è stato silenziato mediante la tecnica di RNA-interference. Inoltre è stato dimostrato che la restrizione calorica, ma non l'asportazione di grasso addominale sottocutaneo, è in grado di modificare i fattori di rischio cardiovascolare e di rallentare il fisiologico deterioramento della funzione diastolica del ventricolo sinistro, noto *marker* d'invecchiamento primario.

Nell'ambito della convenzione tra il Ministero della Difesa e l'ISS (Fasc. L1E), relativa alla valutazione dell'esposizione di personale militare italiano impiegato in missioni di pace in Iraq a uranio depletato e ad altri elementi chimici potenzialmente tossici, sono

state pianificate ed eseguite tutte le operazioni necessarie per creazione di controcampioni di circa 1.600 campioni di urine e la messa in sicurezza e aliquotazione di circa 3.600 campioni di siero. Sono state messe a punto e valutate metodologie idonee per la determinazione delle concentrazioni (in traccia) degli elementi e della composizione isotopica dell'uranio in campioni di urine e sono stati effettuati i relativi dosaggi per circa 600 (concentrazioni) e 100 (rapporti isotopici) soggetti.

Il servizio a terzi "Programmi di valutazione esterna di qualità in medicina di laboratorio e sicurezza alimentare", punto 31.1 del tariffario dell'ISS, relativamente alle determinazioni di 14 elementi in traccia in tre matrici biologiche di origine umana o animale è stato richiesto da 52 strutture, alle quali sono stati distribuiti 2007 materiali di controllo e 1725 rapporti relativi alle prestazioni analitiche

È stato portato a termine il processo di implementazione del sistema di gestione per la qualità a carattere dipartimentale, esteso a tutti i laboratori di riferimento a carattere nazionale o internazionale, in conformità a quanto previsto dalle normative sull'accREDITAMENTO dei laboratori di prova e per il miglioramento delle prestazioni fornite. Il 13/12/2007 il Dipartimento ha ricevuto l'accREDITAMENTO da parte del SINAL (certificato N.0779).

È proseguita l'attività di formazione in metrologia in chimica (EC Programme TrainMiC) che ha riguardato la produzione di materiale didattico e strumenti di valutazione dell'apprendimento armonizzati a livello europeo e l'attuazione, a livello nazionale, in collaborazione con APAT, Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica (INRIM) e Istituto Zooprofilattico Sperimentale di Torino, di tre eventi formativi specificatamente diretti alle strutture del sistema sanitario nazionale che operano sul territorio per la protezione della salute e dell'ambiente e per la sicurezza alimentare, che hanno coinvolto oltre 100 partecipanti in totale.

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 (es. 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 Riferenza 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 a 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

Missione del Dipartimento è lo studio, lo sviluppo, l'ottimizzazione, l'applicazione e la 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.
- Studio dei meccanismi di azione a livello subcellulare e molecolare di agenti antitumorali di varia natura; studi ultrastrutturali dei meccanismi molecolari alla base del fenomeno della polifarmacoresistenza e responsabili delle caratteristiche di migrazione e invasività delle cellule tumorali; studio dell'attività antitumorale e/o chemiosensibilizzante di sostanze naturali.
- Ricerche, mediante approcci ultrastrutturali, biochimici, immunologici e di biologia molecolare, rivolte alla caratterizzazione delle interazioni tra patogeni e cellule sensibili e allo studio del meccanismo d'azione di sostanze naturali ad attività antibatterica e antivirale al fine di contribuire allo sviluppo di nuove terapie. Attività di controllo su dispositivi medici non attivi.
- 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 di 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 2007

L'attività del Dipartimento Tecnologie e Salute è articolata per reparti.

- *Reparto di Bioingegneria cardiovascolare*
Telemedicina per la continuità assistenziale domiciliare di pazienti post-evento cardiovascolare acuto. Studio di segnali ECG per indici di predizione della fibrillazione atriale in pazienti parossistici. Valutazione dei rischi derivanti dall'introduzione di tecnologie *wireless* (WiFi) in ambiente ospedaliero, su dispositivi medici di supporto vitale. Identificazione delle configurazioni geometriche di impianto di pacemaker e relativi elettrocateri per il minimo incremento di temperatura nel tessuto di pazienti sottoposti a RMN. Certificazione di tipo di dispositivi medici impiantabili cardiovascolari.
- *Reparto di Biomeccanica e tecnologie riabilitative*
Ricerca di base, progettazione HW/SW, biomeccanica dell'apparato locomotore e del sistema cardiovascolare, tecnologie diagnostico-riabilitative, analisi del movimento umano, metodologie di valutazione tecnologica dei dispositivi medici, fluidodinamica, ingegneria dei tessuti.

- *Reparto dei Biomateriali e biosistemi*
Potenziamento del *cluster* di calcolo e simulazione numerica. Studi sulla struttura di nanotubi di carbonio e di membrane lipidiche modello. Misure e caratterizzazione di biomateriali e dispositivi impiantabili in odontoiatria e ortopedia.
- *Reparto di Fisica e tecnologie nucleari per la salute*
Sviluppo di apparati per *imaging* molecolare con radionuclidi; completamento sistema per misura radioattività e inquinamento ambientale da piattaforma aerea. Ricerca di base in fisica nucleare. Attività istituzionale in commissioni e gruppi di lavoro.
- *Reparto di Biofisica delle radiazioni ionizzanti e fisica biomedica*
Effetti biologici delle basse dosi di radiazione; effetti cellulari di particelle cariche d'interesse protezionistico e terapeutico; ruolo del fondo naturale di radiazioni nella risposta adattativa.
Applicazioni della RMN per marker di apoptosi in cellule tumorali; sviluppo di un tomografo 3D a lettura ottica per la ricostruzione della dose; sviluppo di criteri di qualità in radioterapia e in radiodiagnostica.
Consulenza e valutazione in radioprotezione (Comitato Consultivo Programma di ricerca Euratom-Fissione Nucleare UE; Commissione Tecnica UNI-Energia Nucleare; linee guida della CE per gli audit clinici radiologici) e in bioetica (Comitato etico ISS e Comitato Nazionale di Bioetica).
- *Reparto di Radioattività e suoi effetti sulla salute*
Sono proseguite le attività di: Piano Nazionale Radon. Mappatura radon e radiazione gamma. Progetti WHO e UE sul radon. Effetti sanitari dell'uranio impoverito. Dose indoor da misure outdoor. Rischio radiologico da fosfogessi. Misura dei radionuclidi in matrici ambientali e alimentari.
- *Reparto di Dosimetria delle radiazioni ionizzanti e difetti radioindotti*
Sviluppo e impiego di metodologie e tecniche avanzate di dosimetria delle radiazioni ionizzanti in diversi campi, in particolare: Dosimetria in radioterapia. Dosimetria retrospettiva individuale e ambientale finalizzata a situazioni incidentali. Identificazione di alimenti irradiati. Studio dell'interazione farmaco-liposoma.
- *Reparto delle Radiazioni non ionizzanti*
Sviluppo del progetto CAMELET e presidenza della ICNIRP. Prosecuzione delle ricerche di epidemiologia, di spettroscopia dielettrica, di dosimetria della RUV. Prosecuzione dei progetti Antartide e Uranio impoverito e della consulenza sui trattamenti estetici.
- *Reparto di Sistemi complessi e applicazioni alla stima dei rischi*
Sviluppo di tecniche computazionali e modellistiche per: ottimizzazione in radioterapia ed effetti delle radiazioni su cellule e organi umani. Simulazioni della dinamica del DNA. Neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi. Impatto sulla salute di rilasci radioattivi.
- *Reparto dei Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali*
Studio dei meccanismi di azione a livello subcellulare di agenti antitumorali di varia natura, dei meccanismi molecolari alla base del fenomeno della polifarmacoresistenza e delle caratteristiche di migrazione e invasività delle cellule tumorali, dell'attività antitumorale, antimicrobica e/o chemiosensibilizzante di sostanze naturali.

- *Reparto di Patologia infettiva ultrastrutturale*
Sono stati condotti studi sull'azione antimicrobica della lattoferrina e su fattori di virulenza batterici. Sono state svolte indagini ultrastrutturali nell'ambito di collaborazioni con altri Dipartimenti dell'ISS e attività di controllo su dispositivi medici non attivi.
- *Reparto di Ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali*
Caratterizzazione chimico-fisica delle componenti del PM10 in ambienti di vita. Studio delle fibre rinvenute nei tessuti polmonare e pleurico di soggetti deceduti per mesotelioma. Indagini sull'esposizione ai metalli pesanti per la cessione dei metalli da prodotti di consumo. Attività di consulenza sulle problematiche relative all'amianto e controlli sulla contaminazione da corpi estranei ai farmaci.
- *Reparto di Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche*
L'attività del reparto si è così articolata: Elettrofisiologia della Visione. Biomeccanica; gestione ospedaliera. Collaborazione con il Centro Nazionale Trapianti. Tecniche di Analisi multivariata. *Technology assessment*. Missioni all'estero e attività di cooperazione allo sviluppo. Attività Organismo Notificato. Attività in collaborazione con il Centro Nazionale Trapianti.

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 fisiche nell'uso delle radiazioni in campo medico.
- Studi di RMN volti alle applicazioni in radioterapia anche tramite l'individuazione di indicatori predittivi della risposta cellulare al trattamento.
- 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 ionizzanti.

Reparto Bioingegneria cardiovascolare

Le attività del reparto si riferiscono a:

- Sviluppo di algoritmi di analisi di segnali cardiaci di superficie ed endocavitari.
- Studio delle interferenze elettromagnetiche sui dispositivi medici di supporto vitale e sui dispositivi medici impiantabili attivi.
- Valutazione di sicurezza ed efficacia dei dispositivi medici: realizzazione di simulatori per prove *in vitro* e messa a punto e validazione di modelli numerici.
- Progettazione elettronica e meccanica di strumentazione biomedica per il sistema cardiovascolare.
- Progetto e realizzazione di sistemi di telemonitoraggio di segnali e parametri di interesse cardiovascolare.

Reparto Biomateriali e biosistemi

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Sistemi di calcolo parallelo per le nuove tecnologie.
- Caratterizzazione delle proprietà meccaniche dei biomateriali.
- Processi di integrazione sensomotoria nell'uomo.
- Valutazione tecnologica in odontoiatria e implantologia dentale.
- Microtomografia 3D di materiali e tessuti.
- Tecniche biofisiche per lo studio dell'interazione tra membrane lipidiche e macromolecole biologiche.
- Studio dei meccanismi del declino cognitivo nella demenza.
- Controlli di competenza su dispositivi medici.

Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative

Le attività del Reparto si riferiscono a:

- Ricerca di base, progettazione hardware e software, applicazioni alla clinica relative a tematiche di biomeccanica dell'apparato locomotore e del sistema cardiovascolare, tecnologie diagnostiche e riabilitative, analisi del movimento umano, metodologie e protocolli sperimentali, implementazione di metodologie di Valutazione Tecnologica in relazione a Dispositivi Medici (DM) e servizi di pertinenza, Fluidodinamica Sperimentale e Ingegneria dei Tessuti.
- Ricerca e controllo nell'ambito della Valutazione dei Dispositivi Medici Impiantabili (DMI).
- Attività di Certificazione di DMI secondo direttiva 93/42/ CEE (protesi d'anca, valvole cardiache, protesi vascolari e aortovalvolari, stent cardio-vascolari e periferici con e senza farmaco, dispositivi per annuloplastica, dispositivi realizzati con tessuto di origine animale, direttiva 2003/32).
- Coordinamento dell'attività dei laboratori di Certificazione – Esame di Tipo.
- Attività di Vigilanza sui DMI secondo direttiva 93/42/CEE, 90/385/CEE, 2003/32/CEE.
- Pareri sulla sperimentazione clinica dei DMI.
- Applicazione della gestione dei rischi ai DM (UNI CEI EN ISO 14971).
- Valutazione degli esiti di interventi terapeutici e riabilitativi.
- Sviluppo di strumenti e metodi di prova per la valutazione funzionale del sistema neuromuscoloscheletrico (valutazione dell'abilità motoria) e del sistema cardiovascolare con riguardo al danno al sangue.
- Sviluppo di modelli biomeccanici per lo studio di alterazioni funzionali, compresi studi di fluidodinamica computazionale.
- Sviluppo di dispositivi, apparecchiature e metodi di supporto dell'intervento terapeutico.

- Sviluppo e integrazione di sistemi di monitoraggio/assistenza/riabilitazione nella telemedicina.
- Sviluppo di strumenti indossabili innovativi per il monitoraggio di parametri fisiologici.
- Sviluppo di ausili chirurgici innovativi.

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 (es. utilizzo dei tessuti dentali, con applicazione anche in studi internazionali di coorte per la valutazione del rischio radiologico).
- Sviluppo di metodi di dosimetria retrospettiva ambientale con tecniche di luminescenza (PSL e TL).
- 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

Il Reparto svolge attività di ricerca e sviluppo di tecnologie innovative – applicate alla salute umana – che coinvolgono prevalentemente la radiazione ionizzante di origine nucleare. In questo ambito, vengono studiati e sviluppati apparati e sistemi di rivelazione per applicazioni in:

- diagnosi precoce del cancro per mezzo di *imaging* della distribuzione di radiofarmaci specifici;
- radioterapia di tumori superficiali e profondi per mezzo di fasci di protoni;
- studio di processi biologici e fisiologici *in vivo* per mezzo dell'*imaging* molecolare con radionuclidi;
- monitoraggio di radioattività e inquinamento ambientale su larga scala con sistemi aerei ad ala fissa.

I membri del Reparto sono anche impegnati nella ricerca sperimentale sulle componenti elementari della materia e le loro interazioni e svolgono opera di consulenza per gli organi dell'SSN sugli argomenti inerenti l'attività menzionata.

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 farmacologica;
- 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

L'attività del Reparto si basa sullo sviluppo e impiego di metodologie teoriche e computazionali per la simulazione e lo studio di sistemi complessi di interesse biomedico, per l'uso delle radiazioni a fini terapeutici e per la valutazione dell'impatto sanitario dei rilasci radioattivi. Sono in corso attività di ricerca applicate a:

- sviluppo di tecniche computazionali per l'ottimizzazione dei sistemi di trattamento radioterapeutici e stima del rischio radiobiologico. Utilizzo di sistemi di calcolo avanzato per simulazioni MonteCarlo in applicazioni radioterapeutiche innovative;
- modellizzazione e simulazioni degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulle cellule umane;
- studi di neuroscienza computazionale e dispositivi elettronici neuromorfi;
- studi di modelli teorici e simulazioni numeriche della dinamica del DNA;
- 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).

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 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 (es. telefoni cellulari);
- dosimetria personale e valutazione dei rischi della radiazione ultravioletta anche in aree a forte depauperamento di ozono.

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 dell'SSN. Le attività del Reparto si riferiscono a:

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

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 dell'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 AIDS PER LA PATOGENESI E VACCINI CONTRO HIV/AIDS

Nel corso del 2005 è stato costituito il Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro l'HIV/AIDS (CNAIDS). Il Centro nasce come necessaria strutturazione delle attività istituzionali, scientifiche, progettuali e di coordinamento del Reparto AIDS del Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate. Missione del Centro è la lotta contro l'HIV/AIDS e le sindromi associate tramite lo sviluppo di vaccini e approcci terapeutici innovativi basati sullo studio dei meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV e della sua progressione. A tale scopo, il Centro è stato strutturato per svolgere una ricerca di tipo "traslazionale", cioè dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica. L'organizzazione dei Reparti riflette questa progettualità, necessaria per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche. Avvalendosi del coordinamento di numerosi programmi nazionali e internazionali e della cooperazione con l'industria, il Centro vuole assicurare l'implementazione e il trasferimento dei nuovi presidi preventivi e terapeutici al cittadino, garantendo, in una corretta sinergia tra pubblico e privato, il mantenimento delle proprietà intellettuali alle istituzioni pubbliche. Obiettivo del Centro è, infatti, assicurare i benefici della ricerca non solo ai Paesi sviluppati ma, soprattutto, ai Paesi dove l'infezione da HIV e l'AIDS rappresentano una grave emergenza socio-sanitaria ed economica. In questo contesto, le attività del Centro, con il know-how scientifico e tecnologico che ne deriva, la sua leadership in network nazionali e internazionali e le sue molteplici cooperazioni con i Paesi in via di sviluppo e con le Agenzie umanitarie, lo rendono un soggetto di riferimento nazionale e internazionale nella lotta contro l'HIV/AIDS.

Il Centro Nazionale AIDS è strutturato in cinque Reparti: 1) Patogenesi dei retrovirus, 2) Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia, 3) Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani (core laboratorio di virologia), 4) Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione) e, 5) Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo.

Resoconto attività 2007

Nel 2007 il Centro Nazionale AIDS ha partecipato ai programmi nazionali e internazionali in cui è coinvolto, sia come coordinatore, sia come partecipante. Inoltre, il Centro si è occupato delle attività di servizio.

A livello nazionale, le principali attività del Centro sono state le seguenti:

– *Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS (finanziato dal Ministero della Salute)*

Il Centro coordina il Programma Nazionale di Ricerca sull'AIDS, da anni il maggiore strumento del Ministero della Salute per stimolare, indirizzare e finanziare la ricerca pubblica sull'AIDS in Italia. Nel 2007 non sono avvenuti nuovi finanziamenti di progetti e, pertanto, si sono completati i progetti relativi ai finanziamenti del Programma 2006 nei seguenti campi di studio/intervento: 1) epidemiologia dell'HIV/AIDS; 2) eziopatogenesi e studi immunologici e virologici dell'HIV/AIDS; 3) ricerca clinica e terapia delle malattie da HIV; 4) coinfezioni, infezioni opportunistiche e tumori associati all'AIDS; 5) intervento sociale e socio-psicologico; 6) sviluppo di vaccini e biotecnologie innovative per la prevenzione e la cura dell'AIDS. In questo contesto, il Centro ha istituito, sin dal 1998, l'Azione Concertata Italiana per lo sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS

(ICAV). L'ICAV è un programma traslazionale (dalla ricerca di base alle sperimentazioni cliniche) che ha coinvolto più di 70 Centri di ricerca su tutto il territorio nazionale ed è strettamente connesso ai programmi internazionali del Centro. Inoltre, il Centro ha costituito l'Azione Concertata sul Sarcoma di Kaposi (KS), il tumore più frequente nei soggetti infettati da HIV, con attività volte allo sviluppo di terapie innovative contro i tumori associati o meno all'AIDS. Nell'ambito di tale azione concertata è stato concluso uno studio multicentrico *proof-of-concept* volto a valutare l'attività antitumorale di farmaci antiretrovirali appartenenti alla classe degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) utilizzati in monoterapia in pazienti affetti da KS classico (CKS) non HIV-associato, indipendentemente dai loro effetti sul sistema immune. È stato inoltre avviato uno studio monocentrico che ha lo scopo di valutare gli effetti degli HIV-PI in associazione a chemioterapia convenzionale nel CKS avanzato.

- *Sperimentazioni cliniche (finanziate dal Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri e dall'AIFA)*

Nel 2007, il Centro ha proseguito nella valutazione dei dati delle sperimentazioni cliniche condotte nel 2006, volte a valutare la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat biologicamente attiva e la sicurezza ed efficacia di terapie innovative contro l'angiogenesi e i tumori associati all'AIDS e, pertanto, trasferibili ai tumori in genere. Inoltre, nel 2007, il Centro ha iniziato l'organizzazione della sperimentazione in Italia di fase II del vaccino Tat, preventivo e terapeutico, per valutarne l'immunogenicità (inizio previsto per la seconda metà del 2008) e della sperimentazione di fase I di approcci vaccinali innovativi basati sulla combinazione di Tat e proteine strutturali di HIV o utilizzando nuovi sistemi di *delivery* (inizio previsto per il 2008). Contemporaneamente sono proseguite le attività, in Sudafrica e in Swaziland, per lo sviluppo di siti in grado di ospitare trial clinici avanzati (fasi IIB e III) del vaccino basato sul Tat e dei vaccini innovativi di seconda generazione.

Nel 2007 sono stati attivati due studi osservazionali, come estensione per ulteriori tre anni del periodo di follow-up relativo ai trial clinici di Fase I del vaccino Tat, al fine di valutare il perdurare della risposta immunitaria umorale e cellulare specifica contro la proteina ricombinante Tat, nei volontari che hanno partecipato ai trial clinici di fase I (preventivo e terapeutico).

Nel 2007 sono stati anche avviati due studi osservazionali prospettici, della durata di cinque anni con possibilità di estensione, in soggetti HIV+ sia in trattamento HAART che asintomatici, al fine di approfondire le conoscenze sul ruolo della risposta immunitaria naturale a Tat nella progressione della malattia da HIV, in termini di frequenza, intensità e persistenza della risposta immune umorale e cellulare a Tat.

Nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall'AIFA, inoltre, è stato approvata una sperimentazione clinica monocentrica volta a studiare l'attività antitumorale e la tollerabilità degli HIV-PI in associazione a chemioterapia *debulking* convenzionale nel CKS avanzato. Infine, nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute, è stato approvato un progetto volto a determinare gli effetti degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione e recidiva del CIN, o nell'induzione della sua regressione in modelli sperimentali preclinici e in donne non HIV-infette.

- *Sviluppo di nuove formulazioni e sistemi di delivery per vaccini e farmaci (progetto proposto per finanziamenti al Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca)*

Il progetto, in cooperazione con Università, Enti di ricerca e Industria, ha implementato strategie innovative, preventive e terapeutiche, basate su nuovi sistemi di *delivery* per aumentare l'efficacia di vaccini e farmaci contro malattie infettive e tumori.

Infine, il Centro è stato coinvolto in attività istituzionali di supporto a Istituti italiani per la diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV.

A livello europeo nel 2007 il Centro ha continuato le sue attività in progetti, accordi e iniziative, nelle quali è leader e occupa posizioni strategiche, tra i quali:

- *AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP)*
L'AVIP è un Progetto Integrato (IP) europeo, coordinato dal Centro, finanziato nell'ambito del 6° Programma Quadro (FP6), che comprende gruppi di ricerca di sei Paesi europei (Germania, Francia, Inghilterra, Finlandia, Svezia e Italia), del Sudafrica e dello Swaziland. Gli obiettivi del progetto consistono nello sviluppo di nuovi approcci vaccinali preventivi e terapeutici che saranno sperimentati in fase I nell'uomo in Europa e nel potenziamento di siti clinici del Sudafrica e dello Swaziland tramite studi epidemiologici, immunologici e virologici e attività di formazione e trasferimento delle tecnologie, preliminari a futuri trial di fase II/III in Sudafrica e in Swaziland con vaccini contro l'HIV/AIDS sviluppati nel contesto dell'AVIP.
- *Very Innovative Aids Vaccine (VIAV)*
Coordinato dal Centro, VIAV è uno *Specific Targeted Research Project* (STREP) finanziato dal primo gennaio 2005 dalla Comunità Europea nell'ambito del 6° Programma quadro (FP6), volto allo sviluppo di un vaccino anti-HIV altamente innovativo basato su un complesso molecolare tra Tat e all'Env di HIV. Il progetto coinvolge otto Centri di ricerca e l'Industria in tre Paesi della Comunità Europea.
- *Mucosal Vaccines for Poverty Related Diseases (MUVAPRED)*
È un IP finanziato dalla Comunità europea, coordinato da Novartis e del quale il Centro è un importante partner. Il progetto è volto allo sviluppo di innovativi vaccini contro l'HIV e la tubercolosi somministrabili per via mucosale, che utilizzano come immunogeni gli antigeni validati nei programmi vaccinali precedentemente descritti. L'obiettivo finale del progetto è quello di effettuare sperimentazioni di fase I nell'uomo con questi vaccini innovativi per indurre immunità a livello mucosale, la via di trasmissione più comune, sia per l'HIV, sia per il batterio della tubercolosi. Il Centro ha contribuito per la parte riguardante l'HIV.
- *Europrise*
Europrise è un Network of Excellence finanziato dalla Comunità Europea. L'obiettivo principale del progetto è quello di riunire insieme i maggiori scienziati europei nel campo dei vaccini contro l'HIV/AIDS e dei microbiciidi allo scopo di coordinare le attività di prevenzione contro l'infezione da HIV. I partner nel consorzio Europrise, tra i quali il Centro Nazionale AIDS, sono coordinatori di 14 progetti finanziati dalla Comunità Europea nell'ambito del 6° Programma Quadro e rappresentano ben 122 istituzioni di 22 Paesi diversi.

A livello internazionale extraeuropeo, le principali attività del Centro sono state le seguenti:

- *Accordo industriale "Joint program ISS/Novartis for the development of a combined vaccine against HIV/AIDS"*
Nel 2007 sono proseguite le attività del Centro nell'ambito di questo accordo, ratificato nel 2002 tra l'ISS e Chiron Corporation (recentemente acquisita dalla Novartis). L'accordo è finalizzato allo sviluppo di vaccini di seconda generazione contro

l'HIV/AIDS, comprendenti Tat in associazione alla molecola trimerica $\Delta V2$ Env, un immunogeno di nuova concezione sviluppato da Novartis.

L'accordo prevede studi di tipo traslazionale, dalla ricerca di base alla sperimentazione clinica e include quindi anche studi preclinici in primati non-umani per valutare l'efficacia della combinazione degli approcci vaccinali ISS e Chiron/Novartis.

Questo programma si è concluso nel 2007. Un nuovo accordo è in preparazione per studi futuri.

- *Accordo ISS/NIH (Programma Italia/USA finanziato per le due controparti da ISS ed NIH)*

Il Centro è stato promotore della cooperazione ISS/NIH per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS, volto all'uso di vettori adenovirali per strategie vaccinali. Il programma, iniziato nel 1998, è stato rinnovato tra i due governi il 17 aprile 2003 ed è continuato nel corso del 2007. Questa cooperazione rappresenta anche la base per accordi con le industrie, per l'applicazione a progetti europei e per collaborazioni scientifiche con prestigiosi istituti e istituzioni internazionali.

- *“Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV & AIDS” (finanziato dal Ministero degli Affari Esteri)*

Il Programma prevede attività di supporto ai programmi del Ministero della Salute del Sudafrica mirati a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel territorio nazionale. In particolare, è previsto lo sviluppo di competenze di *governance* nelle istituzioni governative nazionali e nei relativi staff centrali e periferici responsabili del programma nazionale di risposta globale all'HIV/AIDS, lo sviluppo di siti in Sudafrica per future sperimentazioni vaccinali, la conduzione di trial clinici terapeutici di fase IIA e IIB con il vaccino Tat in Sudafrica e lo sviluppo di strutture e competenze per la produzione di vaccini in condizioni GMP (*Good Manufacturing Practice*), somministrabili all'uomo.

Il Centro ha partecipato alla stesura delle differenti attività di questo programma e, in particolare, di quelle riguardanti l'organizzazione e il coordinamento di programmi per l'allestimento e la conduzione di trial clinici vaccinali avanzati (fasi II e III) in Sudafrica, in cooperazione con il Ministero degli Affari Esteri (MAE) e con l'Ufficio Relazioni Esterne dell'ISS. Il Progetto è stato accettato nel gennaio 2008.

Sono inoltre continuate le attività del Centro in programmi nazionali e bilaterali in Swaziland e Uganda (finanziati dal Programma Nazionale AIDS e dal Ministero degli Esteri) volti a supportare le attività dei rispettivi governi per il controllo della diffusione dell'infezione da HIV, incluse le attività di preparazione di siti clinici per la sperimentazione avanzata di vaccini contro l'HIV/AIDS.

Descrizione dei reparti

Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo

Il Reparto, organizzato in due Unità funzionali integrate (Epidemiologia e risposta immune umorale e Patogenesi e immunità cellulo-mediata), da un lato attua il trasferimento dei prodotti acquisiti dalla ricerca di base e applicata alla pratica clinica nei Paesi in via di sviluppo e, dall'altro, effettua studi di patogenesi dell'infezione da HIV e, più in generale, da retrovirus,

nelle popolazioni dei Paesi in via di sviluppo, indirizzati ad incrementare la conoscenza della storia naturale dell'HIV/AIDS e delle infezioni da retrovirus nei Paesi economicamente meno avanzati, che spesso presentano caratteristiche diverse da quelle riscontrabili nei Paesi occidentali. A tale proposito, il Reparto svolge le attività necessarie al rafforzamento della capacità clinica e di laboratorio dei siti nei quali saranno condotte sperimentazioni cliniche avanzate con vaccini contro l'HIV/AIDS e al trasferimento della tecnologia necessaria alla conduzione della sperimentazione (*capacity building*) e svolge e coordina studi epidemiologici, immunologici e virologici, nonché di immunopatogenesi e patogenesi virale, volti sia a determinare gli elementi essenziali dell'infezione da HIV nelle popolazioni dei Paesi in via di sviluppo, sia a valutare la fattibilità dei trial clinici vaccinali. Infine, il Reparto svolge attività di supporto al Centro Trasfusionale dell'Azienda Policlinico Umberto I per la diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV.

Nel 2008 le attività del Reparto saranno in linea con i suoi obiettivi e, in particolare, si prevede un incremento delle attività di *capacity building* e training e di ricerca in Sudafrica e in Swaziland, nell'ambito di progetti nazionali e internazionali, finanziati dal Programma Nazionale per la lotta contro l'AIDS, il Ministero degli Affari Esteri e l'Unione Europea, nei quali il Reparto è pienamente inserito.

Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia

Il Reparto è organizzato in tre Unità funzionali integrate (Immunità Umorale, Immunità naturale e acquisita cellulo-mediata, *Cross-Talk* sistema immune e vascolare) che svolgono studi di base nel campo dell'immunità umorale, dell'immunità cellulo-mediata naturale e acquisita, e delle relazioni funzionali che intercorrono tra il sistema vascolare e il sistema immune nel corso dell'infezione da HIV e altri patogeni, quali i virus oncogeni associati ai tumori AIDS-relati, o in risposta ad immunogeni, quali antigeni di HIV/SIV. Sulla base di questi studi, il Reparto sviluppa nuovi immunogeni e nuove strategie di vaccinazione sistemica e mucosale contro l'HIV/AIDS, che vengono poi validati nei modelli dei primati non umani (Reparto 3) per lo sviluppo di strategie preventive e terapeutiche innovative applicabili all'uomo. Il Reparto include il core laboratorio di immunologia del Centro. In questo contesto, sviluppa, valida e attua saggi standardizzati per la caratterizzazione delle risposte umorali e delle risposte cellulari nel campo sia dell'immunità naturale che adattativa, *in vitro* ed *ex vivo*. Le principali attività del Reparto sono volte a determinare gli effetti di Tat e altre proteine regolatorie di HIV sull'attività immunomodulatoria delle cellule dendritiche ed endoteliali, sul proteasoma e il processamento degli antigeni, a studiare le risposte innate e adattative cellulari in risposta all'infezione da HIV o ad antigeni di HIV/SIV, a sviluppare immunogeni di nuova concezione basati su Tat ed Env modificati, a determinare il ruolo di Tat e altri geni regolatori di HIV nell'induzione/modulazione di risposte anticorpali neutralizzanti, nonché a sviluppare terapie innovative contro l'angiogenesi e i tumori associati e non all'infezione da HIV.

Reparto Patogenesi dei retrovirus

Il Reparto è organizzato in due Unità funzionali di ricerca, Retrovirologia molecolare e Retrovirologia applicata. L'attività dell'Unità di Retrovirologia molecolare è dedicata sostanzialmente allo studio del ruolo delle proteine regolatrici di HIV nei meccanismi patogenetici di HIV, con particolare riguardo agli effetti su linfociti, macrofagi, cellule dendritiche ed endoteliali. Inoltre, sono oggetto di studio i meccanismi alla base della

trasmissione cellula-cellula di HIV verso linfociti, cellule dendritiche e cellule del sistema nervoso.

L'Unità di Retrovirologia applicata svolge ricerche volte allo sviluppo di virosomi a base retro- e lentivirale per il *delivery* di proteine in cellule bersaglio per nuovi approcci vaccinali e terapeutici. Queste strategie sono basate sull'uso di particelle lentivirali "vuote" capaci di colpire target cellulari specifici e in grado di incorporare alti livelli di proteine esogene come prodotto di fusione con un mutante della proteina Nef di HIV-1 isolato nel nostro laboratorio, sfruttando la capacità di questo mutante di incorporarsi ad alti livelli nelle particelle lentivirali.

Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani

Il Reparto è suddiviso in quattro Unità funzionali (Tropismo virale, Modelli di primati non umani, Immunità naturale e acquisita cellulo-mediata, Validazione preclinica) integrate che affrontano tematiche che vanno dalla ricerca di base (studio dell'infettività e del tropismo virale) fino alla ricerca applicata sul modello del primate non umano allo scopo di studiare la immunogenicità ed efficacia di nuovi approcci preventivi e terapeutici contro HIV/AIDS che eventualmente saranno poi trasferiti per la loro applicabilità in trial clinici. Le attività del Reparto sono indirizzate a studi di patogenesi delle infezioni virali e retrovirali, allo studio delle interazione ospite e virus, alla produzione e titolazione di stock di virus chimerici di SIV e di HIV (SHIV), alla generazione di nuovi SHIV di *clade C* e alla loro caratterizzazione molecolare e biologica *in vitro* e *in vivo*, alla conduzione di trial preclinici) sia nel modello animale del primate non umano (immunogenicità ed efficacia) che nel sistema murino (immunogenicità). Oltre allo sviluppo di nuove metodologie intese a studiare aspetti dell'immunità acquisita e innata, in qualità di core-lab di virologia, il Reparto sviluppa e standardizza metodiche finalizzate al rilevamento di virus in campioni biologici di scimmie (sangue e tessuti) con metodiche biologiche, molecolari e istologiche.

Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione)

Il Reparto è articolato in quattro Unità funzionali e integrate: Laboratorio centralizzato di Immunologia e virologia per le sperimentazioni cliniche (Unità ISS/IFO), Clinical trial management, Analisi e validazione dati, Validazione preclinica. Le attività del Reparto sono volte alla conduzione di sperimentazioni cliniche di candidati vaccinali innovativi per la prevenzione e la terapia dell'HIV/AIDS. Nell'ambito del Reparto vengono realizzate le attività riguardanti la preparazione e la conduzione di tali sperimentazioni. Esse includono in particolare: gli studi di tossicologia dei candidati vaccinali nei modelli animali; la preparazione della documentazione relativa alla richiesta di approvazione all'uso nell'uomo di nuovi candidati vaccinali; la preparazione della documentazione necessaria per l'attivazione e la conduzione di trial clinici. La conduzione dei trial clinici prevede il coordinamento e il monitoraggio delle attività realizzate nei centri clinici, attraverso la collaborazione con una *Contract Research Organization* (CRO); la realizzazione di test ematologici, biochimici, immunologici e virologici nelle fasi di prescreening, trattamento e follow-up dei volontari arruolati nelle sperimentazioni cliniche (core laboratorio); la standardizzazione e la validazione di test immunologici specifici (core laboratorio); l'analisi statistica e la validazione dei dati; la preparazione di report di *safety*, report interinali e report finali relativi alle sperimentazioni cliniche.

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'AIFA, degli Assessorati Regionali alla Salute e delle Aziende Sanitarie, contribuendo a integrare le informazioni sanitarie disponibili potenziando la conoscenza epidemiologica.

È da sottolineare l'elevato grado di interazione presente tra il CNESPS e le strutture territoriali, oltre che centrali, dell'SSN dovuta allo svolgimento di attività di ricerca e servizio in molti ambiti di competenza dei Dipartimenti di Prevenzione delle Regioni e Province autonome e che i tre settori di attività che caratterizzano il CNESPS quali l'epidemiologia, la sorveglianza e la promozione della salute per definizione richiedono studi di popolazione e quindi la collaborazione degli operatori di strutture territoriali. È da menzionare in questo contesto l'accordo quadro che il CNESPS nel 2005 ha stilato con il Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) la cui direzione operativa è presso la Direzione della Prevenzione del Ministero della Salute. Tale accordo prevede che il CNESPS fornisca supporto tecnico scientifico all'attività del CCM con particolare riguardo al Piano Nazionale per la Prevenzione Attiva. Inoltre il CNESPS nel 2006 ha anche sottoscritto un accordo quadro con le Regioni e Province autonome per collaborazione in ambito di prevenzione su temi di comune interesse.

È stato stipulato anche un accordo di collaborazione con la Sanità Militare per l'addestramento di personale dell'Osservatorio Epidemiologico Militare di recente costituzione e la conduzione di studi epidemiologici in collaborazione.

L'attività scientifica del Centro viene condotta in nove Reparti tematici, un Ufficio di Statistica (interlocutore ufficiale del Sistema Statistico Nazionale), una Unità di Formazione e Comunicazione e il Registro di Procreazione Medico Assistita (quest'ultimo organizzato dal 2006 come una unità indipendente). La gestione delle attività amministrative e di supporto tecnico alla ricerca e sorveglianza viene condotta da varie segreterie dedicate (amministrativa per contratti, convenzioni e acquisti, per la gestione del personale, per le missioni, per la documentazione, per il supporto editoriale grafico) collocate presso la Direzione in collaborazione con le segreterie dei singoli Reparti e gruppi di attività.

La maggior parte delle attività vengono condotte su finanziamenti a progetto o su convenzioni i cui committenti principali sono istituzioni europee, altre istituzioni internazionali, Regioni, Ministero Salute. 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 dall'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 dell'SSN sia con corsi brevi di tipo frontale nella propria sede che nelle Regioni che ne fanno richiesta. Per approfondire l'analisi dei bisogni informativi insieme ai partner regionali, per identificare gli

ambiti di intervento prioritari e concordare eventuali piani operativi condivisi, il 3 aprile del 2006 è stato realizzato un Workshop con le Regioni per il consenso rispetto ai bisogni formativi e uno studio qualitativo col metodo dell'analisi testuale dei documenti programmatici nazionali e regionali vigenti.

Molti dei bisogni formativi emersi riguardavano ambiti nei quali il CNESPS fornisce già formazione, come per l'area dell'epidemiologia e della statistica applicata, della comunicazione, dell'uso dei software per l'epidemiologia e della formazione nell'ambito cardiovascolare.

Alcuni Reparti hanno realizzato corsi *ad hoc*, altri hanno unito le loro competenze per creare corsi che avessero un approccio multidisciplinare. In alcuni casi i risultati l'analisi dei bisogni hanno evidenziato aree che esulano dalle competenze del CNESPS.

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 dell'Università di Tor Vergata in Roma. Nel 2007 è stato avviato un ulteriore corso di Master Universitario dell'Università Tor Vergata, dal titolo Sorveglianza e Management Sanitario.

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 Institutes of Health*), con l'Unione Europea (DGSANCO, DG Research, EMEA, Centro europeo per il controllo delle malattie ECDC).

Resoconto attività 2007

– Direzione

Le attività della Direzione sono state orientate al coordinamento e al supporto delle attività dei singoli Reparti e Unità operative. In particolare si è promossa la sinergia tra i vari gruppi di lavoro, la redazione dell'offerta annuale di corsi, convegni e Master.

È stata stipulata una convenzione con la Sanità Militare per il supporto e l'addestramento del personale dell'Osservatorio Epidemiologico Militare e per la messa a punto di un Registro Tumori Militare.

Nella Direzione le attività scientifiche sono state condotte dal Direttore, su progetti di cui mantiene la responsabilità scientifica (Progetto europeo VENICE, Progetto europeo Polymod, Programma europeo di Twinning con la Polonia, Studio PreGio (Prevenzione Giovani) per l'introduzione della vaccinazione HPV, Sorveglianza epidemiologica dell'influenza, Sorveglianza PASSI) e dal Centro per la Procreazione Medicalmente Assistita (vedi dopo) e dalla Unità di Formazione e Comunicazione (vedi dopo).

Inoltre il Direttore ha partecipato come membro a varie Commissioni Nazionali e ai lavori dell'agenzia europea EMEA, come membro del *Vaccine Working Party* ed esperto nazionale e ai lavori dello *European CDC* come membro dell'*Advisory Forum*.

Tra le attività congressuali è da segnalare l'organizzazione del Convegno dell'Associazione Italiana di Epidemiologia e, su richiesta del Ministro della Salute, della Conferenza Internazionale sui Fattori di Rischio Comportamentali che ha visto partecipanti da 22 Paesi nel mondo.

La Direzione ha promosso anche la valorizzazione delle risorse umane presenti nel Centro con l'offerta estesa di corsi in lingua inglese a vari livelli.

Presso le segreterie di Direzione vengono svolte le attività amministrative a supporto della stipula di convenzioni e accordi di collaborazione (nel 2007 risultano attive 92 convenzioni), di liquidazione delle missioni (nel 2007 sono state effettuate circa 850

missioni) dei mandati di pagamento per spese di funzionamento e per risorse umane aggiuntive.

Presso la Direzione è disponibile anche un servizio documentazione e un servizio grafico che hanno collaborato con i ricercatori nella preparazione di materiale documentale, nella registrazione delle pubblicazioni e relative autorizzazioni (nel 2007 fino ad oggi 213 pubblicazioni) e di materiale divulgativo (poster e locandine eventi).

– *Unità Formazione e comunicazione*

Tra tutti i Reparti e l'Unità dedicata (UFC), sono stati effettuati nel CNESPS 27 corsi per gli operatori dell'SSN.

Si è mantenuta la redazione del Bollettino Epidemiologico Nazionale come inserto del mensile Notiziario ISS (11 numeri nel 2007 con la pubblicazione di 24 articoli) e la redazione scientifica del sito Epicentro aggiornato con nuove notizie e report 46 volte nel 2007.

In collaborazione con l'Università Tor Vergata sono stati attivati per il 2007 due Master di secondo livello: in Epidemiologia Applicata (PROFEA) e in Sorveglianza Epidemiologica e Management sanitario (associato alla Sorveglianza PASSI).

In occasione di un corso sull'Epidemiologia Applicata per le professioni dell'SSN, è stato organizzato con gli operatori dell'ASL un'indagine sulle abitudini alimentari dei bambini delle classi terze elementari della provincia di Terni.

In collaborazione con il Reparto Salute della Donna e dell'Età Evolutiva sta realizzando un Progetto di sorveglianza sugli stili di vita e i comportamenti salutari dell'età evolutiva (6-15 anni).

Si è progettato e realizzato un percorso formativo per mettere a punto un piano di implementazione della sorveglianza PASSI nelle ASL (allo scopo di formare operatori sanitari e MMG con il sistema di "formazione a cascata").

Si è fornito supporto, a richiesta, agli operatori sanitari dei servizi di prevenzione delle Regioni, PA e ASL per la revisione scientifica di protocolli di studio e resoconti di studi.

– *Centro operativo Registro Nazionale PMA*

Attraverso il costante contatto con i Referenti Regionali e con i centri di PMA sono state costantemente aggiornate le liste dei centri autorizzati dalle Regioni, liste che sono pubblicate sulla sezione dedicata al pubblico del sito web del Registro, www.iss.it/rpma.

Portata a termine la prima raccolta obbligatoria dei dati relativi all'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche (relativa all'anno 2005).

La raccolta dati è stata eseguita attraverso il sito web del Registro Nazionale, www.iss.it/rpma, attraverso l'area riservata per i centri autorizzati e registrati. Inoltre le procedure di raccolta, analisi, audit e monitoraggio sono state valutate positivamente dal Prof. Karl Nygren, che al momento della sua visita presso il Registro era il chairman dell'EIM (*European IVF Monitoring Consortium*), il registro europeo della PMA.

Come prescritto dalla Legge 40/2004 è stata elaborata e inviata entro il 28 febbraio la relazione al Ministro della Salute riguardante i dati sulle tecniche e sugli esiti delle stesse.

Nel mese di agosto è stato inviato a tutti i centri iscritti al Registro il primo Report delle attività del Registro, che, oltre a presentare ai centri il testo integrale della relazione inviata al Ministro della Salute, è stato implementato con ulteriori commenti e approfondimenti.

Accogliendo i suggerimenti e le indicazioni provenienti dal Prof. Nygren e dai centri di PMA sono state implementate le variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2006 al fine di ottenere un quadro sempre più dettagliato del fenomeno della PMA in Italia.

Nell'ambito della campagna di comunicazione sui temi della prevenzione dell'infertilità e della sterilità promossa in collaborazione con il Ministero della Salute è stata introdotta nel sito web del Registro (www.iss.it/rpma) una sezione dedicata alla conservazione e alla difesa della fertilità.

Sempre nel sito web lo spazio dedicato al pubblico relativo alla salute riproduttiva è stato ampliato introducendo la sezione dedicata agli aspetti psicologici e sociologici dell'infertilità e quella nella quale viene descritto un "percorso" di PMA.

– *Reparto Epidemiologia malattie infettive*

Le attività svolte nel corso del 2007 hanno incluso le seguenti aree di ricerca:

- studi di impatto delle malattie infettive sulla popolazione (malattie batteriche invasive, legionellosi, sindromi influenzali, tossinfezioni alimentari e resistenza agli antibiotici);
- studi epidemiologici sulle malattie prevenibili da vaccino, sulla sicurezza ed efficacia di campo dei vaccini e sull'offerta e accettabilità di nuovi vaccini (rete sentinella SPES di pediatri; monitoraggio del morbillo, rosolia in gravidanza e rosolia congenita; monitoraggio delle coperture vaccinali; progetto PreGio su HPV; indagini conoscitive sulle strategie vaccinali in Italia);
- modelli matematici per valutare la diffusione di alcune malattie infettive e l'impatto di interventi di prevenzione (progetto europeo Polymod; progetto EPICO; sviluppo modelli per nuovi patogeni quali il virus influenzale e il virus della Chikungunya);
- in collaborazione con il Ministero della Salute e la regione Emilia-Romagna supporto alle attività di controllo della epidemia di Chikungunya;
- sistemi informativi sperimentali per le malattie infettive (Progetto Simiweb e Micronet; database per la gestione dei casi di malattie invasive batteriche) e l'antibiotico-resistenza (Progetto AR-ISS);
- epidemiologia delle malattie infettive in Uganda (HIV, malaria, profilo epidemiologico della popolazione);
- costruzione di una rete europea per le vaccinazioni (progetto VENICE);
- epidemiologia delle malattie infettive nell'area dei Balcani e del Mediterraneo (progetto EpiSouth e progetto EpiMed);
- comunicazione del rischio in condizioni di emergenza;
- supporto al rafforzamento delle attività di controllo delle malattie infettive in Polonia, con la vincita della selezione per un Progetto di Twinning finanziato dall'UE. Un ricercatore del Reparto è stato distaccato per un anno in regime di comando a Varsavia per le attività del progetto;
- addestramento di un epidemiologo francese per due anni nell'ambito del programma EPIET;
- sono stati formulati 30 pareri di competenza in merito a specialità medicinali;
- sono state inoltre svolte attività nazionali e internazionali di sorveglianza, formazione e indagini di campo di eventi epidemici, e sono stati forniti contributi tecnico-scientifici alla redazione del sito Epicentro, al Ministero della Salute, all'AIFA e alle autorità sanitarie regionali.

– *Reparto Farmacoepidemiologia*

Sono state sviluppate le linee di attività relative al progetto IGEA realizzando un piano di formazione nazionale e definendo i requisiti clinico-organizzativi per il programma di gestione integrata del Diabete.

È stato formulato il protocollo dello studio AdCare relativo all'impiego degli antipsicotici nelle demenze (studio clinico multicentrico di fase IV, randomizzato, a gruppi paralleli con gruppo placebo, in doppio cieco) approvato e finanziato dall'AIFA.

Nell'ambito dell'OsMed è stato pubblicato il 7° Rapporto Nazionale sull'uso dei Farmaci in Italia.

Sono proseguite le attività relative agli Studi epidemiologici post-marketing e alle Reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi di supporto anche alle attività regolatorie nazionali. Le tematiche di interesse del Reparto sono state oggetto di attività formativa (quattro corsi presso l'ISS) e di Seminari-Convegni (tre eventi presso l'ISS).

– *Reparto Epidemiologia clinica e linee guida*

Le attività svolte nel corso del 2007 hanno incluso le seguenti aree di ricerca:

- Epatite acuta da virus B dopo 14 anni dall'introduzione della vaccinazione.
- Aggiornamento sull'epidemiologia dell'Epatite Delta.
- Stato vaccinale del personale ospedaliero.
- La qualità di vita dei pazienti con epatite C cronica.
- Alla fine del 2006 è stata stipulata una convenzione tra l'Istituto e il Ministero della Salute nell'ambito del Sistema nazionale di Verifica e controllo dell'Assistenza Sanitaria (SiVeAS). La convenzione finanzia il programma del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), finalizzato a promuovere processi di miglioramento della realizzazione di percorsi diagnostico-terapeutici, attraverso la produzione di linee guida. L'attività dell'SNLG è rivolta soprattutto alle Regioni e alla Conferenza Stato-Regioni, che hanno il compito di promuovere l'implementazione delle raccomandazioni clinico organizzative, monitorandone i risultati. Nell'ambito di tale attività sono state prodotte: i) Linee guida sulla prevenzione delle cadute degli anziani.; ii) Linee guida sugli interventi precoci nella schizofrenia; iii) Consensus Conference: "Management delle ipertransaminasemie croniche asintomatiche no virus, no alcol correlate".
- Studio dell'effetto di un integratore dietetico sul livello di micronutrienti nel sangue.
- Fase finale dello studio CTNS (*Clinical Trial on Nutritional Supplement*) riguardante l'effetto di integratori dietetici ad azione antiossidante sulle opacità del cristallino, la funzionalità visiva e gli interventi di citazione del cristallino.

– *Reparto Epidemiologia malattie cerebro e cardiovascolari*

Il Reparto è rimasto impegnato sulle attività di promozione della salute con la diffusione e l'addestramento all'uso della carta del rischio e sulla valutazione di indicatori di esito in ambito cardochirurgico. In particolare:

- Sono stati stimati i tassi di attacco e la letalità per gli eventi cerebrovascolari per la fascia di età 35-74 anni in diverse aree rappresentative del Paese.
- Relativamente all'uso e applicazione del rischio cardiovascolare è stato aggiornato il software cuore.exe per la valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto scaricabile gratuitamente dal sito www.cuore.iss.it.
- È stata realizzata una versione per Medici di Medicina Generale (MMG) e per i donatori di sangue da applicarsi nei centri trasfusionali;
- È stato approvato il piano di formazione nazionale su uso e applicazione del rischio cardiovascolare rivolto agli MMG articolato in quattro moduli, di cui due residenziali per l'addestramento all'uso e applicazione della carta del rischio, uno di autoraccolta dei dati sugli assistiti di età 35-69 anni e uno finale da organizzare in ciascuna Regione di discussione dei risultati; di supporto al piano di formazione nazionale è stato pubblicato un testo-guida per formatori e uno per partecipanti in collaborazione con il Centro per il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute. Il piano di formazione, associato ad ECM, è stato già applicato in cinque Regioni. Sono stati

- Nell'ambito del progetto europeo EUROCISS è stato realizzato il manuale delle operazioni per il registro di popolazione dell'infarto miocardico, dello *stroke* e per le indagini cardiovascolari su popolazione.
 - Si è collaborato alle attività del progetto EUPHORIC.
 - Sono state completate tutte le attività previste nel Progetto Mattoni dell'SSN – Misura dell'Outcome. Sono stati pubblicati nel sito del Ministero della Salute il rapporto tecnico del progetto e, per anni 2001-2003, le tabelle per struttura sanitaria e per residenza di 42 indicatori in otto aree di patologia.
 - Sono state centralizzate nel Reparto le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) degli anni 2005-2007 delle cinque Regioni che partecipano al gruppo di lavoro ristretto del Progetto Mattoni e sono state messe a punto le procedure di *record linkage* tra SDO e i quattro studi di valutazione degli esiti.
 - Sono proseguite le attività di raccolta dati e controllo di qualità del progetto OSCAR – *Outcome Survey* sui Centri che eseguono Angioplastiche coronariche; Risultati a un anno per valutare la Qualità, del progetto RISC-2 – Registro Italiano dello Stenting Carotideo e del progetto IN-ACS Outcome (*Italian Network – Acute Coronary Syndromes*).
 - È stata avviata l'attività di raccolta dati del progetto BYPASS – Studio degli esiti a breve termine di interventi di by-pass aorto-coronarico nelle cardiocirurgie italiane.
 - È stato realizzato il sito web <http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/> sia per la raccolta dati del progetto BYPASS che per la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi relative a studi di valutazione degli esiti.
 - Il Reparto cura il mantenimento della Banca Biologica del CNESPS.
- *Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva*
- Inizio delle attività del progetto: “Il percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi”.
 - Inizio delle attività del progetto: “Sistema di indagini sui rischi comportamentali in età 6-17 anni”.
 - Realizzazione di indagini campionarie relative al percorso nascita in cui si è evidenziato che la medicalizzazione è il principale fattore di rischio della percezione del dolore insopportabile e della non persistenza dell'allattamento al seno.
 - Predisposizione della relazione del Ministro della Salute sull'applicazione della Legge 194/1978 per gli anni 2005 (dati definitivi) e 2006 (dati preliminari).
 - Analisi delle schede IVG per la Regione Puglia relative al 2005 e al 2006.
 - In collaborazione con il Reparto di Malattie infettive e con la Direzione, avvio del Progetto PreGio su convenzione del Ministero della Salute.
 - Avvio della progettazione di attività di ricerca per la prevenzione della mortalità materna.
 - Conclusione del Progetto europeo Reprostat con stesura del rapporto finale.
- *Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti*
- Nel Reparto sono riconoscibili diversi filoni di attività:
- *Alcol*
Attività relative all'Osservatorio Nazionale Alcol e al Centro di Collaborazione della WHO (*WHO Collaborating Centre for Research and Health Promotion on Alcohol*)

and Alcohol-related harm) come *focal point* di raccordo, rispettivamente nazionale e internazionale-europeo, riguardo alle tematiche alcolcorrelate, epidemiologiche e di salute pubblica. Tra le principali attività svolte nel 2007 del *WHO Collaborating Centre* si segnalano:

- partecipazione alla *WHO "Technical Consultation on assessment of prevention and treatment systems for substance use disorders"*.
 - Working Group "*Assessment of prevention and treatment systems for substance use disorders*"
 - rappresentante unico italiano ed esperto per la redazione della *Position Paper* italiana e per l'*"Open Consultation between WHO secretariat and selected stakeholders on health problems related to alcohol consumption"*
 - rappresentante governativo e *National Counterpart* nel Network per l'implementazione della "*Framework on Alcohol policies in the European Region*".
 - rappresentante governativo ed esperto nazionale sulla tematica "*Alcohol Policy*" nelle sedi di Copenhagen e Ginevra.
- *Invecchiamento*

Nel corso del 2007 le attività europee ERA-AGE sono state rivolte alla produzione dei report nazionali riguardanti le buone pratiche relative alla ricerca e al finanziamento sull'invecchiamento in Europa con il completamento della rilevazione dei progetti di ricerca nazionali nel periodo 1994-2004. I risultati sono stati pubblicati nell'ERA AGE RESEARCH DATABASE. È stato inoltre prodotto il *National Coordinator Report "Findings from the Data Gathering on Aging Research Programmes"*.

Progetti IPREA e ILSA. Sono state completate le operazioni di revisione del 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 un software specifico per la valutazione della coorte storica esaminata attraverso i vari screening longitudinali.

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 sono giunte a compimento nel 2007.

Progetto "ECHIM" *European Community Health Indicators and Monitoring*: le attività sono state rivolte alla redazione di *Country Reports* degli Stati Membri della EU basati sulla rilevazione dei dati sottesi agli indicatori ECHIM. È stata prodotta la metodologia e attuata una *survey* europea con le controparti governative di 32 Stati Membri. È stato prodotto un report nazionale basato su un questionario attraverso la costituzione di un gruppo di lavoro coordinato dal Reparto Salute della popolazione e l'attivo coinvolgimento di ISTAT, Ministero della Salute, CCM, Università, Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali.

Per quanto riguarda i determinanti ambientali nel corso del 2007:

- È stata conclusa l'analisi dei dati rilevati da un'indagine svolta tra le lavoratrici delle serre delle Regioni Sicilia, Lazio e Toscana. I risultati hanno consentito la caratterizzazione delle modalità di esposizione e il rischio di abortività spontanea delle lavoratrici.
- Nell'ambito delle attività previste dal Sistema nazionale di sorveglianza delle intossicazioni da antiparassitari (SIACa) è stata effettuata nel 2007 la revisione, classificazione e analisi delle segnalazioni trasmesse nel 2005 e 2006 dai Centri Antiveneni e dalle Regioni e sono state acquisite le segnalazioni relative al 2007.

- Sono state garantite infine le competenze richieste nell'ambito del costituito Gruppo misto Regioni-Ministero della Salute per la definizione di regole per l'inserimento dei Centri AntiVeleni (CAV) nella rete di sorveglianza sindromica.
- *Reparto Epidemiologia genetica*
- Sono stati pubblicati i risultati di studi gemellari su problemi emotivo-comportamentali in età evolutiva in cui è stata viene stimata la correlazione genica tra le aree dei disturbi internalizzanti e quelli esternalizzanti.
 - È continuata l'attività di ricerca sull'invecchiamento, sia nell'ambito del progetto europeo *Genetics of Healthy Aging*, che in collaborazione con varie università italiane, con il Dipartimento di Scienze Otorino-Odonto-Oftalmologiche e Cervico Facciali dell'Università di Parma sono stati presentati i risultati preliminari di uno studio sulla ereditabilità delle patologie oculari senili e con il Dipartimento di Scienze Neurologiche dell'Ospedale Sant'Andrea (Università La Sapienza) è stata stimata la quota del declino cognitivo attribuibile alla componente genetica.
 - Sono in corso studi su gemelli con malattie infiammatorie croniche dell'intestino, sul Diabete di tipo 1 e sulla Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) (Malattie Rare, USA-ISS).
 - È in corso l'arruolamento di madri di gemelli che hanno partorito negli ultimi cinque anni per valutare l'effetto dell'assunzione di acido folico in gravidanza, (Malattie Rare, USA-ISS).
 - Continuano le collaborazioni di ricerca sulle patologie endocrino metaboliche (malattie della tiroide), sulla salute riproduttiva (parti pre-termine, insufficienza ovarica precoce). Si vedano le pubblicazioni 2007.
- *Reparto Salute mentale*
- Le attività del Reparto hanno riguardato i seguenti progetti:
- Programma nazionale di sorveglianza dei disturbi mentali gravi (schizofrenia, disturbo bipolare I, disturbo schizoaffettivo, anoressia mentale, disturbo depressivo maggiore con tentato suicidio, suicidio portato a termine nei pazienti in carico) presso una serie di Centri di Salute Mentale sentinella distribuiti sul territorio nazionale.
 - Sperimentazione di un intervento di promozione della salute mentale basato su un manuale per studenti delle prime classi delle scuole superiori.
 - Censimento e valutazione comparativa (aspetti logistici e strutturali, dotazione di personale, attività di valutazione, trattamenti erogati inclusi i profili prescrittivi degli psicofarmaci, integrazione con la rete dei servizi di salute mentale) delle strutture psichiatriche di ricovero per acuti e dei pazienti in esse ospitati.
 - Studi sui determinanti genetici e ambientali di aspetti di personalità e psicopatologia.
 - Definizione di strumenti per l'individuazione e il trattamento precoce delle psicosi con l'obiettivo di bloccare sul nascere la carriera di pazienti psichiatrici cronici.
 - Studio longitudinale delle relazioni tra personalità, stress, morbilità generale e variazioni nella funzionalità dei sistemi immunitario e neuroendocrino.
 - Studio degli aspetti psichiatrici e psicosociali di infezione da HIV ed epilessia resistente al trattamento farmacologico.
 - Coordinamento della componente valutativa del Progetto "Progetti gestionali per le patologie a maggiore impatto sociale con il coinvolgimento del volontariato".
 - Disseminazione dei principali risultati dello studio EPREMED sulla prevalenza dei più comuni disturbi mentali nella popolazione generale e l'uso dei servizi sanitari ad essi collegato.

– *Reparto Epidemiologia dei tumori*

- Sono stati pubblicati i risultati degli studi di sopravvivenza per tumore relativi al periodo di diagnosi 1995-2002, in Italia (ITACARE) e in Europa (EUROCARE). Il Reparto è responsabile del mantenimento e aggiornamento della banca dati europea, e delle relative analisi statistiche. L'analisi dei dati italiani, svolta in collaborazione con l'associazione dei Registri Tumore Italiani (AIRTum), è stata presentata in marzo 2007 su un numero monografico della rivista *Epidemiologia e Prevenzione*.
- La sintesi dei risultati di sopravvivenza in Europa è stata fornita in due articoli scientifici pubblicati dalla rivista *Lancet Oncology* in agosto 2007.
- È stata avviata l'attività del progetto HAEMACARE, finanziato da UE-DG Sanco, finalizzato a produrre stime a livello europeo di sopravvivenza e prevalenza dei tumori del sistema emolinfopoietico, da definirsi in base ai più aggiornati criteri clinici e patologici. Il Reparto è responsabile delle analisi statistiche. Sono state individuate le nuove entità nosologiche da analizzare e si è predisposto il database di sopravvivenza su cui effettuare le analisi.
- È stato avviato anche il progetto RARECARE (EU-DG Sanco) che ha per obiettivo la definizione formale dei tumori rari e la stima dei relativi indicatori epidemiologici in Europa. Lo studio si avvale del database di sopravvivenza EUROCARE e il Reparto è coinvolto nella stima degli indicatori.
- Sono state rese disponibili sul sito www.tumori.it le stime regionali e nazionali di incidenza e prevalenza dei tumori di maggiore impatto nella popolazione italiana (polmone, mammella, prostata, colon-retto, stomaco e complesso di tutti i tumori). I risultati di questo studio sono stati pubblicati nel luglio 2007 dalla rivista *Tumori* in un numero monografico. Sono stati presentati i metodi di stima, la validazione dei risultati e i profili regionali stimati al 2010 di mortalità, incidenza e prevalenza per sede tumorale e sesso.
- È stata conclusa la collaborazione con il *National Cancer Institute* (NCI) sulle stime della prevalenza dei pazienti in fase terminale o di recidiva, per dieci sedi tumorali. Si è avviato un nuovo progetto con l'obiettivo di valutare qualità e completezza del metodo di correzione della prevalenza applicato a dati di registri tumore con ridotto periodo di copertura (meno di dieci anni).
- Nell'ambito di Alleanza Contro il Cancro, il progetto ACC 2.4 (inizio ottobre 2007) sulla rete dei registri tumori si prefigge di migliorare la disponibilità di dati relativi allo stato socio-economico, alla diagnosi, allo stadio, al trattamento e al follow-up clinico dei pazienti oncologici e la disponibilità di stime e proiezioni di indicatori a livello nazionale e regionale.
- Nell'ambito del progetto "Sorveglianza epidemiologica dei tumori nella popolazione militare impegnata in Bosnia e Kosovo" nel corso del 2007 sono stati acquisiti solo database anonimi delle coorti di militari da includere negli studi epidemiologici di coorte sulla mortalità e l'incidenza di tumori. Inoltre, è stato redatto il protocollo degli studi.
- Un'altra attività svolta nell'ambito di questa convenzione è stata la registrazione e analisi delle schede del monitoraggio sanitario su base volontaria prevista dalla Legge 27/2001, preliminare alla registrazione degli esiti di tale monitoraggio.
- Per il progetto SIGNUM si è lavorato alla predisposizione delle procedure di analisi dei dati, in attesa di ricevere i dati delle misurazioni fisiche, genetiche e biochimiche da parte delle diverse unità operative.

- L'attività di collaborazione sul progetto INTERPHONE è proseguita con la pubblicazione nel 2007 di un articolo che illustra i metodi dello studio e i primi risultati descrittivi della popolazione partecipante.
 - Per quanto riguarda il progetto SETIL, è stato completato nel corso del 2007 il controllo di qualità dei dati ed è stato creato il database per l'analisi.
 - Nell'ambito delle attività connesse al Progetto CAMELET è stato organizzato il convegno "Salute e campi elettromagnetici" (ISS, 16 marzo 2007) ed è stata avviata la realizzazione di un sito dedicato all'interno del portale dell'Istituto.
- *Ufficio di Statistica*
- Sono stati condotti studi di mortalità a livello nazionale, quali la Sorveglianza Epidemiologica Rapida sulle 21 città capoluogo, e la collaborazione come UOP al Progetto Strategico Salute e Ambiente, in cui si è avviata la costruzione di un quadro dettagliato e aggiornato della mortalità nei 52 siti identificati quali "Siti Nazionali di Bonifica Ambientale";
 - Sono stati condotti, nell'ambito di progetti nazionali, studi epidemiologici su: Tumori, Fenomeno Suicidario, Anziani Fragili, Sepsi pediatrica in Terapia Intensiva, SLA – basati sia sui dati di mortalità che sulle Dimissioni Ospedaliere (le cui basi di dati sono curate dall'UdS);
 - Il Registro Nazionale Protesi d'Anca;
 - Si è collaborato con il Gruppo Tecnico del Progetto PASSI e con il Reparto di Epidemiologia clinica sui malati di Epatite C;
 - Partecipazione con particolare riferimento alla privacy all'*Expert Group OECD Human Genetic Research DataBase*;
 - Sono proseguite le attività scientifiche nell'ambito di due progetti europei: EUPHORIC (responsabilità scientifica dell'intero Progetto) e FEHES (collaborazione nel *Core Group* alla conduzione generale e attività specifica del *WorkPackage "Legal and Ethical Issues in the Health Examination Survey"* di cui abbiamo la responsabilità scientifica);
 - È stata svolta per l'intero ISS la consueta attività prevista dalle leggi che regolano il Sistema Statistico Nazionale (SISTAN);
 - È stata effettuata attività di formazione su temi di statistica e si è contribuito all'indagine su "Organizzazione e ambiente di lavoro nel CNESPS".

Descrizione dei reparti

Reparto Epidemiologia clinica e linee guida

Il Reparto sviluppa studi e attività di formazione e di sorveglianza volte a migliorare le conoscenze in campo biomedico. 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: i) studi epidemiologici sulle malattie del fegato, di origine virale e non, di alcune neoplasie come quelle ematologiche; ii) trasferimento delle conoscenze epidemiologiche nella medicina di base attraverso l'intensa collaborazione con le associazioni mediche di categoria; iii) 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; iv) gestione di sistemi di sorveglianza *problem oriented* su alcune patologie di pertinenza; v)

formazione in epidemiologia di base e clinica e in metodologia delle revisioni sistematiche; vi) aspetti etici della ricerca clinica ed epidemiologica.

Attività concluse nel 2007

- Epatite acuta da virus B dopo 14 anni dall'introduzione della vaccinazione.
- Aggiornamento sull'epidemiologia dell'Epatite Delta.
- Stato vaccinale del personale ospedaliero.
- La qualità di vita dei pazienti con epatite C cronica.
- Linee guida sulla prevenzione delle cadute degli anziani.
- Linee guida sugli interventi precoci nella schizofrenia.
- Consensus Conference: "Management delle ipertransaminasemie croniche asintomatiche no virus, no alcol correlate".
- Studio dell'effetto di un integratore dietetico sul livello di micronutrienti nel sangue.
- Studio CTNS (*Clinical Trial on Nutritional Supplement*) riguardante l'effetto di integratori dietetici ad azione antiossidante sulle opacità del cristallino, la funzionalità visiva e gli interventi di citazione del cristallino.

Alla fine del 2006 è stata stipulata una convenzione tra l'Istituto e il Ministero della Salute, avente come referente/responsabile questo Reparto.

La convenzione si inserisce nell'ambito del Sistema nazionale di Verifica e controllo dell'Assistenza Sanitaria (SiVeAS) che prevede per il Sistema Sanitario Nazionale l'utilizzo delle risorse secondo criteri di efficienza e appropriatezza.

La convenzione finanzia il programma del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), finalizzato a promuovere processi di miglioramento della realizzazione di percorsi diagnostico-terapeutici, attraverso la produzione di linee guida.

L'attività dell'SNLG è rivolta soprattutto alle Regioni e alla Conferenza Stato-Regioni, che hanno il compito di promuovere l'implementazione delle raccomandazioni clinico-organizzative, monitorandone i risultati.

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 attraverso l'utilizzazione di tecniche epidemiologico-molecolari.
- Esperienza didattica nella consultazione delle fonti informative scientifiche online, uso della letteratura scientifica, sua valutazione ed estrazione dei dati in essa contenuti da applicare nel processo di elaborazione delle linee guida.
- Elaborazioni di revisioni sistematiche, linee guida e organizzazione di conferenze di consenso su argomenti prioritari per la sanità pubblica.
- Progettazione e conduzione di trial clinici.
- Esperienza didattica in Epidemiologia generale ed epidemiologia clinica ed etica della ricerca.
- Etica della ricerca.

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.
- Studio delle caratteristiche clinico-epidemiologiche e virologiche delle nuove infezioni acute da virus dell'epatite B.
- Studio dell'associazione tra virus epatitici B e C e malattie mielo-linfoproliferative.

- Corso: epidemiologia di base.
- Corso: epidemiologia avanzato.
- Corso: epidemiologia clinica.
- Corsi: valutazione della letteratura scientifica ed estrazione dati.
- Revisioni sistematiche e linee guida.
- Elaborazione linea guida sulla diagnostica per immagini delle lesioni focali epatiche.
- Aggiornamento della linea guida sulla gestione della sindrome influenzale.
- Aggiornamento della linea guida sull'antibiotico-profilassi.
- Organizzazione di due *consensus conference* per l'area della salute della donna: terapia ormonale sostitutiva; prevenzione delle complicanze trombotiche associate all'uso di terapia estro-progestinica (TEP) in età riproduttiva.
- Studi epidemiologico-molecolari di epidemie da virus dell'epatite C in ambito nosocomiale (centri onco-ematologici e di dialisi).
- Corso: Etica della ricerca.
- Studio clinico di valutazione del trattamento di Epatite C in pazienti con linfoma non Hodgkin indolente.
- Aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite A.
- Studio sul ruolo degli interventi chirurgici e delle procedure invasive medico-chirurgiche nella diffusione delle infezioni da virus dell'epatite B e C.
- Studio d'incidenza della infezione da HCV nei tossicodipendenti efferenti ai SerT in Italia.
- Prevalenza della steatosi epatica in adolescenti italiani.
- È in corso di definizione il protocollo per uno studio di popolazione sulla prevalenza di steatosi epatica e arteriosclerosi subclinica in due differenti aree geografiche Cittanova (Reggio Calabria), Abiategrasso (Milano).

Reparto Epidemiologia dei tumori

Il Reparto è impegnato in studi descrittivi e analitici, di carattere sia nazionale che internazionale, nell'ambito dell'epidemiologia dei tumori.

L'attività di ricerca è strutturata in diverse linee tematiche principali:

- sviluppo e applicazione di modelli statistici per lo studio della diffusione dei tumori e del relativo carico sanitario; studio di diversi indicatori: incidenza, prevalenza, mortalità; studio degli andamenti temporali degli indicatori epidemiologici, anche in relazione all'implementazione di programmi di screening oncologici;
- studi di sopravvivenza dei tumori su base di popolazione in collaborazione con associazioni e network di Registri Tumori nazionali e internazionali;
- studi eziologici sui rischi da esposizione a potenziali oncogeni ambientali.

Essenziale è il collegamento e la collaborazione con Istituti di ricerca, Università, Registri Tumori, Associazioni Scientifiche, Associazioni di Pazienti. Particolarmente intensa la collaborazione con la Divisione di Epidemiologia della Fondazione IRCCS 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:

- sistemi informativi sanitari;
- 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 gruppi di lavoro internazionali.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

- Studi di sopravvivenza per tumori su base di popolazione. Lo studio ITACARE promuove l'aggiornamento rapido della raccolta e della pubblicazione di dati di sopravvivenza per tumori in Italia. Lo studio EUROCARE gestisce la più vasta banca dati esistente di sopravvivenza per tumore (oltre 13 milioni di diagnosi nel periodo 1978-2002) e consente la comparazione dei livelli di sopravvivenza in Europa. Lo studio è frutto della collaborazione di una rete di 93 Registri Tumori dislocati in 22 Paesi europei. Lo studio CONCORD espande la comparazione anche ad Algeria, Stati Uniti, Brasile, Canada, Giappone e Australia. Lo studio HAEMACARE, utilizzando la banca dati EUROCARE, si propone di studiare la sopravvivenza per le neoplasie del sistema emolinfopoietico in Europa, secondo classificazioni aggiornate. Lo studio RARECARE, avvalendosi della ampia casistica EUROCARE, si propone di definire da un punto di vista formale i tumori rari e di calcolare i principali indicatori epidemiologici per queste malattie in Europa.
- Stima e proiezione di incidenza, mortalità e prevalenza dei tumori. I dati di sopravvivenza delle patologie tumorali, forniti dai registri tumori, e le statistiche ufficiali 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 sia a livello nazionale che regionale (metodologia MIAMOD/PIAMOD). Questa metodologia di stima viene sistematicamente applicata in Italia per produrre stime regionali aggiornate per le principali neoplasie (polmone, colon-retto, stomaco, mammella, melanoma, prostata e tutti i tumori). Le stime sono disponibili e interrogabili online sul sito www.tumori.net. Analoghe stime sono state elaborate per il tumore della mammella e per il complesso di tutti i tumori negli Stati Uniti, sia a livello nazionale che per i singoli stati federali.
- Rete informativa sul cancro. Tutte le attività qui descritte si basano sulla sistematica raccolta di dati da parte dei registri tumori di popolazione. Uno specifico settore di attività del Reparto concorre al potenziamento della capacità informativa dei registri, alla standardizzazione e al coordinamento dei dati raccolti. Questa attività è svolta in stretta collaborazione con l'AIRTum (Associazione Italiana Registri Tumore) e, più recentemente, con la rete degli IRCCS oncologici aderente ad Alleanza Contro il Cancro (ACC).
- 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.
- Istituzione di un registro tumori per il personale militare, che possa fornire una base dati non distorta per studi comparativi tra personale impegnato in operazioni militari all'estero e personale in Italia. Sorveglianza dei militari e civili impegnati in Bosnia e Kosovo.
- Studi su fattori di rischio ambientali. Studio dei rischi da uso dei telefoni cellulari. Studio dei rischi oncogeni da esposizione al benzene.
- 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

- Sviluppo di software per la stima di indicatori epidemiologici. 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 (NCI) Statunitense (<http://srab.cancer.gov/software/index.html>).
- Software specifico per la stima e la proiezione di mortalità e morbilità per tumore (MIAMOD/PIAMOD) disponibile sul sito www.eurocare.it/Miamod/Miamod.htm. Di recente è stata sviluppata tramite apposita convenzione con l'NCI, l'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 nazionale ed europeo.

Competenze sviluppate

- Esperienza specifica nella prevenzione, nella sorveglianza, nella valutazione del rischio cardiovascolare. Esperienza specifica della valutazione dell'outcome delle procedure diagnostico-terapeutiche nelle malattie e negli interventi cardiovascolari.
- 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 e 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;

- modelli di valutazione del declino della mortalità nazionale sulle malattie ischemiche del cuore identificando la parte attribuibile alle procedure terapeutiche in prevenzione secondaria, ai trattamenti in prevenzione primaria e ai cambiamenti dello stile di vita;
- valutazione di esito a 30 giorni dopo intervento di by-pass aorto-coronarico, stent coronarico e carotideo e delle procedure diagnostico-terapeutiche ad 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 registri di popolazione, dei fattori di rischio, delle indagini su popolazione, della lettura degli ECG secondo il "codice" Minnesota;
- raccolta, stoccaggio e conservazione di campioni biologici da coorti italiane seguite longitudinalmente;
- formazione e standardizzazione degli MMG, cardiologi e altri operatori sanitari sulla valutazione del rischio cardiovascolare;
- sviluppo e applicazione della carta del rischio e del punteggio individuale;
- creazione e gestione di registri di patologia per la valutazione di esito a 30 gg da intervento di bypass aorto-coronarico, angioplastica coronarica, stenting carotideo e delle procedure diagnostico-terapeutiche per il trattamento delle sindromi coronariche acute;
- raccolta delle SDO nazionali (anni 2001 e successivi) e produzione sistematica di tabelle per struttura sanitaria e per residenza di 42 indicatori di esito in otto aree di patologia per il monitoraggio dell'andamento della qualità delle cure nel tempo;
- centralizzazione delle SDO (anni 2005 e successivi) delle cinque Regioni partecipanti al gruppo di lavoro ristretto del Progetto Mattoni; definizione delle procedure di *record linkage* tra SDO e i registri di patologia per la valutazione degli esiti;
- definizione e misurazione di nuovi indicatori di esito e valutazione di efficacia dell'introduzione di eventuali nuove tecnologie;
- organizzazione annuale di corsi di formazione per clinici e ricercatori coinvolti in studi osservazionali di valutazione degli esiti di interventi sanitari.

Principali risultati/ricadute

- Strumenti per la valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: carta del rischio e punteggio individuale.
- Siti web: da www.cuore.iss.it; <http://bpac.iss.it>; <http://cuore-iss.cineca.it>; <http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/> e <http://www.mattoni.ministerosalute.it/mattoni/paginaInternaMenuMattoni.jsp?id=11&menu=mattoni> 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

L'obiettivo del Reparto è produrre evidenze scientifiche di supporto alle azioni di sanità pubblica per il controllo e la prevenzione delle malattie infettive sia a livello nazionale che internazionale. Le sue attività, in accordo con le indicazioni della Commissione Europea, del Centro Europeo per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (ECDC) e della WHO, hanno una ricaduta sul Servizio Sanitario Nazionale.

Il Reparto è impegnato anche su attività di formazione nazionale e internazionale nel settore dell'epidemiologia delle malattie infettive per fornire un supporto e un aggiornamento costante agli operatori del settore.

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 analitici sulla 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 e l'impatto di interventi di prevenzione.

– Sorveglianza

Costruzione e gestione di sistemi di sorveglianza sperimentali o routinari basati sia sull'intera popolazione che attraverso la collaborazione di reti di medici sentinella o di laboratori di microbiologia. I sistemi di raccolta dati sono basati su flussi cartacei o su sistemi di raccolta dati via web. Partecipazione alle attività di sorveglianza speciale in caso di eventi di massa e emergenze sanitarie.

– Promozione della salute

Diffusione dei risultati delle attività mediante siti web rivolti sia agli operatori sanitari che al pubblico. Collaborazione alla redazione di documenti strategici nazionali come il Piano nazionale vaccini, il Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita e il Piano nazionale di preparazione e risposta ad una pandemia influenzale. Partecipazione alla stesura della Relazione sullo Stato Sanitario del Paese. Formazione sulla comunicazione del rischio nelle malattie infettive e sul *counselling* vaccinale.

Attività in corso

Nazionali

- conduzione di studi descrittivi e analitici su malattie prevenibili con le vaccinazioni, malattie batteriche invasive, legionellosi, resistenza agli antimicrobici;
- realizzazione di indagini di campo di epidemie (tra cui antrace cutaneo, botulino, morbillo, meningiti batteriche, legionellosi, tossinfezioni alimentari, Chikungunya);
- conduzione di indagini nazionali sulla copertura vaccinale (ICONA), sulla presenza di anagrafi vaccinali informatizzate regionali e sulle scelte strategiche a livello regionale nell'offerta di vaccini contro meningococco, pneumococco e varicella;
- conduzione di studi siero epidemiologici su morbillo, rosolia, varicella e altre malattie prevenibili da vaccino e sulla persistenza degli anticorpi anti-HBs e della memoria immunologica per HBsAg in bambini immunizzati con vaccini esavalenti;
- conduzioni di attività correlate al piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita;
- valutazione della accettabilità della nuova vaccinazione HPV tra le giovani donne (PreGio);
- sviluppo di modelli matematici sull'impatto di programmi estesi di vaccinazione, sulla diffusione di una futura pandemia influenzale e l'impatto di possibili misure di controllo e sulla possibile diffusione del virus della Chikungunya;
- coordinamento di sistemi di sorveglianza (sindrome influenzale – INFLUNET; infezioni da VTEC, da salmonella e altri batteri enteropatogeni – ENTERNET-ITALIA);

legionellosi; meningiti batteriche e malattie batteriche invasive da meningococco, emofilo, pneumococco; malattie pediatriche prevenibili da vaccino – SPES; resistenza agli antibiotici – AR-ISS);

- sperimentazione di un nuovo sistema informativo basato su un network di laboratori di microbiologia (MICRONET);
- realizzazione di una piattaforma web per le notifiche delle malattie infettive (SIMIWEB);
- integrazione delle attività esistenti in ambito medico con quelle in ambito veterinario per il miglioramento della sorveglianza delle zoonosi;
- conduzione di una indagine conoscitiva nazionale sulle capacità diagnostiche dei laboratori per il miglioramento della sorveglianza delle tossinfezioni alimentari in Italia;
- analisi dei trend temporali per la stima dell'eccesso di mortalità dovuto all'influenza.

Internazionali

- coordinamento della Rete di esperti in 28 Paesi per il monitoraggio dei programmi nazionali di vaccinazione in Europa e gli effetti dell'introduzione di nuovi vaccini (VENICE);
- costruzione e coordinamento della Rete di Epidemiologi per il controllo delle malattie infettive nell'area del Mediterraneo in nove Paesi del Sud Europa (EPISOUTH) e ampliamento di tale rete a 12 Paesi dei Balcani, Nord Africa e Medio Oriente (EPIMED);
- elaborazione dei risultati di un'indagine multicentrica europea sulla matrice dei contatti, per definire i *pattern* di trasmissione delle malattie infettive (POLYMOD);
- modelli per la stima del rischio di trasmissione di Chikungunya in Europa;
- collaborazione con organizzazioni internazionali alla realizzazione di indagini di campo in occasione di epidemie e altre emergenze infettivologiche;
- conduzione di studi descrittivi e analitici su HIV/AIDS, malaria e altre malattie infettive in Uganda;
- coordinamento della sorveglianza sentinella dell'infezione da HIV nel nord dell'Uganda e sviluppo di metodi statistici per la correzione delle stime di prevalenza;
- mantenimento di una banca biologica di sieri proveniente dalla popolazione ugandese, con relativa banca di dati anonimi;

Partecipazioni a reti di sorveglianza europee

- antibiotico-resistenza (Network europeo EARSS);
- malattie prevenibili da vaccino (Network europeo EUVAC-NET);
- meningiti batteriche e infezioni invasive da *Haemophilus Influenzae* (Network europeo IBIS);
- infezioni da Salmonella e da *E. coli* (Network europeo ENTER-NET);
- legionellosi associata ai viaggi (Network Europeo EWGLI-NET).

Attività di formazione

- docenze e sede di addestramento in Igiene e sanità pubblica per la Facoltà di Medicina, Università Tor Vergata e La Sapienza di Roma;
- addestramento e corsi di formazione nell'ambito del master italiano in Epidemiologia applicata (PROFEA);
- corsi di formazione in epidemiologia delle malattie infettive, biostatistica, software per l'analisi dei dati, *counselling* vaccinale e comunicazione del rischio per gli operatori dell'SSN;

- formazione epidemiologica per le Regioni a supporto della revisione del sistema nazionale di notifica delle malattie infettive, della preparazione alla pandemia influenzale e per la realizzazione del piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita;
- sede di addestramento e partecipazione a corsi internazionali nell'ambito del programma europeo di formazione in Epidemiologia di campo (EPIET);
- creazione di un sistema di *e-learning* per il rafforzamento delle attività di sorveglianza e indagini di campo in Polonia (Gemellaggio Italia-Polonia).

Contributi tecnico-scientifici

- contributi alla preparazione e revisione di testi sulle malattie infettive per la redazione del sito web Epicentro (www.epicentro.iss.it);
- contributi alla stesura del Piano Sanitario Nazionale, circolari, linee guida, piani strategici e campagne di comunicazione sulle malattie infettive per il Ministero della Salute;
- contributi alla revisione di documentazione scientifica a corredo delle domande di registrazione di vaccini per l'AIFA;
- contributi su argomenti inerenti la prevenzione e il controllo delle malattie infettive per le autorità sanitarie locali.

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.

I settori di ricerca in cui il Reparto è coinvolto riguardano le patologie immunomediate, cerebro-cardiovascolari, l'invecchiamento, la salute mentale e quella riproduttiva, svolgendo quindi un'azione trasversale all'interno del CNESPS.

Il Reparto gestisce il Registro Nazionale Gemelli (www.gemelli.iss.it) e partecipa alla rete europea di registri di gemelli GenomeUtwinn.

Il Reparto è coinvolto nella gestione del Registro Nazionale Ipotiroidismo Congenito e degli studi correlati (tiroide e pesticidi, tiroide e gravidanza, tiroide e gemelli) e dell'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI).

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

Competenze sviluppate

- Progettazione e conduzione di indagini campionarie su popolazione generale e gemellare.
- Gestione avanzata di database relazionali per dati epidemiologici, clinici e genetici.
- Esperienza nella modellistica per la stima della componente genetica della varianza fenotipica (stima dell'ereditabilità).
- Analisi genetica di malattie complesse mediante tecniche di correlazione genotipo/fenotipo.
- Analisi dei protocolli di studio dalla prospettiva etico-legale, per la messa a punto degli strumenti informativi e di consenso per i partecipanti e per i Comitati Etici.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

Il Reparto partecipa a due progetti finanziati dalla Commissione Europea:

- GEHA, *Genetics of Healthy Ageing* (FP6), studio su circa 3.000 coppie di fratelli ultranovantenni di dieci Paesi europei e relativi controlli 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.
- EuroClot (FP6), studio che coinvolge una popolazione di gemelli sani per stimare l'ereditabilità di alcuni fenotipi intermedi coinvolti nel processo di coagulazione e di fibrinolisi, e valutare quindi il rischio di malattia vascolare cerebrale (Ictus) attribuibile alla componente genetica. È finita la fase di arruolamento e sono in corso le analisi fenotipiche e genotipiche.

È attiva una collaborazione con i network dei clinici delle malattie autoimmuni (MA): lo scopo è quello di stimare il ruolo della suscettibilità genetica e di fattori di rischio ambientali e comportamentali comuni ad alcune selezionate patologie (malattia di Crohn, *Lupus Eritematosus*, celiachia, diabete di tipo 1, sindrome di Sjogren, artrite reumatoide, tiroidite autoimmune, psoriasi). Lo studio prevede la raccolta di dati e campioni biologici da famiglie in cui si presentano *cluster* di malattie autoimmuni, con l'obiettivo di identificare un'eventuale classe di geni che potrebbero essere comuni a queste patologie (geni pleiotropici). Ciò permetterà possibilmente l'individuazione di *pathway* eziologici condivisi dalle diverse MA.

Sul fronte delle neuroscienze, il Reparto collabora con clinici delle malattie neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson, Sclerosi multipla, Sclerosi laterale amiotrofica) in studi prevalentemente gemellari.

Per quanto riguarda la salute mentale, è attiva una collaborazione con il Reparto di Salute mentale del CNESPS e con diverse istituzioni nazionali e internazionali su temi che riguardano la valutazione del benessere psicologico, le emozioni avvertite, il modo di vivere le esperienze affettive e le relazioni sentimentali in adolescenti e giovani adulti.

Reparto Farmacoepidemiologia

Il Reparto è impegnato nello studio dell'uso dei farmaci nella popolazione 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 Sanità pubblica. Dopo l'immissione in commercio, un farmaco è soggetto a un uso allargato sia in termini quantitativi che qualitativi. Ed è per questo importante continuare la valutazione del profilo beneficio-rischio dei farmaci nella pratica clinica corrente nella quale i pazienti trattati rappresentano la popolazione realmente esposta e le condizioni di utilizzo sono quelle aderenti alla realtà prescrittiva.

Gli studi post-marketing consentono di valutare sia l'efficacia clinica effettivamente osservata nelle popolazioni generali sia il profilo di sicurezza nella pratica medica.

Gli strumenti necessari a questa attività comprendono:

- la conduzione di studi descrittivi sull'uso dei farmaci;
- la conduzione di studi epidemiologici osservazionali e sperimentali;
- la predisposizione di reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi;
- il coinvolgimento attivo delle Regioni attraverso attività collaborative nell'ambito della formazione, della farmacovigilanza, della farmaco utilizzazione e della applicazione di modelli innovativi di strategie assistenziali.

Competenze sviluppate

Il Reparto ha acquisito, grazie ad un'attività pluriennale, esperienze specifiche sulle questioni relative alla definizione del rapporto beneficio/rischio 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'AIFA, gli Assessorati alla Sanità delle Regioni Umbria e Lazio e il Ministero della Salute.

A partire dal 1990 il Reparto organizza, presso l'ISS, vari 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 numerosi workshop nel campo della farmacoepidemiologia con la partecipazione di esperti nazionali e internazionali.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute

Studi di farmaco-utilizzazione

- La conoscenza delle dinamiche prescrittive, dei volumi e dei contenuti è, infatti, la condizione necessaria per inquadrare in un contesto razionale la politica del farmaco, anche sotto il profilo della valutazione degli effetti degli interventi che il mercato, le normative o la cultura del farmaco sviluppano nel tempo. Per questi motivi è necessaria un'attività sistematica di analisi e d'informazione sul farmaco, che nel corso degli ultimi anni l'OsMed ha svolto pubblicando numerosi rapporti sull'uso dei farmaci in Italia. La periodicità e la regolarità di pubblicazione, le analisi condotte a livello nazionale e regionale, per categoria terapeutica e principio attivo, l'approfondimento della prescrizione farmaceutica a livello di popolazione rendono l'OsMed un punto di riferimento per tutti gli operatori sanitari, dai medici ai farmacisti, ai responsabili regionali.
- L'analisi per singole molecole e per gruppi terapeutici, che costituisce uno degli elementi caratterizzanti dei rapporti dell'OsMed, si presta inoltre a costituire una base di conoscenza importante per poter correlare la prevalenza delle patologie nel territorio con il corrispondente utilizzo dei farmaci e interpretare i fattori principali che possono influenzarne la variabilità.

Studi epidemiologici post-marketing

- 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*, quali, ad esempio, 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 settembre 1998 - giugno 1999.
- Studio AdCare: è uno studio clinico multicentrico di fase IV, randomizzato, a gruppi paralleli con gruppo placebo, in doppio cieco. L'obiettivo principale di AdCare è valutare il profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine di tre farmaci antipsicotici atipici (risperidone, olanzapina, quetiapina) e di un farmaco antipsicotico tipico (aloperidolo) nel

trattamento di psicosi, aggressività e agitazione in pazienti con malattia di Alzheimer non istituzionalizzati. Circa 1.000 pazienti che soddisfano i criteri di inclusione di AdCare saranno arruolati in 20 centri clinici specializzati nella cura di pazienti con Alzheimer (UVA: unità di valutazione Alzheimer) di 14 Regioni italiane.

Reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi

Il Reparto coordina dal 1999 uno studio multicentrico sui bambini ricoverati tramite pronto soccorso per alcune condizioni cliniche acute: piastrinopenie; lesioni esofago-gastroduodenali; disturbi del sistema nervoso centrale; malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti. Lo studio è attualmente condotto in cinque ospedali o dipartimenti pediatrici: Istituto Giannina Gaslini di Genova; Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; l'Ospedale Pediatrico Burlo-Garofolo di Trieste; l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e l'Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon di Napoli. Lo studio è di supporto alla farmacovigilanza nazionale, in quanto ha permesso di confermare e quantificare segnali già presenti dalle segnalazioni spontanee nazionali e internazionali. In particolare, ha messo in evidenza un eccesso di rischio di malattie muco-cutanee associate all'uso di acido niflumico, che hanno portato a una *Dear Doctor letter* e alla revisione delle indicazioni ed effetti indesiderati del farmaco. La forte associazione tra assunzione di metoclopramide e sintomi extrapiramidali ha portato alla controindicazione di questo farmaco al di sotto dei 16 anni di età. L'insorgenza di problemi neurologici in seguito alla somministrazione di nafazolina messa in evidenza dallo studio ha contribuito alla rivalutazione del profilo beneficio-rischio dei decongestionanti nasali e alla conseguente limitazione d'uso al di sopra dei 12 anni di età di tutta la categoria. I risultati dello studio sono stati oggetto di pubblicazioni su riviste scientifiche e presentazioni a convegni nazionali e internazionali.

È stato attivato, da aprile 2002, un sistema di sorveglianza sulle sospette reazioni avverse associate all'uso di prodotti della medicina naturale, principalmente a base di piante officinali. Il sistema è nato come progetto pilota, in particolare grazie alla collaborazione con il Centro di Medicina Naturale dell'Ospedale San Giuseppe della ASL 11 di Empoli e il Centro Antiveneni dell'Ospedale Niguarda di Milano. L'esperienza pilota ha permesso di delineare le dimensioni del problema e di identificare possibili strategie per la realizzazione di un sistema su scala nazionale. Il sistema di sorveglianza ha assunto allo stato attuale una rilevanza nazionale. Le segnalazioni provengono dalla maggior parte delle Regioni italiane e da un grande numero di segnalatori. Questo sistema parallelo a quello relativo alle specialità medicinali, raccoglie in una banca dati diversa e specifica le segnalazioni di eventi avversi. La particolarità e i problemi specifici relativi a questi prodotti ha richiesto la necessità di creare una apposita Commissione scientifica, composta da esperti nel campo dei prodotti naturali e da rappresentanti istituzionali (AIFA, ISS), attraverso la quale valutare i segnali raccolti. L'ISS, in collaborazione con l'AIFA, ha assunto la funzione di coordinamento di questa Commissione curando in particolare l'immissione dei dati di segnalazione nella specifica banca dati.

Nei casi più gravi gli esperti della Commissione redigono delle relazioni che vengono inviate all'AIFA e per i prodotti di loro competenza anche al Ministero della Salute, Dipartimento degli Alimenti, che si occupa di tutto il settore degli integratori alimentari. In alcuni casi, se ritenuto necessario, viene effettuata un'analisi chimica dei prodotti che sono stati assunti dai pazienti per la ricerca di contaminanti (metalli pesanti, aflatossine, alcaloidi pirolicidici) o per la quantificazione del contenuto in principio attivo vegetale.

Sono state individuate, grazie alle segnalazioni pervenute, situazioni di rischio particolari che hanno portato a interventi regolatori rilevanti.

Sono un esempio l'identificazione di una partita di *Coleus Forskolii* contaminato da alcaloidi tropanici che ha causato gravi sindromi anticolinergiche, la cui segnalazione ha permesso,

oltre al sequestro del prodotto, l'attivazione del sistema di allerta comunitario, o la rilevazione di casi di intossicazione acuta da *Salvia divinorum* e di *Argyreia nervosa*, che hanno portato all'inserimento di queste sostanze nella lista delle sostanze psicotrope.

È stato, inoltre, sospeso dal commercio uno sciroppo, etichettato come "alimento" e pubblicizzato per il trattamento di condizioni delle alte vie respiratorie in pediatria, che ha provocato una reazione gravissima in un bambino (shock ipovolemico dovuto a emorragia gastrica), risultato contenere tra gli altri componenti Salice e Spirea e quindi salicilati.

È stato anche disposto il sequestro di un collirio omeopatico che è risultato contaminato da *Pseudomonas Aeuriginosa* e che ha portato in seguito a una grave infezione all'occhio di un paziente alla enucleazione del bulbo oculare.

Programmi di Gestione integrata

– Progetto IGEA – Integrazione, Gestione E Assistenza per la malattia diabetica

La crescente dimensione del problema e la consapevolezza che un attento follow-up e un trattamento ottimale possono prevenire le complicanze nelle persone con diabete hanno indotto il Ministero della Salute ad inserire il diabete fra le priorità sanitarie su cui concentrare gli sforzi, promuovendo l'attuazione di progetti regionali, coordinati attraverso il progetto IGEA, finalizzati alla prevenzione delle complicanze del diabete tramite l'adozione di programmi di gestione integrata (*disease management*).

IGEA è, quindi, un insieme di azioni e interventi che intendono favorire il miglioramento dell'assistenza alle persone con diabete e a prevenire le complicanze attraverso l'adozione di programmi di *disease management* (gestione integrata della malattia). Tutte le attività concorrono al raggiungimento dell'obiettivo di trasferire le evidenze scientifiche nella pratica clinica per migliorare la qualità della cura e superare le disuguaglianze attraverso la definizione di standard nazionali:

- è stato pubblicato un documento di indirizzo sui requisiti clinico organizzativi per la gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell'adulto sul diabete che definisce le modalità organizzative per la gestione integrata del diabete mellito; le raccomandazioni per migliorare la qualità della cura del diabete e per prevenirne le complicanze; gli indicatori per il monitoraggio del processo di cura;
- è in corso di pubblicazione un documento di indirizzo sui requisiti informativi per la gestione integrata del diabete che ha come obiettivo generale quello di promuovere l'attivazione di un sistema informativo, all'interno del quale tutti gli attori coinvolti possano scambiare e condividere le informazioni essenziali alla realizzazione del programma;
- è stato predisposto un piano di formazione rivolto agli operatori ed è stata effettuata una prima edizione del corso per la formazione dei formatori;
- è stata condotta un'indagine qualitativa con *focus group* sui bisogni di informazione percepiti dalle persone con diabete; i risultati di questa indagine consentiranno la definizione di una campagna di informazione sul diabete e sulla gestione integrata.

– Progetto Demenze

Nell'ambito di questa area è in corso la valutazione di fattibilità di un programma di gestione integrata per le demenze in Italia. Nell'ambito di questa strategia generale, infatti, l'obiettivo dell'attività è quello di condurre una approfondita analisi di fattibilità dell'applicazione di un approccio di *disease management* per le demenze alla realtà clinico-assistenziale italiana. I risultati di questa analisi consentiranno successivamente di implementare correttamente, in accordo con le autorità regionali, un programma di intervento di gestione integrata in tutte le Regioni italiane.

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 di 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; LEA – SO della GU 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

- Gestione di 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

- Coordinamento del progetto CCM/ISS: “Il percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi”.
- Coordinamento del progetto CCM/ISS: “Sistema di indagini sui rischi comportamentali in età 6-17 anni”.
- Partecipazione al progetto CCM/ISS: “Migrazione e Salute”.
- Indagini campionarie relativamente al percorso nascita, con particolare riferimento all'assunzione di acido folico, all'allattamento al seno, al dolore del parto.
- Analisi dei Certificati di Assistenza al Parto (CEDAP) a livello regionale o provinciale.
- Sorveglianza epidemiologica dell'Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) a cui si associano indagini campionarie e analisi a livello regionale.
- Attività collegate alla prevenzione dei tumori femminili, in particolare vaccinazione contro il Papilloma virus umano (HPV), progetto: “Studio di incidenza e mortalità per carcinoma cervicale in Italia e prevalenza di infezione da HPV per tipo”.
- Studi preliminari per la stima della mortalità materna e la messa a punto di un sistema di sorveglianza.
- Collaborazione con SNLG per la stesura di due linee guida su taglio cesareo e gravidanza fisiologica.
- Indagine campionaria sulla menopausa e l'uso della terapia ormonale sostitutiva.
- Partecipazione all'organizzazione della *Consensus Conference* sull'utilizzo della terapia ormonale sostitutiva in menopausa.
- Collaborazione nella gestione del Registro Nazionale sull'Ipotiroidismo Congenito.
- Collaborazione con il Reparto Malattie rare per la diffusione dell'utilizzo dell'acido folico tra le donne in età riproduttiva, progetto: *Neural tube defects and folic acid*.

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 34/1996 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

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

- *Alcol*
Attività di elaborazione e realizzazione di attività di ricerca, prevenzione e di promozione della salute collegate alla programmazione e alle politiche socio-sanitarie a livello nazionale, regionale, europeo e internazionale.
- *Invecchiamento*
Studi, progetti e ricerche sull'epidemiologia dell'invecchiamento, sull'epidemiologia del deficit cognitivo, delle demenze e della malattia di Alzheimer. Ricerche sulla valutazione della qualità dei servizi e dell'assistenza per l'anziano fragile e di modelli di continuità assistenziale.
- *Indicatori di salute*
Individuazione e valutazione di indicatori di salute finalizzata ai sistemi di monitoraggio e all'individuazione delle modalità di attuazione di indagini e di azioni relative 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 all'SSN 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, del Centro Collaboratore della WHO per la Ricerca e la Promozione della Salute su Alcol e Problemi di Salute Alcol-correlati e del Segretariato della Commissione Europea per il *Working Party Health Indicators del Public Health Programme*.

Le attività in corso con i principali risultati/ricadute nel 2007 sono sintetizzabili come segue.

- **Alcol**

- *Osservatorio Nazionale Alcol*
L'Osservatorio Nazionale Alcol è stato investito dal 2005 dal Ministero della Salute della responsabilità di realizzazione e disseminazione delle iniziative di comunicazione e

sensibilizzazione sulle tematiche alcolcorrelate promosse ai sensi della Legge 125/2001; gli accordi di collaborazione conferiscono sino al 2009 all'ISS, Osservatorio Nazionale Alcol, il mandato esclusivo di identificare e realizzare le campagne sull'alcol da attuare negli ambiti di aggregazione giovanile, nelle scuole, negli istituti di pena, nelle caserme e in tutti i luoghi richiamati dall'art. 3 della 125/2001. L'Osservatorio Nazionale Alcol (NOA) (<http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/cc-oms-alcol.asp>), attivo nel Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute – CNESPS, è l'organismo di riferimento dell'ISS, della Commissione Europea e della WHO per le attività e di consulenza tecnico-scientifica di rilievo nazionale, europeo e internazionale svolgendo rilevanti attività che coincidono in gran parte con il piano di lavoro del concordato a livello governativo con la WHO di Ginevra e di Copenhagen per il periodo 2006-2009. Nel corso del 2007 l'Osservatorio Nazionale Alcol è stato designato dal Ministero della Salute:

- come rappresentante unico governativo italiano nello *Standing Committee on Alcohol Policies and Action* della Commissione Europea (Direzione Generale V. Luxembourg) (http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/alcohol/documents/ev_20071105_en.pdf).
- come rappresentante unico governativo italiano nello *European Alcohol and Health Forum* della Commissione Europea (Direzione Generale V. Bruxelles).
- come rappresentante confermato unico governativo nel *Working Group Alcohol and Health*.

In tale ruolo sono state prodotte e pubblicate dalla Commissione Europea i report predisposti dall'Osservatorio Nazionale Alcol in merito al livello di implementazione della *Council Recommendation (05/06/2001) on the drinking of alcohol by young people, in particular children and adolescents* reperibile alla pagina http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/alcohol/documents/alcohol_com_625_a3_en.pdf.

L'Osservatorio Nazionale Alcol ha svolto nel 2007 insieme al Centro Collaborativo della WHO per la Ricerca e la Promozione della Salute su Alcol e Problematiche Alcolcorrelate (<http://www.iss.it/chis/coms/cont.php?id=115&lang=1&tipo=19>) il ruolo *focal point* di raccordo, rispettivamente nazionale e internazionale-europeo, riguardo alle tematiche alcolcorrelate, epidemiologiche e di salute pubblica, da privilegiare attraverso la ricerca, la programmazione, l'implementazione e la valutazione dei programmi, dei progetti, delle ricerche e delle iniziative che il piano di lavoro formale identifica in attività:

- di comunicazione, informazione e sensibilizzazione
 - di formazione
 - di prevenzione
 - di promozione della salute
- che possono contribuire a ridurre il carico di malattia, disabilità e di mortalità evitabile derivante dall'uso inadeguato e dall'abuso di alcol.

Facendo seguito a quanto approvato nel 2006 dal Comitato Scientifico permanente del CCM-Ministero della Salute e a quanto previsto dal piano programmatico delle attività previste per il triennio 2006-2009 l'Osservatorio Nazionale Alcol – Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti ha formalmente svolto il ruolo di assistenza tecnica attribuitogli dal CCM per favorire la realizzazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute e, tramite uno specifico accordo di collaborazione, ha avviato le attività per la produzione di analisi dedicate e report annuali (2007 e 2008) basati sul Progetto "Raccolta e analisi centralizzata di flussi informativi e dati relativi all'impatto dell'uso e

abuso di alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano nazionale Alcol e Salute” finalizzato alla produzione dei dati utili per la Relazione al Parlamento in ottemperanza alla Legge 125/2001.

Le competenze tecnico-scientifiche dell’Osservatorio Nazionale Alcol sono state richieste attraverso designazione o nomina formale nel corso del 2007:

- al tavolo tecnico e di consultazione tra il Ministero della Salute e le delegazioni ristrette dei rappresentanti del mondo della produzione, distribuzione e marketing delle bevande alcoliche relativo a “Modalità di etichettatura e di autoregolamentazione pubblicità delle bevande alcoliche” secondo quanto previsto dal programma nazionale Guadagnare Salute;
- nella Commissione Tecnica “Disposizioni urgenti modificative del codice della strada per incrementare i livelli di sicurezza nella circolazione” di cui all’art. 6, comma 2 e 4, della Legge 2 ottobre 2007 n. 160 (DD Ministero della Salute, Dipartimento Prevenzione e Comunicazione 19/10/2007);
- nel Sottocomitato Scientifico Alcol del Centro Controllo Malattie (CCM) per l’implementazione del Piano Nazionale Alcol e Salute (PNAS) (DD Ministero della Salute, Dipartimento Prevenzione e Comunicazione 05/04/2007) per la definizione delle modalità di monitoraggio per indicatori del consumo di alcol;
- nel Gruppo Tecnico congiunto della Conferenza Stato-Regioni, Ministero CCM-Regioni, per la definizione delle priorità del programma di attività e dei progetti 2007-2008 del Piano Nazionale Alcol e Salute.

Le attività dell’Osservatorio Nazionale Alcol sono state rivolte nel corso del 2007 allo sviluppo di iniziative e protocolli di studio rivolti:

- ad attività epidemiologiche, di prevenzione e di monitoraggio per indicatori a livello nazionale, regionale, europeo e internazionale (*Alcohol Control Database* <http://data.euro.who.int/alcohol/Default.aspx?TabID=2421>, *Global Alcohol Survey and status report* http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/italy.pdf ed *European Community Health Indicators for Monitoring* <http://echim.org> ecc.);
- alle campagne di informazione/sensibilizzazione (Ministero della Salute, Ministero Solidarietà Sociale, WHO, Commissione EU, DG SANCO);
- all’identificazione di strategie di diagnosi precoce e di intervento breve per la riduzione del rischio e del danno alcol-correlato in collaborazione e nell’ambito della rete internazionale INEBRIA (www.inebria.net) di cui l’Osservatorio nazionale Alcol è membro;
- alla formazione del personale socio-sanitario sulle tematiche alcolcorrelate e relativo alla integrazione nelle attività professionali quotidiane delle procedure di identificazione e di intervento specifiche (PRISMA, PHEPA, IPiB ecc.) attraverso la realizzazione del primo corso nazionale di formazione ECM “075C – Programma di formazione per l’identificazione precoce e per l’attuazione dell’intervento breve finalizzato alla prevenzione dell’abuso alcolico e del bere problematico” (<http://www.iss.it/binary/esp/cors/locandina%20programma%20corso%20ipib%20PDF.1189778413.pdf>) di cui sono stati programmati ulteriori tre corsi da tenersi nel 2008;
- all’attuazione di dieci principali progetti di ricerca nazionali ed europei tra cui:
 - Progetto CCM Centro Controllo Malattie “Raccolta e analisi centralizzata di flussi informativi e dati per il monitoraggio dell’impatto dell’uso e abuso di alcol sulla salute in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute” Responsabile Scientifico e coordinatore del Progetto. Anni 2007 e 2008;

- Accordo di collaborazione ISS – Ministero della Salute “Iniziativa di prevenzione e comunicazione sul consumo/abuso di alcol – II” 20.03.2007-19/03/2008;
- Accordo di collaborazione ISS – Ministero della Salute “Iniziativa di prevenzione e comunicazione sul consumo/abuso di alcol – I”, 20/03/2007-19/03/2008;
- Accordo di collaborazione ISS – Ministero della Salute “Iniziativa di comunicazione sul consumo e abuso di alcol”, 03/06/2006-02/12/2007;
- *Public Health Programme. “European Project ELSA – Alcohol Marketing in Europe, Strengthening Regulation to Protect Young People”*. European Commission, DG Health and Consumer Protection (<http://www.stap.nl/elsa/>);
- *EU Public Health Programme. “European Project BtG, Alcohol Policy Network, Bridging the Gap”*. European Commission, DG Health and Consumer Protection. (<http://www.ias.org.uk/btg/index.html>);
- *EU Public Health Programme. “European Building Capacity Project”*. European Commission, DG Health and Consumer Protection (<http://www.ias.org.uk/buildingcapacity/>);
- *EU Public Health Programme. “European Project ECAT: to Empower the Community in response to Alcohol Threats”*. European Commission, DG Health and Consumer Protection (http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2005/action3/action3_2005_25_en.htm; http://www.pastabal.com/ecat/ecat_index.html);
- *EU Public Health Programme. “European Project PHEPA 2 – Integrating health promotion interventions for hazardous and harmful alcohol consumption into primary health care professionals’ daily work”*, European commission, DG Health and Consumer Protection (<http://www.phepa.net/>);
- Accordo di collaborazione ISS – Ministero della Salute, Progetto SIVEAS, “Validazione e comparazione Italia/EU degli indicatori LEA-SIVeAS”.

L’Osservatorio Nazionale Alcol e il Centro Collaboratore del WHO collaborano formalmente alle attività della Consulta Nazionale Alcol contribuendo alla formulazione dei pareri e delle proposte che la Consulta inoltra ai Ministri competenti ai sensi dell’art. 4 della Legge 125/2001; provvedono, inoltre, a fornire informazioni e dati utili alla redazione annuale della Relazione al Parlamento del Ministro della Salute riguardo all’implementazione della 125/2001. Nel 2007 un attivo contributo predisposto dall’Osservatorio è stato inserito nella Relazione 2007 al Parlamento (http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_673_allegato.pdf) in merito alla parte internazionale e alla sintesi delle attività della Consulta Nazionale Alcol. L’Osservatorio ha curato l’elaborazione e pubblicazione sui siti web alle pagine dedicate <http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/alcol.asp> e www.iss.it/alcol di aggiornamenti periodici sui dati epidemiologici e sui risultati dei progetti attuati nell’ISS. Il WHO CC – Osservatorio Nazionale Alcol supporta, su mandato del Ministero della Salute, le attività del Telefono Verde Alcol dell’ISS e ha fornito 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.

Il momento centrale per la disseminazione dei risultati conseguiti nel corso del 2007 è stata rappresentato dall’organizzazione della settima edizione dell’*Alcohol Prevention Day* del 12 aprile 2006 (<http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/adp07.asp> e <http://www.ministerosalute.it/servizio/galleria.jsp?lang=italiano&id=510&dad=s&men=c&mpagne07&label=alcol>). 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 da 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 hanno presentato 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/Trad_FrameworkAlcol_WHO.pdf) 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 informative nazionali previste dal Sistema Europeo Informativo sull'Alcol (EIAS) della WHO (*Alcohol Control Database*; <http://data.euro.who.int/alcohol/Default.aspx?TabID=2421>);
- alla realizzazione dei materiali di prevenzione (http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/adp07_comunicazione.asp) e delle attività della Campagna del Ministero della Salute per il contrasto all'abuso di alcol;

Tutti i prodotti realizzati, di libero dominio, sono stati posti sui siti web istituzionali (<http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/cd/APD.pdf>) e distribuiti in 200.000 circa su tutto il territorio nazionale attraverso il costituito Centro Servizi di Documentazione Alcol attivo presso il Reparto Salute della popolazione.

Sono state inoltre realizzate due campagne specifiche per la prevenzione della mortalità alcolcorrelata alla guida:

- “Il Pilota” (www.ilpilota.it) relativa al guidatore designato;
- “Non giocare con la vita, se guidi non bere” (<http://www.ministerosalute.it/servizio/galleria.jsp?lang=italiano&id=525&dad=s&men=campagne07&label=alcolGuida>);
- “ITALIA WAVE LOVE FESTIVAL” (<http://www.ministerosalute.it/servizio/galleria.jsp?lang=italiano&id=510&dad=s&men=campagne07&label=alcol>).

– *WHO Collaborating Centre for Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-related harm*

Tutte le attività del WHO CC a partire dal 2006 sono svolte come da mandato governativo e piano di lavoro attraverso le risorse proprie dell'Osservatorio Nazionale Alcol del CNESPS.

Tra le principali attività svolte nel 2007 si segnalano quelle connesse alle nomine formali in qualità di:

- organismo esperto designato dal WHO per la “*WHO Technical Consultation on assessment of prevention and treatment systems for substance use disorders*”, 18-20 dicembre 2006, WHO Headquarters, Ginevra (http://www.who.int/substance_abuse/activities/saims/en/index.html);
- *technical consultant* su designazione del WHO nel *Working Group “Assessment of prevention and treatment systems for substance use disorders”* WHO Headquarter, Geneva, 2006-2007 (report prodotto alla pagina http://www.who.int/entity/substance_abuse/activities/saims_report_2006.pdf);

- rappresentante unico italiano ed esperto su designazione del WHO e del Direttore del CNESPS per la redazione della *Position Paper* italiana e per l'”*Open Consultation between WHO secretariat and selected stakeholders on health problems related to alcohol consumption*” WHO Headquarters, Geneva, 09/10/2006 (http://www.who.int/substance_abuse/activities/stakeholders_participants.pdf);
- rappresentante governativo e *National Counterpart* nel Network per l'implementazione della “*Framework on Alcohol policies in the European Region*” (<http://www.euro.who.int/alcoholdrugs/CtryInfo/CtryInfoRes?Country=ITA>);
- rappresentante governativo ed esperto nazionale sulla tematica “*Alcohol Policy*” nelle sedi di Copenhagen e Ginevra.

Sono state pubblicate nel corso del 2007 le relazioni prodotte per la *European Conference on Alcohol* di Helsinki oggi disponibili al sito http://btg.health.fi/?i=111384&s=5&v=11&name=Alcohol_health_policies_italian_Scafato_emanuele-ppt.pdf.

- **Invecchiamento**

Le attività di ricerca sull'invecchiamento nel corso del 2007 hanno riguardato lo svolgimento dei protocolli e dei piani di lavoro dei seguenti progetti:

- *Progetto Coordinato “ERA-AGE” European Research Area on Ageing – Commissione Europea, 7° Programma Quadro di Ricerca ERA-NET, European Research on Ageing, Network ERA-NET, 7° Programma Quadro di Ricerca.*

Nel corso del 2007 le attività europee ERA-AGE sono state rivolte alla produzione dei report nazionali riguardanti le buone pratiche relative alla ricerca e al finanziamento sull'invecchiamento in Europa con il completamento della rilevazione dei progetti di ricerca nazionali nel periodo 1994-2004. I risultati sono stati pubblicati nell'ERA AGE RESEARCH DATABASE e rende disponibili le informazioni alle ricerche sull'invecchiamento in Italia nel corso del trascorso decennio (<http://era-age.group.shef.ac.uk/database.php?country=6>). È stato inoltre prodotto il *National Coordinator Report “Findings from the Data Gathering on Aging Research Programmes”* (pubblicato alla pagina http://era-age.group.shef.ac.uk/downloads/document_232.pdf). È stato organizzato presso il CNESPS l'*European Forum Meeting of Research Scientists, Funders, Policy Makers and End Users* i cui atti sono stati pubblicati alla pagina http://era-age.group.shef.ac.uk/downloads/document_272.pdf).

Il Forum ha contribuito ad identificare le 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 attualmente incentrata sulla possibilità di promozione di un coordinamento dei programmi e progetti di ricerca italiani basati sulla partnership tra i differenti finanziatori della ricerca sull'invecchiamento (MIUR, Ministero della Salute, IRCSS, ISS) è tesa allo scambio di buone pratiche 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 alle pagine web www.iss.it/binary/publ/publi/0404.1106653088.pdf).

- *Progetto IPREA, Italian Project on Epidemiology of Alzheimer Disease – Ministero della Salute Studio ILSA. Gli studi longitudinali sull'invecchiamento*

Nel corso del 2007 sono state completate le operazioni di revisione del 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 alle produzioni scientifiche che nel corso del 2007 hanno determinato la pubblicazione di articoli sulle seguenti tematiche:

- Impaired attention predicts motor performance decline in older community-dwellers with normal baseline mobility: results from the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *Journal of Gerontology*. 2007;62A(8):837-43.
 - Marital and cohabitation status as predictors of mortality: a ten year follow-up of an Italian elderly cohort. *Social Science & Medicine*. In press 2007.
 - CIND and MCI in the Italian elderly. Frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology*. 2007;68:1909-16.
 - Epidemiology of distal symmetrical neuropathies in the Italian elderly. *Neurology*. 2007;68:1460-7.
 - Change of diagnoses in probable and possible mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2007;55(9):1480-2.
 - Incident occurrence of depressive symptoms among patients with mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2007;24:55-64.
 - Alcohol consumption, mild cognitive impairment, and progression to dementia". *Neurology*. 2007;68:1790-9.
- *Progetto “ULISSE” Osservatorio sugli indicatori di qualità dell’assistenza per l’anziano fragile – Ministero della Salute*
L’anziano nella rete dei servizi: l’uso dei dati amministrativi per l’integrazione e la continuità dell’assistenza geriatrica – Ministero della Salute (Regione Veneto)
 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 sono giunte a compimento nel 2007. Anche le attività del progetto “L’anziano nella rete dei servizi: l’uso dei dati amministrativi per l’integrazione e la continuità dell’assistenza geriatrica-SISAV 2” sono proseguite e saranno attive per tutto il 2008. La realizzazione, grazie al progetto Ulisse, delle tre banche (Reparti per acuti, ADI e RSA) ha mostrato la sua efficacia nel colmare una totale lacuna, sinora esistente nel nostro Paese, su dati scientificamente validati riguardanti la qualità dell’assistenza all’anziano. Si rimanda al capitolo dedicato ai Progetti Speciali dell’ISS nel presente volume per un dettaglio approfondito delle attività e dei risultati.

- **Indicatori di salute**

- *ECHIM e Working party health indicators*
 Sono proseguite nel 2007 le attività del Progetto “ECHIM” European Community Health Indicators and Monitoring – Public Health Programme. Sono stati pubblicati gli atti del meeting ECHIM ospitato presso il CNESPS in ottobre del 2006 (<http://www.echim.org/docs/ECHIM4/echim4min.pdf>) e il contributo metodologico all’attuazione della survey europea prodotta dal Reparto salute della Popolazione (<http://www.echim.org/docs/ECHIM4/pres3.pdf>). Il Progetto è stato esteso nella sua durata dalla Commissione Europea a tutto il 2008. Le attività 2007 sono state rivolte alla

redazione di *Country Reports* degli Stati Membri della EU basati sulla rilevazione dei dati sottesi agli indicatori ECHI. È stata prodotta la metodologia e attuata una *survey* europea con le controparti governative di 32 Stati Membri (http://www.echim.org/docs/echim_contact.pdf) attraverso un questionario e incontri bilaterali svolti in Lussemburgo (<http://www.echim.org/docs/WP5/pres4.pdf>) per la definizione puntuale degli indicatori che costituiranno il futuro Sistema di Monitoraggio Europeo della stato di salute della popolazione EU. È stato prodotto un report nazionale basato su un questionario (<http://www.ktl.fi/tto/echim/>) attraverso la costituzione di un gruppo di lavoro coordinato dal Reparto Salute della popolazione attraverso una modalità già sperimentata nel corso del Progetto SINDIS e l'attivo coinvolgimento di ISTAT, Ministero della Salute, CCM, Università, Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali.

I dati nazionali prodotti confluiranno sul Portale Europeo *Knowledge and Information System* secondo modalità concordate di *reporting* periodico dello stato di salute della popolazione che consentano, a regime, la piena comparabilità delle informazioni. È stato prodotto un report finale dell'intero progetto da pubblicare nel corso del 2008 secondo le modalità e le tematiche concordate (http://www.echim.org/docs/echim_finalreport_contents.pdf).

Il gruppo di ricerca ECHIM attivo presso il Reparto salute della Popolazione del CNESPS ha svolto 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* (dettagli sul sito http://europa.eu.int/comm/health/ph_projects/2004/action1/action1_2004_02_en.htm) ha assicurato alla Commissione Europea la funzione di Segretariato Europeo del *Working Party Health Indicators* del *Public Health Programme* (http://www.echim.org/docs/WPI_contact.pdf).

Le ricadute per l'ISS sono allo stato dell'arte risultate nel consolidamento della 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 e nel 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 come peraltro testimoniato dalla futura prosecuzione delle attività attraverso una specifica futura iniziativa della Commissione Europea che mira a proseguire le attività del *Working Party Indicators* e dell'ECHIM attraverso una *Joint Action of the European Health Indicators*, struttura stabile della Commissione prevista per gli anni 2008-2013.

Nel corso del 2007 sono stati attivati quattro nuovi accordi di collaborazione ISS – Ministero della Salute riguardanti:

- Progetto SIVEAS, “Validazione e comparazione Italia/EU degli indicatori LEA-SIVeAS”, anni 2007-2009.
- Progetto SIVEAS, “Strumenti flessibili per determinare le priorità sanitarie”, anni 2007-2009. Costruzione di uno strumento flessibile basato su web, basato su un database di patologie e fattori di rischio, per ciascuno dei quali si ricavano una serie di quantità epidemiologica, che vengono usate per calcolare le priorità.
- Ricerca Finalizzata Oncologica 2006 (avviata nel 2007): “Programma di Riabilitazione per sopravvissuti ai Tumori”, anni 2007-2009, (Unità Operativa) con finalità specifica di misurazione dello stato di disabilità dei sopravvissuti.
- Progetto CCM Centro Controllo Malattie “Raccolta e analisi centralizzata di flussi informativi e dati per il monitoraggio dell'impatto dell'uso e abuso di alcol sulla salute

in Italia, in supporto alla implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute Anni 2007 e 2008.

Le competenze specifiche relative alla valutazione del *Burden of Disease* sono state oggetto di richiesta di collaborazione da parte del *Global Burden of Disease Study* attraverso la partecipazione al *Core Member of the Cross-Cutting Issues Expert Group*.

Sono state inoltre garantite le collaborazioni richieste dal Ministero della Salute nell'ambito dello *European Union Project EUGLOREH 2007 – preparation of the “Global Report on Health in the European Union”* attraverso la partecipazione all'*International Steering Committee* di cui il Reparto è stato designato formalmente organismo esperto.

- **Determinanti ambientali**

Il Reparto ha svolto le attività previste dal DL.vo 95/194, art. 17 relative alle analisi dell'esposizione materna ad antiparassitari ed effetti di tipo riproduttivo. Nel corso del 2007 è stata conclusa l'analisi dei dati rilevati da un'indagine svolta tra le lavoratrici delle serre delle regioni Sicilia, Lazio e Toscana. I risultati hanno consentito la caratterizzazione delle modalità di esposizione e il rischio di abortività spontanea delle lavoratrici. Nell'ambito delle attività previste dal Sistema nazionale di sorveglianza delle intossicazioni da antiparassitari (SIACA) è stata effettuata nel 2007 la revisione, classificazione e analisi delle segnalazioni trasmesse nel 2005 e 2006 dai Centri Antiveleni e dalle Regioni e sono state acquisite le segnalazioni relative al 2007. Le attività proseguiranno nel corso del 2008 sui dati relativi agli anni successivi. Nell'ambito del progetto di ricerca “Piano per la sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle sindromi ad esse associate, basato sul contributo dei Centri Antiveleni”, oggetto di accordo tra ISS e Ministero della Salute-CCM sono state avviate le attività preliminari di sorveglianza delle esposizioni pericolose e delle sindromi associate basato sul contributo dei Centri Antiveleni e consistenti in:

- definizione e verifica di un set minimo di dati di rilevazione comune da parte dei CAV e delle relative definizioni standard per le variabili di interesse per la sorveglianza;
- messa a punto di un prototipo di sistema accessibile in rete per l'acquisizione dei dati rilevati dai CAV;
- analisi complessiva dei dati rilevati nel corso delle Olimpiadi Invernali del 2006;
- acquisizione dei dati relativi alla casistica presa in esame dal CAV di Milano nel 2004-2007 (circa 200.000 casi) e dal CAV di Napoli nel 2006 (circa 3.000 casi) con messa a punto di un primo database delle esposizioni pericolose e delle intossicazioni di rilevanza nazionale.

È stata inoltre avviata un'attività di sistematica revisione e classificazione delle informazioni presenti nel database con una prima caratterizzazione delle esposizioni a farmaci e approfondimento preliminare sulle esposizioni accidentali al paracetamolo in età pediatrica e sulle esposizioni pericolose a farmaci negli anziani. In riferimento alle esposizioni ad agenti non farmacologici, il database attivo presso l'ISS è stato utilizzato per investigare il *cluster* di casi di intossicazione grave e mortale da metanolo verificatosi in Sicilia nel 2007 e per orientare le indagini che hanno portato all'individuazione delle fonti di esposizione a metanolo in regione Sicilia, con conseguenti interventi mirati da parte del Ministero della Salute. L'attività programmata prevede lo sviluppo nel corso del 2008 di un database delle esposizioni pericolose di rilevanza nazionale e la conduzione di approfondimenti sulle problematiche degli incidenti domestici, delle esposizioni pericolose in età pediatrica, e delle esposizioni a farmaci e reazioni avverse. Sono state garantite infine, attraverso designazione formale del Presidente dell'ISS, le competenze richieste nell'ambito del costituito Gruppo

misto Regioni – Ministero della Salute per la definizione di regole per l’inserimento dei Centri Antiveneni (CAV) nella rete di sorveglianza sindromica.

Reparto Salute mentale

Missione

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;
- sorveglianza dei disturbi mentali;
- sperimentazione di interventi di prevenzione primaria e secondaria;
- promozione della valutazione di qualità dei servizi;
- attività di diffusione di interventi di dimostrata efficacia;
- 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

Le principali competenze del Reparto possono essere così sintetizzate:

- organizzazione e sperimentazione di un sistema di sorveglianza che consenta di rilevare i nuovi casi di specifici disturbi mentali che giungono all’osservazione dei servizi di salute mentale, e di descrivere la variazione della loro frequenza in termini di tempo, spazio e persona;
- organizzazione e sperimentazione di programmi di promozione della salute mentale nelle scuole secondarie;
- organizzazione e sperimentazione di attività sistematiche di screening dei disturbi mentali;
- costruzione e scelta di strumenti e indicatori per la valutazione della qualità dei servizi di salute mentale;
- applicazione di conoscenze *evidence-based* negli studi e nelle attività di miglioramento di qualità dei servizi di salute mentale;
- disegno e conduzione di studi controllati di efficacia;
- studio degli aspetti psichiatrici e psicosociali di patologie fisiche e dei rapporti tra salute mentale e salute fisica;
- costruzione e validazione di strumenti per la valutazione della psicopatologia, del benessere psicologico, del funzionamento sociale, dello stress, e di aspetti della personalità correlati alla salute.

Attività di ricerca in corso e risultati

Sta per essere avviata la vera e propria fase operativa di un’attività di sorveglianza dei disturbi mentali gravi presso una serie di Centri di Salute Mentale (CSM) sentinella distribuiti sul territorio nazionale (Progetto SEME).

Sono stati selezionati 30 CSM che faranno parte della rete di centri sentinella partecipanti al programma di sorveglianza. Sono stati individuati gli psichiatri di riferimento che saranno i responsabili della qualità delle rilevazioni relative ai nuovi casi con i disturbi sottoposti a sorveglianza, che giungono all’osservazione dei CSM. Sono in corso azioni finalizzate alla predisposizione del sistema di segnalazione via web dai CSM al centro di coordinamento in ISS e alla realizzazione del corso di formazione degli psichiatri di riferimento.

Proseguono i lavori di messa a punto e prima sperimentazione di un intervento di promozione della salute mentale nelle scuole secondarie.

Le attività che riguardano l'uso del manuale dell'intervento per gli studenti in classe sono riprese dallo scorso anno o attivate *ex novo* in classi del II e III anno delle seguenti scuole: Liceo Classico Statale Socrate di Roma, Liceo Scientifico Statale R. Cartesio di Olevano Romano, Liceo Scientifico Farnesina di Roma, Scuola Media Giovan Battista Piranesi di Roma, Liceo Scientifico paritario S. Anna di Roma, il CFP Rosmini di Tivoli.

Descrizione dei Servizi di Salute Mentale preposti per il ricovero di pazienti psichiatrici acuti con messa in luce delle differenze sia quantitative che qualitative.

Sono continuate le analisi dei dati relativi alle strutture di ricovero per i pazienti psichiatrici acuti nell'ambito del progetto PROGRES Acuti e dei pazienti ivi presenti. In particolare esse hanno riguardato la descrizione del processo di cura delle stesse e la valutazione comparativa nelle varie tipologie di strutture di un campione rappresentativo di pazienti dimessi (n. = 1.330) per definirne i profili clinici. Tra i principali risultati: i) il frequente ricorso nelle strutture a un modello esclusivamente medico-biologico, la ridotta adozione di trattamenti psicoterapeutici e riabilitativi di provata efficacia, e lo scarso coinvolgimento del paziente e dei familiari nel trattamento; ii) l'utilizzo nel 90% dei casi della politerapia come forma di trattamento. I pazienti di sesso maschile, non coniugati e disoccupati sono più frequentemente dimessi in altre strutture residenziali territoriali che nei loro ambienti di vita.

Messa a punto e revisione critica di strumenti di strumenti per la valutazione degli esiti (psicopatologici e di funzionamento sociale) nei pazienti dei Servizi di Salute Mentale.

Sono stati ultimati e pubblicati (o accettati per la pubblicazione) su riviste internazionali cinque studi di validazione. In particolare se ne segnalano tre che hanno riguardato rispettivamente uno strumento per la valutazione della presenza e gravità dei deliri e delle allucinazioni, uno per la valutazione della qualità percepita, bisogni e carico dei familiari di pazienti psichiatrici e uno su una versione *self-report* dello strumento *Composite International Diagnostic Interview – Short Form* per la valutazione dei disturbi mentali più comuni nella popolazione generale.

Saranno avviati nel corso del 2008 due programmi SIVeAS di promozione e valutazione della qualità dei servizi di salute mentale.

L'obiettivo del primo è la definizione e diffusione di un programma di elevato standard metodologico per la rilevazione della qualità percepita nei servizi di salute mentale e sua applicazione pilota nella realtà dei servizi italiani anche allo scopo di promuovere e rendere possibile la valutazione e il miglioramento interno ed esterno in un'ottica di *benchmarking*.

L'obiettivo del secondo è valutare e monitorare nel tempo la qualità dell'assistenza fornita dalle strutture psichiatriche residenziali e di ricovero mediante un sistema di indicatori di processo e di processo/esito.

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. Tra i risultati preliminari, si può citare il riscontro di un'associazione tra lo stress, alcuni aspetti della personalità collegati alla regolazione emozionale, e riduzione dell'efficienza dell'immunità cellulare.

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 in trattamento con terapia antiretrovirale ad alta attività e da epilessia resistente al trattamento farmacologico. Tra i primi risultati si possono citare: l'associazione tra specifici aspetti del carattere e delle regolazione emozionale e adesione alla terapia antiretrovirale nei pazienti HIV positivi; la forte correlazione tra depressione, ansia e qualità

della vita nei pazienti epilettici, indipendentemente dalle variabili cliniche che esprimono la gravità dell'epilessia; il loro lento ma significativo miglioramento nel tempo nello stato emotivo e nella qualità della vita; e la buona prognosi post-operatoria per le funzioni mnestiche sia verbali che visiospaziali.

Ufficio di Statistica

Gestione attività

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:

- 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; l'utilizzo dei dati di mortalità per stimare l'occorrenza di patologie per cui non vi siano fonti esaustive, quali le Malattie Rare, in particolare la SLA; lo studio delle cause multiple che contribuiscono al decesso di un individuo). Sempre nell'ambito dello studio della mortalità, viene svolta attività di "Sorveglianza Epidemiologica Rapida della Mortalità ai fini di Sanità Pubblica" sia a livello nazionale – in collaborazione con le anagrafi delle 21 città capoluogo di Regione – che internazionale – partecipando come WP "*Inventory of the Existing Mortality Monitoring Systems*" al Progetto Europeo MOMO – *Mortality Monitoring*, a cui prendono parte 18 Paesi europei.
- 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 sul Ricorso ai Servizi Sanitari), le SDO su argomenti di grande rilievo per la Sanità Pubblica, quali i Tumori e la SLA.
- Studi sugli Indicatori di Salute. Studi a livello europeo sulle Indagini sullo Stato di Salute delle popolazioni: Progetto FEHES – *Feasibility of a European Health Examination Survey* e Progetto EUHSID – *European Union Health Surveys Information Database*.
- Partecipazione, per gli aspetti eminentemente statistici (quali il campionamento e il piano di analisi) al Progetto "Progressi nelle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia (PASSI). Studi sugli Anziani Fragili. Studi sulla Salute delle Donne".
- Studi sulle conseguenze degli eventi climatici estremi sulla salute.
- Aspetti di etica e di privacy in ambito di sanità pubblica, a livello nazionale e internazionale.
- Progettazione e realizzazione di Registri Nazionali su temi rilevanti di Sanità Pubblica che si avvalgono di flussi correnti, integrati da informazioni aggiuntive ad hoc (quale il Registro Nazionale Interventi di Protesi di Anca).
- Progettazione e realizzazione di Basi Dati di interesse di Sanità Pubblica (quali le SDO).
- Coordinamento di studi europei per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche (quale il Progetto EUPHORIC – *EUropean Public Health Outcome Research and Indicators Collection*).

In quanto Ufficio di Statistica dell'intero ISS, 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:

- Messa a punto di sistemi di sorveglianza epidemiologica rapida della mortalità per poter dare risposte di Sanità Pubblica in caso di emergenze climatiche o epidemiche, compresi approfondimenti metodologici sull'analisi di serie di dati di mortalità corredati da variabili pertinenti ai suddetti fenomeni.
- Analisi delle concause di morte (*multiple-cause-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, analizzate in Italia per la prima volta dall'Ufficio di Statistica, sono ad esso rese disponibili dall'ISTAT, nell'ambito dell'Accordo Quadro tra ISTAT e ISS.
- 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) anche a livello europeo attraverso la partecipazione, con responsabilità di un *Work Package*, ad uno studio europeo sulla Fattibilità di una HES europea: Progetto FEHES – *Feasibility of a European Health Examination Survey* (HES); 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) con la partecipazione allo *Steering Committee* del Progetto Europeo EUHSID – *European Union Health Surveys Information Database*.
- Approfondimenti sulla normativa esistente nei Paesi europei per la tutela della privacy (analisi dei *Data Protection Act*) con particolare riferimento ai dati attinenti alla salute (dati sensibili), nell'ambito del Progetto FEHES.
- Approfondimenti sulla normativa esistente nei Paesi europei per gli aspetti etici implicati negli studi sullo stato di salute della popolazione, di tipo "HES", nell'ambito del Progetto FEHES.
- Approfondimento, a livello europeo, delle metodologie per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche, attraverso la Responsabilità Scientifica del Progetto EUPHORIC.
- *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).
- Progettazione e realizzazione di Registri Nazionali su temi rilevanti di Sanità Pubblica che si avvalgono di flussi correnti, integrati da informazioni aggiuntive *ad hoc*, quale il Registro Nazionale Interventi di Protesi di Anca.

- Contributo al disegno logico e alla implementazione della base di dati sulle SDO dell'Ufficio di Statistica, in collaborazione con il SIDBAE dell'ISS.
- Approfondimenti metodologici su temi statistici (campionamento, analisi dei risultati, confronti con indagini ISTAT) nell'ambito del Progetto PASSI.
- Esperienza didattica sull'analisi statistica dei dati condotta mediante appositi software (in particolare il Package Statistico SPSS) e approfondimento della metodologia di formazione, con particolare riferimento alla sanità pubblica.

Attività in corso con i principali risultati/ricadute:

Nazionali

- Nell'ambito del Progetto di Ricerca Corrente ISS "Mortalità Evitabile" che vede la collaborazione di varie istituzioni ed enti che svolgono attività scientifica in ambito di sanità pubblica, quali l'Università di Tor Vergata, l'ISTAT, la NEBO Ricerca, vengono condotti studi sulla mortalità evitabile che producono Atlanti a livello territoriale fine (di singola USL) oltre che Provincia e Regione. 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 così 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 di sanità pubblica, per approntare raccomandazioni e linee guida. Per le attività in corso e le principali ricadute, vedere il sito www.e-r-a.it.
- Su incarico del Ministero della Salute, Sorveglianza Epidemiologica Rapida della Mortalità nelle 21 città capoluogo di Regione/Provincia autonoma, i cui risultati vengono trimestralmente pubblicati nella Sezione Mortalità del sito www.epicentro.iss.it.
- Avvio delle attività del Progetto del Ministero della Salute "Anagrafe della Fragilità degli Anziani" in collaborazione con il Comune di Roma.
- Attività connesse con il Registro Nazionale Interventi di Protesi di Anca: avvio della sperimentazione della raccolta dati, basata sull'utilizzo di flussi correnti integrati da informazioni aggiuntive relative allo stato di salute del paziente e al dispositivo medico; l'attività coinvolgerà le tre Regioni italiane in cui è già attivo un registro regionale (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia); impostazione del sito web del progetto; collaborazione con l'EAR (*European Arthroplasty Register*).
- Nell'ambito dell'Unità Operativa "Indicatori di salute nei Siti Inquinati" del Programma Strategico "Impatto Sanitario associato alla residenza in siti inquinati, in territori interessati da impianti di smaltimento/incenerimento rifiuti e alla esposizione ad inquinamento atmosferico in aree urbane" vengono condotti, in collaborazione con il Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria dell'ISS, studi sulla mortalità osservata in aree soggette a bonifica ambientale.
- Nell'ambito dell'Unità Operativa "Analisi della mortalità e morbosità per Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) a partire dai dati SDO e dai dati ISTAT di mortalità" del progetto "*Proposal for an integrated approach to rare diseases: a study between basic laboratory models and clinical epidemiology in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) – Ricerca 2006*", è stata effettuata l'analisi del trend di mortalità e dei "percorsi di ospedalizzazione" dei pazienti.
- Nell'ambito dell'Unità Operativa del progetto "Definizione delle priorità di azioni di riabilitazione per i pazienti sopravvissuti al tumore" costituente uno dei sei progetti afferenti al "Programma Integrato Oncologia (PIO). Interventi riabilitativi in Oncologia" (Programma per la ricerca oncologica – 2006 – Ministero della Salute) è stata avviata

l'analisi delle SDO allo scopo di fornire stime sui pazienti trattati e descrivere la storia clinica della patologia attraverso l'analisi dei "percorsi di ospedalizzazione".

- Studio sulle sepsi nel bambino ricoverato in terapie intensive generali e pediatriche, mediante l'analisi dei dati delle SDO, nell'ambito di un accordo di collaborazione scientifica, con la Società di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica Italiana (SARNePI).
- Studio sul fenomeno suicidario in collaborazione con U.O.C. di Psichiatria – Ospedale Sant'Andrea, Università di Roma "La Sapienza".
- Collaborazione con il Reparto di Epidemiologia clinica del CNESPS ad uno studio sull'uso nella pratica clinica del Peg-interferone + Rivabirina nei pazienti affetti da epatite cronica C, "Study of the use in Italy in routine clinical practice of Pegylated Interferons for the therapy of chronic hepatitis C", proposto dalla Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE), l'ISS, l'Associazione Italiana dei Gastroenterologi Ospedalieri (AIGO), l'Associazione Italiana Studio Fegato (AISF), la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT). Nel corso del 2007 è stato realizzato il piano di campionamento dei centri clinici partecipanti allo studio e l'architettura del database per la raccolta dei dati sui pazienti.
- Collaborazione con le attività generali del Progetto PASSI e supporto statistico al Gruppo Tecnico. Per le attività in corso e le principali ricadute, vedere il sito www.epicentro.iss.it/passi.
- Partecipazione all'Indagine "Organizzazione e ambiente di lavoro nel CNESPS".
- Analisi ed elaborazioni per fornire risposte a quesiti di sanità pubblica posti all'Ufficio di Statistica da strutture del Servizio Sanitario Nazionale, enti di ricerca e Università, nonché ad interrogazioni parlamentari o richieste del Governo.
- Adempimenti alle norme previste per gli Uffici di Statistica del SISTAN, tra cui il coordinamento della produzione statistica dell'ISS, contribuendo – con particolare riferimento alle attività nel settore Sanità – alla stesura del Programma Statistico Nazionale Triennale e alla Relazione Annuale al Parlamento della Commissione per la Garanzia dell'Informazione Statistica. Per le attività in corso, vedere il sito www.sistan.it.

Internazionali

- Attività connesse con il Progetto Europeo EUPHORIC (*European Public Health Outcome Research and Indicators Collection*): pubblicazione del sito web con allestimento di un database contenente le informazioni raccolte nel *survey* e predisposizione di un sistema di interrogazione; preparazione e pubblicazione di vari *Deliverable*; fase pilota (ortopedica e cardiovascolare); ampliamento del network dei partecipanti al progetto attraverso l'inclusione di altri Paesi come *collaborating partners* e collaborazioni con altri progetti inerenti lo sviluppo di indicatori (EUROCARE, OECD, ECHIM). Per le attività in corso e le principali ricadute, vedere il sito www.euphoric-project.eu.
- Nell'ambito del Progetto Europeo FEHES, contributo al coordinamento generale e alla realizzazione di un Modello Europeo di Indagine sullo Stato di Salute della Popolazione, nonché, nel WP "Legal and Ethical Issues" realizzazione di Data Set e approfondimenti sugli argomenti legislativi ed etici implicati nella progettazione e conduzione, a livello di tutti i Paesi europei, di indagini HES (*Health Examination Survey*) con preparazione di un Modello di *Informed Consent/Information Notice* (Consenso Informato) da utilizzare in tale ambito. Per le attività in corso e le principali ricadute vedere il sito www.ktl.fi/fehes.
- Nell'ambito del Progetto Europeo MOMO (*Mortality Monitoring*), che coinvolge 18 Paesi europei, contributo all'avvio dell'impostazione e al coordinamento generale; è

inoltre stata avviata l'attività del WP "*Inventory of the Existing Mortality Monitoring Systems*" di cui fanno parte vari Paesi europei (quali Slovenia, Grecia e Regno Unito).

- Contributo del direttore dell'Ufficio di Statistica in qualità di esperto nominato dal Ministero dell'Università e Ricerca presso l'OECD alle attività dell'*OECD Expert Group on Human Genetic Research DataBases*, (afferente al *Directorate for Science, Technology and Industry, Committee for Scientific and Technological Policy*) in particolare alla realizzazione di una prima Bozza di "Linee guida per banche biologiche umane e database per ricerca, con dati personali e genetici", con particolare riferimento alle tematiche della privacy. Per le attività in corso, vedere il sito www.oecd.org.

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 (*Hazard Analysis Critical Control Point*) dovrebbero verificare che i requisiti 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'ISS. 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, Istituti Zooprofilattici Sperimentali, SSN e Università) e internazionali, in particolare all'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 nell'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 possibili nuovi, imprevisi 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 dell'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 gli LNR provvedono a: i) unificare i metodi di analisi in uso presso i laboratori del controllo ufficiale; ii) organizzare periodicamente tra i laboratori pubblici prove comparative per la verifica delle prestazioni analitiche; iii) coordinare il collegamento dei laboratori del controllo ufficiale con il Laboratorio di Riferimento dell'Unione Europea. Il Centro per il botulismo, invece: i) fornisce supporto tecnico-scientifico alle strutture dell'SSN sulle diverse problematiche connesse al botulismo alimentare e infettivo (a. da ferita, b. infantile); ii) effettua la conferma di laboratorio dei casi di sospetto botulismo.

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 Servizio Sanitario Nazionale e informazione dei consumatori e svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie e di controllo. Nell'ambito dell'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 Fougères – 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 dell’SSN, 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 01/07/1996 n. 9. Il Centro, attivo 24 ore su 24 tutti i giorni dell’anno riceve campioni biologici e alimentari dalle varie strutture dell’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 dell'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 dell'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 dell'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 multianalitici, 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 dell'SSN e svolge attività di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e comunitarie. Nell'ambito dell'LNR, il Reparto è sede dell'Unità operativa per le micotossine e collabora con il CRL per la ricerca di residui negli animali vivi e nelle carni 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 SANGUE

Il Centro Nazionale Sangue (CNS) è stato istituito presso l'ISS con DM del 26 aprile 2007, ai sensi dell'art. 12 della Legge 21 ottobre 2005 n. 219 recante "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati". Il Comitato direttivo, presieduto dal Direttore del Centro medesimo, è composto dal Presidente dell'ISS, da tre responsabili delle strutture di coordinamento intraregionale e interregionale indicati dalla Conferenza Stato-Regioni e da tre rappresentanti delle associazioni e federazioni di donatori volontari di sangue. D'intesa con la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale, il CNS svolge funzioni di coordinamento e di controllo tecnico scientifico nelle materie relative alle attività trasfusionali disciplinate dalla Legge 219/2005 allo scopo di conseguire: i) l'autosufficienza regionale e nazionale di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati, ii) i più alti livelli di sicurezza raggiungibili nell'ambito del processo finalizzato alla donazione e alla trasfusione del sangue per una più efficace tutela della salute dei cittadini, iii) condizioni uniformi del servizio trasfusionale su tutto il territorio nazionale, iv) lo sviluppo della medicina trasfusionale, del buon uso del sangue e di specifici programmi di diagnosi e cura.

Il CNS svolge funzioni di indirizzo, coordinamento e promozione delle attività trasfusionali. In particolare, al CNS sono assegnati i seguenti compiti:

- promuovere la donazione di sangue volontaria, consapevole, non remunerata e periodica e la ricerca scientifica e sociologica ad essa connessa;
- promuovere la ricerca scientifica nei settori della sicurezza, autosufficienza e sviluppo tecnologico;
- fornire supporto alla programmazione delle attività trasfusionali a livello nazionale e svolgere attività di monitoraggio e verifica degli obiettivi posti dalla programmazione stessa e dalle vigenti disposizioni di legge;
- rilevare i fabbisogni regionali annuali di sangue e dei suoi prodotti ai fini del raggiungimento dell'autosufficienza;
- fornire indicazioni al Ministero della Salute e alle Regioni in merito al programma annuale di autosufficienza nazionale, individuando i consumi storici, il fabbisogno reale, i livelli di produzione necessari, le risorse, i criteri di finanziamento del sistema, le modalità di compensazione tra le Regioni e i livelli di importazione e di esportazione eventualmente necessari;
- fornire supporto tecnico per il coordinamento interregionale, con particolare riferimento all'attuazione del programma di autosufficienza nazionale e delle compensazioni intra e interregionali;
- fornire consulenza e supporto nella programmazione e organizzazione delle attività trasfusionali a livello regionale;
- fornire indicazioni al Ministero della Salute e alle Regioni in merito al prezzo unitario di cessione tra Aziende sanitarie e tra Regioni delle unità di sangue, dei suoi componenti e dei farmaci plasmaderivati prodotti in convenzione;
- emanare linee guida relative alla qualità e sicurezza del sangue e dei suoi prodotti, anche in attuazione delle direttive comunitarie, al modello organizzativo e all'accreditamento delle strutture trasfusionali e per il finanziamento delle attività trasfusionali;
- provvedere al coordinamento del sistema informativo dei servizi trasfusionali;
- definire e attuare la proposta al Ministero della Salute del programma nazionale di emovigilanza;

- effettuare studi e ricerche sulla qualità e appropriatezza delle prestazioni trasfusionali, sui relativi costi, nonché sull’acquisizione di beni e servizi in campo trasfusionale, al fine di elaborare valutazioni sulla efficacia ed efficienza dei servizi erogati;
- promuovere programmi di formazione in materia trasfusionale e per l’esercizio dell’attività di vigilanza, controllo e accreditamento delle strutture trasfusionali, di competenza delle Regioni;
- eseguire controlli sulle metodiche diagnostiche riguardanti il sangue relativamente a qualità, sicurezza, efficacia e applicabilità delle procedure esistenti in materia, e formulare proposte di periodico aggiornamento della regolamentazione in relazione allo sviluppo delle nuove tecnologie;
- promuovere e organizzare controlli di qualità esterna sulle procedure e metodiche diagnostiche in campo trasfusionale;
- esercitare il controllo sulle specialità farmaceutiche derivate dal sangue secondo i criteri e le modalità definiti in base alle normative nazionali e dell’Unione Europea;
- provvedere alle ispezioni e ai controlli sulle aziende produttrici di emoderivati, anche su richiesta delle Regioni.

Resoconto attività 2007

Nonostante la recente istituzione del CNS (aprile 2007), e la ancor più recente effettiva operatività (agosto 2007), l’attività svolta nel corso dell’anno non ha riguardato solamente l’aspetto organizzativo e di programmazione, ma sono state altresì presentate proposte di ricerca, predisposti programmi per la formazione del personale, affrontate le emergenze. Come richiesto dalle sue funzioni, il CNS ha predisposto il documento programmatico delle attività di produzione, consumo e compensazione di sangue ed emoderivati per l’anno 2008. Il documento è stato preparato sulla base di una indagine sui consumi 2007 e sulla stima dei fabbisogni regionali ed è stato presentato e discusso nel corso di apposito confronto con i Responsabili delle Strutture Regionali di coordinamento che si è tenuto nel mese di dicembre presso il Ministero della Salute. I risultati della rilevazione hanno confermato un equilibrato bilancio nazionale tra produzione e consumo delle unità di sangue intero ed emocomponenti nonostante il persistere di situazioni regionali di carenza, sia per l’anno 2007 sia per la previsione 2008. Più preoccupante è invece il bilancio 2007 del plasma avviato all’industria per la presenza di alcune Regioni dell’Italia centro-meridionale e delle isole che dispongono di una quantità di plasma molto inferiore alla media nazionale. Le regioni in “debito di plasma” hanno espresso previsioni produttive finalizzate ad un percorso di recupero delle rispettive capacità produttive rispetto alla media nazionale.

Nell’ambito della promozione della ricerca scientifica sono state intraprese azioni finalizzate principalmente allo sviluppo e allo studio dei seguenti aspetti:

- metodiche di inattivazione dei patogeni: applicazioni sui concentrati piastrinici e sviluppi futuri;
- possibili innovazioni nelle metodiche di conservazione degli emocomponenti;
- applicazioni della proteomica alla medicina trasfusionale;
- prevenzione dell’errore in medicina trasfusionale;
- emocomponenti ed emoderivati e raccomandazioni sull’appropriatezza del loro utilizzo;
- possibili strategie di fidelizzazione e incentivazione della donazione di sangue ed emocomponenti;
- percezione del rischio associato alla donazione e alla terapia trasfusionale.

In merito al DL.vo 9 novembre 2007 n. 207 che attua la Direttiva 2005/61/CE, che prescrive ai servizi trasfusionali l'obbligo di garantire la rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti e la notifica degli effetti indesiderati e incidenti gravi legati alle procedure trasfusionali, il CNS ha provveduto a definire il progetto informativo relativo all'emovigilanza. La trasmissione online delle informazioni da parte dei centri notificanti alla Regione e al CNS è di fondamentale importanza per la gestione di situazioni di rischio mediante una tempestiva e capillare diffusione di messaggi di allarme. Il progetto di emovigilanza sarà presentato in seno alla Consulta per approvazione e costituirà un modulo del sistema informativo dei servizi trasfusionali (Legge 219/2005 art. 18).

A seguito della richiesta del Dipartimento della Comunicazione e Prevenzione del Ministero della Salute (prot. DGPREV.V/23063/P/I.4.c.a.9 del 30 agosto 2007), il CNS ha provveduto a fornire tempestive indicazioni ai Responsabili degli Organismi regionali di coordinamento per le attività trasfusionali sui provvedimenti preventivi e correttivi da adottare per far fronte alla epidemia di febbre Chikungunya verificatasi in Emilia-Romagna nell'estate 2007. Fra altri provvedimenti, il CNS ha validato un modello matematico di valutazione del rischio di donazioni da donatori asintomatici elaborato a cura del Servizio di Epidemiologia della Regione Emilia-Romagna, al fine di poter disporre la ripresa delle donazioni nelle aree interessate secondo parametri di massima sicurezza.

Descrizione delle Aree

Area sanitaria

Partecipa alle scelte strategiche della Direzione, con riferimento agli aspetti di carattere sanitario, tecnico-scientifico, organizzativo e gestionale. Provvede alla stesura di linee guida relative alla qualità e alla sicurezza del sangue e dei suoi prodotti anche in attuazione delle Direttive della Comunità Europea. Definisce modelli organizzativi, requisiti autorizzativi e linee guida di accreditamento delle strutture trasfusionali e controlla lo stato di adeguamento delle stesse per garantire i livelli essenziali di assistenza sanitaria in materia di attività trasfusionali. Propone l'aggiornamento dei protocolli per l'accertamento dell'idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti e della donatrice di cellule staminali cordonali e delle caratteristiche e modalità della donazione. Promuove le pratiche del buon uso del sangue e degli emocomponenti. Provvede al coordinamento delle attività relative alla rete delle banche di sangue da cordone ombelicale.

L'area si articola nei seguenti settori:

- *Settore tecnico-scientifico.* Effettua studi e ricerche nell'ambito della medicina trasfusionale al fine di trasferire i risultati ottenuti in applicazioni destinate all'incremento della sicurezza e dell'efficacia della terapia trasfusionale, al raggiungimento e mantenimento dell'autosufficienza in emocomponenti ed emoderivati, alla promozione dello sviluppo tecnologico e ad ottimizzare e omogeneizzare il livello qualitativo degli emocomponenti ed emoderivati prodotti dal sistema trasfusionale nazionale e dall'industria farmaceutica.
- *Settore sicurezza trasfusionale.* Attraverso una continua interfaccia con il settore tecnico-scientifico svolge attività di ricerca finalizzata all'introduzione di sistemi di miglioramento continuo della sicurezza trasfusionale in tre principali ambiti di rischi le malattie trasmissibili (HBV, HIV, HCV, sifilide, patogeni emergenti); il danno immunologico trasfusione-mediato; l'errore umano. Formula e propone al Ministero della Salute i requisiti e le procedure per il Sistema nazionale di vigilanza delle reazioni

avverse alla trasfusione e degli incidenti gravi correlati alle attività trasfusionali, strumento indispensabile della sicurezza. Promuove programmi di *technology assessment* sulle metodiche diagnostiche e di valutazione esterna della qualità delle prestazioni diagnostiche dei servizi trasfusionali.

- *Settore sistemi informativi.* Si occupa della gestione delle informazioni relative alle attività trasfusionali e unità di sangue e plasmaderivati, alle notifiche degli effetti indesiderati e incidenti gravi nell'ambito del processo trasfusionale, alla sorveglianza dei donatori. Questi dati rappresentano gli elementi principali del sistema informativo dei servizi trasfusionali. I dati relativi alle attività trasfusionali e alla gestione delle unità costituiscono la base per la programmazione del fabbisogno e per la compensazione nonché per la valutazione dell'efficacia, efficienza, appropriatezza e qualità dei prodotti dei Servizi trasfusionali. I dati relativi agli effetti indesiderati e incidenti gravi e alla sorveglianza epidemiologica dei donatori costituiscono la base per i programmi di emovigilanza e di sicurezza trasfusionale. Al fine di migliorare il sistema trasfusionale e la qualità e la sicurezza del sangue, provvede alla elaborazione di rapporti tecnici ed epidemiologici. Collabora in tutte le operazioni di monitoraggio e verifica previste dal Programma nazionale annuale per l'autosufficienza.
- *Settore vigilanza e ispezione.* Presidia le attività regolatorie ad impatto sanitario e provvede al controllo delle specialità farmaceutiche derivate dal sangue e alle ispezioni sulle aziende di produzione di plasmaderivati, attivando le necessarie sinergie con le strutture ISS in cui sono presenti le necessarie competenze. Di concerto con le Regioni e Province autonome, può effettuare ispezioni sui Servizi trasfusionali, sulle unità di raccolta ad essi collegate, sui segmenti di pertinenza dei programmi di trapianto di cellule staminali emopoietiche e sulle banche di sangue cordonale.

Area giuridico-amministrativa

Partecipa alle scelte strategiche della Direzione, al reclutamento di risorse umane, alla definizione del Piano economico del CNS e alla gestione della contabilità di pertinenza.

L'area si articola in:

- *Direzione amministrativa.* Partecipa alla definizione delle linee strategiche del CNS, condivide con la Direzione del CNS il piano economico annuale e pluriennale, definisce con la Direzione scelte organizzative, risorse, obiettivi, modalità di verifica, predispone il budget di riferimento, effettua il controllo di gestione annuale e pluriennale delle attività, dei costi e dei ricavi, nonché il raggiungimento degli obiettivi previsti.
- *Settore giuridico-amministrativo.* Presidia le attività relative alla gestione del personale, alla gestione amministrativa di progetti e convenzioni, collabora con il settore economico-amministrativo per gli aspetti di competenza.
- *Settore economico-amministrativo.* Presidia le attività relative al piano dei conti, alla gestione degli aspetti economici (ordini, fatture, ecc.), collabora con il settore giuridico-amministrativo per gli aspetti di competenza.
- *Settore per i rapporti con l'Estero.* Presidia le attività relative ai rapporti con l'Unione Europea e ai relativi Organismi, alla gestione di progetti e convenzioni nazionali ed europei, collabora con il settore giuridico-amministrativo e il settore economico-amministrativo per gli aspetti di competenza.

Area comunicazione e formazione

Opera in posizione di staff alla Direzione. Si occupa della formazione e della gestione del rapporto comunicativo tra CNS e soggetti pubblici e privati. L'attività formativa è progettata da appositi Gruppi di studio per la formazione sulla base dell'analisi dei bisogni di adeguamento e miglioramento degli operatori del settore trasfusionale.

L'attività di comunicazione si articola nei seguenti ambiti:

- *Relazioni con il cittadino*. Gestisce l'ascolto e l'informazione con i cittadini (es. *counselling* per la donazione autologa di sangue cordonale), coordina indagini conoscitive sulla percezione del rischio e promuove la donazione e la conoscenza dei contenuti legislativi su sangue, plasma e pratica trasfusionale.
- *Relazioni con i media*. Svolge funzioni di ufficio stampa, si occupa dell'editoria multimediale e, in particolare, della redazione del sito web del CNS, organizza conferenze stampa e *press tour*.
- *Relazioni pubbliche*. Si occupa dell'organizzazione di eventi (fiere di settore, campagne di comunicazione, *open day*) e della relazione con il terzo settore e con le istituzioni impegnate nella ricerca scientifica.

CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI

Il Centro Nazionale Trapianti (CNT), 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'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 dei 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.

Il CNT in collaborazione con il CIR OCST (Centri Interregionali di Riferimento Organizzazione Centro Sud Trapianti) ha aperto dal 2005 un ufficio operativo, denominato *Italian Gate for Europe*, che gestisce lo scambio degli organi con tutte le organizzazioni estere di trapianto. Il CNT dal 2004 è membro dell'organizzazione intergovernativa denominata *European Transplant Network (ETN)*, che riunisce oltre a Italia, Grecia e Austria i dieci Paesi dell'Europa dell'Est entrati più di recente nell'Unione Europea. L'obiettivo principale dell'ETN 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.

Resoconto attività 2007

Con riferimento agli specifici ambiti di competenza riconosciuti dalla legge al CNT, nel corso dell'anno 2007 lo stesso ha portato avanti oltre che a frutto le attività e gli obiettivi che si era prefisso nel 2006. In particolare i fatti di Firenze del febbraio del 2007 e il susseguente monito del Ministro concernente le misure di sicurezza hanno portato il CNT a farsi capofila di un progetto di aggiornamento e di verifica dei protocolli operativi e dei piani di sicurezza in ambito trapiantologico. Attività questa che si è inserita nel costante monitoraggio e aggiornamento che il CNT conduce su tutti gli ambiti della rete trapiantologica. Di rilievo sono state anche le attività condotte nell'ambito della formazione rivolta agli operatori del settore. In particolare nel 2007 è stato dato avvio ad un secondo master in "Medicina e sicurezza nei trapianti" ideato e organizzato con l'Università degli Studi di Bologna, l'Università dell'Insubria, l'Univesitat de Barcelona oltre che aver condotto la terza edizione del master internazionale sul trapianto di organi tessuti e cellule realizzato in collaborazione con la Fondació Bosch Timpera di Barcellona. Il CNT inoltre dal 2005 collabora con la fondazione FITOT nella realizzazione dei piani di formazione realizzati con i fondi di cui all'art. 2, comma ter L 138/2004 e con la regione Toscana per la parte di corsi nazionali finanziati dall'art. 21 L 91/99 che hanno portato alla realizzazione di corsi oltre che di carattere tecnico scientifico (TPM) anche di carattere manageriale. In forza dell'art. 2 L 91/1999 il CNT collabora con il Ministero della Salute nella realizzazione delle campagne informative per la sensibilizzazione alla donazione del cittadino. Nel corso del 2007 il CNT è stato coinvolto nella realizzazione di un progetto strutturato sui diversi livelli della comunicazione: aggiornamento delle pagine informative web; realizzazione di un KIT TVD – ti voglio donare – da distribuirsi presso le scuole medie inferiori e superiori contenente materiale informativo; realizzazione di seminari tematici nelle università; indizione di una gara di cortometraggi dedicata al mondo dei trapianti; sensibilizzazione dei comuni alle attività di raccolta delle dichiarazioni di volontà. Il CNT ha inoltre collaborato con la propria *expertise* al progetto di un portale tematico in collaborazione con ISMET e di un altro all'interno del progetto europeo EURO CET (www.eurocet.org). A queste attività si devono aggiungere quelle di organizzazione di convegni tematici (Sanit2007; Sport e trapianti) e la partecipazione a manifestazioni di carattere nazionale e internazionale con proprio stand. Numerose attività sono state condotte anche nell'ambito degli scambi e dei

progetti internazionali. Con riferimento alle attività discendenti dall'*Italian Gate for Europe*, nel 2007 è proseguita l'attività di monitoraggio nazionale degli scambi e di eventuali aggiornamenti degli accordi conclusi con alcune nazioni europee, come la Grecia e la Slovacchia, che si pianifica di espandere attivamente ad altri Paesi nel 2008. Nell'ambito dell'*European Transplant Network* il CNT ha partecipato attraverso l'organizzazione di un corso sulla morte encefalica nel settembre del 2007. Per quanto riguarda gli accordi di cooperazione sanitaria tra Ministeri della Salute sono stati aggiornati gli accordi con la Tunisia, il Marocco e la Cina che prevedono la collaborazione del CNT agli scambi di esperienze formative e di visite reciproche tra Centri Nazionali per il Trapianto di Organi e Tessuti al fine di stimolare attraverso tali sinergie le rispettive realtà nazionali. A febbraio del 2007 si è concluso il progetto EURO CET, mentre è proseguita l'attività del DOPKI. Dal primo gennaio è iniziato il progetto *Public Health ETPOD* per la formazione internazionale dei coordinatori alla donazione, che avrà durata triennale, nonché da maggio 2007 il progetto *Public Health EULIVING* che riguarda gli aspetti etici e legali della donazione da vivente, anche questo di durata triennale. Il 6 dicembre 2007 infine ha avuto il suo esordio il programma strategico "Il buon uso dell'organo" coordinato dalla regione Veneto nell'ambito della Ricerca Finalizzata del Ministero della Salute 2006, in cui il CNT collabora nell'organizzazione della segreteria scientifica del programma in cui sono coinvolte 52 unità operative. Tale programma ha durata biennale. Il CNT inoltre ha partecipato attraverso la figura del direttore generale a commissioni europee per la stesura di direttive attinenti alle tematiche trapianto logiche.

Descrizione delle aree

Area analisi e valutazione statistiche

Si occupa di:

- Valutazione e processo trapianti
- Valutazione indice di qualità
- Analisi e metodologie statistiche
- Valutazione degli esiti dei trapianti
- Gestione e supporto informatico
- Registri internazionali e progetti di ricerca

Area medica

Si occupa di:

- *Procurement* organi e tessuti
- Coordinamento attività di donazione e trapianto
- Verifiche ispettive di sorveglianze strutture e processi audit
- Certificazione coordinatori
- Valutazione esiti
- Programma sperimentale e procedure di sicurezza
- Relazioni clinico assistenziali con i pazienti
- Rapporti internazionali (in staff alla Direzione)
- Progetti di ricerca nazionali e internazionali (in staff alla Direzione)
- Gestione delle attività di prelievo cordone ombelicale (in staff alla Direzione)

Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali

Si occupa di:

- Affari amministrativi e del personale
- Comunicazione e relazioni istituzionali
- Relazioni con le Regioni per le pratiche amministrative
- Segreteria tecnica e organizzativa

Area sistema informativo trapianti

Si occupa di:

- Gestione Sistema Informativo Trapianti
- Coordinamento flussi informativi
- Assistenza tecnica e inserimento dati
- Elaborazione dati e reportistica
- Privacy e sicurezza informatica
- Sviluppo Sistema Informativo (in staff alla Direzione)

SERVIZIO BIOLOGICO E PER LA GESTIONE DELLA SPERIMENTAZIONE ANIMALE

Il Servizio Biologico e per la Gestione della Sperimentazione Animale è uno dei Servizi tecnico-scientifici dell'ISS. È stato istituito con DL.vo del 20 gennaio 2003 (artt. 10 e 13). Il Servizio è costituito da due Settori che svolgono autonomamente 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 tecnici e partecipando alle ispezioni alle Officine Farmaceutiche produttrici di Specialità Medicinali, di Principi Farmacologicamente Attivi (API) e di Farmaci innovativi destinati alla sperimentazione clinica di fase I e II. Tali ispezioni hanno lo 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 (5l-50l) – allo scopo di studiare, controllare e valutare i parametri connessi con la produzione di biomasse e 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 di *E.coli*. Altre attività di consulenza e supporto tecnico fornite all'AIFA, al Ministero della Salute, al Ministero dell'Ambiente e ai Dipartimenti e Servizi dell'ISS includono la partecipazione a commissioni interministeriali per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie (DL.vo n. 206/2001, concernente l'impiego confinato di MOGM e DL.vo n. 224/2003, relativo all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM) e l'attività di formazione prevista dall'art. 22 del DL.vo 626/1994 per gli aspetti connessi con il titolo VIII: rischio biologico.

– *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 2007

– Settore Biologico

- Attività di controllo analitico: effettuati 499 saggi di sicurezza su specialità medicinali e presidi medico chirurgici.
- Attività ispettiva: sono state effettuate 18 ispezioni alle Officine di produzione di Principi Farmacologicamente Attivi, di Specialità medicinali e di prodotti destinati a Clinical Trials; questa attività rientra in un progetto speciale dell'ISS. Una unità di personale è temporaneamente distaccata a Strasburgo, Consiglio d'Europa, presso l'EDQM per svolgere attività di coordinamento e ispettiva in paesi terzi.
- Attività derivante dalla partecipazione a Commissioni interministeriali: il personale ha partecipato alle riunioni e sono stati emessi, collegialmente, 90 pareri tra operazioni di impiego e impianti destinati all'uso confinato di MOGM e autorizzazioni necessarie per il rilascio deliberato nell'ambiente di OGM.
- Sistema di Assicurazione della Qualità: in piena operatività per l'esecuzione dei saggi secondo le norme internazionali UNI CEI EN ISO/IEC17025 previste dagli accordi di Mutuo Riconoscimento (MR) tra Canada-Europa, tale attività rientra in uno dei progetti speciali dell'ISS.
- Laboratorio di classe B: nel corso dell'anno è stata conclusa la riqualifica periodica dell'area dedicata ai saggi di sterilità e realizzata in base agli accordi di MR Canada-Europa.
- Attività di formazione: è stata svolta attività di docenza sia per il personale dell'ISS che dell'SSN. Sono stati effettuate lezioni nell'ambito dei corsi dell'ISS organizzati sia per quanto disposto dal titolo VIII (rischio biologico) della Legge 626/1994 che per la formazione sulla fabbricazione e caratterizzazione dei medicinali sperimentali per terapie avanzate. Quest'ultima attività si inserisce nel Progetto: Rete Nazionale per studi clinici e strutture GMP.
- Attività tecnica/impiantistica: sono state effettuate le fermentazioni con produzione di MOGM di classe 1, autorizzate secondo il DL.vo 206/2001; sono state allestite 16 colture di alghe per test di tossicità ambientale e sono state effettuate 237 sterilizzazioni di materiale destinato ai laboratori dell'ISS.
- Linee di ricerca: “Studio funzionale dei geni per la superossido dismutasi periplasmatica del ceppo enteroemorragico *Escherichia coli* O157: H7 e del loro ruolo nel meccanismo di difesa dell'ospite”
Il ceppo O157: H7 di *Escherichia coli* possiede tre copie del gene *sodC*, una omologa al gene che normalmente si trova in tutti i batteri patogeni, e due di origine fagica. Durante il 2007 sono stati prodotti i singoli *knockout* per tali geni e la combinazione dei tre per un totale di cinque mutazioni. Inoltre per studiare l'espressione di tali geni durante esperimenti di infezione è stato fuso al C-terminale delle proteine un epitopo flaggato in grado di rilevarle in esperimenti di *western-blot*.

– Settore Sperimentazione Animale

Il Settore S.A. svolge tutte le competenze previste dal DM n. 286/1992:

- Sovrintende al benessere degli animali da laboratorio e all'ottimizzazione delle procedure sperimentali attuate in ISS mediante l'attività di supporto tecnico e di vigilanza dei veterinari del benessere. Attualmente sono attivi 145 protocolli sperimentali di cui 96 sotto il regime dell'autorizzazione, 37 in comunicazione e 12 relativi a Controlli di Stato.

- Ha effettuato la formazione del personale sia interno all'ISS che esterno, addetto alla cura e all'utilizzo degli animali mediante l'organizzazione di corsi e/o la partecipazione del personale del Settore a Corsi organizzati da altri enti o strutture istituzionali.
- Gestisce le attività logistiche, amministrative (partecipazione in qualità di Responsabile unico dei procedimenti relativi ai bandi di gara per gli animali da laboratorio e il mangime) e di registrazione dei dati pertinenti all'acquisizione, all'allevamento e all'impiego degli animali.
- Coordina l'attività di supporto tecnico in collaborazione con il Ministero, degli esperti dei Dipartimenti, incaricati di valutare le richieste e formulare i pareri di competenza relativi alle autorizzazioni in deroga agli art. 8 e 9 del DL.vo 116/1992. Dal 1992 ad oggi, sono stati valutati più di 2000 progetti e sono impegnato nella stesura dei pareri tecnici circa 50 esperti di tutti i Dipartimenti dell'Istituto.
- Infine il Settore, oltre a svolgere attività di supporto nell'ambito dei progetti di ricerca dell'ISS mediante interventi del personale tecnico e/o dei veterinari, svolge attività di ricerca autonoma o in collaborazione con i Dipartimenti dell'Istituto o con altre strutture o enti di ricerca:
 - o messa a punto di un modello di ipercolesterolemia nel ratto (Dip. EOMM);
 - o messa a punto di un modello di cirrosi epatica nel coniglio (Dip. EOMM e Università "La Sapienza");
 - o studio dell'efficacia antivirale/antinfiammatoria di nuove molecole in un modello di infezione da virus influenzale nel topo. (Dip. Sanità Pubblica dell'Università "La Sapienza");
 - o messa a punto di un modello di osteoartrite nel coniglio (Dip. Scienze Biochimiche dell'Università "La Sapienza");
 - o messa a punto della *Boron Neutron Capture Therapy* del glioma nel ratto (Dip. Fisica dell'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 confluiscono anche le attività di valutazione della documentazione, di emissione pareri e di consulenza fornite ai Dipartimenti dell'Istituto, all'AIFA e al Ministero della Salute. Nell'ambito delle attività di farmacovigilanza svolte dall'Istituto, il Settore partecipa, con il proprio personale, alle ispezioni delle Officine Farmaceutiche produttrici di specialità medicinali (destinate anche a sperimentazione clinica di fase I e II) 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 microrganismi *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 di *E.coli*. Altre attività di consulenza e supporto tecnico fornite al Ministero della Salute, al Ministero dell'Ambiente e ai Dipartimenti e Servizi dell'ISS includono la partecipazione a commissioni interministeriali per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie (DL.vo n. 206/2001 concernente l'impiego confinato di MOGM e DL.vo n. 224/2003 relativo all'emissione deliberata nell'ambiente di OGM) e l'attività di formazione prevista dall'art. 22 del DL.vo 626/1994 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 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.

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, nell'ambito delle specifiche competenze, possono essere sintetizzate in progettazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale in collaborazione con i Dipartimenti, i Centri nazionali e i Servizi tecnico-scientifici dell'Istituto; tale attività si estende anche a collaborazioni di carattere nazionale e internazionale. Inoltre gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispone i collegamenti WAN. Progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica dell'Istituto (LAN). Si occupa dello sviluppo e della gestione di: basi dati, applicazioni tecnico-scientifiche e di sistemi informativi gestionali. Progetta, sviluppa e coordina il sito istituzionale dell'Ente e i Progetti ad esso collegati.

Provvede al recupero dell'informazione tecnico-scientifica tramite consultazione in tempo reale di basi di dati bibliografici, banche dati fattuali e altre risorse elettroniche, su richiesta dell'utenza interna ed esterna. Fornisce assistenza, consulenza e servizi mirati all'uso del patrimonio informativo della *National Library of Medicine* (NLM) di Bethesda (USA), in qualità di centro di riferimento nazionale per il MEDLARS (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*), sistema di basi e banche dati a carattere biomedico prodotte e/o gestite dalla NLM. Offre un servizio di fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite accordi con fornitori esteri.

Provvede all'acquisizione, gestione e catalogazione di monografie e periodici di ambito biomedico-sanitario in formato cartaceo ed elettronico; raccoglie e diffonde tutta la documentazione ricevuta dalla WHO in qualità di *WHO Documentation Centre* per l'Italia.

Espleta la redazione e diffusione delle pubblicazioni editate dall'Istituto sia su supporto cartaceo che online (*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario*, serie di rapporti tecnici); cura l'immagine istituzionale; realizza materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS.

Resoconto attività 2007

– Settore Informatico

Il Settore Informatico nel corso dell'anno 2007 ha continuato l'attività di collaborazione con i Dipartimenti, i Centri nazionali, i Servizi e l'Amministrazione dell'Istituto finalizzata alla progettazione e realizzazione di sistemi informativi di rilevanza sanitaria e ambientale.

Le attività più rilevanti distinte tra infrastruttura e architetture software sono state:

- Infrastruttura
 - Implementazione della infrastruttura con la virtualizzazione dei server.
 - Implementazione e amministrazione dello Storage istituzionale. Sono state messe a disposizione dei vari Dipartimenti e Centri aree di memoria prevedendo l'istituzione di referenti locali con responsabilità di amministrazione.
 - Amministrazione della LAN e degli armadi di rete.

- Migrazione e amministrazione dell'infrastruttura di posta elettronica dell'Istituto.
- Configurazione del sistema anti-SPAM attraverso il quale è stato possibile filtrare lo SPAM che attualmente costituisce circa l'80% del traffico.
- Amministrazione di un sistema per l'aggiornamento dei sistemi operativi Microsoft dei computer del dominio iss.it.
- Migrazione e amministrazione dei *firewall* di frontiera e interni dell'Istituto.
- Amministrazione dei back-up istituzionali.
- Amministrazione dell'infrastruttura dei database dell'Istituto.
- Amministrazione dei server del SIDBAE.
- Amministrazione del web Farm MS IIS6 dell'Istituto.
- Aggiornamento e amministrazione del motore di ricerca del sito www.iss.it. Nel corso del 2007 è stato studiato il motore di ricerca NUTCH, prodotto Open Source, che è attualmente in fase di test sulla Intranet. Risulta essere sufficientemente stabile, pertanto probabilmente nel corso del 2008 sostituirà il motore Google.
- Amministrazione dell'infrastruttura Citrix Metaframe Presentation Server per la pubblicazione via web delle procedure sviluppate *in house*.
- Amministrazione dell'*Active Directory* e della *Certification Authority* del dominio iss.it.
- Aggiornamento della piattaforma DOCEBO del corso di inglese autodidattico e della piattaforma Moodle.
- Il Settore informatico, attraverso suoi specialisti è membro dell'*Information Technology Working Group* (IT WG) per l'Italia dell'EFSA.
- Architetture software
 - *Open Source*
Implementazione della piattaforma Open Source Dspace per la pubblicazione online della letteratura scientifica prodotta dal personale dell'ISS e di altre comunità scientifiche.
Sviluppo su piattaforma CMS DotNuke di alcuni siti: Sito documentale del Comitato Etico dell'ISS (Internet) e i portali sia del Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze sia dell'Archivio delle sostanze e preparati pericolosi (Intranet).
 - Migrazione su piattaforma DotNet di applicazioni esistenti e creazione di nuovi servizi agli utenti interni (RecDoc Servizio di fornitura di documenti non posseduti da biblioteca) mediante applicazioni web *based*. Per alcune di queste applicazioni sono state presentate relazioni e poster a convegni internazionali.
 - Sviluppo e realizzazione di due applicazioni (stampa protocollo e scannerizzazione documento) per il protocollo informatico dell'Istituto utilizzando la tecnologia .Net con la piattaforma Click Once.
 - Adeguamento del corso di inglese autodidattico per l'uso con Internet Explorer 7.
 - Gestione del sito istituzionale e di tutti i progetti ad esso afferenti. Conseguimento della certificazione Bollino CNIPA relativa alla accessibilità del sito istituzionale.
 - Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la raccolta ed elaborazione dei dati finalizzati alla stesura del Documento Programmatico per la Sicurezza.
 - Sviluppo di banche dati e siti tematici dedicati.
 - Formalizzazione di proposte relative ad applicazioni riguardanti:
 - creazione del Portale Alleanza Contro il Cancro;
 - individuazione di un protocollo per la rilevazione delle biobanche esistenti;

- progettazione e sviluppo di software per la rete nazionale dei Registri Tumori italiani.

– *Settore Documentazione*

Il Settore Documentazione nel corso del 2007 ha svolto i compiti istituzionali di recupero dell'informazione tecnico-scientifica online (n. 1.999 ricerche effettuate online e 158 profili di ricerca con aggiornamento automatico) e di fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite il sistema DOCLINE (DOCument on LINE) della National Library of Medicine (NLM) di Bethesda (USA) e altri fornitori (n. 2.790 articoli ordinati, di cui 2.305 per l'utenza interna e n. 485 per l'utenza esterna). Ha collaborato, come unità operativa, con il Sistema Nazionale Linee Guida e con il Centro Nazionale Malattie Rare svolgendo ricerche mirate alla stesura di linee guida e reperendo la relativa documentazione originale.

Per quanto riguarda la gestione di sistemi informativi e basi dati a carattere tecnico-scientifico, ha curato l'aggiornamento del Sistema informativo per la bioetica in linea SIBIL, <http://www.iss.it/sibi/>, in particolare la rassegna stampa giornaliera, l'inserimento costante degli Eventi nella sezione relativa e l'aggiornamento della base di dati, con 400 nuovi record inseriti. Per quanto riguarda la banca dati Piramide, Periodici in rete dell'area medica, <http://www.iss.it/pira> sono stati inseriti 732 nuovi record.

In qualità di Centro di riferimento nazionale per il MEDLARS (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*) nel corso del 2007 il Settore:

- ha organizzato presso l'Istituto tre corsi di aggiornamento, di cui uno in convenzione con la ASL RME, sulle modalità di interrogazione del PubMed e di altre risorse della NLM, in particolare per la ricerca delle linee guida;
- è stato invitato a partecipare a varie attività formative organizzate da ASL e altre istituzioni;
- ha proseguito il lavoro di traduzione dei MeSH e il relativo aggiornamento dei dati, cui si aggiunge l'introduzione dei sinonimi in italiano con la partecipazione della Sezione Catalogazione della Biblioteca di questo Istituto. Nel 2007 sono stati tradotti 494 nuovi termini, 6.683 sinonimi e revisionate alcune aree semantiche;
- ha collaborato all'aggiornamento della *World Library of Toxicology*, portale Internet dedicato alle risorse disponibili nel settore tossicologico.

Il Settore partecipa inoltre alla realizzazione della Rete di eccellenza dell'italiano istituzionale (REI) <http://www.retei.eu/>, promossa dalla Commissione Europea DG Traduzione, per la sezione Salute e medicina.

È stata presentata la candidatura dell'ISS ad una gara d'appalto comunitaria per la traduzione in italiano della *Global Medical Device Nomenclature* (Ref.: FL-GMDN/2007). Inoltre, nell'ambito della bioetica, il Settore ha presentato domanda di finanziamento al FIRB, per il progetto Coinvolgimento dei giovani nel dibattito bioetico sulla ricerca e alla Commissione europea, nell'ambito del Settimo Programma Quadro, per il progetto *Inter-connected European Information and Documentation System for Ethics and Science: European Ethics Documentation Centre*.

– *Biblioteca*

Nel corso del 2007 la Biblioteca, nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, ha svolto le seguenti attività:

- acquisizione e gestione di oltre 2.000 periodici in formato cartaceo e di oltre 6.000 in formato elettronico;
- gestione dei contratti consortili per l'accesso a banche dati bibliografiche e testuali;

- gestione dei prestiti per il personale interno dell'istituto (660 prestiti effettuati);
- fornitura dei documenti per richieste provenienti dall'esterno (2.798, di cui 668 a pagamento);
- fornitura dei documenti per richieste interne dei ricercatori dell'istituto (516);
- catalogazione descrittiva e semantica dei documenti pervenuti;
- aggiornamento del catalogo ACNP;
- gestione dei siti web della Biblioteca e del Centro Regionale di Documentazione WHO;
- gestione del servizio di *reference* e assistenza agli utenti;
- gestione della sala di lettura e dei magazzini librari siti sia nell'edificio principale che nei locali di via Giano Della Bella.

Con l'istituzione del Sistema BIBLIOSAN (evoluzione del progetto BIBLIOSAN) la Biblioteca dell'Istituto ha ricevuto l'incarico di gestire per conto dell'Istituto la convenzione con il Ministero della Salute per l'acquisizione delle risorse elettroniche per tutti i 55 partner coinvolti. Ciò ha comportato un rafforzato impegno delle attività lavorative sia da parte del personale dirigente e direttivo che di quello operativo. Oltre alla gestione amministrativa del milione di euro assegnato al Sistema, si deve segnalare la partecipazione in qualità di docenti del personale della Biblioteca ai corsi ECM promossi in quest'ambito dall'Istituto Zooprofilattico dell'Umbria e delle Marche e dall'IRCCS INRCA di Ancona. Sempre in ambito BIBLIOSAN la Biblioteca ha inoltre organizzato il II Workshop BIBLIOSAN (10 dicembre 2007 – Aula Bovet) per l'illustrazione dei risultati conseguiti e la presentazione dei prodotti elettronici acquistati attraverso il sistema.

Numerose sono state anche le partecipazioni in qualità di relatori a Congressi sia a livello nazionale che internazionale, tra i quali si segnalano il Workshop EAHIL (Cracovia), la *Conference of Health Knowledge Management* (Barcellona) e l'INFORUM 2007 (Praga). La Biblioteca ha inoltre curato, su incarico della Presidenza, l'allestimento relativo alla parte bibliografica della nuova Sala Nobel dell'Istituto.

Nel settore della formazione la Biblioteca ha organizzato il Corso ECM "Fonti e strumenti di ricerca per il recupero dell'informazione biomedica in formato elettronico" (11-13 Giugno 2007), rivolto agli operatori del Servizio Sanitario Nazionale.

– *Settore Attività Editoriali*

Nel corso dell'anno 2007 il Settore Attività Editoriali (SAE) ha espletato le seguenti attività:

- Redazione e diffusione delle pubblicazioni edite dall'ISS sia su supporto cartaceo che online (*Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, *Rapporti ISTISAN* e altri rapporti); nel 2007 si è consolidato il cambiamento organizzativo degli Annali la cui stampa è stata affidata nel 2007 ad un editore commerciale; si è deciso di pubblicare soltanto articoli in lingua inglese con l'obiettivo di ottenere presto l'*Impact Factor* della rivista per la quale è stato realizzato anche un sito in inglese.
- Gestione della base dati bibliografica delle pubblicazioni prodotte dai ricercatori ISS, con collegamenti al *full-text* per le pubblicazioni edite dall'ISS e dagli editori che aderiscono alla logica Open Access. È stata predisposta una *policy* istituzionale a favore dell'Open Access, che renda obbligatorio il deposito dei lavori scientifici nell'archivio digitale in rete DSpace ISS (www.dspace.iss.it). Si sono inoltre attivate nuove collaborazioni con istituzioni partner (es. IRCCS, ISPESL, ecc.) per il riversamento di letteratura scientifica in DSpace.

- Realizzazione di materiale grafico, fotografico e multimediale prodotto a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS e a fini storico-documentari.
- Sviluppo di una teca digitale per la raccolta di immagini, anche storiche, che documentano l'attività dell'ente.
- Recupero e conservazione degli strumenti di interesse storico-scientifico dell'ISS. Documentazione del valore culturale di questi oggetti mediante la collana "I beni storico- scientifici dell'ISS"
- Cura dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici (es. Forum PA, Sanit, ecc.) e predisposizione di pagine pubblicitarie, inclusi profili di attività in guide e basi dati nazionali e internazionali.
- Sviluppo di programmi di collaborazione con le scuole su temi significativi rispetto sia all'impegno dell'ISS sia all'interesse dei giovani. Tale attività, svolta con il contributo previsto dalla Legge 6/2000 per la diffusione della cultura scientifica, comprende iniziative di formazione destinate ai docenti di scuole secondarie, convegni e seminari destinati agli studenti, e la produzione di materiali didattici in formato cartaceo (le dispense monografiche) ed elettronico.
- Collaborazione alla Rete di Eccellenza dell'Italiano Istituzionale (REI) promossa dalla Commissione europea (DG Traduzioni) e al sistema informativo SIBIL (Sistema informativo per la Bioetica in Linea).
- Organizzazione di corsi di formazione in scrittura scientifica (ECM).
- Partecipazione attiva alle manifestazioni congressuali di interesse per il settore, in particolare nell'ambito della *European Association of Science Editors* (EASE) e della *European Association of Health Information and Libraries* (EAHIL). Produzione e promozione delle Linee guida per la produzione di rapporti tecnici (*Guidelines for the production of scientific and technical reports: how to write and distribute grey literature* www.glisc.info).

Descrizione dei settori

Settore I - Informatica

Il Settore Informatica 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:

- gestisce la posta elettronica e l'infrastruttura, i server e le reti e ne predispose i collegamenti WAN;
- progetta, sviluppa e gestisce l'infrastruttura informatica dell'Istituto (LAN);
- si occupa dello sviluppo e della gestione di: basi dati, applicazioni tecnico-scientifiche e di sistemi informativi gestionali;
- progetta, sviluppa e coordina il sito istituzionale dell'Ente e i Progetti ad esso collegati;
- effettua seminari e corsi di formazione rivolti al personale interno e del Servizio Sanitario Nazionale.

Settore II - Documentazione

Il Settore Documentazione offre servizi di recupero dell'informazione tecnico-scientifica online e di fornitura di documenti non reperibili in Italia – tramite il sistema DOCLINE dell'NLM – all'utenza interna ed esterna, quest'ultima a pagamento. È centro di riferimento nazionale per il MEDLARS (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*), della 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/>. 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/pira/>.

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 2.200 periodici in formato cartaceo e oltre 4.000 informato elettronico e circa 2.000 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 Attività Editoriali 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);
- gestione della base dati bibliografica relativa alle pubblicazioni prodotte dai ricercatori dell'Istituto;
- realizzazione di materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS;
- 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;
- predisposizione di relazioni sull'attività istituzionale.

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 2007 è stata pubblicata nella serie dei Rapporti ISTISAN (07/17) la "Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2006", grazie all'ausilio di un applicativo web messo a disposizione di tutte le strutture tecnico-scientifiche dell'Istituto. 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. Tale applicativo rende 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.

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.

Inoltre la Segreteria coadiuva il Presidente nella gestione dell'attività di ricerca dell'Istituto. 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 2007 sono state curate le procedure per le seguenti attività di ricerca:

- ricerca finalizzata (1% del FSN);
- bando progetti per giovani ricercatori (“under 40”);
- accordi di collaborazione con il Ministero della Salute;
- collaborazione tra l’Istituto e i *National Institutes of Health* americani;
- progetti sulle Malattie Rare nell’ambito della collaborazione Italia/USA;
- progetti sull’Oncologia nell’ambito della collaborazione Italia/USA;
- collaborazione tra ISS e Ministero della Salute per il bando dei progetti sulle malattie neurodegenerative;
- collaborazione tra ISS e Ministero della Salute per il bando dei progetti sulla medicina riabilitativa;
- collaborazione tra ISS e Ministero della Salute per il bando dei progetti sulle malattie cardiovascolari;
- presentazione dei progetti di ricerca indipendente sui farmaci finanziati dall’AIFA.

La Segreteria coadiuva i ricercatori nelle procedure di presentazione di progetti per l’Unione Europea, i *National Institutes of Health* americani e altre istituzioni sia pubbliche che private.

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 all’SSN 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 2007 si è svolta in maniera molto più articolata in ragione degli intensi rapporti tra ISS e NIH e George Mason University;
- organizzare alcuni eventi di grande impatto politico o sociale.

Ufficio per le Relazioni Esterne

L'attività dell'anno 2007, suddivisa per aree di competenza, è riassunta come segue:

- *Formazione*

Nell'anno 2007 il campo di applicazione del sistema di gestione per la qualità dei corsi ISS (a norma UNI EN ISO 9001:2000) è stato ampliato con l'inserimento in qualità dei corsi su fondi di progetto/convenzione. La certificazione era già stata conseguita e applicata dall'anno 2004 per le attività formative istituzionali (corsi finanziati sui fondi di bilancio del cap. 140) residenziali e a distanza. A fine 2007 la documentazione di sistema (che comprende il Manuale, le procedure e la modulistica) è stata ulteriormente aggiornata per includere nel sistema qualità anche i convegni (sia su fondi di progetto/convenzione che sui fondi istituzionali del cap. 131). La visita di audit per l'ampliamento del campo di applicazione ai convegni è stata svolta nei giorni 10 e 11 dicembre con risultato positivo.

Il piano formativo e convegnistico 2007 ha utilizzato le procedure di pagamento online e di fatturazione relative alle tariffe di iscrizione a corsi e convegni organizzati su fondi istituzionali. Nell'anno 2007 si è fatto riferimento alla revisione del Decreto di Tariffazione per Servizi a Terzi pubblicato sulla GU della Repubblica italiana il 18/12/06. Nell'anno 2007 sono stati organizzati 74 corsi residenziali (dei 77 programmati), con un totale di circa 1.500 partecipanti. Come negli anni passati, la documentazione di sistema è stata continuamente accessibile a tutto il personale dell'Istituto tramite apposita cartella condivisa nel sito Intranet dell'ISS all'indirizzo: <http://172.24.1.6/corsi/intra.html>.

Per quanto concerne le attività sperimentali di formazione a distanza (FAD) in convenzione con il Ministero della Salute, la piattaforma open source è stata ulteriormente perfezionata e aggiornata per poter gestire efficacemente il cospicuo numero di iscritti (oltre 5.000). I circa 3.000 partecipanti che hanno completato con successo le prove di valutazione dei corsi FAD sperimentali hanno commentato positivamente sia il grado di fruibilità che la metodologia formativa dei percorsi formativi online. Il protocollo di sperimentazione prevedeva inoltre l'assegnazione di crediti ECM ai partecipanti che completavano i corsi FAD secondo i requisiti richiesti.

Sempre nell'ambito delle attività sperimentali di FAD, sono state elaborate e discusse con partner diversi (Regioni e Università) alcune modalità e strategie per poter erogare corsi FAD accreditati, nelle more del processo di sviluppo del progetto ECM a livello nazionale. In particolare, per quanto concerne l'offerta FAD in collaborazione con l'Università (Università Jean Monnet di Bari e Università di Macerata), si è proceduto a riorganizzare i moduli didattici esistenti in percorsi formativi omologabili a corsi di perfezionamento universitari dotati dei relativi Crediti Formativi Universitari (CFU). In tale ambito sono stati attivati tre corsi di perfezionamento rispettivamente su tematiche di: prevenzione e promozione della salute, management e programmazione sanitaria e gestione delle Aziende Sanitarie. Con l'intento di arricchire ulteriormente i materiali

didattici da utilizzare nei corsi FAD, è proseguita la produzione di 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.

L'URE ha contribuito al processo di sviluppo e aggiornamento delle pagine del sito ISS dedicate a corsi e convegni condotto dal SIDBAE. In tale processo l'URE ha anche veicolato le istanze di modifica provenienti dalle strutture dell'Istituto che abitualmente organizzano corsi e convegni. Grazie alla collaborazione collegiale, dall'anno 2007, la consultazione del sito risulta essere notevolmente migliorata sia per l'utenza esterna che per il personale ISS.

Per tutte le attività di sviluppo, aggiornamento e coordinamento della funzione formativa e di divulgazione scientifica, l'URE ha regolarmente convocato apposite riunioni con i rappresentanti di tutte le strutture ISS che organizzano corsi e convegni (Referenti di formazione esterna) e degli uffici tecnici e amministrativi che partecipano a vario titolo alla esplicazione della funzione formativa ISS. Per una più capillare diffusione dell'informazione per la gestione a norma ISO dei corsi e dei convegni ISS, si è proceduto, durante il processo di ricognizione delle proposte per l'anno 2008, a identificare un Referente (detto anche "contatto") per ogni singola iniziativa.

Sono state mantenute, 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).

Si è conclusa la prima edizione del corso "Master Universitario di Primo livello per Funzioni di Coordinamento delle Professioni Sanitarie" organizzato in collaborazione con l'Università C. Cattaneo di Castellanza. Parte delle attività formative residenziali del corso è stata svolta presso le aule dell'ISS. Il Master è stato frequentato con successo da 74 partecipanti.

Sono stati progettati per l'anno 2008 i tre seguenti programmi Master in convenzione con l'Università C. Cattaneo di Castellanza:

- II edizione del corso "Master Universitario di Primo livello per Funzioni di Coordinamento delle Professioni Sanitarie";
- "Master Universitario di Primo livello in Health Services Management", in collaborazione con l'Università di Harvard (USA) e l'Università McGill (Canada);
- "Master Universitario di secondo livello in Governo Clinico per la Medicina Interna", in collaborazione con la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI).

La nuova sede in Via Giano della Bella è stata ulteriormente arricchita nella dotazione di equipaggiamenti e razionalizzazione dell'utilizzo degli spazi aule. Appositi spazi ufficio a disposizione dell'URE hanno fornito anche la possibilità di attivare nuove postazioni di lavoro. Sono stati inoltre ottimizzati alcuni spazi per l'archiviazione della documentazione corsi in ossequio alle procedure di certificazione.

– *Attività convegnistica*

Nel corso dell'anno 2007 le procedure di gestione dei convegni, propriamente detti, sono state rivedute in ossequio alla norma di gestione di qualità UNI EN ISO 9001:2000 e applicate sperimentalmente per prepararsi alla visita di audit condotta, con esito positivo, dall'ente certificatore nel mese di dicembre 2007.

Sono stati garantiti il supporto e l'assistenza ad altri centri di responsabilità interni, per l'espletamento a norma delle procedure organizzative e logistiche, della revisione, autorizzazione e pubblicazione sul sito dei programmi, della gestione di relatori e partecipanti.

Sono state organizzate 45 manifestazioni per un totale di circa 6.500 partecipanti. Altre 16 manifestazioni sono state ospitate presso le aule dell'Istituto.

Le procedure di istruzione del piano convegnistico per l'anno 2008 (progettazione di massima) sono state condotte, applicando le procedure e la modulistica del Sistema di Qualità.

– *Attività internazionali*

a) *Progetti di cooperazione con Paesi in transizione e Paesi in via di sviluppo*

È stata stipulata una convenzione con il Ministero degli Affari Esteri che riguarda la collaborazione con le autorità sanitarie civili e militari del Regno di Giordania per il miglioramento dell'efficienza gestionale e della qualità delle tecnologie medicali che verranno fornite con la formula del credito d'aiuto. Il relativo progetto prevede un'attività di formazione e consulenza sia in Italia che in Giordania che verrà iniziata a seguito della stipula del relativo protocollo politico intergovernativo.

Si sono concluse le attività relative ai progetti di supporto alla funzione direzionale strategica del Dipartimento Sanitario Nazionale Sudafricano della formazione dei dirigenti all'utilizzo dei sistemi informativi per il management in sanità e per la lotta alle epidemie in KwaZulu-Natal. Per quanto riguarda quest'ultimo progetto, si è impostata una campagna di sorveglianza attiva della tubercolosi multi e ultraresistente presso quei distretti e quelle strutture ospedaliere che rappresentano l'epicentro della maggiore epidemia globale. La responsabilità della sorveglianza, che ha permesso di determinare in maniera capillare e documentata l'estensione e le caratteristiche epidemiche, verrà successivamente trasmessa alla cooperazione italiana, che inizierà un progetto di vaste dimensioni presso la stessa provincia e presso la provincia di Eastern Cape adiacente, dove l'ISS ha identificato, su raccomandazione della locale autorità sanitaria, uno dei siti clinici che saranno oggetto di intervento attraverso il progetto successivamente descritto.

Si è conclusa la negoziazione relativa al progetto di rafforzamento del sistema sanitario sudafricano attraverso la formazione di siti clinici accreditati per la conduzione di trial (che ospiteranno anche la sperimentazione del candidato vaccino HIV italiano dell'ISS) e una componente di trasferimento tecnologico per la valorizzazione dell'istituto sudafricano per i vaccini di Città del Capo. Il progetto inizierà le operazioni previste in collaborazione con il *Medical Research Council* locale in Città del Capo, ed estenderà le proprie attività presso quattro province, il KwaZulu-Natal, il NorthWest, il Limpopo, l'Eastern Cape, dove quattro diversi siti clinici e i relativi ospedali di riferimento saranno adeguatamente rafforzati, accreditati e resi capaci di gestire la complessa problematica dell'HIV/AIDS in Sudafrica anche a vantaggio dei gruppi di popolazione marginali e transfrontalieri, a provenienza dal Mozambico, dallo Zimbabwe, dallo Swaziland, dal Lesotho e dal Botswana.

Si è concluso con successo, documentato dalla valutazione finale condotta da una commissione ugandese di alto profilo, il progetto di lotta all'HIV/AIDS nella regione dei Grandi Laghi. Il nuovo laboratorio dell'Università di Mbarara e le attività pilota integrate condotte presso il distretto di Wakisu hanno attratto l'attenzione del Fondo Globale con il quale si è iniziata la negoziazione (attraverso la commissione

nazionale AIDS ugandese) che prevede l'estensione delle attività preliminari territoriali e la scalabilità dell'intervento distrettuale per un ulteriore triennio.

Si è concluso anche il progetto di ricerca/intervento sull'HIV/AIDS in Swaziland, la cui continuità è stata garantita attraverso un finanziamento europeo di cui è titolare il centro nazionale AIDS dell'ISS.

Sono continuate le attività relative al progetto di assistenza tecnica all'ospedale di Bengasi in Libia, con il coinvolgimento di Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico di altissima specializzazione, in modo da garantire un adeguato trasferimento di tecnologie e conoscenze, ottimizzando anche la proiezione regionale del centro. A tale fine, la regione Sicilia ha deciso di garantire un intervento di supporto, per il tramite dell'Istituto Pulejo di Messina.

Visite di Delegazioni Internazionali. Nel corso dell'anno 2007 l'URE ha organizzato la visita di sette delegazioni provenienti da Corea, Cina, Georgia e Sudafrica per un totale di circa cento delegati. Le visite sono avvenute sulla base di specifiche richieste o nell'ambito di progetti che prevedano viaggi di studio presso l'ISS o presso strutture dell'SSN italiano.

b) *Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati e in transizione*

Il laboratorio congiunto per lo studio e la modernizzazione della medicina tradizionale cinese, che l'ISS ha implementato secondo le previsioni del relativo progetto di ricerca cofinanziato dal Ministero della Salute italiano e dal locale Ministero per la Ricerca Scientifica e Tecnologica, è stato pienamente realizzato e ha iniziato le proprie attività in base ad alcuni protocolli condivisi. Tecnologie di alta specializzazione sono state concesse in comodato d'uso a cura dell'Università La Sapienza, che collabora allo studio descrittivo sulla riabilitazione post-ictus con l'ospedale universitario di medicina tradizionale in Tianjin.

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

Sono proseguite le attività relative al progetto 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). Il principio che ispira questo progetto congiunto tra due realtà distanti fisicamente che operano da anni nel campo della formazione medica è quello di sperimentare in modalità FAD o *blended learning* l'impatto in termini di apprendimento per ciò che riguarda alcune metodologie didattiche innovative di tipo induttivo (come ad es. l'apprendimento per problemi o PBL già attive presso le due Istituzioni).

Con il supporto finanziario dell'Istituto Fogarty/*National Institutes of Health* (USA) per progetti di particolare rilevanza e competitività in ambito scientifico, si è portato avanti il programma triennale in collaborazione con il programma "Harvard Program in Refugee Trauma" dell'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. Nel corso del 2007 si è proceduto a predisporre la documentazione necessaria a ottenere un ulteriore triennio di collaborazione: il primo triennio avrà infatti termine nell'anno 2008.

Si è infine partecipato con successo ad una gara europea per lo studio dell'informatizzazione a livello medico di base in vari Paesi europei, all'interno di un consorzio di cui è capofila l'università di Madrid.

– *Attività di ricerca corrente e progetti speciali*

Nell'ambito della convenzione con il Ministero della Salute per la "Realizzazione di un portale web per la formazione a distanza riguardante le emergenze sanitarie", sono state portate a termine e concluse le attività relative allo sviluppo del portale informativo e formativo sulle emergenze biologiche, chimiche e nucleari. È stata condotta la sperimentazione del materiale didattico-informativo prodotto attraverso l'implementazione di corsi di formazione a distanza sul rischio chimico-tossicologico e sul rischio radiologico-nucleare, di pertinenza URE, che sono stati erogati dal luglio 2007 a dicembre 2007.

Per quanto riguarda il Progetto di ricerca finalizzata 2004 – Integrazione dei Servizi Sanitari del Territorio ISOLA_TO, sono continuate e sono state concluse tutte le attività relative al progetto di ricerca finalizzata (Ministero della Salute) relativo alla gestione domiciliare, sia dei pazienti cardiopatici, con l'automazione della comunicazione remota domiciliare tra medico e paziente, che di quelli colpiti da demenza. In particolare, sono stati distribuiti dei dispositivi digitali per l'acquisizione e l'invio di tracciati elettrocardiografici nelle isole coinvolte nel progetto e ne è stato monitorato l'utilizzo. I dati sono stati elaborati ed è stata redatta la relazione con i risultati conclusivi. È stata messa a punto, avviata e conclusa l'attività pilota di telepsicologia per i familiari dei pazienti affetti da demenza o da altre patologie neurodegenerative. Il progetto si è concluso a novembre 2007 con le relazioni finali di tutte le attività progettuali.

Per quanto riguarda il Progetto di ricerca finalizzata 2005 (Arcipelago Salute), sono continuate le attività relative al progetto del Ministero della Salute per la gestione domiciliare di pazienti isolati. Sono stati individuati i dispositivi per il monitoraggio a domicilio dei pazienti affetti da patologie cardiorespiratorie. Sono stati individuati e distribuiti, previa formazione dei Medici di Medicina Generale coinvolti, i dispositivi per l'attività di teledermatologia. L'attività di teledermatologia è stata di seguito avviata.

Progetto di ricerca finalizzata 2006 – Assistenza e ospedalizzazione a domicilio. Il progetto di ricerca finalizzata (Ministero della Salute) estende il campo d'investigazione di un precedente progetto sia dal punto di vista clinico che territoriale. È stata messa a punto la piattaforma informatica per la interconnessione degli archivi e banche dati e sono state definite le applicazioni software specifiche per la condivisione dei dati.

Per quanto riguarda il Progetto di ricerca finalizzata 2004 (*Disease Management and Teleassistance Service*, DITAS), relativamente alla realizzazione del Servizio di Assistenza Remota tramite videotelefono mobile e interattività vocale, sono state completate le attività di sviluppo, è stata portata a termine l'installazione HW in ambiente di esercizio e sono state collaudati il servizio e il relativo tuning tecnico/operativo di interattività vocale sul Centro Servizi. La sperimentazione clinico/operativa del progetto, avvenuta fino a conclusione dello stesso (novembre 2007), ha evidenziato la capacità di fornire Supporto Telematico al Monitoraggio Remoto di parametri clinici nelle attività di Continuità Assistenziale domiciliare e in mobilità per un'ampia gamma di patologie. In particolare è permesso il monitoraggio anche di informazioni su eventi, correlati alla patologia e alle terapie relative, non misurabili automaticamente, rivelandosi ad esempio utile per le reazioni avverse ai farmaci (quindi per la farmacovigilanza) e in supporto a chemioterapia, terapia del dolore e cure palliative.

L'accordo tra il Ministero della Salute e l'ISS in merito al Progetto sperimentale di formazione a distanza sul tema della prevenzione delle complicanze del diabete per i medici di famiglia e per i pediatri di libera scelta ha previsto la definizione dei moduli didattici e della strategia formativa per il trasferimento di conoscenze e competenze sul trattamento della patologia diabetica e sulla prevenzione delle sue complicanze, attraverso

l'integrazione dei vari livelli di erogazione dei servizi e la partecipazione del paziente e della sua famiglia, anche attraverso il miglioramento della comunicazione tra i diversi settori.

Per quanto concerne il programma sperimentale FAD la comunicazione medico-paziente, medico-familiare e infermiere-paziente, il progetto ha come obiettivo generale quello di promuovere e sostenere la diffusione di conoscenze, competenze e buone prassi per migliorare la comunicazione tra professionisti sanitari, pazienti e familiari attraverso formazione accreditante a distanza.

Nel rispetto di quanto previsto dalla convenzione stipulata con il Ministero della Salute, sono state svolte le seguenti attività:

- ricognizione preliminare dei profili dei destinatari, delle loro esigenze, del loro fabbisogno formativo rispetto agli obiettivi di progetto e rispetto ai livelli di conoscenza e di competenza comunque presenti;
- valutazione dell'impatto organizzativo atteso nell'ambito professionale specifico, definito per macro-categorie (medicina generale, pediatria di libera scelta, front-office clinico, servizio infermieristico domiciliare e ospedaliero);
- ricognizione del livello di alfabetizzazione informatica dei destinatari della formazione e della loro dotazione elettronica (hardware, software, linee di comunicazione e telefonia fissa e mobile), in particolare delle strutture e infrastrutture tecnologiche (server, rete, postazione individuale) disponibili in funzione degli interventi di formazione realizzabili e dei relativi costi;
- adozione della metodologia più idonea a realizzare l'interattività, la multimedialità e la collaborazione tra i diversi soggetti interessati, tenendo conto del ruolo attivo dell'utente, dell'importanza e della necessità di un lavoro tecnico e didattico basato sul lavoro di gruppo e quindi sulla classe virtuale implementata in modalità sincrona;
- potenziamento delle strutture tecnologiche (server, rete e postazioni di lavoro), in modo da garantire un'adeguata erogazione e fruizione dei contenuti multimediali;
- creazione ed erogazione di materiale didattico innovativo, strutturato in "unità autoconsistenti" (moduli formativi), riutilizzabili in varie combinazioni da inserire nella piattaforma FAD (*Learning Object*) e realizzazione di griglie di analisi e osservazione per la valutazione delle abilità comunicativo-relazionali degli operatori;
- accreditamento ECM.

Il programma si è di fatto concluso con la fine dell'anno 2007 fatta salva l'analisi sui risultati prevista per il primo bimestre 2008. Nei documenti di relazione consegnati al MdS sono state inserite considerazioni e raccomandazioni operative utili allo sviluppo e applicazione di metodologie didattiche innovative e di tecnologie avanzate nella programmazione ed erogazione di futuri piani di intervento formativo per gli operatori dell'SSN.

L'ISS ha promosso il Progetto Corso per insegnanti e istruttori di autoscuola "Alcol, Droga e Guida" finanziato dalla regione Lazio a valere sul Fondo Nazionale di Lotta alla Droga (FNLD esercizio finanziario 2001-2003). Tale progetto ha riguardato l'attività di Prevenzione degli incidenti stradali Promozione di interventi formativi nelle autoscuole, basandosi sul Documento di Indirizzo elaborato dall'ISS. Il progetto è stato caratterizzato dai seguenti obiettivi: la creazione di una rete di collaborazione con le autoscuole tramite il coinvolgimento, nelle attività di formazione, di dirigenti e funzionari dei Dipartimenti delle Dipendenze/Ser.T. e dei Dipartimenti di Prevenzione delle Aziende Unità Sanitarie Locali competenti in ambito di sicurezza stradale e pericolosità derivante dall'uso delle sostanze stupefacenti; la formazione del personale delle autoscuole quali educatori rispetto alla pericolosità degli effetti dell'alcol e delle sostanze stupefacenti nella guida di

veicoli a motore; la promozione all'utilizzo di metodi didattici partecipativi da parte di insegnanti e istruttori di guida delle autoscuole; la tempistica del progetto per l'area formazione. Nel mese di febbraio 2007 è stata svolta una seconda edizione del corso di Formazione per formatori presso l'ISS che ha avuto come destinatari gli operatori dei Dipartimenti delle Dipendenze/Ser.T e dei Dipartimenti di Prevenzione delle Aziende Unità Sanitarie Locali, che a loro volta hanno svolto attività di formazione all'interno di corsi rivolti agli insegnanti e gli istruttori di guida delle autoscuole nel territorio della regione Lazio. Successivamente, infatti, sono stati organizzati nove corsi di formazione agli insegnanti e istruttori di autoscuola sul territorio della regione Lazio. I corsi sono stati svolti nelle province della regione Lazio (Latina, Viterbo, Frosinone, Roma), coinvolgendo circa 172 insegnanti e istruttori di autoscuola, ai quali è stato consegnato kit multimediale contenente il materiale didattico di integrazione e supporto alla formazione. Il 5 giugno 2007 è stato organizzato un convegno volto a diffondere i risultati conclusivi del progetto.

Nell'anno 2007 le attività legate al museo digitale della ricerca biomedica sono proseguite con l'obiettivo principale di riportare gli originali ad una condizione di igiene e salvaguardia durature. Per evitare che il materiale finisse nuovamente dimenticato (anche se ben conservato) si è optato per un'opportuna digitalizzazione e successiva fruizione.

Si è provveduto quindi, ad un costante recupero del materiale fotografico che ha previsto alcuni interventi di pulitura meccanica con rimozione della polvere per aspirazione e pennellatura per poi procedere all'acquisizione tramite scanner e alla conservazione. La conservazione ha consentito la messa a dimora del materiale attraverso:

- la copertura di ogni fotografia e relativa scheda/cartoncino con una speciale velina a protezione;
- l'inserimento di ogni fotografia corredata da velina di protezione, in scatole di qualità archivistica con copertura anteriore mobile;
- la collocazione di ogni fotografia all'interno di ciascuna scatola in posizione orizzontale;
- il posizionamento delle scatole su apposite scaffalature in un ambiente idoneo e in posizione orizzontale.

Il materiale originale della Collezione storico-fotografica dell'ISS è a dimora presso i locali dell'Ufficio Relazione Esterne.

Le attività svolte nel 2007 hanno posto come obiettivo la predisposizione di uno spazio dedicato sulla home page dell'ISS. La sezione conterrà la collezione fotografica per la sua fruizione dal sito istituzionale: <http://www.iss.it>.

Sono inoltre proseguiti i rapporti con il *Rockefeller Archive Center* (RAC) grazie ai quali è stato e sarà possibile effettuare ricerche per valorizzare la ricostruzione di una memoria condivisa.

– *Gestione spazi fisici e dotazione tecnologica*

Il servizio di gestione delle aule e di manutenzione ordinaria e straordinaria degli equipaggiamenti d'aula è stato erogato sotto la diretta supervisione e coinvolgimento del personale URE. Sono stati inoltre eseguiti vari interventi di adeguamento tecnologico delle aule.

Nel corso del 2007 si è proseguito con il consolidamento e l'installazione degli apparati previsti nel progetto di sviluppo per la dotazione delle aule nella sede di Via Gian 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 le aule ed è stata attivata la revisione della dotazione delle stesse.

Grazie al contratto di manutenzione ordinaria per le aule si è riusciti a mantenere in funzione il parco macchine attualmente operativo nella quasi totalità. Restano da porre in essere buona parte degli interventi programmati per l'aula Bovet e per l'aula Giardino d'Inverno che, nonostante ripetuti appelli e relazioni tecniche inviate agli organi competenti, continuano a versare in condizioni al limite dell'agibilità.

Per facilitare la registrazione delle presenze dei partecipanti agli eventi convegnistici, anche in osservanza dei requisiti di qualità richiesti dal progetto di Educazione Continua in Medicina (ECM), questo Ufficio si è attivato per acquisire un sistema informatizzato di rilevazione delle presenze. L'acquisizione effettiva della tecnologia descritta è prevista durante il primo semestre del 2008.

Ufficio Stampa

In ottemperanza alla Legge 150/2000, l'Ufficio Stampa, nel 2007, ha curato i rapporti con gli organi di stampa promuovendo l'attività dell'ISS. In quest'ambito ha dunque elaborato 15 comunicati 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.

Le maggiori agenzie di stampa nazionali (Ansa, Adnkronos e Agi) hanno trasmesso più di 600 notizie d'agenzia riguardanti l'Istituto soprattutto in relazione ad eventi e convegni nazionali e internazionali promossi dall'ISS.

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 2007, l'attenzione dei media verso il nostro Istituto con oltre 2.400 articoli in cui è citato, sia sui progetti strategici e i risultati delle ricerche, ma soprattutto sull'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 (FAQ) 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 2007.

Tabella 1. Attività svolta dell'Ufficio Stampa nel 2007

Tipologia di comunicazione	n.	
Comunicati Stampa	15	
Cartelle Stampa	8	
Interviste audio e video	136	
Agenzie Stampa nazionali	661	
Rassegna Stampa	31788	(articoli lavorati)
Primi Piani ISS	2438	(articoli sulle testate)
	1371	(articoli sulle maggiori testate)
Canale "Ufficio Stampa"		
Argomenti trattati in:		
Primo Piano	61	
Focus e FAQ	27	
NEWS	21	

Ufficio organi collegiali

Il DP 24 gennaio 2003, "Regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto Superiore di Sanità", all'art.4, lett. d) individua, tra gli Uffici della Presidenza, l'Ufficio Organi Collegiali precisandone, nel contempo, le funzioni.

Questa norma prevede che sia preposto alla direzione dell'Ufficio un Dirigente con funzioni anche di Segretario del Consiglio di Amministrazione ed, eventualmente, anche di Segretario del Comitato Scientifico.

Il Dirigente incaricato della Direzione dell'Ufficio Organi Collegiali, dall'anno 2003, svolge anche le funzioni di Segretario del suddetto Comitato Scientifico.

Per quanto concerne le attività svolte nel corso dell'anno 2007, si evidenzia che, in coerenza con le proprie attribuzioni, l'Ufficio Organi Collegiali ha curato la preparazione di:

- 7 riunioni del Consiglio di Amministrazione,
- 8 riunioni del Comitato Scientifico,

predisponendo gli atti necessari e ponendo in essere tutte le attività organizzative di supporto atte a consentirne lo svolgimento.

Ha curato la stesura delle deliberazioni e dei verbali relativi alle riunioni dei suddetti Organi Collegiali provvedendo alla loro tenuta, conservazione e pubblicazione.

Ha svolto, altresì, un'importante opera di raccordo tra le diverse strutture tecnico-scientifiche e amministrative dell'Istituto di volta in volta interessate alle tematiche oggetto di esame da parte dei suddetti Organi.

Nell'ambito delle attività più strettamente segretariati, ha provveduto, inoltre, a curare i rapporti con le strutture di appartenenza dei singoli componenti degli Organi suddetti al fine di corrispondere ad ogni richiesta ed eventuale esigenza dagli stessi rappresentata.

DIREZIONE GENERALE

L'attività della Direzione Generale nel corso dell'anno 2007, pur risentendo degli inevitabili avvicendamenti che si sono succeduti nella carica di Direttore Generale dell'Ente, si è svolta garantendo l'esecuzione della normale amministrazione e la gestione delle particolari esigenze scaturite dall'avvio delle procedure di stabilizzazione del personale precario in carico all'Istituto.

Il Direttore Generale, conformemente alle funzioni attribuitegli dall'art. 8 del DPR 20 gennaio 2001, n. 70, ha partecipato alle sedute del Consiglio di Amministrazione dell'Ente curando l'attuazione dei provvedimenti deliberati in quella sede. Ha provveduto ad effettuare la ricognizione dei fabbisogni finanziari delle strutture tecnico-amministrative e dei Dipartimenti disponendo poi la conseguente attribuzione delle risorse in rispondenza con il bilancio dell'Istituto. Ha curato la pianificazione dei mezzi e ha tracciato le tendenze generali della progettazione amministrativa per l'anno 2008.

Il Direttore Generale ha operato, coerentemente con le regole della buona amministrazione, delegando funzioni ai livelli organizzativi inferiori all'interno della macrostruttura, e avvalendosi delle due strutture centrali di livello dirigenziale generale per l'espletamento delle attività connesse alla gestione amministrativa dell'ISS. In particolare per quanto attiene la politica del personale, degli affari generali e sindacali, si è avvalso della Direzione Centrale delle risorse umane e degli affari generali, e, per quanto attiene all'attività contabile, della Direzione Centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche. Il Direttore ha esercitato un'attività di coordinamento tra le due strutture, vigilando sul sistema dei vincoli di bilancio e sull'aderenza alle norme di legge dell'organizzazione al fine di garantire il raggiungimento dell'efficienza dell'Ente e la sua funzione di produzione e diffusione dell'attività scientifica nonché le funzioni istituzionali ad esso conferite.

Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali

Con riferimento alle relazioni con le organizzazioni sindacali, nel corso del 2007 si sono svolte numerose sedute di incontri sindacali.

In particolare si sono svolti incontri sui seguenti temi:

- Consultazione delle Organizzazioni Sindacali (OO.SS.) sui provvedimenti in materia di stabilizzazione, a seguito delle disposizioni introdotte dalla Legge Finanziaria 2007, e in particolare l'art. 1, comma 579 della Legge 296/2006.
- Contrattazione integrativa relativa all'opportunità di sviluppo professionale ricercatori e tecnologi – art. 15, commi 5, 6 e 7 del Contratto Collettivo Nazionale del Lavoro (CCNL) 07/04/2006.
- Contrattazione integrativa relativa all'opportunità di sviluppo professionale personale dei livelli IV-IX – art. 8 e art. 9 secondo biennio del CCNL 07/04/2006 (ex art. 53 e 54 CCNL 21/02/2002) – criteri delle procedure.
- Contrattazione integrativa relativa ai benefici di cui all'art. 7 della Legge 14 ottobre 1999, n. 362, così come previsto dal comma 12 dell'art. 92 della Legge 23 dicembre 2000, n. 388, da corrispondere con riferimento all'anno 2006.

Si sono, inoltre, svolti incontri sui seguenti temi di natura non contrattuale:

- Riunioni in merito all'avvio pratiche per l'asilo nido.
- Riunioni di informazione sui criteri generali di riorganizzazione dipartimentale.

Sono stati sottoscritti i seguenti accordi integrativi:

- Accordo integrativo CCNL 07/04/2006 relativo alle opportunità di sviluppo professionale del personale dei livelli IV-IX – art. 8 e art. 9 secondo biennio del CCNL 07/04/2006 (ex art. 53 e 54 CCNL 21/02/2002 – (sottoscritto il 05/04/2007).
- Accordo integrativo CCNL 07/04/2006 relativo alle opportunità di sviluppo professionale ricercatori e tecnologi – art. 15, comma 8 (utilizzo degli idonei delle procedure concorsuali attivate ai sensi dell'art. 64 del CCNL 21/02/2002) – (sottoscritto il 05/04/2007).
- Contratto integrativo sul Trattamento economico accessorio per l'anno 2007 – (sottoscritto il 16/07/2007).
- Accordo integrativo CCNL 07/04/2006 in merito ai benefici di cui all'art. 7 della Legge 14 ottobre 1999, n. 362, così come previsto dal comma 12 dell'art. 92 della Legge 23 dicembre 2000, n. 388, da corrispondere con riferimento all'anno 2006 – (sottoscritto il 13/09/2007).
- Accordo integrativo CCNL 07/04/2006 relativo alle opportunità di sviluppo professionale ricercatori e tecnologi – art. 15, commi 5 e 6 – (sottoscritto il 04/12/2007).
- Accordo integrativo CCNL 07/04/2006 relativo alle opportunità di sviluppo professionale del personale dei livelli IV-IX – art. 8 e art. 9 secondo biennio del CCNL 07/04/2006 (ex art. 53 CCNL 21/02/2002 – (sottoscritto il 04/12/2007).

È stata sottoscritta l'ipotesi di accordo integrativo relativa a Istituti diversi dal trattamento accessorio – (ipotesi sottoscritta in data 08/01/2007).

Sono state avviate le procedure per la costituzione dei seguenti comitati:

- Commissione per predisporre un'ipotesi tecnica sui criteri in tema di trasferimenti e sulle tabelle di equiparazione del personale – art. 32, comma 4 del CCNL 07/04/2006.
- Commissione bilaterale per individuare i criteri per definire le situazioni di disagio, pericolo, danno, responsabilità e reperibilità – art. 9 del CCNI sul Trattamento accessorio sottoscritto in data 16/07/2007.

È stato predisposto un Protocollo di intesa sulla adozione dei seguenti codici di condotta:

- Codice di condotta relativo ai provvedimenti da assumere nella lotta contro le molestie sessuali nei luoghi di lavoro – art. 26 CCNL 07/04/2006.
- Codice di condotta per la prevenzione e la lotta contro il mobbing – art. 24 CCNL 07/04/2006.

L'Ufficio ha, inoltre, curato lo svolgimento delle elezioni per il rinnovo delle RSU, che si sono svolte dal 19 al 22 novembre 2007, concordando gli adempimenti con le organizzazioni sindacali e, una volta insediata la Commissione elettorale, fornendo la propria collaborazione curando tutti gli aspetti di pertinenza dell'amministrazione.

In particolare si è provveduto a:

- trasmissione alla commissione elettorale di tutta la documentazione pervenuta all'ufficio;
- affissione degli atti (annuncio elezioni, liste elettorali, elenco elettori, risultati elezioni) all'Albo ISS;
- messa a disposizione di un locale per la commissione elettorale e del locale per le votazioni;
- predisposizione del modello di scheda elettorale e delle liste dei candidati, su indicazione della commissione elettorale;
- comunicazione all'ARAN dei risultati elettorali, mediante trasmissione del verbale finale;
- comunicazione dei risultati elettorali all'interno dell'ISS (organizzazioni sindacali, organi direttivi interni, altri uffici competenti).

Con riguardo alle funzioni dell'Ufficio Protocollo e Archivio Centrale sono state svolte attività di ricezione, catalogazione e spedizione della corrispondenza da e verso l'esterno dell'Istituto (nel corso del 2007 sono state protocollate 69.228 pratiche); tenuta del Registro di protocollo informatico; gestione dell'Archivio Centrale dell'Istituto, corrente e di deposito, consistente nella schedatura, associazione e restituzione dei documenti; ricezione di plichi contenenti materiali biologici, pericolosi e non, recapitati all'Istituto per gli accertamenti/controlli previsti dalla legge.

Nel 2007 sono stati accettati 2.309 campioni (campioni, controlli, analisi di revisione) e 1.981 pacchi consegnati dai corrieri e dall'Ufficio Postale indirizzati ai ricercatori e strettamente inerenti ai progetti di ricerca istituzionali.

Inoltre in considerazione della rilevante quantità di documenti contabili affluenti in Istituto è stata creata una sezione dedicata esclusivamente alla protocollazione e all'assegnazione delle fatture in entrata (nel 2007 sono state protocollate 15.377 fatture).

Con riguardo alle funzioni dell'Ufficio del Consegnatario responsabile della gestione di tutte le categorie di beni materiali e immateriali destinati ad essere utilizzati durevolmente all'interno dell'Istituto, l'attività svolta nel 2007 ha comportato: n. 237 autorizzazioni per uscita di materiale; n. 4.880 cespiti inventariati (di cui 2.010 libri e pubblicazioni); n. 602 cespiti alienati.

Il Consegnatario ha provveduto, inoltre, a coordinare le richieste di acquisto di materiali di consumo provenienti dai vari settori dell'ISS. Nel 2007 tali richieste hanno riguardato l'ordinativo dei seguenti materiali di magazzino: prodotti chimici, prodotti monouso e vetreria, prodotti tecnici, bombole, azoto liquido e ghiaccio secco, cancelleria e stampati.

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; nel 2007 si è registrato il seguente flusso: n. 4.600 documenti recanti ordini da parte dell'Istituto e n. 208 documenti di materiali radioattivi.

Infine, sono state effettuate alcune riunioni in merito al rinnovo decennale dell'Inventario generale dei beni e alla necessità (peraltro richiamata dal Collegio dei Revisori) che venga portato a termine entro il 2008.

Nelle suddette riunioni si è evidenziata la necessità di elaborare un programma di intervento che tenga conto delle competenze specifiche dei vari settori interessati.

Con riguardo alla redazione e aggiornamento dei programmi informatici necessari si è acquisito uno studio di fattibilità per l'implementazione software del Sistema contabile SCI attualmente in dotazione e per la realizzazione di alcune funzioni specifiche, integrate con la gestione inventario e la contabilità cespiti in essere, a supporto degli operatori che dovranno effettuare materialmente la rilevazione straordinaria.

Per il 2008 è in programma: la chiusura dei contratti integrativi; il mantenimento degli standard organizzativi in tema di sorveglianza e portinerie, anche mediante l'auspicato potenziamento delle risorse umane; la razionalizzazione dei flussi di protocollo, con particolare riguardo alla innovazione prevista dalla Legge Finanziaria 2008, che prevede che le fatture nei confronti degli enti pubblici siano emesse esclusivamente in modo informatico; l'avvio delle operazioni di inventariazione generale per rispettare il termine del 2008. In particolare si dovrà procedere alla costituzione del gruppo di lavoro per il rinnovo dell'inventario; all'addestramento del personale coinvolto e all'inizio del lavoro effettivo di reinventariazione.

Per quanto concerne l'attività relativa al trattamento giuridico del personale sono stati istruiti e sono stati predisposti i provvedimenti di comandi di personale dell'Istituto presso altre amministrazioni; di comando di personale di altre amministrazioni presso l'Istituto; di fuori

ruolo; di aspettativa senza assegni per incarico dirigenziale conferito da altra amministrazione; di distacco di un dipendente dell'Istituto presso altra amministrazione; sono stati istruiti e predisposti provvedimenti di inquadramento nei ruoli dell'Istituto di dipendenti di altre amministrazioni trasferiti per mobilità ex art. 30 del DL.vo 165/2001; si è provveduto alla verifica e nuovo inquadramento di dipendenti a suo tempo trasferiti per mobilità nei ruoli dell'Istituto; sono stati riesaminati gli inquadramenti a suo tempo effettuati di personale proveniente dall'ente Poste e da altre amministrazioni: tale riesame ha portato alla conferma dei suddetti inquadramenti.

Sono stati istruiti e predisposti provvedimenti di mobilità interna (trasferimenti da una struttura all'altra); provvedimenti di conferma in servizio di dipendenti vincitori di concorso, a seguito del superamento del correlato periodo di prova e si è stato provveduto alla correlata individuazione della posizione cronologica nel ruolo; sono state istruite e adottate autorizzazioni alla fruizione dei permessi straordinari retribuiti nei limiti di 150 ore annue per il diritto allo studio; sono state istruite e predisposte concessioni di aspettativa per motivo di studio e ricerca dei Ricercatori e concessioni di aspettative per dottorato di ricerca; sono stati istruiti e predisposti provvedimenti relativi alla concessione, modifica o revoca del part-time; si è provveduto all'istruttoria e alla predisposizione di decreti concernenti la concessione dei benefici previsti dall'art. 33 della Legge n. 104/1992; si è provveduto alla rilevazione dei dati relativi alla partecipazione del personale ai diversi scioperi indetti dalle Organizzazioni Sindacali e ai relativi conteggi individuali, nonché ai conteggi relativi alla partecipazione ad assemblee e manifestazioni sindacali, ai fini della verifica del non superamento del limite individuale annuo stabilito; si è provveduto alla determinazione dei permessi, distacchi e aspettative per motivi sindacali spettanti ai sindacati firmatari del CCNL per l'anno 2007;

Si è provveduto alla gestione dell'Anagrafe delle prestazioni svolte a favore di terzi di cui all'art. 53 del DL.vo 165/2001, che ha comportato i seguenti adempimenti:

- comunicazioni ex art. 58 del CCNL 2002 (Ricercatori e Tecnologi) pervenute e immesse nell'Anagrafe delle prestazioni della Presidenza del Consiglio dei Ministri n. 480;
- autorizzazioni all'effettuazione di prestazioni a favore di terzi di personale dei livelli con relativa immissione dei dati nell'Anagrafe delle prestazioni;
- inserimento nel sistema informatico dei dati relativi al conferimento di incarichi da parte di altre amministrazioni a dipendenti dell'Istituto;
- immissione nell'Anagrafe delle prestazioni dei dati relativi ai compensi liquidati da terzi a dipendenti dell'Istituto;
- inserimento nell'Anagrafe delle prestazioni di comunicazioni di affidamento di incarichi a consulenti e collaboratori esterni e di comunicazioni di compensi liquidati ai medesimi;
- istruttoria e predisposizione di provvedimenti presidenziali di conferimento e rinnovo degli incarichi di Direttore di Dipartimento, Direttore dei Servizi tecnico-scientifici e Centri Nazionali e di Direttore di Reparto;

Si è provveduto all'istruttoria di oltre 100 passaggi di posizione stipendiale di Ricercatori e Tecnologi, con richiesta e acquisizione delle relative relazioni individuali sull'attività svolta, verifica formale delle stesse e trasmissione di tutta la documentazione acquisita al Comitato Scientifico ai fini delle competenti valutazioni;

Si è provveduto alla rilevazione delle presenze e alla gestione delle assenze di n. 1.866 dipendenti. Ciò ha comportato l'intestazione di altrettante schede individuali con annotazione sulle stesse delle assenze comunque effettuate, dei periodi di malattia e controllo del rientro del dipendente allo scadere della prognosi, sul programma TVCLIENT. Tale attività di gestione delle assenze ha comportato la verifica dei periodi di: congedo di maternità e assimilati (adozioni, affidamenti e affidamenti pre-adoptivi internazionali), dei periodi di congedo parentale (astensione facoltativa per ogni bambino, nei primi otto anni di vita dello stesso), dei

permessi giornalieri per allattamento, dei periodi di malattia del bambino, dei congedi per gravi motivi, dei permessi retribuiti per gravi infermità dei familiari, dei congedi retribuiti di due anni per i genitori di figli con grave handicap, delle aspettative per motivi personali e aspettative per raggiungimento del coniuge in servizio all'estero, del conteggio del periodo complessivo di malattia nel triennio ai fini del computo della riduzione del trattamento economico e della comunicazione del preavviso del periodo massimo di assenza per malattia cumulato nell'ultimo triennio, trasmissione della certificazione medica e della documentazione all'ente di appartenenza del personale comandato presso l'Istituto, computo dei periodi di ferie fruiti e delle festività soppresse, riduzione delle ferie nei casi previsti.

In totale nel corso dell'anno sono stati acquisiti e gestiti circa 11.000 certificati di malattia. Sono stati disposti oltre 500 controlli fiscali da parte delle ASL. Sono stati adottati circa 160 provvedimenti di decurtazione economica correlati ai periodi di malattia fruiti e per congedi parentali. Sono stati adottati n. 30 decreti di riconoscimento di congedo straordinario per matrimonio. Sono stati adottati n. 40 decreti di astensione obbligatoria per maternità. Sono stati adottati n. 48 decreti di riconoscimento di congedi parentali. Sono stati adottati n. 9 decreti di aspettativa per motivi di famiglia. Sono state effettuate n. 56 comunicazioni concernenti il calcolo delle ferie dei nuovi assunti. Sono state effettuate n. 278 decurtazioni economiche per scioperi, ore non lavorate e part-time

Si è provveduto all'inoltro al Dipartimento della Funzione Pubblica degli elenchi annuali delle aspettative, distacchi e permessi sindacali fruiti dagli aventi diritto.

Tutta la documentazione acquisita nel corso dell'anno è stata trasmessa all'Ufficio Matricola per l'inserimento nei rispettivi fascicoli personali. A tutto ciò vanno aggiunte le richieste di chiarimenti e pareri in merito ai vari istituti contrattuali che quotidianamente pervengono a tale settore dell'Ufficio III.

Sono stati inviati al Ministero degli Affari Esteri, per le pratiche di rinnovo e rilascio, complessivamente n. 50 passaporti di servizio. Sono state presentate allo stesso Ministero degli Affari Esteri n. 18 istanze di rilascio di note verbali, per l'apposizione del visto sui passaporti, richiesto per l'ingresso nei paesi extraeuropei. Si è altresì provveduto ad istruire pratiche di restituzione al MAE dei passaporti di servizio scaduti o relativi al personale collocato a riposo.

Sono state istruite complessivamente 25 pratiche per infortuni, di cui 16 *in itinere*, con relative denunce inoltrate all'INAIL e ai Commissariati competenti. Dette pratiche sono state anche trasmesse per conoscenza al Servizio Prevenzione e Protezione. Per 14 dei 16 infortuni *in itinere* è stato accertato che gli stessi sono stati causati da terzi e conseguentemente sono state attivate le procedure per il risarcimento delle somme corrisposte ai dipendenti durante i periodi di assenza dal lavoro conseguenti all'infortunio. Parimenti sono stati individuati nove casi di incidenti stradali occorsi ai dipendenti, non riconducibili ad infortuni *in itinere*, causati da terzi e per tali casi sono state attivate le procedure per il risarcimento delle somme corrisposte ai dipendenti durante i periodi di assenza dal lavoro conseguenti all'infortunio.

Sono state predisposte quattro dichiarazioni per la rilevazione trimestrale ISTAT delle opere pubbliche e di pubblica utilità eseguite in Istituto.

Sono state predisposte quattro dichiarazioni relative allo smaltimento dei rifiuti radioattivi.

Nel corso del 2007 sono pervenuti quattro ricorsi in materia di rapporto di lavoro.

Per tre ricorsi, su disposizione del Presidente, si è rifiutata la conciliazione e i relativi procedimenti giudiziari sono attualmente aperti presso il Tribunale di Roma – Ufficio del Giudice del Lavoro. Per detti ricorsi si è proceduto alla trasmissione all'Avvocatura dello Stato delle relative memorie e di tutta la documentazione inerente ai fini della costituzione e difesa in giudizio dell'Istituto.

In totale tali procedimenti hanno comportato l'accesso all'Ufficio Provinciale del Lavoro in sette casi e presso il Tribunale di Roma in due casi.

Si aggiunga che come previsto dal Regolamento dell'Ufficio per la gestione del contenzioso del lavoro di cui al Decreto Presidenziale 16 settembre 2004, l'ufficio ha fornito pareri per le vie brevi alle strutture richiedenti, in materia di rapporto di lavoro, in almeno 30 casi.

È stato completato l'aggiornamento informatico dello stato matricolare di tutti i dipendenti che ha comportato circa 5.000 operazioni di aggiornamento. Parimenti è stato provveduto all'aggiornamento informatico dell'Anagrafe dell'Istituto e del TIME WORK, con circa 9.000 operazioni.

L'ufficio ha contribuito all'esame, studio e formulazione di proposte ai fini dell'elaborazione della proposta di Parte Pubblica per gli accordi decentrati con le OO.SS. per l'attuazione dei diversi istituti contrattuali disciplinati dal CCNL firmato il 7 aprile 2006.

Nel corso del 2007 sono stati predisposti due Decreti presidenziali di modifica del Decreto 24 gennaio 2003, comportanti l'istituzione o modifica di Dipartimenti e Centri Nazionali.

Inoltre in chiusura dell'anno 2007 si è provveduto all'elaborazione del Decreto presidenziale di rideterminazione delle dotazioni organiche del personale dell'Istituto.

Per quanto concerne la programmazione delle attività per l'anno 2008, in aggiunta alla prosecuzione di tutti gli adempimenti sopra illustrati si dovrà provvedere a quelli connessi alle procedure selettive concernenti le progressioni di livello nei profili e le progressioni economiche dei livelli apicali, ai sensi degli art. 54 e 53 del CCNL 21 febbraio 2002, dopo che siano intervenuti gli specifici accordi con le Organizzazioni Sindacali.

Per quanto riguarda l'attività relativa al trattamento economico del personale, l'ufficio competente nel corso del 2007 ha supportato con numerosi studi, proiezioni, valutazioni ed elaborazioni contabili le esigenze della Direzione Centrale delle Risorse Umane, contribuendo allo sviluppo delle politiche di gestione del personale e in particolare all'applicazione degli istituti contrattuali sul trattamento economico e le disposizioni sul trattamento pensionistico e di quiescenza.

In tale quadro si è provveduto al miglioramento delle procedure, di estensione dell'informatizzazione e di trasparenza verso l'utenza interna; è stato, inoltre, completato il recupero dei crediti verso altre amministrazioni o enti per il personale dipendente inviato in comando presso gli stessi.

La quantità di adempimenti portati a termine è notevolissima, attestata anche dalla accurata movimentazione finanziaria (nel complesso oltre € 103.000.000), soddisfacendo compiti istituzionali primari e istanze di una utenza ben definita.

Il settore del trattamento economico è stato impegnato, oltre alla immatricolazione di 28 nuovi assunti sul sistema informativo SPT, collegato al Ministero dell'Economia e utilizzato per la gestione contabile dei trattamenti economici fissi, nella determinazione delle spettanze economiche dei singoli dipendenti, nel continuo aggiornamento del trattamento stipendiale per le variazioni dovute a congedi, aspettative, attribuzione degli assegni familiari, tempo parziale.

Sono inoltre stati emessi numerosi decreti di attribuzione del trattamento economico e di aggiornamento stipendiale, sia dei dipendenti in servizio che per quelli cessati, al fine di formalizzare il trattamento stipendiale già in godimento ai sensi del CCNL 2002/2005.

Una particolare attenzione è stata dedicata ai passaggi di fascia del personale dei primi tre livelli (n. 94 unità) e dalla rideterminazione, a seguito del rinnovo del CCNL 2002/2005, delle fasce maturate che ha comportato il riesame di circa 800 posizioni e la liquidazione dei relativi arretrati per circa 430 interessati.

Inoltre è stato effettuato uno studio specifico su alcuni adempimenti fiscali quali la rateizzazione delle addizionali comunali e regionali, le elaborazioni relative all'emissione dei CUD e l'elaborazione del conguaglio fiscale che nell'anno hanno subito modifiche notevoli.

Da segnalare attività necessaria alla gestione del personale in comando, sia in entrata che in uscita (n. 41 unità), con l'esigenza di molteplici operazioni per il rimborso delle prestazioni o

per il recupero dei crediti, che nell'anno hanno visto il quasi integrale rientro delle somme maturate fino al 2006.

Con riferimento al pagamento degli emolumenti accessori, l'ufficio ha provveduto all'istruttoria e all'esecuzione delle procedure necessarie per l'erogazione di ogni indennità accessoria spettante al personale a tempo determinato e a tempo indeterminato.

Un aspetto di rilievo dell'attività del 2007 è stato determinato dal Decreto Legge 04/07/2006 n. 223, convertito con modificazioni con Legge 04/08/2006, n. 248, che ha stabilito il contenimento delle spese per comitati, commissioni e altri organismi, oltre ad imporre un attento controllo dei compensi e delle altre utilità erogati ai componenti di organi collegiali operanti presso l'Istituto. Ciò ha comportato la verifica costante della corretta applicazione del disposto normativo che, unita alla necessità di adeguare il trattamento dei compensi alle innovazioni fiscali introdotte dalla Legge Finanziaria 2007, hanno determinato la revisione dell'inquadramento fiscale dei beneficiari, in particolare nella retribuzione delle verifiche ispettive.

Inoltre si è proceduto alla cura di attività diversificate e complementari quali la gestione delle deleghe sindacali, con n. 166 accensioni/cessazioni, il versamento dei contributi all'ARAN e gli adempimenti relativi al computo delle deleghe per la rappresentatività delle OO.SS., nonché l'attuazione di procedure esecutive in qualità di terzo pignorato ed esperite nei confronti del personale dipendente, con le relative operazioni di ritenuta economica.

Devono anche annoverarsi gli adempimenti previsti dal Titolo V del DL.vo 165/2001, quali la compilazione degli allegati delle spese di personale al bilancio di previsione per l'anno 2007 secondo le indicazioni previste dal MEF, la redazione delle tabelle del Conto annuale 2007, relative al trattamento economico fisso e accessorio del personale dipendente, e il monitoraggio dei costi del personale assunto in forma flessibile che, per l'anno appena concluso, ha richiesto una ingente attività propedeutica alle procedure di stabilizzazione.

L'Ufficio, inoltre, ha costantemente monitorato ed elaborato tutti i dati, per i capitoli di propria competenza, necessari alla redazione del bilancio preventivo e del conto consuntivo, alla gestione contabile delle spese, alle relative variazioni di bilancio e alla quantificazione dei residui.

In materia fiscale, come già evidenziato, gli adempimenti propri dell'Ufficio sono consistiti nell'elaborazione dei modelli CUD e dei certificati fiscali per il personale assunto con contratto a tempo indeterminato e a tempo determinato, per il personale del CNT e per i compensi erogati a terzi per la partecipazione agli organismi dell'Istituto.

Per quanto riguarda il settore del trattamento di previdenza e di quiescenza l'ufficio competente si è occupato dei percorsi previdenziali e pensionistici del personale dipendente, curando lo studio e il corretto adempimento delle numerose pratiche avviate d'ufficio o su istanza degli interessati, la predisposizione dei progetti di pensione e di TFS da inviare all'INPDAP, nonché l'emanazione dei provvedimenti di cessazione dal servizio e di trattenimento in servizio.

Si è provveduto, in conseguenza della sottoscrizione del CCNL 2002/2005, alla riliquidazione di n. 42 riscatti e ricongiunzioni oltre a n. 45 riliquidazioni di trattamenti pensionistici e di fine servizio a seguito dell'inserimento dell'Indennità di Ente Mensile nel calcolo della buonuscita.

Nell'anno concluso è stata, inoltre, completata la raccolta e la trasmissione all'INPDAP dei dati previdenziali e contributivi di tutti i dipendenti iscritti alla "cassa Stato", in applicazione della circolare n. 39 del 24/07/2000. Tali informazioni consentiranno all'Ente di Previdenza di costruire una banca dati previdenziali online denominata "passweb" che permetterà la consultazione di tutte le posizioni assicurative e la gestione autonoma delle posizioni stesse, con l'opportunità di completare, modificare e certificare le situazioni dei dipendenti.

Nel corso dell'anno, inoltre, è stata introdotta una nuova disciplina (Legge 17/10/2007, n. 188) in materia di modalità di risoluzione del rapporto di lavoro per dimissioni volontarie, che ha reso necessario l'aggiornamento degli operatori, in attesa dell'emanazione dei decreti attuativi.

Deve, infine, essere aggiunta l'ulteriore gestione dei pagamenti all'INAIL per gli oneri assicurativi degli ospiti e borsisti, attraverso la forma dell'autoliquidazione del premio annuale.

Una importante attività, sia per quantità che per qualità del lavoro attiene infine alle prestazioni creditizie che, oltre all'attività istruttoria con la raccolta della documentazione e, nel caso di erogazione del finanziamento, all'applicazione della trattenuta mensile in busta paga, ha visto gestire nove convenzioni con società finanziarie per la concessione di prestiti con delega di pagamento.

Per quanto attiene al 2008 l'Ufficio proseguirà l'azione per incrementare l'informatizzazione delle proprie attività sia rendendo più fluide le procedure interne, sia elaborando il trattamento accessorio in collaborazione con il Ministero dell'Economia mediante il Service Personale Tesoro. Ciò consentirà ad ogni forma di pagamento del personale dipendente l'inclusione in un unico sistema utile ad armonizzare sia il trattamento fiscale che quello contributivo. Si potrà inoltre accedere ai flussi telematici che renderanno possibili ulteriori miglioramenti quali il cedolino elettronico per tutti gli emolumenti, il mandato elettronico, ecc.

Nel corso dell'anno l'Ufficio, inoltre, sarà chiamato a dare attuazione al nuovo CCNL del personale dirigente con i relativi istituti contrattuali e dovrà dare nuovo impulso alla contrattazione integrativa di ente sia per il personale dei ruoli tecnici e amministrativi che per il personale dirigente. In tale ambito particolare attenzione dovrà essere rivolta ai costi del personale al fine di conservare l'equilibrio economico previsto dall'art. 1, comma 643, della Legge 27/12/2006, n. 296.

Alla predetta attività consegnerà la riliquidazione del trattamento pensionistico e di fine servizio dei dirigenti cessati dal servizio nel quadriennio 2002/2005 nonché la ricostruzione economica con connessa riliquidazione per gli aventi diritto del trattamento pensionistico e di fine servizio per coloro che beneficeranno delle procedure selettive previste per i passaggi di livello e per i passaggi all'interno del profilo, previsti dal CCNL 1998/2001 agli art. 53-54 e successivamente confermato dal CCNL 2002/2005.

L'Ufficio, inoltre, sarà chiamato, in base a quanto previsto dall'art. 1 della Legge 24 dicembre 2007, n. 247, che ha innalzato i requisiti contributivi e anagrafici per l'accesso al pensionamento di anzianità (introducendo per la prima volta anche per le pensioni di vecchiaia il sistema delle cosiddette finestre di accesso al pensionamento), a rivedere le procedure che prevedono il differimento della decorrenza delle pensioni rispetto alla data di maturazione del diritto. Ciò comporterà la revisione di tutti gli elenchi dei collocamenti a riposo per limite di età e un ingente impegno per la verifica delle posizioni previdenziali dei dipendenti e per le proiezioni del calcolo pensionistico di quanti ne abbiano maturato il diritto.

Particolare attenzione sarà poi dedicata agli adempimenti previsti dal titolo V del DL.vo 165/2001 (Allegati delle spese di personale al bilancio di previsione e Conto annuale), nonché al monitoraggio del personale assunto in forma flessibile.

Come di consueto, l'Ufficio provvederà anche alla liquidazione degli emolumenti e dei gettoni di presenza ai componenti degli organi collegiali dell'Istituto e agli altri organismi collegiali, ponendo cura ai tetti di spesa stabiliti dai provvedimenti normativi del precedente anno.

Con riferimento all'attività di formazione del personale posta in essere nel corso dell'anno 2007, questa ha fortemente risentito delle gravi limitazioni imposte, per un verso, dalla drastica riduzione delle risorse economiche assegnate sul capitolo relativo alle spese per corsi, aggiornamento e addestramento del personale ISS e, dall'altro, dal perdurante mancato rinnovo

della composizione dell'Osservatorio dei processi di formazione, avvenuto soltanto in data 20 dicembre 2007, che ha, peraltro, comportato l'impossibilità di condurre un'adeguata attività di programmazione.

Tali limitazioni, tuttavia, non hanno impedito all'Ufficio di soddisfare le esigenze di formazione specifica manifestate, nel corso dell'anno, dalle diverse strutture organizzative, riuscendo, peraltro, ad ottimizzare le scarse risorse finanziarie disponibili.

Tale risultato è stato ottenuto, da un lato, indirizzando le richieste di corsi a catalogo verso quelle società o enti il cui servizio di formazione, sebbene di elevato livello qualitativo, veniva offerto ad un costo inferiore; dall'altro sperimentando, con eccellenti risultati, l'attuazione di una formazione specifica, su tematiche di interesse interdipartimentale, utilizzando il criterio della internalizzazione, impiegando cioè alcune delle numerose professionalità presenti in Istituto, esperte di docenza.

Pertanto, complessivamente, sono stati autorizzati 86 corsi di formazione specifica, nell'ambito delle aree tematiche previste dall'Accordo integrativo sottoscritto in data 11 dicembre 2006, cui hanno partecipato 203 dipendenti.

Dei predetti 86 corsi, sei sono stati organizzati, di concerto sia con il Dipartimento Malattie infettive, parassitarie e immunomediate (MIPI) sia con il Dipartimento Sanità alimentare e animale (SAAN), utilizzando docenti interni, sui seguenti argomenti: "Progettazione e validazione dei metodi analitici"; "Addestramento per auditor interni"; "Gestione e controllo del sistema informativo nei laboratori di prova, in accordo alla norma ISO/IEC 17025"; "Gestione e controllo del sistema informativo nei laboratori di prova" (I e II edizione); "Approfondimento della norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025 nell'ambito del controllo dei farmaci". A tali corsi hanno partecipato, complessivamente, 87 dipendenti appartenenti ai Dipartimenti. È stato, inoltre, avviato lo studio delle caratteristiche e delle modalità di attuazione della banca dati della formazione che consentirà, in un immediato futuro, di ottenere un fascicolo formativo per ciascun dipendente, comprendente anche il numero di ore di formazione fruita annualmente, al fine di dare un rigoroso seguito al principio di pari opportunità di partecipazione dei dipendenti alle attività formative e di eliminare le eventuali sacche di personale che necessita ancora degli strumenti di supporto indispensabili allo svolgimento della propria attività professionale, garantendo, altresì, il criterio di continuità della formazione.

Per ogni corso di formazione specifica autorizzato, si è provveduto ad acquisire, da parte di ciascun partecipante, la "valutazione di gradimento dei corsi" resa mediante la compilazione di un questionario strutturato, attraverso il quale è stato possibile rilevare il grado di soddisfazione dell'utente circa l'organizzazione, la docenza e i contenuti del corso, al fine di attuare il sistema di valutazione dell'efficienza della formazione nell'attività professionale, consentendo, mediante l'elaborazione dei dati così acquisiti, di apportare, ove necessario, quei correttivi utili per un'ottimizzazione del servizio reso.

Per i corsi tenuti dai docenti interni, inoltre, è stata effettuata una "valutazione di apprendimento" tramite un test finale di verifica del profitto, predisposto dagli stessi docenti, che ha permesso di rilevare le conoscenze di fine corso acquisite dai discenti.

L'attività di formazione, nell'anno 2008, sarà indirizzata all'aggiornamento delle competenze professionali dei dipendenti; al ridisegno dei processi operativi; allo sviluppo delle capacità tecniche specifiche; all'addestramento e la formazione del personale neo assunto; al miglioramento delle attività gestionali.

In un ente di ricerca, dove i cambiamenti e l'innovazione sono una sfida continua, tutelare e sviluppare il patrimonio del personale rappresenta una decisiva chiave di successo per le strategie dell'ente stesso. La formazione del personale diviene, perciò, una funzione complessa che non può prescindere dal compimento di più fasi procedurali volte a fornire un prodotto

utile al potenziamento professionale del personale. A tale proposito, l'attività che si intende porre in essere, nel corso dell'anno 2008, seguirà le seguenti fasi:

- analisi delle competenze o, in altri termini, definizione delle conoscenze e delle capacità richieste al personale dalle strutture organizzative. Tale operazione, che è volta a rilevare i gap esistenti tra le competenze richieste e quelle possedute dal personale, verrà realizzata online, mediante una finestra di dialogo, predisposta nella pagina dedicata alla formazione, già esistente nel sito Intranet dell'Istituto, attraverso la quale verranno fornite, da parte dei capi di ciascuna struttura organizzativa, mediante l'ausilio dei referenti per la formazione, le informazioni circa l'inquadramento del personale in un sistema organizzativo razionale e coerente, le competenze fondamentali tipiche di ciascuno nell'ambito della struttura, l'individuazione delle esigenze formative di ciascun dipendente necessarie al raggiungimento delle competenze attese;
- attuazione della banca dati relativa al processo formativo del personale, realizzata mediante la compilazione, da parte di ciascun dipendente, di una scheda anagrafica di formazione professionale contenente le seguenti informazioni: dati anagrafici; struttura di appartenenza; corsi di formazione e aggiornamento frequentati;
- analisi dei fabbisogni formativi, che verranno indicati tanto dal dipendente quanto dai capi delle strutture organizzative, sempre con l'ausilio dei referenti per la formazione, mediante la quale potranno essere individuati i più opportuni e idonei interventi formativi, tenuto conto del livello di possesso delle competenze e delle conoscenze professionali e specialistiche di ciascun dipendente, nonché delle priorità delle diverse esigenze. Ciascuna struttura organizzativa proporrà, cioè, i propri percorsi formativi in coerenza con le problematiche organizzative e gestionali che deve affrontare e in funzione delle singole competenze, capacità e orientamenti dei lavoratori;
- elaborazione di un "piano di formazione" che, mirando a soddisfare i bisogni formativi rappresentati, suddivisi per singole aree tematiche, valorizzi il capitale umano, sia nel caso di carenza di conoscenze di base, sia nella riqualificazione delle capacità del personale, orientando i comportamenti verso la realizzazione degli obiettivi strategici dell'Ente.

Tale quadro, che non deve considerarsi esaustivo, è la trama sulla quale occorrerà lavorare per fornire alle differenti professionalità un congruo numero di ore di aggiornamento ogni anno e sulla base della quale saranno predisposti i singoli eventi formativi che verranno strutturati in accordo e nei limiti delle disponibilità finanziarie esistenti.

Inoltre, considerata l'esiguità delle risorse disponibili e, quindi, la necessità di contenimento dei costi, sarà perseguita, come per lo scorso anno, un'azione di internalizzazione della formazione, mediante l'utilizzo, laddove possibile, delle numerose professionalità presenti in Istituto, esperte di docenza.

A tale proposito, per dare un rigoroso seguito al principio delle pari opportunità, verrà creato un albo dei docenti interni, nel quale verranno inseriti tutti i dipendenti che, dopo aver manifestato la propria disponibilità all'insegnamento e fornito il proprio curriculum, presenteranno i requisiti necessari allo svolgimento dell'attività formativa.

Per la realizzazione delle azioni sopra menzionate, sarà attivato un intenso dialogo con l'Osservatorio dei processi della formazione (organo di consulenza paritetico composto da rappresentanti dell'amministrazione e dai rappresentanti delle OO.SS.), necessario per un'attività condivisa in una materia di specifico interesse sindacale, nonché con i referenti per la formazione, il cui compito sarà quello di raccogliere le proposte di iniziative formative dei dipendenti della struttura, verificare l'effettiva partecipazione ai corsi, raccogliere il giudizio del partecipante relativamente al corso frequentato e redazione di un apposito rapporto, supporto

necessario alla verifica della ricaduta pratica della formazione nello svolgimento delle mansioni del personale dipendente.

Per quanto concerne l'attività relativa al reclutamento delle risorse umane per l'anno 2007 si rappresenta quanto segue:

La Legge Finanziaria 2007 ha previsto la possibilità, per le pubbliche amministrazioni, di procedere alla stabilizzazione del personale a tempo determinato.

In particolare il comma 520 dell'articolo unico della legge medesima istituisce per le specifiche esigenze degli enti di ricerca, un apposito fondo, destinato alla stabilizzazione di ricercatori, tecnologi, tecnici e personale impiegato in attività di ricerca in possesso dei requisiti temporali e di selezione di cui al comma 519, nonché all'assunzione dei vincitori di concorso con uno stanziamento pari a 20 milioni di euro per l'anno 2007 e 30 milioni di euro, a decorrere dall'anno 2008. All'utilizzo del predetto si provvede con decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri, da adottare, previa deliberazione del Consiglio dei Ministri, sentite le amministrazioni vigilanti, su proposta della Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento della Funzione Pubblica, di concerto con il Ministero dell'Economia e delle Finanze – Dipartimento della Ragioneria generale dello Stato.

In particolare il comma 519, articolo unico della legge medesima prevede la stabilizzazione a domanda del personale non dirigenziale in servizio a tempo determinato da almeno tre anni, anche non continuativi, o che consegua tale requisito in virtù di contratti stipulati anteriormente alla data del 29 settembre 2006 o che sia stato in servizio per almeno tre anni, anche non continuativi, nel quinquennio anteriore alla data di entrata in vigore della legge medesima, che ne faccia istanza, purché sia stato assunto mediante procedure selettive di natura concorsuale o previste da norme di legge.

Il sopra citato comma 519 stabilisce, inoltre, che nelle more della conclusione delle suddette procedure di stabilizzazione le amministrazioni continuano ad avvalersi del sopra citato personale e inoltre il comma 816 stabilisce che, ai fini del completamento delle attività di cui all'art. 92 comma 7 della Legge 23/12/2000, n. 388 e all'art. 4, comma 170 della Legge 24/12/2003, n. 350, è autorizzato lo stanziamento di otto milioni di euro per gli anni 2007, 2008 e 2009 a favore dell'ISS.

Pertanto, con i decreti datati 14/03/2007, 17/07/2007 e 24/09/2007 sono stati disposti i proseguimenti (fino al 31 dicembre 2007) dei contratti di lavoro del personale assunto a seguito di vincita di selezioni indette, nell'anno 2001, ai sensi dell'art. 92, comma 7, della Legge n. 388/2000 e ai sensi dell'art. 23 del DPR n. 171/1991, come modificato dall'art. 5 della Legge n. 401/2000, gravanti sul bilancio dell'Istituto (n. 379 contratti per i profili di Ricercatore, CTER, Collaboratore di amministrazione e Operatore tecnico).

Successivamente, a seguito di delibera datata 20/12/2007 del Consiglio di Amministrazione, con decreto in pari data, si è proceduto al proseguimento dei suddetti contratti (n. 377 contratti) fino al 31/12/2008.

Alla luce del suddetto comma 519 questo Ufficio ha provveduto, a seguito della circolare prot. n. 4474/DRU79.02 del 30/01/2007 del Presidente dell'Istituto, ad accettare le istanze da parte del personale interessato. Sono pervenute 579 istanze, che sono state smistate e suddivise per profilo, anzianità e per tipo di attività prestatati. I relativi elenchi sono stati inviati ai competenti uffici ai fini dell'individuazione dei relativi costi.

A seguito della circolare n. 8/2007 del 18 giugno 2007 della Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento della Funzione Pubblica – Ufficio Pubbliche Amministrazioni, questo Ufficio ha fornito i dati di propria competenza e predisposto la relativa relazione, ai fini della compilazione della richiesta di autorizzazione a stabilizzare e/o assumere personale ai sensi dell'art. 1 comma 520 della Legge 296/2006; e a seguito della circolare n. 10/2007 del 20 luglio 2007 del medesimo Dipartimento, l'Ufficio competente ha fornito i dati di propria competenza

ai fini della compilazione della richiesta di autorizzazione a stabilizzare e/o assumere personale amministrativo ai sensi dell'art. 1 commi 513 e 519 della Legge 296/2006.

Con DPCM 16/11/2007 l'Istituto è stato autorizzato, ai sensi dell'art. 1, comma 520 della Legge 27/12/2006, alla stabilizzazione di personale in servizio a tempo determinato e all'assunzione di vincitori di concorso come di seguito specificato:

- una unità Primo ricercatore – II livello
- 75 unità Ricercatore – III livello
- 94 unità CTER – VI livello
- 25 unità Operatore tecnico – VIII livello.

Al riguardo si fa presente che l'art. 1, comma 6, del predetto DPCM prevede la possibilità di avviare assunzioni per unità di personale appartenenti a qualifiche diverse rispetto a quelle autorizzate con il DPCM medesimo, fermo restando il limite delle risorse finanziarie assegnate e previa autorizzazione da parte della Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento per la Funzione Pubblica, Ufficio per il Personale delle Pubbliche Amministrazioni e del Ministero dell'Economia e delle Finanze – Dipartimento della Ragioneria Generale dello Stato, IGOP.

Si è ritenuto di avvalersi della predetta facoltà, modificando la distribuzione dei posti tra i vari profili di cui sopra e destinando alcuni posti anche alla stabilizzazione di unità di personale con il profilo di Collaboratore di amministrazione. Per questi ultimi sarà utilizzata, oltre ai fondi assegnati con il DPCM in questione, anche una quota riferita all'art. 1, comma 519, della Legge n. 296.

Pertanto, con delibera del 20 dicembre 2007 il Consiglio di Amministrazione ha approvato la richiesta di rimodulazione del DPCM 16/11/2007 come sotto indicato, salva la possibilità per l'Amministrazione di effettuare modifiche marginali, fermo restando l'importo complessivo di spesa e fermo restando che in base alla quota assegnata in base al comma 519, si potrà assumere il restante personale nei limiti del comma 643 della Legge Finanziaria 2007:

- una unità Primo ricercatore – II livello(vincitore di concorso)
- 49 unità Ricercatore – III livello (di cui un vincitore di concorso)
- 65 unità CTER – VI livello
- 32 unità CAER – VII livello
- 37 unità Operatore tecnico – VIII livello(di cui sei vincitori di concorso).

Pertanto, è stata predisposta da parte di questo Ufficio la relativa richiesta di rimodulazione del DPCM 16/11/2007 da inviare alla Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento per la Funzione Pubblica, Ufficio per il Personale delle Pubbliche Amministrazioni e al Ministero dell'Economia e delle Finanze – Dipartimento della Ragioneria Generale dello Stato, IGOP.

I predetti Dipartimenti, con note del 28/01/2008 (Funzione Pubblica) e del 13/02/2008 (Dip. Ragioneria Generale dello Stato), hanno espresso parere favorevole alla rimodulazione richiesta, pertanto questa Amministrazione procederà, in base ai criteri stabiliti nella citata delibera del 20/12/2007 e a quanto stabilito con DPR del 29/12/2007, ai sensi dell'art. 1, comma 519 della Legge 27/12/2006, n. 296, alla stesura delle graduatorie di merito ed entro il 31/05/2007 procederà alla stabilizzazione del personale autorizzato e all'assunzione dei vincitori dei concorsi individuati nella medesima delibera del 20/12/2007.

Per quanto riguarda l'attività svolta nell'anno 2007, riguardo la conclusione di selezioni in espletamento e l'avviamento di nuove procedure concorsuali previste per i contratti a tempo determinato, nonché le assunzioni e le procedure per quelli a tempo indeterminato, comprensive delle assunzioni dei disabili e la gestione delle borse di studio e l'espletamento delle selezioni riservate previste dall'art. 15 del CCNL si rappresenta quanto segue:

– *Personale a tempo indeterminato*

In primo luogo si è provveduto in data 27/04/2007 all'assunzione di due Operatori tecnici, a seguito dei nulla osta rilasciati dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento della Funzione Pubblica e dal Ministero dell'Economia e delle Finanze – Dipartimento della Ragioneria dello Stato datati rispettivamente 29/01/2007 e 23/02/2007.

Successivamente, con nota del 09/05/2007, come richiesto dall'art. 1, comma 10 del DPR 25/08/2006, sono stati trasmessi i dati richiesti ai suddetti Dipartimenti, relativi alle suddette assunzioni e sono stati riepilogati i dati delle assunzioni già effettuate autorizzate (già trasmessi in data 29/12/2006).

Per quanto concerne i concorsi banditi a seguito del DPCM 04/08/2005 con il quale questo Istituto è stato autorizzato a bandire concorsi per 62 unità di personale, in particolare per tre Dirigenti di ricerca – I livello, cinque Primi ricercatori – II livello, 25 Ricercatori – III livello, un Dirigente tecnologo – I livello, un Primo tecnologo – II livello, 21 CTER – VI livello, tre Collaboratori di amministrazione – VII livello e tre Operatori tecnici – VIII livello, si fa presente che sono state nominate le relative Commissioni esaminatrici, fatta eccezione per il concorso per il profilo di Collaboratore di amministrazione, sono stati quindi contattati i componenti delle Commissioni e sono state fissate, ove previsto, le date di espletamento delle prove scritte.

Considerato prioritario il processo di stabilizzazione in atto, si è ritenuto di rinviare le suddette prove.

Infine, per quanto concerne i concorsi banditi per i suddetti 62 posti, si fa presente che nel corso dell'anno sono stati espletati cinque concorsi relativi ai profili apicali (Dirigente di ricerca, Primo ricercatore, Dirigente tecnologo e Primo tecnologo) di cui sono state approvate le relative graduatorie di merito, mentre i restanti cinque, relativi ai medesimi profili, sono in corso di espletamento. L'assunzione dei medesimi sarà condizionata da quanto previsto dalle leggi finanziarie 2007 e 2008.

– *Personale a tempo determinato*

Per quanto concerne le assunzioni a tempo determinato l'Ufficio competente ha proceduto, a seguito di deliberazioni da parte del Consiglio di Amministrazione, ad indire nel primo semestre 2007 le seguenti selezioni: sette selezioni a Ricercatore, per un totale di otto unità e due selezioni a CTER.

Nel corso dell'anno, oltre a portare a termine alcune selezioni, si è proceduto ad assunzioni a tempo determinato che gravano sui progetti di ricerca:

- Ricercatore, 18 unità
- Primo ricercatore, una unità
- Collaboratore tecnico enti di ricerca, due unità
- Collaboratore di amministrazione, due unità.

Sono stati effettuati 28 rinnovi di contratti a termine gravanti su progetti di ricerca a Ricercatore, uno a Primo ricercatore, uno a Dirigente di ricerca nonché 24 rinnovi a Collaboratore tecnico enti di ricerca e un Operatore tecnico.

Sono stati predisposti i bandi delle sotto indicate selezioni che in data 21/12/2007 sono state pubblicate nella Gazzetta Ufficiale:

- 17 selezioni (17 unità) Ricercatore
- tre selezioni (quattro unità) Collaboratore di amministrazione
- 13 selezioni (15 unità) a Collaboratore tecnico enti di ricerca

Il Consiglio di Amministrazione, nella seduta del 20/12/2007, ha deliberato le sotto indicate selezioni e l'Ufficio competente sta predisponendo i relativi bandi (15 selezioni,

16 unità) Ricercatore – III livello; otto selezioni (otto unità) CTER – VI livello; una selezione (una unità) Tecnologo – III livello.

– *Assunzioni Legge n. 68/1999*

Per quanto concerne le assunzioni di cui alla Legge n. 68/1999 si fa presente che ai sensi dell'art. 3 della legge medesima, i datori di lavoro pubblici e privati sono tenuti ad avere alle loro dipendenze lavoratori appartenenti alle categorie di cui all'art. 1 della legge medesima nella misura del 7% dei lavoratori occupati, se occupano più di 50 dipendenti.

Questa amministrazione ad oggi per la copertura della suddetta aliquota del 7% dei posti da riservare ai disabili ha provveduto tramite la chiamata numerica tra gli iscritti nelle liste degli uffici di collocamento dei disabili, i cui nominativi vengono forniti dagli uffici medesimi per il profilo di Ausiliario tecnico e ha previsto posti riservati ai disabili nella misura del 50% (art. 7 comma 2 della Legge n. 68/1999) nei pubblici concorsi banditi da questo Istituto, per tutti gli altri profili.

Il Consiglio di Amministrazione di questo Istituto ha deliberato un programma di assunzioni di disabili, da attuare tramite convenzione, ai sensi dell'art. 11 della Legge n. 68/1999, in particolare ha approvato per il 2007 l'assunzione di dieci unità di personale.

L'Ufficio ha provveduto ad inviare, ai sensi del sopra citato art. 7 del decreto Legge 10/01/2006 n. 4, convertito con Legge 09/03/2006 n. 80, i dati richiesti.

Successivamente l'Amministrazione ha inviato alla Provincia di Roma – Servizio I – Dip. XI – Ufficio Collocamento Disabili, con nota 13692 del 15/03/2007, la convenzione di cui all'art. 11 della Legge n. 68/1999, alla luce di quanto deliberato dal Consiglio di Amministrazione di questo Istituto nella citata seduta del 19 dicembre 2006, firmata dal Presidente dell'Istituto, per sottoporla alla firma della Provincia.

Nella Gazzetta Ufficiale del 07/12/2006 è stato pubblicato il provvedimento datato 16/11/2006 della Conferenza unificata, concernente l'intesa in materia di diritto al lavoro dei disabili in attuazione dell'articolo 11 della Legge 12 marzo 1999, n. 68 e dell'articolo 39 del DL.vo 30 marzo 2001, n. 165. Intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n. 131 (tra il Governo, le Province autonome e gli enti locali).

In particolare l'art.7 del suddetto provvedimento stabilisce, in via transitoria, che “le amministrazioni pubbliche, nei limiti previsti dalla Legge n. 68/1999 e dalle norme vigenti in materia di assunzione, possono procedere all'assunzione dei lavoratori disabili che, alla data di entrata in vigore della presente intesa, abbiano svolto presso le amministrazioni attività di tirocinio con esito positivo o, comunque, attività lavorativa per almeno due anni”.

Da una prima ricognizione era risultato che in Istituto erano presenti dodici unità in possesso dei predetti requisiti, pertanto, con delibera del 30/05/2007 il Consiglio di Amministrazione ha approvato di assumere oltre le dieci unità già approvate, ulteriori due unità, anticipandone l'assunzione stessa al 2007.

Successivamente, al fine di accertare il numero esatto del personale presente in Istituto in possesso dei requisiti previsti dal suddetto provvedimento del 16/11/2006 della Conferenza unificata, questo Ufficio ha proceduto ad emanare apposito avviso in data 22 ottobre 2007, invitando il personale dell'Istituto in possesso di detti requisiti a segnalare in forma scritta la propria posizione riguardo i requisiti richiesti.

Hanno segnalato la propria posizione 35 unità di cui si sta procedendo all'accertamento del possesso dei requisiti.

È stata successivamente predisposta, da parte dell'Ufficio, una relazione al Consiglio di Amministrazione riguardo la situazione in questione.

– *Borse di studio*

Nel corso dell'anno 2007, si è proceduto ad assegnare 15 borse di studio mentre non si è proceduto ad assegnare quattro borse in quanto i concorsi sono stati due dichiarati conclusi con esito negativo, uno dichiarato deserto e per mancata presentazione delle domande di partecipazione un concorso non si è espletato.

Si è proceduto a rinnovare sette borse di studio, assegnate nell'anno 2006, essendo stata ravvisata l'esigenza di proseguire l'attività di ricerca intrapresa nel primo anno.

Nel corso dell'anno 2008, a conclusione delle relative procedure concorsuali, verranno assegnate 22 borse di studio, già deliberate dal Consiglio di Amministrazione nonché altre borse che verranno deliberate dal medesimo consesso in caso di richiesta da parte dei Direttori di Dipartimento, Centri nazionali e Servizi dell'Istituto, che al momento è possibile quantificare in quattro borse di studio ma il medesimo dato è suscettibile di evoluzione.

Sempre nel corso dell'anno 2008, qualora venga richiesto il proseguimento dell'attività per un ulteriore anno, si procederà a rinnovare le borse di studio attualmente in corso di fruizione.

Si fa presente che con Decreto Presidenziale in data 8 maggio 2007 si è proceduto a modificare l'art. 30 del decreto 3 ottobre 2002, aggiungendo il comma 9 che stabilisce che tra i componenti delle Commissioni esaminatrici per le borse di studio, finanziate da risorse derivanti da convenzioni anche esterne all'ISS, viene nominato il Responsabile Scientifico della ricerca cui si riferisce la borsa.

– *Concorsi ex art. 64 CCNL 21/02/2002 – art. 15 CCNL 07/04/2006*

Per quanto concerne i concorsi riservati indetti ai sensi dell'art. 64 del precedente CCNL 21/02/2002 si fa presente che sono stati indetti concorsi per complessivi 16 posti di Dirigente di ricerca, riservati ai dipendenti dell'Istituto che alla data del 31/12/2001 rivestivano il profilo di Primo ricercatore, e un concorso per un posto di Primo ricercatore riservato ai dipendenti dell'Istituto stesso che alla data suddetta rivestivano il profilo di Ricercatore. Di detti concorsi sono stati assunti i vincitori.

Dette selezioni sono richiamate dall'art. 15 del nuovo contratto di lavoro che prevede, verificata la disponibilità finanziaria, la possibilità di utilizzare le graduatorie degli idonei delle procedure attivate ai sensi dell'art. 64 del CCNL 21/02/2002 o, in mancanza di graduatorie di merito, di bandire nuove selezioni, pertanto, il Consiglio di Amministrazione nella seduta del 26/04/2007 ha approvato l'assunzione di 12 idonei dei concorsi a Dirigente di ricerca e un idoneo dei concorsi a Primo ricercatore. Inoltre il suddetto art. 15 comma 5 del predetto CCNL stabilisce che l'accesso al II livello del profilo di Ricercatore e Tecnologo avviene anche attraverso procedure selettive affidate ad apposite commissioni esaminatrici finalizzate all'accertamento del merito scientifico ovvero tecnologico, attivate con cadenza biennale all'interno dei profili di Ricercatore e Tecnologo, verificata la relativa copertura finanziaria. Il comma 6 prevede l'attivazione di dette selezioni all'interno dei profili di Ricercatore e Tecnologo per l'accesso al primo livello del profilo professionale di Ricercatore e Tecnologo da parte del personale appartenente al livello immediatamente inferiore, con gli stessi criteri e modalità previsti dal comma 5, del medesimo art.15.

Firmato l'accordo integrativo tra la parte pubblica e i sindacati, deliberate da parte del Consiglio di Amministrazione la ripartizione dei posti e le relative modalità di svolgimento dei concorsi riservati, l'ufficio competente ha proceduto alla stesura dei relativi bandi dei sotto specificati concorsi riservati a 22 posti per il profilo di Dirigente di ricerca, 100 posti per il profilo di Primo ricercatore, due posti per il profilo di Dirigente tecnologo e sei posti per il profilo di Primo tecnologo.

Per quanto concerne l'attività di organizzazione e semplificazione nel corso dell'anno 2007 l'Istituto ha preso contatti con vari organi esterni, e ha completato l'iter per verificare la fattibilità della realizzazione di un asilo nido, sia mediante la costruzione *ex novo* di un edificio interno all'ISS – asilo aziendale – sia mediante la ristrutturazione o adattamento di un edificio preesistente. Ha inoltre curato la presentazione della domanda di partecipazione ad un bando per ottenere finanziamenti regionali finalizzati alla realizzazione di detto asilo aziendale, predisponendo altresì i relativi allegati, coordinandosi con gli altri uffici coinvolti. Non avendo ottenuto il finanziamento regionale, ha esplorato altre soluzioni, come la possibilità di reperire locali per allestire una sala d'allattamento, o di stipulare convenzioni con nidi d'infanzia già funzionanti.

Per quanto concerne il tema del mobbing, ha continuato ad aggiornare la documentazione già acquisita con particolare attenzione ai nuovi istituti previsti dall'ultimo CCNL in materia. Inoltre, coerentemente alla direttiva 24 marzo 2004 della Presidenza del Consiglio dei Ministri – Dipartimento della Funzione Pubblica, ove si sottolineava la necessità che le pubbliche amministrazioni si attivassero “anche per realizzare e mantenere il benessere fisico e psicologico delle persone, attraverso la costruzione di ambienti e relazioni di lavoro” che contribuissero “al miglioramento della qualità della vita dei lavoratori e delle prestazioni”, l'Ufficio ha proseguito nell'individuazione degli strumenti a disposizione per promuovere condizioni emotive positive nell'ambiente di lavoro.

Si è inoltre proseguita l'analisi della fattibilità del telelavoro esaminando l'operatività dell'istituto del telelavoro in enti in cui esso è stato già sperimentato.

Per quanto riguarda la programmazione per l'anno 2008 si continuerà l'esame e l'approfondimento delle tematiche succitate, tenuto conto degli aggiornamenti normativi e degli impulsi provenienti dagli organi di vertice dell'Istituto.

In previsione, inoltre, dell'adozione di un nuovo regolamento interno, l'ufficio darà il supporto richiesto in merito alle problematiche inerenti l'organizzazione e la semplificazione.

Infine, si prevede di portare a termine la stipula di convenzioni con nidi d'infanzia esterni. A tal fine sono stati effettuati sopralluoghi e acquisite le manifestazioni di interesse di alcune strutture, alcune delle quali hanno fatto pervenire già alcune offerte a costo zero per l'ISS, offrendo sconti sulle tariffe standard e riservando posti ai dipendenti.

Relativamente all'attività concernente gli Affari Legali per l'anno 2007, l'ufficio competente ha provveduto ad esercitare la difesa in giudizio per conto dell'ISS e relativa istruttoria per pignoramenti presso terzi in confronto dei dipendenti di ruolo e non ISS; memorie difensive per ricorsi straordinari al Capo dello Stato c/ISS; memorie difensive per ricorsi ordinari al TAR e al Consiglio di Stato; procedure giurisdizionali per decreti ingiuntivi c/ISS; ricorsi al Prefetto per violazione al codice della strada autoveicoli ISS.

Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche

– Contabilità e bilancio

Nel corso del 2007, presso questa Direzione Centrale è proseguita l'attività amministrativo-contabile di adeguamento alla nuova veste assunta dall'Istituto, quale ente di diritto pubblico non economico.

In particolare le direttive in parola 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. La suddetta 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.

Individuate, in tal modo, le materie di comune interesse, non suscettibili di divisione, è stato possibile definire quelle da decentrare secondo gli obiettivi propri di ciascun Centro di Responsabilità Amministrativa (CRA).

In un'ottica di visione globale della gestione dell'Istituto, intesa come uno degli strumenti per il raggiungimento degli obiettivi dell'Ente, l'autonomia concessa ai vari CRA è stata costantemente monitorata al fine di consentire il controllo dell'assetto organizzativo e dello stato di avanzamento delle attività poste in essere.

Per operare in tal senso è stato necessario utilizzare nei vari Centri le stesse impostazioni di lavoro, con l'ausilio di un sistema informatico collegato e controllato, con la formazione e impiego di personale amministrativo con funzioni di interfaccia con le strutture generali di Direzione, in modo da assicurare per ogni Centro personale idoneo e preparato e dei relativi manuali di procedura.

Con la definizione della struttura organizzativa ha trovato definitiva collocazione – ai sensi del regolamento di struttura – l'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.

Tutto ciò premesso corre l'obbligo di evidenziare come uno degli aspetti più qualificanti della già ricordata riforma dell'Istituto sia costituito dalla disciplina amministrativo-contabile, mutata per adeguarsi alla stessa nuova veste giuridica dell'Istituto stesso, recependo, a tal fine, 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.

Nell'anno 2007 si è continuato nella predisposizione del bilancio dell'Istituto redatto conformemente a quanto previsto dal DL.vo n. 97/2003. Tale dato è estremamente significativo, in quanto ha consentito la contestuale elaborazione del Rendiconto finanziario dell'esercizio finanziario 2006, oltre alla predisposizione del Bilancio Economico-Patrimoniale.

Il DPR n. 70/2001 ha riconosciuto all'Istituto potere autonomo in materia regolamentare. Nel corso dell'esercizio 2003, l'Istituto ha provveduto ad emanare, con Decreto del Presidente del 24/01/2003, il "Regolamento concernente la disciplina amministrativa contabile dell'Istituto Superiore di Sanità", che regola, 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 suddetto Regolamento prevede 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 significativo sforzo organizzativo per 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 attivato un processo di formazione rivolto al personale dell'area amministrativa, con l'obiettivo di trasferire i principi e le tecniche che governano la contabilità di tipo economico-patrimoniale, alle strutture tecnico-scientifiche. Ciò al fine di rendere tutti consapevoli della necessità di una gestione che non si sviluppi solo secondo una logica finanziaria, ma che tenga conto anche dei principi della contabilità generale.

In tale quadro è proseguita l'attività di 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, si è ritenuto indispensabile consolidare le conoscenze per la corretta e puntuale tenuta della contabilità finanziaria, economico-patrimoniale e relative contabilità settoriali.

Lo status di ente assunto dall'Istituto comporta, infatti, la predisposizione e la gestione di un bilancio finanziario, economico e analitico al quale deve essere improntata l'attività amministrativa contabile. 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 a partire dall'esercizio finanziario 2006.

Tra le attività di rilievo svolte da questa Direzione nel corso dell'esercizio finanziario 2007, si evidenzia la gestione dell'Ufficio Cassa, che è stata esaminata trimestralmente in occasione delle verifiche effettuate dal Collegio dei Revisori (gennaio, aprile, luglio e novembre). Nel corso di tali verifiche è stata riscontrata sia la correttezza delle procedure svolte che la quadratura in contabilità generale dei conti utilizzati.

Nel corso delle verifiche effettuate dal Collegio dei Revisori è stata valutata positivamente sia la gestione dei sistemi di scrittura contabili previsti dalla normativa di riferimento, sia l'attuazione dei controlli formali svolti in merito ad atti di accertamento, impegno, riscossione o pagamento.

Nel corso dello stesso esercizio finanziario è stato elaborato e redatto il Rendiconto Generale relativo all'anno 2006, approvato dal Consiglio di Amministrazione. Sono stati, inoltre, predisposti assestamenti e variazioni di bilancio approvati dal Consiglio di Amministrazione di questo Istituto, volti – tra gli altri – a rendere operativa una serie di istituti derivanti dall'applicazione del CCNL. Sono state infine perfezionate le procedure di circolarizzazione dei crediti e dei debiti dell'Istituto finalizzate alla corretta qualificazione e quantificazione della situazione creditoria e debitoria dell'Ente nei confronti di terzi.

Si segnala, inoltre, l'attività di formazione e supporto svolta dagli Uffici amministrativi nel corso del precedente esercizio finanziario a favore del personale dei diversi Centri di Responsabilità di questo Istituto.

Si segnala in modo particolare come tale attività sia stata possibile in ragione della intensa collaborazione realizzata tra gli Uffici competenti di questa Direzione amministrativa al fine di trattare congiuntamente i problemi di interesse comune.

– *Affari fiscali*

Per quanto concerne la materia fiscale, si sottolinea come l'Ufficio III RE è chiamato a svolgere tutti gli adempimenti richiesti in via ordinaria dalla normativa e in particolare:

- il versamento all'Erario e agli enti previdenziali e assistenziali delle ritenute e dei contributi a carico dei dipendenti, dei collaboratori coordinati e continuativi, di borsisti e assegnisti e dei prestatori di lavoro autonomo;
- gestione e quadratura sia dal punto di vista finanziario che economico delle partite di giro attraverso cui si procede con cadenza mensile al versamento delle trattenute suddette;
- effettuazione di tutte le operazioni connesse agli adempimenti IVA richiesti dal DPR n. 633/1972 con particolare riferimento all'attività commerciale svolta dall'ente oltre a quelli relativi agli acquisti intracomunitari (DL n. 331/1993 convertito in L. n.427/1993) ed extracomunitari;
- determinazione dell'imposta sul reddito derivante dalla predetta attività commerciale, verifiche e quadratura della contabilità economico-patrimoniale, versamento dell'IRES;
- predisposizione e invio delle dichiarazioni fiscali annuali (mod. 770S, UNICO enti non commerciali);
- assistenza fiscale ai dipendenti dell'ente in sede di presentazione dei mod.730 e invio degli stessi all'Agenzia delle Entrate tramite SPT (adempimento facoltativo non obbligatorio per legge);
- consulenza fiscale ai Dipartimenti, Centri e Uffici dell'ente su tutte le tematiche di interesse (l'attività comprende la redazione di circolari e linee guida oltre al coordinamento di tutti gli adempimenti fiscali a competenza diffusa);
- formazione diretta del personale delle diverse UO di questo Istituto.

Si fa presente che l'Ente, a partire dall'esercizio 2006, ha gestito sotto il profilo amministrativo-contabile le convenzioni con il fine di conciliare il rispetto dei principi della competenza finanziaria e di contabilità economica come sanciti dal DPR n. 97/2003, e il rispetto degli obblighi contrattuali imposti dalla convenzione. Si sottolinea che, ormai, gran parte delle convenzioni sottoscritte hanno sempre più la forma e la sostanza di contratti dove l'Istituto deve agire con strumenti di diritto privato e di contabilità generale, mentre va sempre più esaurendosi il tipo di convenzione con cui l'Istituto riceveva in passato finanziamenti in una unica soluzione alla firma dell'atto per lo svolgimento di uno specifico progetto.

È stato, infatti, riscontrato per effetto della stipula di soli contratti che l'Istituto si trova sempre più con l'essere assoggettato a una serie di condizioni, che hanno un notevole impatto sia sulla gestione del contributo che sulla responsabilità dei dirigenti dell'Ente.

Si evidenzia che l'innovazione operata nel corso dell'anno 2005 ha avuto continuità nel corso di tutto l'anno 2007 e 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, a supporto dei ricercatori dell'Ente in occasione della partecipazione ad importanti programmi di finanziamento.

Si rappresenta, infine, che l'ISS si propone di continuare ad innovare la suddetta gestione per cercare di realizzare la piena rispondenza della gestione delle convenzioni alla normativa contabile di riferimento; di avere sempre una maggiore disponibilità di strumenti operativi che consentano di adempiere tutti gli obblighi ai quali l'Istituto viene assoggettato con la firma delle convenzioni e, infine, di acquisire i dati contabili organizzativi in modo tale da consentire la predisposizione di una contabilità, anche analitica, che sia di supporto a tutte le strutture dell'Ente.

Da ultimo, l'anno appena trascorso ha visto l'applicazione delle disposizioni regolamentari concernenti l'attribuzione di borse di studio a giovani laureati, con rilevante diramazione di circolari interne volte a fornire direttive e linee di pratica attuazione del non semplice iter deliberativo in ordine alle suddette borse di studio (iniziativa da parte del singolo Dipartimento – istruttoria amministrativo/contabile – parere del Comitato Scientifico – delibera del Consiglio di Amministrazione – pubblicazione del bando sulla Gazzetta Ufficiale – selezione e assegnazione). Naturalmente, oltre a tale aspetto “normativo” gli Uffici amministrativi hanno dedicato particolare cura alla gestione contabile delle borse attivate – e anche di quelle in corso di perfezionamento – nonché, naturalmente, al pagamento degli emolumenti previsti con le relative trattenute, essendo le borse di studio erogate soggette allo stesso regime fiscale previsto per le collaborazioni coordinate e continuative.

Una particolare attenzione “contabile” è stata prestata alla corretta imputazione – sui vari progetti e convenzioni di ricerca – delle spese da sostenere per l'attivazione di rapporti di lavoro subordinato a tempo determinato.

Più in generale, è opportuno sottolineare come nel corso dell'anno 2007 gli Uffici competenti abbiano raggiunto un notevole grado di autonomia nella gestione dei diversi e complessi sistemi informativi utilizzati per rendere sempre più agevole e puntuale l'attuazione del compito affidato di trattamento economico, fiscale e previdenziale delle categorie lavorative sopra indicate.

Nel corso dell'anno 2007, la Direzione Centrale ha collaborato con i Ricercatori nella formalizzazione della stipula degli accordi, convenzioni e contratti ai sensi dell'art. 2 punto b) del DPR 70/2001.

Inoltre si è provveduto alla gestione dei finanziamenti erogati nell'ambito della collaborazione Italia-USA ai sensi della Legge 27 dicembre 2002 n. 289, della ricerca corrente e finalizzata, della ricerca Alleanza contro il Cancro.

La Direzione degli Affari amministrativi, così come era stato previsto nel documento allegato al bilancio di previsione per l'anno 2006, verifica con attenzione i piani economici relativi alle convenzioni, nell'intento di tenere sotto un maggiore controllo il continuo aumento del costo del personale, considerando che i contributi derivanti dalle convenzioni ormai rappresentano la seconda fonte di finanziamento dell'Istituto.

A tale proposito vale la pena di ricordare che sino al dicembre 2005 i contributi derivanti da convenzioni sono stati interamente destinati in spesa per coprire i costi diretti aggiuntivi derivanti dallo sviluppo della ricerca commissionata. L'Istituto, contestualmente, ha provveduto solo a recuperare una quota di costi indiretti, pari al 10-15% del totale dei costi sostenuti, che sono stati considerati “ricavi” da destinare successivamente alla copertura di altri costi non direttamente legati alla realizzazione del progetto.

Premesso quanto sopra, e specificando che almeno il 70% dei contributi suddetti sono utilizzati dai responsabili scientifici per coprire costi di personale, divisi tra contratti a tempo determinato, collaborazioni coordinate e continuative, borse di studio, si è ritenuto indispensabile iniziare a quantificare il costo totale della commessa (*full cost*) chiedendo

ai vari responsabili scientifici di indicare oltre ai costi diretti aggiuntivi derivanti dallo sviluppo della commessa, anche la quota di costi diretti riferiti alla stessa già a carico dell'Istituto. Dovendo iniziare a creare una mentalità economica, la Direzione amministrativa, al momento, si limita a considerare la quota di costi diretti rappresentati:

- dalle ore/uomo del personale a tempo indeterminato e determinato (compreso il personale della struttura amministrativa), che collabora alla ricerca;
- dalla quota di utilizzo delle attrezzature già presenti nel Dipartimento.

Per cercare di supportare al meglio l'attività di ricerca, si è continuato nella formazione del proprio personale sulle regole di partecipazione dell'Istituto al VII Programma Quadro di Ricerca e Sviluppo della Commissione Europea che rappresenterà, per il prossimo quinquennio, una delle maggiori fonti di finanziamento alla ricerca scientifica offerte ai ricercatori.

Il personale suddetto è stato quindi di supporto nella stesura delle richieste di finanziamento presentate dai vari Ricercatori dell'ISS durante le varie *calls for proposal* lanciate dalla Commissione europea nel corso del 2007. Ovviamente l'attività continuerà per tutto il periodo.

La stessa attività viene svolta per tutte le tipologie di finanziamento rese disponibili da enti nazionali e internazionali.

Tra le attività realizzate nei primi mesi dell'anno 2007, vi è quella della stesura della prima bozza di regolamento per l'applicazione di quanto previsto dall'art. 19 della Legge 16 gennaio 2003 n. 3 e dell'art. 19 del CCNL del comparto ricerca che definisce i principi per l'utilizzo di una quota dei contributi ricevuti da enti esterni per l'esecuzione di progetti di ricerca per il pagamento del personale che direttamente collabora alla ricerca.

Si è dovuto tener conto, nella stesura della bozza di regolamento, anche della compatibilità di questa gestione con gli obblighi contrattuali imposti dagli enti finanziatori, che l'Istituto assume attraverso la firma del contratto. Infine è stato affrontato il problema della possibilità di adempiere a quanto previsto dall'art. 66 del DPR 11 luglio 1980 n. 382, rispetto al fatto che è ormai noto che una quota dei contributi derivanti da enti esterni sono utilizzati per coprire le numerose esigenze finanziarie del bilancio dell'Istituto.

Per meglio descrivere l'attività di formazione e supporto svolta dall'Ufficio IV RE – Convenzioni, in considerazione delle molteplici attribuzioni delle funzioni amministrative demandate, si ritiene opportuno procedere partitamente al dettaglio delle singole “voci” di competenza.

– *Accordi di collaborazione*

Si ritiene utile, piuttosto che fornire dati numerici sequenziali non facilmente intellegibili e di scarso aiuto per descrivere l'attività oggetto delle convenzioni, di riassumere di seguito le suddette attività oggetto dell'attività convenzionale gestita:

- Cooperazione allo Sviluppo: stipula di accordi e correlata gestione contabile in ordine alla promozione della salute e per fronteggiare l'emergenza sanitaria nei Paesi in via di sviluppo. L'ISS ha attivamente contribuito alla lotta contro le pandemie nello Sri Lanka, nell'Uganda, in Libia e maggiormente nel Sudafrica per la lotta all'AIDS. Nello specifico, l'ISS ha assunto anche le funzioni di formatore *in loco* delle varie professionalità tecnico-sanitarie e, in alcuni casi, ha collaborato alla redazione dei piani sanitari nazionali (Sudafrica).
- FAR (Fondo Agevolazioni alla Ricerca): l'ISS interviene, unitamente a partner privati e pubblici (imprese industriali, università ed enti di ricerca), nel quadro del programma nazionale per la ricerca (PNR), a sostegno della ricerca industriale, della

connessa formazione e della diffusione delle tecnologie derivanti dalle medesime attività. Attualmente è in fase di sviluppo un importante progetto in tema di metodologie diagnostiche e tecnologiche per la qualità e la sicurezza dei prodotti alimentari nel Mezzogiorno d'Italia.

- FIRB: Fondo per gli investimenti della ricerca di base, istituito presso il Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica: attraverso le risorse del FIRB, il MIUR interviene a sostegno di progetti di ricerca di base di alto contenuto scientifico o tecnologico, anche a valenza internazionale. Attraverso il FIRB, l'ISS riceve sovvenzioni, oltre che per le spese di personale, di strumentazioni, attrezzature e prodotti software; per le spese di stage e missioni all'estero di ricercatori coinvolti nel progetto; per il costo dei servizi di consulenza e simili utilizzati per l'attività di ricerca; per altri costi di esercizio direttamente imputabili all'attività di ricerca, anche per contratti di collaborazione coordinata e continuativa e/o contratti di lavoro a progetto, stipulati, ai fini del migliore sviluppo delle attività, con giovani ricercatori e/o con ricercatori di chiara fama internazionale per un costo complessivamente non inferiore al 10% del costo del progetto.
- FISR: il Fondo Integrativo Speciale per la Ricerca finanzia progetti specifici di ricerca su tematiche considerate strategiche, in base a quanto indicato dal Programma Nazionale della Ricerca. Attualmente l'attività dell'Istituto è indirizzata – in cooperazione con altri enti – alla valorizzazione del prodotto ittico nazionale.
- Ricerca corrente e finalizzata: la ricerca corrente è quella “permanente” dell'Istituto svolta in base a specifiche tematiche di riconoscimento. È finanziata su base annuale (anno solare) e copre i costi generali e del personale dipendente. L'ammontare del finanziamento viene determinato in base ad indici di ordine scientifico (organico di ricerca, laboratori, produttività). In genere, essa è svolta nell'attuazione della programmazione triennale dei progetti istituzionali degli IRCCS (cfr. DL.vo n. 229/1999, art. 12 bis comma 5).
- La ricerca finalizzata attua gli obiettivi prioritari, biomedici e sanitari, individuati dal Piano Sanitario Nazionale (cfr. DL.vo 502/1922 articolo 12 e successive modifiche). I progetti di ricerca sanitaria finalizzata sono approvati dal Ministro della Salute di concerto con il Ministro dell'Università e della Ricerca, allo scopo di favorire il loro coordinamento. Le attività di ricerca finalizzata sono svolte dall'ISS, di concerto con l'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza sul Lavoro, le Agenzie per i Servizi Sanitari Regionali, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, pubblici e privati e gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali. Tale ricerca è soggetta a bandi specifici emessi dal Ministero della Salute, cui l'Istituto concorre, in qualità di ente partner con i vari enti summenzionati, in base alle proprie competenze.
- AIDS: sono state attivate nel 2006 circa 250 convenzioni, di cui l'ISS è ente finanziatore per un importo complessivo di euro 10.000.000, di cui 7.000.000 trasferiti all'esterno e 3.000.000 di stretta attribuzione all'ISS. È ancora attiva la sperimentazione sul vaccino AIDS, finanziata dal Ministero della Salute con euro 6.200.000: l'ISS ha finanziato la Società CHIRON per la realizzazione del vaccino (euro 2.600.000); i restanti euro 3.600.000 sono stati assegnati a vari enti ospedalieri nazionali per studi clinici e sperimentazioni sanitarie e scientifiche.
- Programmi di ricerca attivati a seguito dell'istituzione, con DM 1 luglio 2004, del Centro nazionale per la prevenzione e il controllo delle malattie (CCM), e concernenti l'analisi dei rischi per la salute, la promozione dell'aggiornamento e della formazione e il coordinamento con le Regioni dei piani di sorveglianza e di prevenzione attiva.

- Programma oncologico nazionale: gli ultimi mesi del 2007 hanno visto l'attivazione di un considerevole numero di collaborazioni sulla scorta di quanto previsto dal DM 21 luglio 2006 che – art. 3 della medesima fonte – individua nell'ISS il destinatario istituzionale del finanziamento di € 30.000.000 utile allo sviluppo della rete nazionale solidale e per le collaborazioni internazionali.
- Gestione fondi di cui all'art. 56 della finanziaria 2003 e del correlato decreto attuativo 14 ottobre 2003 in relazione all'accordo di collaborazione tra l'ISS e i National Institutes of Health statunitensi: le attività scientifiche sono prevalentemente indirizzate a tematiche quali le neoplasie, salute della donna e neuroscienze, studio delle malattie rare, oncologia.
- Ulteriori tematiche di particolare interesse hanno riguardato la procreazione assistita, le malattie infettive a forte impatto sociale con eziogenesi correlata all'utilizzo di armi non convenzionali (bioterrorismo), il progetto oncotecnologico finalizzato a sviluppare terapie innovative a base molecolare di cui alla L. n. 141/2003 nonché, nell'ambito della L. n. 376/2000, programmi di ricerca su farmaci, sostanze e pratiche mediche utilizzabili ai fini di doping nelle attività sportive.

A fini puramente statistici e orientativi, e prescindendo dalla tematica dell'AIDS cui si rinvia all'apposito spazio, si ritiene utile fornire i seguenti dati riassuntivi:

- totale convenzioni attivate nell'anno 2007 = 366
- totale convenzioni in essere nel 2007 e attivate in anni precedenti = 306.

Si precisa che i suddetti dati numerici non permettono, ad ogni buon conto, di evidenziare una parte non irrilevante di lavoro svolto in relazione ad attività convenzionali in anni precedenti ma a tutt'oggi monitorate tramite analitico controllo per i seguenti aspetti gestionali:

- rendicontazione delle spese sostenute;
- variazioni dei budget di spesa a seguito della concessione di eventuali proroghe;
- emissione ordinativi di pagamento a titolo di saldo dell'importo verificato.

– *Personale a contratto*

Aspetto operativo anche per il 2007, connotato da particolare delicatezza, è stato quello della gestione del personale il cui onere economico grava sugli accordi di collaborazione di cui all'art. 2 del DPR n. 70/2001.

Ancora una volta, il ricorso a risorse lavorative non altrimenti disponibili è avvenuto mediante l'utilizzo degli schemi contrattuali offerti dal conferimento di incarichi di collaborazione coordinata e continuativa nonché, in casi più sporadici, di prestazioni di lavoro autonomo occasionale o professionale. Per soddisfare esigenze correlate a specifici programmi di ricerca, si è fatto ricorso, ad oggi in circa 30 casi, all'attivazione di borse di studio nonché – e a seguito di pubblica selezione previa delibera del Consiglio di Amministrazione, sentito il Comitato Scientifico – alla gestione contabile degli impegni di spesa destinati all'alimentazione degli oneri afferenti al personale, quantificabile in circa 100 unità a tempo determinato gravante su progetti di ricerca.

La gestione sopra descritta sommariamente, ha dovuto fronteggiare (con la necessità di fornire adeguate "risposte" a fronte delle circa 350/400 buste paga mensilmente elaborate) il nuovo assetto fiscale e previdenziale previsto nella finanziaria del 2007, e segnatamente:

- trasformazione del previgente sistema di tassazione, basato sulla deduzione dall'imponibile (*no tax area* e *no tax family*), in altro e assai diverso meccanismo incentrato sulle detrazioni d'imposta, in uno con la riformulazione della curva dell'aliquota marginale IRPEF;

- introduzione della assoluta novità costituita dall'acconto dell'addizionale comunale IRPEF, che ha comportato per tutti i sostituti d'imposta – e l'Istituto non ha costituito in tal senso una eccezione – un aggravio gestionale di non poco rilievo;
- innalzamento delle aliquote previdenziali INPS – nel tentativo di assimilare sempre più il lavoro parasubordinato a quello dipendente – di circa cinque punti percentuali, con gravosa rideterminazione dell'onere complessivo gravante sugli impegni contabili afferenti a questa tipologia di incarico.

In occasione della formalizzazione dell'aggiornamento degli incarichi di collaborazione al Centro per l'impiego territorialmente competente, è stata svolta una rilevante opera di formazione del personale, in tema di estensione ai parasubordinati degli istituti dell'indennità di malattia e di congedo parentale a carico dell'ente di previdenza.

È opportuno segnalare, con riguardo al settore previdenziale, che è stato esteso, come previsto dalla finanziaria 2007, alle collaborazioni coordinate e continuative, il divieto di adibire al lavoro l'incaricata nei due mesi precedenti e nei tre successivi al parto, con correlata sospensione del rapporto e della relativa retribuzione, salvo alla stessa garantire un periodo di rinnovo non inferiore a 180 giorni.

La disposizione, in vigore a fare data dal 7 novembre 2007, è stata già applicata, ad oggi, in circa 15 casi.

Costituisce, infine, oggetto di studio una proposta di modifica di quanto disposto dal Consiglio di Amministrazione con deliberazione del 23/07/2002 circa la determinazione degli emolumenti spettanti agli incaricati di collaborazione. La modifica proposta da ritenersi auspicabile non solo in ragione del tempo trascorso, ma anche in relazione ad alcuni punti di criticità sino ad ora emersi, è così riassumibile:

- riduzione della forbice esistente – e non facilmente oggi giustificabile – tra le due diverse posizioni economiche correlate alla figura del collaboratore di ricerca;
- eliminazione dello step economico connotante il profilo dell'incaricato di ricerca dotato di esperienza pregressa, atteso che tutti i bandi di selezione richiedono, senza alcuna eccezione, tale esperienza come requisito indispensabile;
- individuazione di un'unica fascia di oscillazione nella determinazione del compenso massimo – da contenere in range ristretto – concretamente determinabile dal responsabile scientifico soltanto in relazione ai caratteri di oggettiva complessità, gravosità, professionalità, proprie dell'attività da svolgere oggettivamente riscontrabili;
- sottoposizione al Consiglio di Amministrazione delle residuali ipotesi in cui si ritenga eccezionalmente necessaria l'attribuzione di emolumenti esorbitanti i limiti consentiti.

– *Acquisti e forniture su progetti ed in economia*

Nel corso del 2007 sono stati trattati circa 350 ordini contabilmente gravanti su capitoli istituzionali di bilancio quali il 129 (spese per il funzionamento dell'ISS) 137 (spese per interventi di adeguamento ai sensi del DL.vo n. 626/1994) 126 (spese editoriali) 514 (prodotti informatici) ecc.

L'attività di competenza si è tradotta nel controllo della documentazione presentata (relazioni, preventivi, verifica iscrizione Albo fornitori ecc.), e nelle fasi di impegno contabile e liquidazione della spesa, con comunicazione al beneficiario dell'effettuato pagamento.

Inoltre, per quanto attiene il settore degli acquisti su fondi propri di progetti di ricerca, sono stati effettuati circa 150 impegni per ordini da eseguire in Italia e n. 200 pagamenti da effettuare all'estero.

Inoltre, l'Ufficio Convenzioni ha gestito procedure di gara in economia per la fornitura di beni e servizi in materia di prodotti gassosi, ghiaccio secco, manutenzione caldaie,

lavaggio camici e gestione/funzionamento delle aule dell'Istituto destinate a convegni, meeting e attività di formazione.

Vanno segnalate, infine, con riferimento all'attività contrattuale, che ha già costituito oggetto di specifica relazione svolta dall'Ente, le significative e rilevanti modifiche apportate dal 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 – Supplemento Ordinario n. 107).

Tale normativa ha determinato delle indubbie ripercussioni sullo svolgimento dell'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.

In relazione all'attività contrattuale che dovrà essere svolta nel corso dell'anno 2008, si darà luogo alla predisposizione delle procedure relative 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, disciplinato secondo la normativa previgente alla introduzione del DL.vo n. 163/2006.

Si procederà, altresì, alla indizione di nuove procedure di gara, laddove se ne ravvisi la necessità, al fine di assicurare l'esecuzione di lavori o servizi, ovvero di garantire l'approvvigionamento di beni necessari per il funzionamento dell'Ente.

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 all'iniziale vincolo e, successivamente, all'opportunità, di acquisire beni e servizi mediante l'adesione a convenzioni stipulate dalla stessa CONSIP.

Attualmente, e per citare l'ultimo intervento normativo in ordine cronologico, nella materia *de qua*, la Legge 27 dicembre 2006, n. 296 (Legge Finanziaria 2007), all'art. 1, comma 449, ha previsto l'obbligatorietà del ricorso alle convenzioni CONSIP per talune tipologie di beni e servizi, e l'utilizzo dei parametri "prezzo-qualità" come limiti massimi per la stipulazione dei contratti, per le amministrazioni non annoverabili nelle "amministrazioni statali centrali e periferiche", di cui alla prima parte del citato art. 1, comma 449.

A tale riguardo si segnala come l'adesione alle citate convenzioni abbia consentito – a titolo di esempio – il noleggio dei fotocopiatori per l'Istituto, il noleggio ovvero l'acquisto di personal computer, o il noleggio/acquisto di autoveicoli di servizio.

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 PA, garantendo – attraverso l'utilizzo di tale innovativo strumento di approvvigionamento di beni e servizi – la fornitura di materiale di cancelleria.

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 comporta almeno due significativi vantaggi:

- il prezzo di vendita sicuramente più basso, rispetto al normale prezzo di mercato (soprattutto allorché 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 rinvergono, 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 2008 di dare una ulteriore implementazione al ricorso di 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 rappresentanti CONSIP, 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 PA.

– *Predisposizione regolamenti*

Con Decreto 17 luglio 2007 il Presidente ha emanato il “Regolamento sul trattamento dei dati sensibili e giudiziari dell’Istituto Superiore di Sanità”, pubblicato nel Supplemento Ordinario n.188 alla Gazzetta Ufficiale n. 197 del 25 agosto 2007.

Il Regolamento consta di un articolato e di 14 schede allegate riguardanti le categorie omogenee di attività svolte in ISS, aventi per oggetto trattamenti di dati sensibili effettuati per finalità di rilevante interesse pubblico; in ciascuna di esse sono individuati la specifica disposizione di legge che origina o regola l’attività istituzionale in relazione alla quale l’Istituto effettua il trattamento, le tipologie dei dati che possono essere trattati, le operazioni eseguibili e le finalità di rilevante interesse pubblico perseguite.

Analoga iniziativa è stata assunta in materia di diritto di accesso ai documenti amministrativi dell’Istituto, infatti con Decreto 18 settembre 2007 il Presidente ha emanato il “Regolamento in materia di diritto di accesso ai documenti amministrativi dell’Istituto Superiore di Sanità”, pubblicato in Gazzetta Ufficiale del 26 ottobre 2007, n. 250 finalizzato a disciplinare uniformemente le procedure per l’espletamento di tale diritto, integrando e superando così la previgente normativa interna dell’Istituto (circolare del 25 ottobre 1995 prot. n. 38521/SAP 3.3 e circolare del 23 settembre 1997 prot. n. 33092/SP 3.3).

Nel regolamento, che recepisce le novità introdotte dal DPR 184/2006, sono state regolamentate le modalità di richiesta di accesso ai documenti amministrativi, che può avvenire direttamente o tramite servizio postale a mezzo di raccomandata con avviso di ricevimento o via fax alla struttura dell’Istituto (Ufficio, Dipartimento, Centro nazionale, Servizio tecnico-scientifico) competente a formare l’atto conclusivo o a detenerlo stabilmente.

È stato predisposto anche un modulo per la presentazione dell’istanza, allegato al regolamento e pubblicato sul sito Internet dell’ISS sotto la sezione “Trasparenza e Privacy”).

Quanto precede per l’attività svolta nel 2007, di seguito si individuano gli obiettivi per l’anno 2008 che sono:

- valutazione dell’impatto finanziario delle procedure di stabilizzazione ex art. 519 e 520 Legge Finanziaria anno 2007;
- analisi delle possibili semplificazioni procedurali da apportare all’attuale struttura organizzativa della Direzione amministrativa;
- analisi delle attuali procedure informatiche e predisposizione per la parte di competenza di uno studio di fattibilità volta alla semplificazione della stessa.

PARTE 3
Progetti speciali

Accordo di collaborazione Italia-USA

Nel marzo 2003 l'Italia e gli Stati Uniti hanno firmato un accordo che prevede la collaborazione tra i ricercatori dei due Paesi nei seguenti campi:

- malattie rare;
- oncologia;
- malattie infettive di grande rilievo sociale e di possibile utilizzo con armi non convenzionali. Problemi di salute pubblica.

Gli Istituti Nazionali di Sanità degli Stati Uniti d'America (*National Institutes of Health*, NIH) e l'ISS della Repubblica Italiana, desiderando rafforzare la collaborazione in essere, confermata nel Memorandum di Intesa firmato il 17 aprile 2003 dal Dipartimento per la Salute e i Servizi Umani degli Stati Uniti d'America e dal Ministero della Salute della Repubblica Italiana, hanno incrementato la cooperazione nella ricerca e nella formazione nel campo delle scienze biomediche e comportamentali.

Da questo accordo sono derivate azioni molto importanti che hanno fatto scaturire collaborazioni di altissimo contenuto professionale e di ricerca.

Entrambe le parti intendono collaborare negli ambiti del proprio mandato istituzionale per promuovere la riduzione delle disuguaglianze nella salute a livello globale.

Le attività previste includono:

- l'organizzazione e l'attuazione congiunta di workshop;
- l'identificazione di opportunità di formazione congiunta per ricercatori, inclusi i ricercatori provenienti da Paesi in Via di sviluppo e da Economie in Transizione;
- lo scambio di ricercatori;
- lo scambio di informazioni;
- lo scambio di materiali;
- la realizzazione di progetti di ricerca congiunti che includono la ricerca traslazionale e clinica;
- la conduzione di progetti di ricerca congiunti in Paesi terzi in via di sviluppo e in transizione;
- altre forme di cooperazione che comprendano il sostegno a ricercatori provenienti dai Paesi in via di sviluppo e in transizione.

Malattie rare

L'accordo bilaterale fra ISS (Italia) e gli NIH (Stati Uniti) è finalizzato a sviluppare e a potenziare attività di ricerca e sanità pubblica su selezionate malattie rare.

In tale contesto l'ISS ha promosso la *Call for proposal – Rare Diseases, 2006-7* in cui laboratori di ricerca afferenti a strutture pubbliche italiane (Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico, ISS, e Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri) sono stati invitati a presentare progetti finalizzati ad incrementare le conoscenze scientifiche su eziopatogenesi, diagnosi e trattamento di specifiche malattie rare.

I progetti sono stati sviluppati nell'ambito di tematiche relative a:

- modelli di studio per la prevenzione (primaria, secondaria, terziaria) di malattie rare;
- caratterizzazione di entità nosologiche e condizioni morbose senza diagnosi certa (dal sospetto diagnostico, alla caratterizzazione fenotipica e management clinico), con il coordinamento dell'ISS;

- sviluppo di nuovi approcci (molecolari, biochimici, strumentali, ecc.) diagnostici e prognostici;
- modelli sperimentali per lo sviluppo di nuove terapie (fase pre-clinica) e per la valutazione della loro sicurezza ed efficacia;
- ricerche in ambito epidemiologico e clinico, con particolare riferimento a studi su: incidenza, prevalenza, fattori di rischio, ritardo diagnostico, percorsi e linee guida diagnostico-assistenziali, a partire da dati del Registro Nazionale Malattie Rare;
- validazione e ottimizzazione di modelli per la valutazione della qualità della vita dei cittadini affetti da malattie rare, anche in relazione alla qualità dei servizi erogati.

Sono stati presentati un totale di 184 progetti di cui 82 sono stati selezionati per finanziamento. La selezione è avvenuta previa identificazione di *referee* (principalmente internazionali) con competenze scientifiche nei progetti proposti.

La valutazione si è basata su: i) qualità scientifica del progetto (originalità, argomenti oggetto di studio, ecc.); ii) studio di fattibilità del progetto (adeguatezza del metodo impiegato, budget, tempistica); iii) potenziale innovativo e risultati attesi; iv) qualità scientifica del gruppo di ricerca.

Resoconto attività 2007

I responsabili dei progetti finanziati hanno svolto parte delle attività sperimentali relative ai progetti presentati.

I risultati preliminari raggiunti durante i primi sei mesi di attività, sono stati presentati durante il workshop che si è tenuto in occasione della Conferenza internazionale sulle malattie rare e i farmaci orfani (5-8 novembre 2007, ISS).

Le tematiche affrontate nei progetti, e presentate nel corso del workshop, possono essere riassunte in quattro gruppi: patogenesi, diagnosi, trattamento e gestione clinica di varie malattie rare.

Il gruppo relativo alla patogenesi comprende studio e analisi di specifiche patologie (es. sindrome di Rett e sindrome Niemann Pick), meccanismi fisiopatologici (es. alterazioni della differenziazione neuronale e funzione dell'emostasi in forme severe di emofilia); meccanismi di differenziamento neuronale fisiologico e patologico; patogenesi della malattia di Niemann Pick e studi su geni implicati in sclerosi tuberosa, linfoangiomiomatosi e malattie dei vasi linfatici.

Il gruppo patogenesi e diagnosi comprende studi sull'analisi di geni coinvolti nel riparo di danno indotto al DNA in sindromi neurodegenerative (es. atassia cerebellare); studi mirati a stabilire le possibili correlazioni genotipo-fenotipo nella leucodistrofia metacromatica e alcuni risultati preliminari relativi allo sviluppo di nuovi test biochimici per la diagnosi di encefalopatie spongiformi; studio di nuove mutazioni in geni coinvolti in malattie rare caratterizzate da difetti congeniti del cuore, in alcuni rari tumori epatici quali l'epatoblastoma e nella sindrome di Noonan.

Nel gruppo diagnosi e classificazione di malattie rare afferiscono i progetti relativi all'analisi di malattie rare, caratterizzate da ritardo mentale, atrofia muscolare, progressiva neurodegenerazione nonché studi sulla correlazione genotipo-fenotipo per identificazione e caratterizzazione di geni coinvolti in malattie rare multisistemiche, malattie rare caratterizzate da ritardo mentale, problemi neurologici e muscolari e sindromi da de-regolazione dei meccanismi di riparazione del danno indotto al DNA.

Nel gruppo relativo a trattamento e gestione clinica, sono comprese tematiche relative a impiego terapeutico e relative criticità di cellule staminali nel trattamento di sindromi e tumori rari.

Gli *abstract* di ciascun contributo sono stati raccolti e pubblicati all'interno di uno specifico volume dei Rapporti ISTISAN Congressi (http://www.iss.it/binary/publ/cont/0393-5620_2007_I_07_C8.1193212133.pdf), edito dall'ISS.

Attività programmata 2008

Nel corso del 2008 verranno continuate le attività di ricerca sui progetti finanziati nell'ambito della *call for proposal* 2006-7.

Si prevede la realizzazione di un nuovo workshop durante la Conferenza annuale sulle malattie Rare e Farmaci Orfani durante il quale verranno presentati i risultati ottenuti dai responsabili di ciascun progetto di ricerca.

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 gli 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 presso la George Mason University e i principali IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, coordinati dall'ISS.

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, melanoma 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 2007

- *Oncoproteomica: sieroproteomica per la diagnosi precoce dei tumori solidi*
Nel corso del 2007 è stata continuata e ampliata l'attività iniziata in precedenza. In particolare, è stato allargato il numero di centri oncologici coinvolti e ingrandito il numero di tumori oggetto dello studio. Infatti si sono aggiunti anche alcuni gruppi per lo studio del cancro della prostata e altri per lo studio del melanoma cutaneo. Il numero di sieri raccolti nei Centri è stato significativamente aumentato, raggiungendo un numero totale >5.000, che comprende sia i sieri da pazienti oncologici che i sieri da soggetti sani. Un importante risultato ottenuto dal lavoro dei nostri ricercatori presso i laboratori della George Mason University (GMU) è stato lo sviluppo di un prodotto nanotecnologico, nanosfere ingegnerizzabili, che immesse in un liquido biologico sono in grado di "catturare" piccoli peptidi, altrimenti impossibili da analizzare. Questa nuova promettente biotecnologia, del tutto innovativa, può risultare molto utile per la ricerca di nuovi biomarcatori e quindi per la diagnosi precoce dei tumori. Inoltre, nell'ambito degli studi di *Protein Discovery*, svolti in collaborazione con i laboratori della GMU sui sieri raccolti nei Centri italiani e spediti in USA, sono stati identificati 11 candidati marcatori per lo studio sul carcinoma della mammella e quattro per lo studio sul carcinoma del colon-retto. Questi candidati-biomarcatori sono attualmente sottoposti a studi di validazione mediante tecniche alternative per verificarne l'efficacia come strumenti di diagnosi precoce e per caratterizzarne la sensibilità e la specificità. Questi studi sono stati condotti grazie all'impiego dei primi otto borsisti che hanno svolto il primo anno di attività in USA e che hanno svolto, nel corso del 2007, il secondo anno in Italia. Per poter continuare e ampliare i suddetti studi, sono stati quindi selezionati altri otto borsisti che hanno rimpiazzato in USA i primi. Alcuni borsisti hanno chiesto di prolungare per un altro anno la permanenza nei laboratori USA e altri due borsisti partiranno nei primi mesi del 2008. I risultati fino ad ora ottenuti sono stati presentati a meeting internazionali (16 presentazioni) e in parte pubblicati su riviste internazionali (sette manoscritti), e sono state anche depositate alcune richieste di brevetto (tre).
- *I microRNA: la nuova frontiera dell'oncologia*
Nel secondo anno di svolgimento del progetto è stata effettuata una serie di studi che costituiscono una eccellente base di partenza per possibili applicazioni dei microRNA (miR) nella diagnosi e nella terapia dei tumori. Le pubblicazioni relative sono numerose e spesso in riviste di eccellenza (*N. Engl. J. Med.*, *Nature*, *Nature Med.*, *Nature Cell Biol.*, *Cancer Cell*, *Molec. Cell*, *Genes Dev.*, ecc.).

Attività programmata 2008

- *La sieroproteomica per la diagnosi precoce delle neoplasie*
 - Nel corso del 2008 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 dell'NCI di Bethesda e della George Mason University. Presso tali centri 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 e saranno iniziati gli studi di validazione dei progetti iniziati nel 2007.
 - Verrà coordinata l'attività di raccolta sieri e schede cliniche per lo studio multicentrico di sieroproteomica sul carcinoma della prostata.

- *I microRNA: la nuova frontiera dell'oncologia*
 - Studi sulla espressione dei miRs mediante *microarray*.
È stata messa a punto una nuova metodologia di *microarray* per l'analisi della espressione dei geni di miR in cellule umane. Sulla base di questa metodologia, l'espressione dei miRs è stata e verrà valutata in una larga serie di tessuti umani normali e neoplastici, ematopoietici e di altro tipo.
Uno studio approfondito è stato effettuato sulla espressione dei miR nei singoli *lineages* ematopoietici (eritroide, megacariocitario, granulocitico e monocitico), generati in colture di progenitori CD34+ indotti a differenziazione-maturazione unilinea. In questi studi l'espressione dei miR è risultata linea e stadio-specifica, oltre che nettamente differenziata da quella dei T linfociti, come evidenziato dall'analisi del *clustering*. L'analisi di espressione è stata estesa a un gruppo di 40 leucemie acute, 20 linfoidi e 20 mieloidi. I risultati saranno valutati nel corso del prossimo anno.
Verrà anche studiata l'espressione dei miRs in: i) cellule mesenchimali primitive e in cellule adipose, ossee e condrocitarie da esse generate; ii) cellule neurali primitive normali ("neurosferi") e cellule primitive di glioblastomi.
 - Espressione e funzione dei miRs elevata nel carcinoma prostatico: significato prognostico, ruolo oncogenetico e potenziale terapeutico
Nel carcinoma prostatico, il cluster miR-15a/miR-16-1 localizzato in 13q14 è spesso deletato, particolarmente nelle forme avanzate. Le indagini da noi condotte suggeriscono che miR-15a/miR-16-1 agiscono da soppressori tumorali nelle cellule tumorali, attraverso il controllo di molteplici target (Bcl-2, ciclina D1, Wnt-3a). In effetti, studi preliminari indicano che la soppressione di miR-15a/miR-16-1 in cellule prostatiche normali (mediante *knockdown* da sequenze antisense trasdotte con vettori lentivirali) determina un aumento dell'espressione dei suddetti target. Gli studi futuri determineranno le alterazioni funzionali dovute al *knockdown* di miR-15a/miR-16-1, quali incremento della sopravvivenza, proliferazione e invasività cellulare e formazione di tumori in xenotrapianti nei topi immunodeficienti NOD-SCID. All'inverso, alterazioni funzionali come arresto della crescita, aumento dell'apoptosi e riduzione dei tumori indotti in topi NOD/SCID verranno monitorate dopo il ripristino dell'espressione di miR-15a/miR-16-1 in cellule prostatiche neoplastiche. Queste indagini possono costituire la base per future terapia molecolari nel carcinoma della prostata.

- La funzione pivotale dei miR nella regolazione della proliferazione-differenziazione ematopoietica leucemica

I miRs 155/221/222 controllano la megacariotopoiesi attraverso il target Ets-1. L'analisi dei profili di espressione dei miR durante il differenziamento megacariocitario umano suggerisce che i miRs 155, 221, 222 controllano la megacariopoiesi, sia a livello di progenitori che di precursori. Lo studio bioinformatico suggerisce che tale regolazione si realizza attraverso il target Ets1. Queste ipotesi verranno validate e approfondite nel corso del prossimo anno.

Il circuito soppressorio PLZF a miR-146 a CXCR4: ruolo funzionale di controllo nella megacariotopoiesi normale e nelle leucemie mieloidi. Studi preliminari suggeriscono che il controllo esercitato dal PLZF sull'espressione del miR 146a potrebbe rappresentare una tappa fondamentale nella regolazione del CXCR4 durante la proliferazione delle cellule MK normali e delle cellule leucemiche mieloidi. Il ruolo funzionale del circuito soppressorio PLZF a miR-146 a CXCR4 verrà validato e approfondito nel prossimo anno.

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 operativa, in particolare mirati a generare:

- Test diagnostici sicuri e affidabili sul campo e in laboratorio
- Farmaci innovativi
- La preparazione laboratoristica ad 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 2007

L'attività del 2007 ha completato le linee di ricerca del programma in tutti i settori dalla diagnostica alla generazione di un vaccino anti-antrace già sperimentato nel modello animale. Tutte le UO hanno collaborato attivamente nel raggiungere gli obiettivi proposti con un largo numero di pubblicazioni internazionali.

Attività programmata 2008

L'attività del 2008 concluderà il progetto esaminando in particolare le applicazioni diagnostiche avanzate, con applicazione delle tecnologie più evolute e già sperimentate per l'antrace anche ai batteri di classe bioterroristica A cioè *Francisella tularensis* e *Yersinia pestis*. Una pubblicazione preliminare sulla biotipizzazione molecolare di questi due agenti è già stata effettuata.

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 si è tenuto in ISS un convegno dal titolo "ISS/NIH Collaboration Programme. 2006 Meeting" durante il quale sono stati comunicati i risultati conseguiti nell'ambito della collaborazione Italia/USA e più in particolare tra l'ISS e gli NIH. Tale convegno ha visto la partecipazione anche dei partner americani e ha riscosso grande successo, per questo motivo sono state raccolte le sintesi degli interventi dei relatori che sono state pubblicate a cura dell'ISS (*ISS/NIH Collaborative Programme. 2006 Progress Report Meeting, Rapporti ISTISAN 06/50*).

Nel 2007 i progetti esistenti hanno ricevuto ulteriori finanziamenti per continuare a svolgere le ricerche in programma e per proseguire la proficua collaborazione messa in atto anche grazie all'attività svolta in USA da giovani ricercatori provenienti da varie istituzioni nazionali che hanno usufruito di una borsa di studio.

Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS

Nel 2002 è stato ratificato tra l'ISS e Novartis (ex 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 Novartis, 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 Novartis 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 in Italia, per valutarne l'innocuità e l'immunogenicità. Novartis sta concludendo la fase I della sperimentazione clinica di un vaccino preventivo basato sulla molecola trimerica $\Delta V2$ Env, un immunogeno di nuova concezione in grado di indurre anticorpi neutralizzanti *cross-clade* grazie ad 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 Novartis. Il programma di ricerca e sperimentazione è organizzato in sei fasi distinte e consecutive: i) produzione di antigeni e di

sistemi di *delivery*; ii) sfruttamento di Tat come adiuvante per Env e identificazione delle formulazioni appropriate per gli antigeni combinati; iii) studi vaccinali preclinici parenterali e mucosali nel modello murino; iv) trial preclinici di efficacia mucosali e sistemici nei primati non umani; v) produzione in condizioni GLP del candidato vaccinale selezionato per i trial clinici di fase I; vi) 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-1 (biologicamente attiva) e un mutante di Tat (Tatcys22), privo di attività transattivante. Novartis ha prodotto antigeni strutturali virali, tra cui la proteina Gag di HIV-1 e il DNA di HIV-1 esprimente Gag, il DNA e la proteina Δ V2 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 Centro Nazionale AIDS esperimenti di immunizzazione combinando Tat di HIV-1 e Gag di SIV o Tat e Δ V2-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 ad una successiva fase di *boosting* mucosale.

Resoconto attività 2007

Scopo dell'accordo ratificato nel 2002 tra l'ISS e Novartis (ex Chiron Corporation) è lo sviluppo di un vaccino innovativo rappresentato dall'associazione del vaccino ISS (Tat), con il vaccino Novartis (Δ V2 Env), entrambi in fase avanzata di sperimentazione clinica. Il programma scientifico è articolato nei seguenti sei obiettivi.

1) Produzione di antigeni e di sistemi di veicolazione

L'ISS ha prodotto e validato nuovi lotti della proteina Tat di HIV-1 (biologicamente attiva) e di un suo mutante (Tatcys22), privo di attività transattivante. Novartis ha prodotto antigeni strutturali virali di HIV-1, tra cui Gag (DNA e proteina), Δ V2 Env (DNA, proteina e peptidi), la proteina Gag di SIV, e gli adiuvanti di sua proprietà (MF59 e LT-K63). Inoltre Novartis ha prodotto nuove microparticelle, di cui detiene il brevetto, composte da polimeri di poly-lactide-co-glycolide (PLG) e da un detergente cationico, l'hexadecyl trimethyl ammonium bromide (CTAB) che ottimizzano l'immunogenicità di vaccini a DNA, nota per essere piuttosto limitata specie per l'induzione di anticorpi. Infine, Novartis ha prodotto, con metodologie di sua proprietà, particelle denominate alphavirus replicon (ARP) che combinano elementi del virus Sindbis con quelli del virus responsabile della encefalite equina venezuelana (VEE). Studi preclinici hanno dimostrato che questi repliconi aumentano l'immunogenicità degli antigeni eterologhi che esprimono e hanno il vantaggio di non richiedere livelli di sicurezza superiori a BL 2.

2) Sfruttamento di Tat come adiuvante per Env e/o Gag e identificazione delle formulazioni appropriate per gli antigeni combinati

Cellule dendritiche (*Dendritic Cells*, DC) 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 MDDCs da Tat. Nel corso di questi studi si è evidenziato che Tat e Δ V2 Env formano un complesso che entra nelle MDDCs mediante il *pathway* di entrata di Tat. Studi volti a chiarire la rilevanza biologica di questo dato sono programmati per il 2008.

3) *Studi pre-clinici sul vaccino somministrato nel modello murino per via parenterale e mucosale*

Nel 2007 sono stati condotti tre studi di vaccinazione nel modello murino.

- Il primo studio ha valutato la somministrazione per via intranasale (IN) di un vaccino costituito dall'associazione di Tat con altri antigeni virali, in particolare il Δ V2 Env, e il Gag di SIV, utilizzando come adiuvante l'LT-K63. Tutte le combinazioni sono risultate sicure e, seppur in vario grado, capaci di indurre durevoli risposte immuni umorali e cellulari, mucosali e sistemiche. In particolare, è stata confermata l'adiuvanza di Tat anche dopo somministrazione mucosale e l'assenza di interferenza fra i vari antigeni quando amministrati insieme (Caputo et al, *Vaccine* 26:1214-1227, 2008).
- Il secondo studio ha valutato l'efficacia di un vaccino costituito da Tat, Env e Gag e somministrato, in topi transgenici per HLA-A2, per via intramuscolare con varie modalità: solo DNA, solo proteine, o mista (*prime-boost* eterologo: DNA per il *priming*, proteine ricombinanti per il *boost*, o viceversa). Per la vaccinazione con le proteine è stato utilizzato l'adiuvante MF59 di proprietà della Novartis. Terminata l'immunizzazione (tre somministrazioni) gli animali sono stati inoculati intraperitonealmente con splenociti murini singenici infettate con pseudovirioni HIV-1/MuLV (*murine leukemia virus*). Dieci giorni dopo gli animali sono stati sacrificati, gli splenociti raccolti e coltivati con PBMC umani per verificare la presenza di HIV. In questo modello l'efficacia maggiore (100%) è stata rilevata per il vaccino costituito da solo DNA o da DNA seguito da *boost* proteico, mentre le altre modalità di vaccinazione hanno dato un livello di protezione inferiore (Brave et al. *Vaccine* 25: 6882-6890, 2007).
- In un terzo studio, questa volta di vaccinazione sistemica, è stata valutata la capacità di Tat di espandere il repertorio di epitopi riconosciuti dai linfociti T ed appartenenti all'antigene associato alla proteina Tat. I risultati di questo studio indicano che la vaccinazione sottocutanea con Tat combinato con ovalbumina (OVA), HIV-1 Gag, HIV-1 Env, o HIV-1 Δ V2 Env induce in tutti i casi un aumento di risposte cellulari Th1 e citotossiche (CTLs) dirette contro ciascuno degli antigeni menzionati rispetto a quelle rilevate dopo immunizzazione con gli stessi antigeni in assenza di Tat (Gavioli et al., *Vaccine* 26:727-737, 2008).

4) *Sperimentazioni precliniche sull'efficacia del vaccino somministrato per via sistemica e mucosale in primati non umani*

Nel 2007 si è concluso il protocollo sperimentale iniziato nel 2006 (vedi rendiconto precedente) nel quale si è valutata l'immunogenicità e l'efficacia della vaccinazione con Tat e Δ V2 Env in cui ad un *priming* mucosale (IN, x3 con LT-K63) è seguito un richiamo sistemico (SC, x2 con Alum). Nel corso dell'immunizzazione non si è evidenziato alcun effetto indesiderato a conferma dell'innocuità del vaccino. Per quanto concerne le risposte immuni, anticorpi anti-Env sono comparsi in tutti gli animali vaccinati (6/6) solo dopo il primo *boost* sistemico, mentre dopo il *priming* IN erano presenti in quattro delle sei scimmie. Un simile andamento è stato registrato anche per gli anticorpi anti-Tat che erano rilevabili in cinque dei sei animali solo dopo i due *boost* sistemici. Per quanto concerne l'immunità cellulare risposte proliferative specifiche anti-Env e Tat erano

misurabili in tutti gli animali vaccinati solo dopo il *boost* sistemico, in sostanziale accordo con il *pattern* di produzione di citochine misurato mediante ELISpot che vedeva una netta prevalenza di risposte positive per IL-2 rispetto a IFN-gamma o IL-4.

Nell'insieme i dati indicano una buona immunogenicità del vaccino che però richiede un richiamo sistemico per evidenziarsi adeguatamente, ad indicare una limitata capacità del *priming* mucosale ad indurre risposte sistemiche.

Otto settimane dopo l'ultimo *boost* gli animali sono stati inoculati per via intrarettale con 70 MID50 di SHIVSF162P4cy595. Uno dei sei macachi vaccinati è rimasto aviremico mentre negli altri cinque c'è stata una notevole riduzione, statisticamente significativa, del picco di viremia plasmatica rispetto alle scimmie di controllo, ad indicare un controllo precoce dell'infezione. Questi dati hanno trovato conferma nell'analisi del contenuto provirale nei vari tessuti. Mentre a livello rettale il numero di copie provirali rilevato nelle scimmie vaccinate era comparabile a quello riscontrato nei controlli (ad esclusione dell'unica scimmia vaccinata e non infetta nella quale non è stata evidenziata alcuna presenza di provirus, esempio di probabile immunità sterilizzante), nei linfonodi inguinali questo era significativamente ridotto ad indicare un efficace contenimento della disseminazione del virus a livello sistemico nei macachi vaccinati.

Nel 2007 è stato iniziato un nuovo protocollo di vaccinazione sistemica con le proteine Tat e Δ V2 Env nel quale due *priming* intradermici (ID, 0 e 4 settimane) sono seguiti da due richiami sottocute (SC, 24 e 36 settimane). Per i richiami le proteine sono state inoculate insieme con l'adiuvante Alum. I gruppi sperimentali, costituiti ciascuno da otto animali, includevano un gruppo inoculato solo con Tat (gruppo A), solo con Δ V2 Env (gruppo B), con entrambe le proteine in rapporto equimolare (gruppo C), o con il solo adiuvante o nulla (controllo, gruppo D). La vaccinazione è stata completata nel febbraio 2008, come le precedenti è risultata innocua, ed esperimenti sono in corso per determinarne l'immunogenicità. Risultati preliminari dimostrano l'induzione di risposte anticorpali contro Env dopo il primo richiamo SC nella maggioranza degli animali vaccinati con Δ V2 Env (gruppo B: 8/8; gruppo C: 5/8), mentre anticorpi contro Tat sono stati rilevati solo in quattro scimmie del gruppo A (Tat da solo) ed erano di tipo IgM. Per valutare l'efficacia della vaccinazione, 14 settimane dopo l'ultimo *boost* gli animali saranno inoculati per via intrarettale con 70 MID50 di SHIVSF162P4cy595.

- 5) *Produzione GLP del candidato vaccinale selezionato per le sperimentazioni cliniche di fase I*
La Novartis ha preparato entrambi i sottotipi B e C delle proteine di Env (Δ V2 Env) in condizioni di GMP e sono disponibili per test preclinici e clinici insieme con il candidato vaccinale Tat prodotto in condizioni di GMP. Attualmente è in corso la valutazione della stabilità a lungo termine del sottotipo C di Δ V2 Env che si concluderà nel 2010.

Analogamente, ISS ha identificato in Italia la struttura per la produzione di Tat GMP, che è stato prodotto e rilasciato come richiesto dall'attuale normativa regolatoria. Gli studi di stabilità a lungo termine hanno dimostrato che il Tat GMP ritiene la sua attività biologica per due anni.

I protocolli per la sperimentazione clinica sono stati preparati ed è iniziato lo scambio di informazioni fra ISS e Novartis necessario per la preparazione dei documenti regolatori richiesti per la conduzione in Italia di un trial clinico di fase I con il vaccino basato sulla combinazione di Tat e Δ V2 Env.

- 6) *Studi atti a valutare la sicurezza e l'immunogenicità del candidato vaccinale prodotto in GLP in piccoli animali come richiesto per l'approvazione del suo uso nell'uomo*

A questo riguardo ISS ha condotto studi, in un modello murino immunocompetente, per accertare l'innocuità e immunogenicità di Tat GMP e del sottotipo C del Δ V2 Env GMP,

dopo inoculo singolo o multiplo delle due proteine somministrate singolarmente o insieme. Il protocollo sperimentale, identico a quello che verrà sperimentato nell'uomo, prevedeva due *priming* per via intradermica con le proteine senza adiuvanti, seguiti da due richiami sottocute, questa volta insieme all'adiuvante Alum. I risultati ottenuti dopo singola o multipla somministrazione del vaccino Tat/Env indicano che questo è sicuro e che l'immunogenicità, valutata come risposta anticorpale contro i due antigeni, della combinazione Tat/Env è superiore a quella ottenuta vaccinando con le singole proteine.

Attività programmata 2008

Per l'anno 2008 il programma continuerà, secondo gli obiettivi indicati nell'accordo, il cui scopo ultimo è l'ottenimento di un vaccino combinato contro l'HIV-1/AIDS. Ovviamente sono anche previsti nuovi studi volti a caratterizzare sia aspetti biochimici e molecolari dell'interazione fra Tat ed Env che studi virologici e immunologici volti a stabilire la rilevanza patogenetica nel corso dell'infezione primaria e nella fase cronica dell'interazione Tat/Env e ottenere informazioni rilevanti per lo sviluppo di un vaccino preventivo e terapeutico.

Verranno proseguiti gli studi volti a caratterizzare l'attività di adjuvanza di Tat su diversi tipi cellulari (monocitarie, dendritiche, endoteliali, NK, B, e T) a livello di immunità innata e adattativa (umorale e cellulare) in risposta all'immunizzazione con Tat ed Env.

Scopo ultimo è l'identificazione di risposte che correlino con un buon controllo dell'infezione, al fine di poterle riprodurre in corso di vaccinazione e dopo *challenge*.

Per quanto concerne gli studi preclinici, verrà concluso lo studio attualmente in corso (vedi sopra). Un protocollo identico di fase I verrà condotto nell'uomo e perciò consentirà di confrontare, pressoché in parallelo, la sicurezza e l'immunogenicità dello stesso vaccino in primati non umani e nell'uomo. Nella scimmia si procederà poi al *challenge* intrarettale con SHIVSF162P4cy595 per valutare l'immunità conferita della vaccinazione.

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: i) combinazione di geni regolatori di HIV (Tat, e/o Rev, e/o Nef) con geni strutturali (Env, e/o Gag/Pol), e ii) 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 ad 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 sono iniziati nel 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:

- Studi preclinici (topi, scimmie) per la selezione della migliore formulazione e protocollo vaccinale dei candidati da testare in trial clinici di fase I.
- Produzione in GMP degli antigeni vaccinali, valutazione della tossicità, preparazione del dossier per l'approvazione dell'uso sull'uomo.
- Esecuzione di trial clinici preventivi di fase I e follow-up.
- Esecuzione di trial clinici terapeutici di fase I e follow-up.
- 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.
- 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 SudAfrica.

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 sudafricani 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: i) 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-Sudafrica, Italia-Uganda, Italia-Swaziland, Svezia-Tanzania, Regno Unito-Uganda), iv) Progetti e Network europei (HIVIS, VIAV, MUVAPRED, EAPN).

Resoconto attività 2007

Le attività del progetto AVIP svolte nel corso del 2007 sono state le seguenti:

- Come precedentemente descritto nell’attività programmata per il 2007, la vaccinazione con le proteine Tat (wt e cys mutato) e deltaV2-Env di HIV-1 da sole o in combinazione, hanno indotto un significativo controllo della replicazione virale associato alla presenza di anticorpi neutralizzanti. Al fine di valutare l’ampiezza della protezione, le scimmie già vaccinate e protette sono state inoculate con SHIV89.6Pcy243 eterologo alte dosi (50 MID50). I risultati hanno indicato l’immunità protettiva indotta nelle scimmie dalla vaccinazione con Tat + deltaV2-Env e deltaV2-Env non è stata in grado di controllare la replicazione virale in seguito a un secondo *challenge* con SHIV eterologo. Pertanto tale studio è stato chiuso.
- Sulla base dei risultati ottenuti nel precedente protocollo, sulla base di interessanti risultati ottenuti da un protocollo simile in cui le scimmie sono state inoculate con Tat e deltaV2-ENV di HIV (nell’ambito del progetto europeo MUVAPRED), si è iniziato un nuovo protocollo di vaccinazione su un gruppo di 32 scimmie (quattro gruppi sperimentali di otto scimmie ciascuno). Lo schema di immunizzazione prevede la somministrazione delle proteine Tat e deltaV2-ENV di HIV sia da sole che in combinazione dapprima per via intradermica (settimane 2 e 4) e quindi per via sottocutanea in presenza di ALUM (settimane 24 e 36). Lo studio è iniziato nel giugno 2007, e le scimmie hanno ricevuto il primo *boost* antigenico per via sottocutanea nel novembre 2007 (settimana 24). Le analisi per rilevare la presenza, la qualità e specificità delle risposte immuni sono in corso.
- Gli studi fatti in collaborazione con R. Le Grand (CEA, Francia) per la generazione di uno SHIV contenente Nef oltre a Rev, Tat, ed Env di HIV-1 da utilizzare come virus di *challenge* e per studi di patogenesi dati gli scarsi risultati, sono stati abbandonati.
- Sono continuati gli studi per la standardizzazione del modello murino come modello in cui si possa verificare anche l’efficacia oltre che la immunogenicità di combinazioni vaccinali (HIV-1 gp140deltaV2, Gag and Tat). A tale riguardo, sono stati generati nuovi vettori erpetici (HSV-1) e un modello di infezione murino basato sulla generazione di nuove chimere pseudovirali (HIV-1/MuLV). Nel modello murino di efficacia sono stati anche valutati l’efficacia di nuovi adiuvanti oltre a MF59.
- Standardizzazione di test, scambio di SOPs, al fine di migliorare il rilevamento delle risposte immuni, training inter-laboratori di personale, trasferimento tecnologico, sono state le attività continuate nel 2007 come sotto riportato.
- Produzione in GMP degli antigeni vaccinali, valutazione della tossicità, preparazione del dossier per l’approvazione del uso sull’uomo. In particolare, sono stati approntati protocolli per la produzione della proteina oligomerica Env di HIV-1 di *clade C*.

- 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 2007 (HIV deltaV2 Env *clade* B, Multi-HIV antigeni/epitopi multiclade, HIV multigene *clade* A,B,C).
- Sono stati condotti studi virologici (sottotipi di HIV) e 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.
- 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 di reagenti standardizzati ad uso dei laboratori partecipanti.
- Infine nel corso della seconda metà del 2007, sono state sviluppate proposte e progetti per la partecipazione ad un progetto europeo (EUROPRISE) mirante alla creazione di un network europeo per lo sviluppo di vaccini contro HIV/AIDS.

Nel corso del 2007, nell'ambito del progetto AVIP sono stati fatti i seguenti congressi/workshop:

- 2-3 aprile 2007, Workshop “AVIP Workshop on Vaccine regulatory Issues”, Parigi (Francia).
- 3-4 maggio 2007, “Scientific and Steering Committee Meeting”, Roma (Italia).
- 10-12 giugno 2007, “AVIP Satelleyte Meeting”, nell'ambito dell'EUROPRISE meeting, Stoccolma (Svezia).
- 22-23 ottobre 2007, “Plenary meeting and Steering Committe meeting”, Johannesburg (Sudafrica).
- 24-26 ottobre 2007, “Scientific meeting”, Thornybush (Sudafrica).
- 19-23 novembre 2007, 5th AVIP mini-workshop: “ICCS/CFSE SOPs for four-colour and six-colour analysis’ & ‘ICCS & CFSE six-colour multiparametric staining”, London (UK).

Attività programmata 2008

Come continuazione del progetto precedente, ci proponiamo: i) di terminare il protocollo di immunizzazione delle scimmie, ii) di continuare il monitoraggio immunologico e sierologico delle scimmie immunizzate con Tat e deltaV2-Env di HIV-1 da soli o in combinazione, iii) di valutare l'efficacia dell'approccio vaccinale dopo *challenge* mucosale con virus chimerico SHIV CCR5-tropico, iv) di preparare nuovi SHIV di *clade* C da utilizzare come *challenge* e/o per studi di patogenesi nell'ambito di vecchie e nuove collaborazioni internazionali.

Continuare gli studi per lo sviluppo di un modello murino di efficacia (terza generazione di vettori HSV-1, pseudotipi HIV-1).

Completare gli studi preclinici in diversi modelli animali (topi, conigli, scimmia) finalizzati (tossicità, immunogenicità) alla selezione della migliore formulazione e protocollo di immunizzazione dei quattro candidati vaccinali che saranno eventualmente utilizzati in trial clinici di fase I. Inoltre, i dati di efficacia, valutati in modelli preclinici (topo, scimmia) condotti parallelamente a trial clinici nell'uomo, 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 2008 sono:

- Procedere alla produzione GMP dei candidati selezionati e quindi, completare tutti gli step necessari (preparazione di dossier includenti dati sulla qualità, farmacologia e tossicologia dell'antigene vaccinale in modelli preclinici) per l'approvazione da parte delle Agenzie regolatorie del candidato vaccinale per l'uso nell'uomo; preparare protocolli per i trial clinici nell'uomo in Europa e in Africa.
- Completare il follow-up e iniziare trial clinici con alcuni candidati vaccinali già in avanzata fase di sperimentazione nel modello della scimmia o che hanno già dimostrato la loro innocuità e immunogenicità in trial clinici (HIV Tat + deltaV2 Env e HIV Nef + deltaV2 Env).
- 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.
- Continuare la formazione di giovani ricercatori sia in Europa che nei Paesi in via di sviluppo tramite la *AVIP International School*.
- 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 valutazioni 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: i) definizione di SOPs; ii) trasferimento di tecnologie, iii) training e interscambio di personale tra i centri clinici e i laboratori centrali.
- Continuare la partecipazione al Network europeo (EUROPRISE) al fine di: i) contribuire alla generazione e sviluppo di SOPs nel modello preclinico del primate non umano, e ii) apportare il nostro bagaglio di esperienze nel campo preclinico e clinico al fine di implementare tale network per un vaccino contro HIV/AIDS.

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 (es. i Centri Antiveneni nazionali per l'Archivio Preparati), o a tutti i cittadini, quale contributo ad 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 Antiveneni accreditati dal Ministero della Salute. Le aziende produttrici che immettono sul mercato nazionale preparati classificati come pericolosi devono produrre alcune informazioni rilevanti, compresa la composizione 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 626/1994. 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'International 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 2007

L'attività del 2007 della Banca Dati sui Preparati Pericolosi si può sintetizzare in tre punti:

- Attività di segretariato con la validazione di 244 nuove società registrate e consulenze, a mezzo e-mail, per un totale di 68. Non calcolabili sono le risposte telefoniche che giornalmente pervengono.
- Attività tecnico-informatica: è stata supportata con 229 risposte a mezzo e-mail. Innumerevole e non calcolata l'assistenza telefonica alle ditte.
- La consulenza specifica su problematiche prettamente di tipo chimico è stata supportata con 180 e-mail, oltre alla giornaliera assistenza telefonica.

Da sottolineare il fatto che la banca dati è in via di migrazione in linguaggio SQL, con la collaborazione dei tecnici del SED dell'ISS, questo al fine di abbattere i costi di manutenzione esterna.

Attività programmata 2008

Per l'anno 2008 si prevede un notevole incremento delle attività in quanto a seguito del Reg. (CE) 31-3-2004 n. 648/2004 è prevista la pubblicazione del decreto sui detersivi. Questo comporterà da parte delle ditte una revisione, secondo modalità stabilite, di tutti i preparati già dichiarati che appartengono a tale categoria. La banca dati ha già predisposto gli strumenti per accettare questo nuovo format di dichiarazione.

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 mediante strategie innovative di vaccinazione antitumorale e di immunoterapia cellulare. 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. Recentemente, partendo dalla valutazione dell'importanza di creare un centro pubblico di riferimento in grado di produrre cellule in condizioni GMP per lo sviluppo di progetti clinici innovativi derivanti dalla ricerca italiana, il gruppo ha portato avanti il progetto di costruzione e attivazione dell'"officina farmaceutica" FaBioCell, finalizzata alla preparazione di farmaci cellulari per sperimentazione clinica. Un'attività importante di questo progetto speciale consisterà nella preparazione in condizioni GMP di cellule e reagenti per sperimentazioni cliniche innovative soprattutto nel settore dell'immunoterapia dei tumori in collaborazione con centri clinici. Altra attività del Centro sarà quella di sviluppare e coordinare ricerche tese: i) all'implementazione delle metodologie correnti per il monitoraggio immunologico dei pazienti nel contesto di studi clinici di immunoterapia; ii) allo sviluppo di nuove tecnologie basate sull'uso dei *microarray* 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 delle bioterapie nell'ambito di attività sia a livello nazionale che internazionale.

Resoconto attività 2007

– *Attività relative a FaBioCell*

Attività propedeutiche all'autorizzazione del laboratorio GMP FaBioCell alla produzione di farmaci cellulari:

- sviluppo del Sistema di Qualità necessario alla gestione delle attività di produzione e controllo qualità;
- convalida dell'impianto di trattamento aria e della strumentazione;
- convalida del personale allo svolgimento di attività definite;
- sviluppo e convalida dei principali metodi di controllo qualità;

- inizio di sviluppo e convalida di metodi per la produzione di cellule da utilizzare in protocolli di immunoterapia (v. attività programmata 2008).
- *Attività di ricerca clinica in studi coordinati dall'ISS nel settore dell'immunoterapia*
 - Studio di vaccinazione anti-epatite B usando IFN-alfa come adiuvante. Risultati: nessun aumento significativo della risposta anticorpale è stato osservato nei soggetti ai quali è stato somministrato l'IFN-alfa rispetto ai soggetti che hanno ricevuto il placebo, a fronte di un chiaro aumento del numero di precursori di cellule dendritiche e di marcatori molecolari della risposta all'IFN nel sangue periferico.
 - Studio di fase I-II di trattamento combinato con dacarbazina e un vaccino peptidico con IFN-alfa in pazienti con melanoma in stadio II/IV (ISS-IFO Istituto Regina Elena-Università Tor Vergata). Risultati: induzione di risposte immuni CD8+ melanoma-specifiche significativamente più elevate e di risposte cliniche nel gruppo dacarbazina + vaccino rispetto al gruppo vaccino da solo.
- *Attività di promozione e coordinamento a livello nazionale e internazionale*
 - Progetto UE *Feasibility Study for Coordination of National Cancer Research Activities* (EUROCAN+PLUS) (VI PQ), coordinato da IARC: preparazione dei documenti finali nel settore delle bioterapie e trial clinici.
 - Progetto "Rete nazionale per studi clinici e di strutture GMP per le bioterapie dei tumori" (art. 3 DM 21 luglio 2006 – Programma Straordinario di Ricerca Oncologica 2006; Programma 2 "Integrazione delle attività di ricerca attraverso la costruzione di strutture e reti di collaborazione interistituzionali").
- *Attività progettuali nel settore dell'immunoterapia sperimentale*
Studi su DC differenziate con IFN-alfa (IFN-DC) (brevetto US 09/845042-WO 02/088328):
 - Definizione di procedure GMP per la preparazione di IFN-DC e comparazione di IFN-DC e DC di riferimento (Progetto UE *Dendritophages* – VI PQ).
 - Studi preclinici per la valutazione dell'efficienza di IFN-DC come adiuvanti cellulari.

Attività programmata 2008

- *Attività relative a FaBioCell*
Sviluppo e convalida del processo di produzione di cellule da utilizzare in protocolli di immunoterapia in campo oncologico: i) differenziamento di cellule dendritiche (DC) da monociti del sangue periferico mediante l'impiego del separatore cellulare Elutra; ii) espansione su larga scala, in condizioni idonee all'uso clinico, di cellule NK isolate da pazienti con leucemia mieloide acuta (AML) o leucemia linfoide acuta (ALL).
La messa a punto di procedure GMP per l'espansione su larga scala di cellule NK o T regolatorie isolate da pazienti con AML o ALL, da utilizzarsi in protocolli sperimentali per il controllo della malattia residua minima, rappresenta un'attività finanziata nell'ambito del Progetto Integrato Oncologia coordinato dall'ISS (PIO-ISS) in collaborazione con il Prof. R. Foà (Università di Roma "La Sapienza"). È stato inoltre richiesto a FaBioCell di effettuare la separazione di cellule CD34+ da sangue periferico di donatori per l'utilizzo nei trapianti aploidentici. Tale modalità terapeutica non è attualmente disponibile nell'area romana e i pazienti vengono indirizzati a strutture di altre regioni in convenzione con la regione Lazio.
- *Attività di studi clinici coordinati dall'ISS nel settore dell'immunoterapia*
Sono in fase di avvio due studi clinici di fase I. Il primo studio riguarderà la vaccinazione terapeutica di pazienti affetti da melanoma con IFN-DC pulsate con peptidi di antigeni

tumore-associati, somministrate singolarmente o in associazione con dacarbazina. Il secondo studio sarà condotto in pazienti con carcinoma del pancreas che presentano metastasi epatiche, che saranno trattati con chemioterapia e vaccinazione intratumorale con IFN-DC.

Attività di promozione e coordinamento a livello nazionale (ISS per Alleanza contro il Cancro) e internazionale. Si svilupperanno ulteriormente le attività relative al Progetto “Rete nazionale per studi clinici e di strutture GMP per le bioterapie dei tumori”, attraverso organizzazione di workshop, corsi e meeting e mediante studi di convalida su aspetti specifici di produzione e controllo di prodotti medicinali per bioterapie, in collaborazione con gli IRCCS e altri istituti e centri a livello nazionale.

- *Partecipazione ai progetti di fase preparatoria delle infrastrutture europee*
 - EATRIS (*European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*), leadership del WP8: *Regulatory issues relevant for a joint EATRIS infrastructure*.
 - ECRIN (*European Clinical Research Infrastructures Network*), leadership del WP4: *GMP facilities for biotherapy*.
- *Attività di ricerca principale nel settore dell’immunoterapia sperimentale*

Saranno continuati diversi studi preclinici finalizzati allo sviluppo di nuove strategie di immunoterapia dei tumori.

Attività ispettiva ad officine farmaceutiche per la verifica delle Buone Pratiche di Fabbricazione delle specialità medicinali, delle materie prime e 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 formato). 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 (*Good Manufacturing Practices*, 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 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 2007

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 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 2006, 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 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 nelle precedenti relazioni relative appunto al 2004, 2005 e 2006. Nell'ambito del 2007, il programma prevedeva il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo stesso e avviate/sviluppate con successo negli anni precedenti. 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 2007 sono state effettuate 39 ispezioni ad officine che producono specialità medicinali e 31 ispezioni ad officine produttrici di API, per un totale di 70 ispezioni, ciascuna di durata da due (follow-up) a cinque giorni, con una media di circa quattro giorni.

Nel 2007 è stato inoltre ulteriormente definito il passaggio di consegne dall'Istituto all'AIFA del coordinamento del Sistema di Assicurazione della Qualità. Tale passaggio di consegne, previsto sin dal primo accordo di collaborazione, contempla che il responsabile dell'Assicurazione della Qualità dell'Istituto per tale attività rimanga responsabile della effettuazione degli audit dell'intero sistema ispettivo relativo alle specialità medicinali,

affiancando in via temporanea il responsabile dell'intero sistema di Assicurazione della Qualità dell'AIFA.

È stato inoltre sostanzialmente rispettato per il 2007 il programma di Audit interni, a continuazione di quello definito e svolto negli anni precedenti, anche al fine di continuare ad identificare specifici punti che possano richiedere specifica revisione e ottimizzazione.

Attività programmata 2008

Nell'ambito del 2008 il programma prevede il mantenimento a regime di tutte le attività incluse nell'accordo stesso di recente stipulato e avviate/sviluppate con successo nel 2003, 2004, 2005, 2006 e 2007. 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.

Verrà continuata la programmazione della formazione degli ispettori senior, junior e degli osservatori, utilizzando prevalentemente corsi monotematici ad alta specializzazione offerti da varie strutture esterne qualificate. Anche l'AFI verrà nuovamente coinvolto nel processo di formazione degli ispettori in un contesto di grande collaborazione e di grande maturità. 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.

È inoltre ovviamente previsto anche per il 2008 un programma di Audit interni a continuazione di quello definito e svolto nel 2003, 2004, 2005, 2006 e 2007, in base a quanto stabilito dal SAQ in vigore e in accordo con il Responsabile dell'Assicurazione della Qualità dell'AIFA.

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 519/1973), 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".

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 2007

Nel corso del 2007 la Commissione si è riunita 11 volte. Nell'arco dell'anno sono state approvate sei domande presentate nel corso del 2006 ed esaminate 27 domande pervenute nel 2007. Di queste, una è stata ritirata dalla ditta e due sono state respinte in quanto non di competenza della Commissione. Delle 24 domande valide (+26% rispetto al 2006), 11 sono state approvate nel corso dell'anno, per sette è stata richiesta documentazione aggiuntiva (con conseguente sospensione dei tempi di istruttoria), e sei erano ancora in corso di valutazione al 31 dicembre 2007.

Le sperimentazioni autorizzate nel corso del 2007 riguardavano prevalentemente l'impiego di prodotti biotecnologici e per terapia cellulare, mentre solo una minoranza era rappresentata da prodotti di sintesi.

Il tempo medio effettivo di valutazione delle domande è stato di 46 giorni. Questo dato, che conferma il trend positivo già notato negli ultimi due anni, dimostra che i tempi di istruttoria previsti dalla normativa (30, 60 o 90 giorni a seconda della tipologia dei prodotti e/o delle indicazioni terapeutiche proposte) sono attualmente rispettati.

Rispetto all'anno precedente, il numero di domande presentate dalle industrie è nettamente aumentato (+90%) (Tabella 2). Altro aspetto interessante è rappresentato dal fatto che alcune richieste sono state presentate da industrie di altri Paesi europei.

Tabella 2. Sponsor delle domande presentate nel corso degli ultimi anni

Anno di presentazione	Numero totale	Sponsor				
		Industrie		Istituzioni di ricerca		
		Multinazionali	Nazionali	IRCSS	Università	Ospedali
2000	4	2	1	-	1	-
2001	12	3	2	4	2	1
2002	17	1	3	8	3	2
2003	16	1	5	4	3	2
2004	15	6	1	3	2	3
2005	21	5	6	4	3	3
2006	19	8	3	5	3	-
2007	24	4	17 *	-	1	2

*: 12 da industrie italiane e 5 da industrie di altri paesi europei.

Questo dato testimonia il clima di crescente fiducia che sta maturando nei confronti della sperimentazione di fase I nel nostro Paese.

Le richieste provenienti da istituzioni di ricerca hanno riguardato, come negli anni passati, studi pilota monocentrici per la verifica di ipotesi terapeutiche innovative messe a punto dai ricercatori. Rispetto al 2006, tali richieste hanno subito un notevole calo (-66%), probabilmente anche a causa del sistematico richiamo, da parte della Commissione, all'osservanza delle norme di buona fabbricazione.

Il programma di *Scientific Advice* continua a richiamare un notevole interesse fra i ricercatori delle istituzioni pubbliche e private. Tale programma dovrebbe essere ulteriormente potenziato, prevedendo anche l'utilizzo di teleconferenze con proponenti sia italiani che stranieri.

Attività programmata 2008

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 che via via saranno identificati (è già programmato l'incontro per approfondire la sicurezza degli anticorpi monoclonali approvati dalla Commissione), proseguirà il programma di audizioni sull'andamento delle sperimentazioni con i prodotti per terapia genica e cellulare somatica.

Inoltre, la Commissione completerà le consultazioni con le parti interessate, al fine di approntare un progetto condiviso con il mondo della ricerca e quello industriale che consenta di potenziare la sperimentazione di fase I nel nostro Paese, anche attraverso la messa in atto di attività formative e l'individuazione di opportuni incentivi. Laddove si riterrà opportuno, saranno avviate iniziative per stimolare l'interesse dei ricercatori e dell'industria (migliorare la comunicazione), facilitare i proponenti nella presentazione delle domande (miglioramento del sito web di consultazione, programma di audizioni *pre-submission*) e per rendere più efficiente l'attività istruttoria senza modificare il contenuto scientifico.

Sono inoltre in programma l'arricchimento del sito (con l'inserimento di sezioni anche in inglese), e il potenziamento della segreteria tecnica.

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 stata ancora definita con chiarezza, è invece riconosciuta l'esistenza di differenti ceppi infettanti distinguibili per le diverse caratteristiche cliniche, neuropatologiche e biochimiche della malattia nell'ospite.

La descrizione della variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vMCJ), causata dall'agente responsabile dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) ha reso fondamentale (per la ricerca come per la sorveglianza) la caratterizzazione dei ceppi di 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 venendo a 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). La caratterizzazione dei ceppi umani permetterebbe di identificare quali tra le forme umane, originano come zoonosi. 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 e animali circolanti sul territorio nazionale. Tale programma, si avvarrà della collaborazione delle strutture dell'SSN (Istituti Zooprofilattici Sperimentali, Centro di riferimento per le Encefalopatie Animali dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale di Torino) coinvolte nella sorveglianza su questo gruppo di malattie.

A causa della natura incerta 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 univoco da parte della comunità scientifica. Accanto a questo metodo, si prevede di utilizzare un secondo sistema più rapido, ma non ancora validato, basato sulla identificazione del *pattern* di mobilità elettroforetica della proteina prionica patologica e sullo studio del rapporto quantitativo tra le tre forme di glicosilazione della proteina (di-, mono-, de-glicosilata).

Lo studio si svolgerà in due parti. Verrà innanzitutto approfondita la caratterizzazione di inoculi umani e animali già trasmessi al topo mediante passaggi successivi nello stesso ceppo ospite. 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 diverse forme di MCJ (passaggio primario) con presentazione clinica (età all'esordio, durata della malattia, segni clinici), neuropatologica (distribuzione e tipologia delle lesioni spongiotiche e tipologia degli accumuli di amiloide) e/o biochimica (*pattern* elettroforetico) atipica rispetto alle forme più comuni. Queste forme atipiche di MCJ potrebbero derivare da forme di EST animali e presentare un ignoto potenziale di trasmissibilità e inattese caratteristiche biologiche che sarebbe estremamente importante poter

identificare. L'inoculazione in parallelo di forme umani e animali di EST atipiche può aiutare a comprendere l'esistenza di similitudini tra i ceppi ed eventualmente a stabilire relazione causali tra essi.

Questo studio consentirà pertanto di valutare l'eventuale circolazione di ceppi potenzialmente dotati di maggiore rischio di trasmissibilità inter-umana, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi di queste malattie e di conseguenza, la loro 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 si stia diffondendo nel patrimonio ovi-caprino italiano e di porre le basi per 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, dipende il futuro degli scambi commerciali dei prodotti di origine animale (Regolamento CE 999/2001).

Resoconto attività 2007

Le EST umane e animali si presentano in Italia, come altrove nel mondo, con una eterogeneità di forme cliniche, neuropatologiche e biochimiche tali da rendere difficile riconoscere dei distinti fenotipi clinico-patologici ed eventualmente riferirli ad un singolo evento causale.

Pertanto lo studio e la caratterizzazione dei casi di EST in Italia può generare delle informazioni utili a classificare i ceppi circolanti fornendo al contempo informazioni di grande rilevanza per scopi epidemiologici, diagnostici e di prevenzione.

Nel 2007 sono proseguiti gli studi di trasmissione e caratterizzazione delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane iniziate nel 2006, mediante trasmissione dei passaggi primari e secondari (ottenuti in precedenza) inoculando materiale cerebrale murino in topi C3H. In particolare sono stati eseguiti i passaggi secondari di MCJ sporadica di tipo 2 con omozigosi in metionina al sito polimorfico 129: sMCJ MM2, di sMCJ MV2 e di sMCJ VV2. Inoltre sono stati eseguiti i passaggi terziari di altri due casi di MCJ sporadica (MM1 e MV1) e tre di MCJ genetica (V210I, E200K e P102L).

I dati ottenuti finora indicano che almeno un tipo di sMCJ (MV1) mostra un progressivo adattamento alla specie ospite con significativa riduzione del tempo di incubazione nel passaggio terziario. Gli altri inoculi di tipo 1 del passaggio terziario (due casi genetici e uno sporadico) mostrano una diminuzione simile dei tempi di incubazione indipendentemente dal fatto che i casi di partenza fossero sporadici o genetici. Questi dati sono però ancora preliminari, perché molti degli animali inoculati sono ancora vivi e anche gli esami biochimici e istopatologici sono ancora in corso.

Segni di adattamento sembrano essere presenti anche nei passaggi secondari degli altri ceppi inoculati, ma anche in questo caso i risultati sono ancora parziali.

Durante il 2006 - inizio 2007, abbiamo inoltre inoculato tre casi umani atipici (sMCJ MV1, sMCJ MV1/2 e sMCJ MV2) e uno di controllo (sMCJ MM1), in topi transgenici nei quali, al posto dei geni murini endogeni della PrP, sono stati inseriti i geni umani codificanti per metionina o valina al sito polimorfico 129 della proteina prionica. I topi, ottenuti dal laboratorio della NeuroPathogenesis Unit (NPU) di Edimburgo, sono stati accoppiati per ottenere progenie di genotipo 129 MM, 129 VV e 129MV. Questo tipo di studio consentirà di valutare l'influenza del genotipo, e in particolare il polimorfismo al sito 129 della PrP, sulla suscettibilità d'ospite consentendo di paragonare tra loro casi atipici e non, non solo in funzione del tempo di incubazione, ma anche del profilo delle lesioni istologiche e della deposizione di PrP patologica.

Gli esperimenti sono ancora in corso, ma alcuni risultati preliminari sono disponibili: il ceppo sMCJ MM1 di controllo passa agevolmente nei topi transgenici con lo stesso genotipo dell'inoculo (I.P. 302.7; *Western blot* positivo, immunostochimica e istopatologia positiva per la PrP patologica) mentre l'omologia al codone 129 non sembra influenzare la trasmissibilità del ceppo di sMCJ MV1/2 e MV2 che si trasmettono agevolmente nei transgenici VV, ma non in quelli MV o MM.

Per valutare possibili relazioni causali tra EST umane e animali un ceppo di BSE e due differenti isolati di BASE sono stati inoculati negli stessi topi transgenici. Per questo esperimento però i risultati non sono ancora disponibili.

Attività programmata 2008

Durante il 2008 seguiremo il decorso dell'infezione negli animali inoculati durante il 2007 e alla loro morte ci occuperemo di definire il tempo di incubazione, che rappresenta uno dei parametri per valutare le caratteristiche di ceppo.

Saranno poi generati i profili delle lesioni istologiche per i topi transgenici e non, come pure lo studio comparativo del *pattern* elettroforetico della PrP patologica nei diversi ceppi di topi transgenici e tra i topi transgenici e l'inoculo originario.

Questa attività consentirà di valutare l'eventuale circolazione di ceppi di EST a maggiore rischio di trasmissione, di migliorare la comprensione dell'eziopatogenesi delle EST e infine di migliorare la classificazione di queste malattie.

Controllo dei dispositivi medici

I dispositivi medici, utilizzati per la prevenzione, la diagnosi, la terapia e la riabilitazione, appartengono ad una grande varietà di tipologie con classi di rischio diverse dipendenti dall'utilizzo sul paziente e dalla destinazione d'uso data dal fabbricante. Ogni impiego di tecnologia per la salute necessita, quindi, 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 dopo l'immissione sul mercato.

L'ISS svolge costantemente un'impegnativa attività di controllo, sorveglianza e vigilanza del mercato dei dispositivi medici, 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 previsti dalle direttive europee.

Resoconto attività 2007

L'attività svolta, che ha come oggetto i dispositivi medici e in particolare i dispositivi medici impiantabili critici ha riguardato:

- Prove di laboratorio, valutazione tecnica e certificazione di prodotto di dispositivi medici. Nel corso del 2007 sono stati emessi 44 certificati di tipo e 65 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 Sanità, il Ministero della Salute, il Consiglio Superiore di Sanità (CSS), le Regioni e in generale tutti gli organismi del Sistema Sanitario Nazionale. Nel corso del 2007 sono stati emessi cinque pareri.

- Controllo sui dispositivi medici prelevati dal NAS sul territorio nazionale. Su richiesta del Ministero della Salute, viene svolta attività di verifica 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 2007 sono state evase sei pratiche NAS.
- Attività di supporto al rilascio del marchio CE sui dispositivi medici. Questa attività prevede 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 2007 otto ispezioni mediamente di quattro giorni, un incontro presso il CEI (Comitato Elettrotecnico Italiano) di Milano della durata di un giorno e tre incontri presso il CENELEC (*Comité Européen de Normalisation Electrotechnique*), uno a Milano, uno a Stoccolma e uno a Bruxelles della durata di tre giorni ciascuno.
- Attività di supporto al Ministero della Salute: Accordo di Collaborazione SO.VI.DI.ME. Nell'ambito di tale accordo 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 44 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. Nel corso del 2007 è stato organizzato un Corso di aggiornamento sui dispositivi medici rivolto ai carabinieri per la tutela della salute – NAS; tale corso di formazione, accreditato per l'ECM, si è tenuto a Roma il 26-27 marzo 2007. È stata inoltre completata l'attività ispettiva presso i fabbricanti e i distributori dei dispositivi medici che nel corso del 2007 ha visto ispezionate 140 ditte sul territorio nazionale, portando il totale delle ditte ispezionate nel quinquennio di durata dell'accordo ad un totale di 1.026.

Attività programmata 2008

Nel corso del 2008 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, l'esame di report di incidenti o quasi incidenti sui dispositivi medici; l'esame di pratiche riguardanti problematiche sui dispositivi medici che verrà condotta nell'ambito della partecipazione di esperti dell'ISS 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), dopo un quinquennio di proficua attività, tale accordo si è concluso alla data del 31/12/2007.

Coordinamento e controllo sangue ed emovigilanza

Presso il Reparto di Metodologie trasfusionali del Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare è stato svolto, già dagli inizi degli anni '90, il monitoraggio di alcune attività fondamentali del sistema trasfusionale italiano, in particolare è stato curato il registro nazionale del sangue e del plasma, è stata coordinata l'emoscambio tra Regioni ed è stato sviluppato un sistema di emovigilanza.

Pur essendo la trasfusione una procedura sicura, non si potrà mai considerare esente da rischi proprio per la natura biologica del sangue. La sicurezza della trasfusione deve essere garantita e

monitorata in tutte le sue fasi – dalla selezione del donatore fino alla trasfusione del paziente – e con quest’obiettivo è stato implementato, presso il Reparto di Metodologie trasfusionali, un sistema di emovigilanza in linea con le normative nazionali ed europee.

L’architettura del sistema è basata sulla sorveglianza epidemiologica dei donatori e sulla notifica delle reazioni indesiderate gravi osservate durante o dopo la trasfusione.

La sorveglianza epidemiologica dei donatori è attiva a livello nazionale presso l’ISS dal 1989 per l’HIV e dal 1999 per l’HBV, l’HCV e il *Treponema pallidum*. Questo monitoraggio ha permesso di stimare, a livello regionale e nazionale, la prevalenza e l’incidenza delle maggiori infezioni trasmesse con la trasfusione e di valutarne il rischio residuo e i possibili fattori di rischio. Il sistema di sorveglianza si basa sulla raccolta annuale delle notifiche dei casi di positività ai test di conferma per gli anticorpi contro HIV e HCV, l’HCV-RNA, l’antigene di superficie HBsAg e per la sierodiagnosi della lue, nei donatori che sono stati sottoposti per la prima volta ai test di screening (candidati e donatori nuovi) e nei donatori periodici. Il software SMITT (Sorveglianza delle Malattie Infettive Trasmissibili con la Trasfusione), fornito a tutte le Strutture Trasfusionali (ST), permette la compilazione dei dati direttamente su scheda elettronica.

La sorveglianza degli eventi avversi nei riceventi è stata attivata alla fine del 2004; per garantire l’omogeneità della raccolta dei dati è stato previsto l’uso di moduli comuni. Il modulo di rilevazione nazionale proposto è stato disegnato con specialisti di medicina trasfusionale e condiviso, attraverso incontri consultivi, con i responsabili dei Centri di Coordinamento e Compensazione (CRCC). In seguito, sulla base del modulo cartaceo è stato sviluppato il software PETRA (Programma degli Errori Trasfusionali e delle Reazioni Avverse) che è stato distribuito a tutte le ST. Il sistema di emovigilanza prevede la raccolta di reazioni trasfusionali immediate (emolisi, TRALI, contaminazione batterica, shock anafilattico, ecc.), di effetti tardivi [emolisi, *Graft-versus-Host Disease* (GvHD), porpora post trasfusionale, ecc.] e di trasfusioni di emocomponenti non corrette. Prevede anche la raccolta dei *near miss error*, cioè degli errori riconosciuti prima della trasfusione, che avrebbero potuto determinare un gruppo sanguigno sbagliato o l’archiviazione, la raccolta e la gestione di un emocomponente non corretto, inappropriato o inutilizzabile.

Resoconto attività 2007

Nell’ambito di tale attività sono stati raccolti, analizzati ed elaborati i dati di sorveglianza ricevuti dalle ST, relativi al 2006. Negli anni è stata rilevato, in particolare, un aumento dell’incidenza di infezione da *Treponema pallidum* e una riduzione della positività all’HCV. Tra i fattori di rischio, il rapporto sessuale occasionale è quello più frequentemente segnalato per l’HIV e la lue, mentre gli interventi chirurgici e le cure odontoiatriche sono i fattori di rischio più segnalati per l’HBV e l’HCV. I dati raccolti ed elaborati sono stati pubblicati sul Notiziario dell’ISS. La sorveglianza degli eventi avversi ha consentito di contribuire alla stesura della Raccomandazione per la prevenzione della reazione trasfusionale da incompatibilità AB0 predisposta dall’Ufficio III del Dipartimento della Qualità, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei livelli essenziali di assistenza e dei principi etici di sistema del Ministero della Salute (Raccomandazione n. 5, marzo 2007).

Attività programmata 2008

Il progetto è stato sospeso poiché questa attività è stata attribuita dalla Legge 219/2005 “Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati” al Centro Nazionale Sangue, istituito ad agosto 2007.

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'ISS dal 2002 è stato coinvolto in progetti inerenti vari aspetti di questa tematica:

- *Realizzazione del Registro*
 - Progettazione di registro di protesi d'anca e sua implementazione in cinque Regioni italiane (RIPOP) Ric. Fin. 2002-2005.
 - Studio preliminare ed elaborazione di un modello di registro nazionale degli interventi di sostituzione protesica dell'anca. Accordo di collaborazione Ministero della Salute / ISS (DG Farmaco e Dispositivi medici) 2006-2007.
 - Studio per l'avvio delle attività preliminari alla realizzazione del registro nazionale degli impianti di protesi di anca. Accordo di collaborazione Ministero della Salute / ISS (DG Farmaco e Dispositivi medici) 2007-2009.
- *Valutazione dell'esito*
 - EIPA (Esiti di Interventi di Protesi di Anca), accordo di collaborazione tra l'ISS e il Ministero della Salute 2002-2004.
 - Qualità dell'intervento di artroprotesi d'anca: studio degli esiti a medio termine (QUAANCA) Ric. Fin. 2002-2005.
 - Mattone "Outcome" del progetto Mattoni.
 - Progetto europeo "EUPHORIC – EUropean Public Health Outcome Research and Indicators Collection" Public Health Programme 2003-2008, (2004-2008).
- *Valutazione costo-efficacia*
 - "Analisi costo-efficacia degli interventi di artroprotesi di anca", Ric. Fin. 2003-2006).
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.
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). In quest'ambito l'ISS ha valutato la fattibilità di estendere a livello nazionale l'esperienza di registrazione condotta nelle Regioni partecipanti al progetto (Emilia Romagna, Toscana, Lazio, Campania e Puglia). È stata evidenziata la presenza di un forte interesse per l'iniziativa da parte di tutte le 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. È stato stabilito un rapporto di collaborazione con la CUD (Commissione Unica del Dispositivo Medico).

Elementi fondamentali per lo studio sono 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 per ovviare alla bassa *compliance* tra gli interventi registrati e quelli effettuati se la raccolta è volontaria e sono utilizzate schede cliniche dettagliate, 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 dell'SSN.

Sebbene il registro permetta di rilevare i fallimenti degli impianti in quanto il paziente deve necessariamente subire un intervento di revisione, risulta comunque indispensabile mettere a punto anche metodiche che consentano di valutare l'esito a breve in quanto la vita media di un dispositivo *in vivo* è di circa 10 anni. 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 dipendendo da più fattori quali lo stato di salute del paziente, il servizio prestato nell'ospedale e il dispositivo impiantato. 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. Si partirà includendo le tre Regioni che attualmente dispongono di un registro (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia) sperimentando la raccolta dati basata sull'utilizzo di flussi informativi correnti integrati da informazioni aggiuntive, arruolando successivamente e progressivamente le altre Regioni. Verranno inoltre studiate metodologie per effettuare 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 2007

Nel corso del 2007 si è proceduto al completamento della raccolta ed elaborazione di dati epidemiologici inerenti gli interventi di sostituzione protesica. A tal fine è stato interrogato il database SDO per gli anni 2001-2004 ed è stata prodotta una descrizione di tutti questi interventi (considerando anche altre articolazioni oltre all'anca). Per il solo intervento di sostituzione protesica dell'anca è stata effettuata una mappatura delle strutture ortopediche considerando i volumi di attività. È stata inoltre iniziata un'analisi della mobilità interregionale relativa all'intervento di sostituzione dell'anca. Si è proceduto quindi ad effettuare una caratterizzazione dei pazienti sulla base dell'età e della diagnosi principale riportata nelle SDO. È stata fatta un'analisi delle diagnosi.

Sono stati individuati i parametri utili per la realizzazione del registro da raccogliere in aggiunta alle informazioni presenti sulla SDO. È stato definito il flusso informativo che verrà implementato per la costituzione del registro. Sono stati presi contatti con la CUD e con il CIVAB per l'acquisizione delle informazioni tecniche relative al dispositivo impiantato (dalla base di dati CIVAB o dal Repertorio nazionale dei dispositivi medici). Sono stati acquisiti i tracciati record dei registri già esistenti nelle regioni Lombardia, Emilia Romagna, Puglia. Sono

stati avviati i contatti con l'EAR (*European Arthroplasty Register*) per verificare la compatibilità delle informazioni che verranno raccolte con quelle da loro richieste. Lo studio è stato presentato in occasione del 92° Congresso nazionale della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia a Bologna (13/11/2007). Sono state contattate altre cinque Regioni potenzialmente interessate ad essere arruolate nella fase successiva. Collaborazione con la CUD e l'ASSR per la definizione dei prezzi delle protesi di anca successivamente inclusi nel DM del Ministero della Salute dell'11 ottobre 2007 "Determinazione di taluni prezzi da assumere come base d'asta per le forniture al Servizio Sanitario Nazionale, ai sensi dell'articolo 1, comma 796, lettera v) della Legge 27/12/2006, n. 296". È stato effettuato, in collaborazione con l'ASP Lazio uno studio di validità della SDO.

Attività programmata 2008

Completamento dell'analisi della mobilità interregionale. Completamento del confronto dei tracciati record disponibili e definizione del tracciato record minimo comune per le tre Regioni che, nel corso del 2008, parteciperanno allo studio. Implementazione del flusso di raccolta dati. Verifica della fattibilità di operare *record linkage* con le basi di dati dei dispositivi medici già esistenti. Costituzione di gruppi di lavoro e del Comitato scientifico del primo nucleo di Registro. Organizzazione di attività formative in collaborazione con le Regioni partecipanti allo studio. Collaborazione con l'EAR anche nell'ambito del progetto europeo EUPHORIC (*European Public Health Outcome Research and Indicators Collection – Grant Agreement 2003134*). Analisi delle metodologie disponibili per effettuare valutazioni dell'esito basate sulla misura della qualità della vita (PRO – *Patient reported Outcomes*).

European AIDS Treatment Network (NEAT)

Nell'ambito del VI Programma Quadro di Ricerca Europeo (FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6, nell'area LSH-2005-2.3.0-1 "*HIV/AIDS Therapeutic Clinical trials network – Network of Excellence*") la Commissione Europea ha assegnato all'ISS, in particolare al Direttore del Dipartimento del Farmaco, il coordinamento di un esteso Network of Excellence sulla ricerca clinica HIV/AIDS in Europa.

Il Network (NEAT – *European AIDS Treatment Network*) coinvolge 37 Istituzioni partner in 16 Paesi europei, con oltre 350 centri clinici affiliati. 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 e 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 e interdipendenti, rafforzando così il concetto di *European Research Area*.

Resoconto attività 2007

Durante il 2007 i partner costituenti il progetto hanno avviato delle strategie per ottimizzare le ricerche congiunte e stabilire le linee guida della collaborazione scientifica.

In questo senso la creazione dei *work package* e la loro messa in opera hanno costituito uno degli impegni più significativi dell'anno in oggetto.

Si sono tenuti inoltre numerosi meeting e incontri tra i vari membri del network.

Alla fine di questo periodo è inoltre prevista la prima rendicontazione finanziaria e la progettazione per i prossimi 18 mesi di lavoro da parte di tutti i membri del network.

Attività programmata 2008

Le attività del Network saranno focalizzate sullo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche (dalle terapie antiretrovirali di combinazione alle terapie immunomediate al trattamento delle infezioni), sull'incentivazione delle attività di networking, sulla promozione della ricerca traslazionale 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 strutturato in 14 *work package*, prevede tre principali aree di intervento:

- promozione dell'integrazione e armonizzazione della ricerca clinica a livello europeo;
- conduzione coordinata di attività di ricerca clinica;
- diffusione dell'eccellenza attraverso programmi di formazione.

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 e composto da un Vice-Chair e da nove coordinatori eletti nelle tre Aree del JPA;
- tre *JPA Area Committee*, costituiti dai *Workpackage Leader*;
- un Management Team, costituito presso l'ISS, che fornirà il supporto tecnico, segretariale e amministrativo al Network.

European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases (EDCTP)

HIV/AIDS, malaria, tubercolosi (*poverty related diseases*) affliggono numerosi Paesi in via di sviluppo al punto da ostacolarne lo sviluppo economico e sociale. L'affrancamento dalla povertà in questi Paesi passa anche attraverso la lotta contro queste malattie. Ciò rappresenta un obiettivo fondamentale delle politiche comunitarie e una delle 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, ha previsto 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 *poverty related diseases*.

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 Europea 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:

- 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*.
- 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.
- Il Segretariato. Ha una sede a L'Aia e una sede distaccata in Sudafrica. 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 sette anni, dei quali 200 milioni provengono dagli Stati membri, 200 milioni dalla Comunità Europea e 200 milioni dall'industria o altri donatori.

Resoconto attività 2007

L'ISS è rappresentato, in seno all'Assemblea degli Stati membri, dal Direttore del Dipartimento del Farmaco su delega del Presidente. Nell'autunno 2005 il Direttore del Dipartimento del Farmaco è stato nominato Vice-Chair dell'Assemblea. Inoltre, un ricercatore ISS 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. Egli fa inoltre parte della ENNP Task Force, istituita nel marzo 2007.

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 2006 in ordine ai temi legati ai tre grandi obiettivi di cui sopra.

Anche nel 2007 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 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 2008

Nel corso del 2008 l'ISS si propone di proseguire e intensificare le attività condotte nel 2007. 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" a livello istituzionale e a livello Paese per garantire la migliore performance possibile del "sistema Italia" in un contesto così rilevante e ricco (600 ml di Euro in sette 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. Il problema principale che riguarda la partecipazione italiana a questo importante progetto resta la scarsa disponibilità di fondi dedicati che dovrebbe contribuire il nostro Paese. In mancanza di questa copertura finanziaria, che ovviamente non è di pertinenza dell'ISS ma di altri organi istituzionali come il Ministero della Ricerca o il Ministero degli Esteri, può diventare remota la possibilità che l'Italia ottenga finanziamenti ai propri progetti di ricerca africani.

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 [...] dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali [...]".

A tale 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, SDO, invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge 493/1999, resi 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 EUROCAST e proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT, come indicato nel paragrafo dedicato alla sicurezza stradale.

Resoconto attività 2007

Nel corso del 2007 è stato dato alle stampe per i tipi della Franco Angeli il Rapporto sul Sistema Informativo Nazionale sugli Incidenti Domestici in Ambiente di Civile Abitazione.

Tale rapporto contiene in forma estesa i risultati sulla sorveglianza degli incidenti domestici relativa agli anni 2003-04, presentati in forma sintetica nei rapporti tecnici sul sistema SINIACA nel corso del 2005 e del 2006 rispettivamente all'Ufficio per la Regione Europea della WHO (*Housing and Health Programme*) e alla Commissione Parlamentare d'Inchiesta sugli Infortuni sul Lavoro – Gruppo di Lavoro “Infortuni Domestici”.

Nel piano dell'opera è stato, inoltre, dedicato ampio spazio alla presentazione organica degli studi dell'ISS relativi alla prevenzione degli incidenti domestici. Oltre a produrre specifici contributi, quali, ad esempio, quelli sulla prevenzione degli infortuni domestici in età pediatrica o sull'impiego delle tecniche di marketing sociale nell'implementazione delle iniziative di prevenzione, si è provveduto ad effettuare un'analisi delle tendenze evolutive del fenomeno cui è conseguita la creazione di nuovi paradigmi per lo sviluppo e la razionalizzazione delle azioni di prevenzione e la proposta operativa dello sviluppo di un Sistema Nazionale Integrato per la conoscenza e il controllo degli infortuni in ambiente di civile abitazione. In conclusione dei contributi dedicati alla prevenzione è stata presentata una rassegna delle politiche di tutela della salute adottate in Italia, in relazione agli incidenti domestici, con particolare riferimenti ai programmi di prevenzione contenuti nel Piano Sanitario Nazionale e in quelli regionali.

È stato, inoltre, curato il coordinamento editoriale dei contributi degli autori regionali del sistema SINIACA relativi all'esperienza di sviluppo territoriale del sistema stesso.

Durante il 2007 il sistema di sorveglianza è stato esteso alla regione Liguria, in particolare è stata curata l'inclusione dell'azienda ospedaliera Galliera di Genova e dell'Istituto Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Gaslini nella rete centri di pronto soccorso ospedaliero (PS) per la sorveglianza nazionale di PS del SINIACA.

Attività programmata 2008

Per il 2008 è prevista l'analisi dei dati di PS, ricovero ospedaliero e mortalità acquisiti dal sistema relativamente agli anni 2005-06, inclusi i dati di sorveglianza degli incidenti domestici e del tempo libero raccolti in uno specifico campione nazionale di centri di PS ospedaliero nell'ambito della rete europea di sorveglianza degli incidenti, progetto UE *Injury DataBase*, di cui l'ISS è coordinatore (*National Database Administrator*, NDA) per l'Italia.

A quest'ultimo proposito personale dell'ISS a marzo 2008 ha partecipato ai corsi di formazione per NDA organizzati in Austria dal *Kuratorium fur Verkehrssicherheit* (KfV: main

partner del progetto IDB) in collaborazione con l'*European Association for Injury Prevention and Safety Promotion* (EuroSafe).

Nel maggio 2008 i risultati delle analisi sopra descritte verranno presentati nell'ambito di apposito convegno nazionale sul controllo e la prevenzione degli incidenti domestici organizzato in collaborazione con l'azienda ospedaliera Galliera di Genova. La seconda metà del 2008 sarà dedicata alla redazione del secondo rapporto sul Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).

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 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 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 2003/74/CE, e DL.vo 158/2006). 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 CRL, strutture intermedie di coordinamento a livello nazionale e di consulenza su aspetti tecnico-scientifici, gli LNR – e strutture operative, quali i Laboratori nazionali (Istituti Zooprofilattici Sperimentali) – cui è affidato il controllo ufficiale su territorio. Dal 1989 l'ISS è stato designato Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui. Tale funzione è stata recentemente riconfermata. Le attività tecnico-scientifiche dell'LNR, e di coordinamento per la predisposizione annuale del Piano Nazionale Residui (PNR), sono state svolte sin dal 1997 dal Reparto Residui di anabolizzanti, e dal 2004, con l'istituzione dei nuovi reparti del Dipartimento di Sanità alimentare ed animale, dal Reparto Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo. Sulla base del DL.vo 158/2006, l'LNR ha il compito di coordinare le attività tecnico-scientifiche degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali, assistere il Ministero della Salute per l'elaborazione del Piano annuale di sorveglianza per i residui (PNR), coordinare le norme tecniche e dei metodi di analisi per la ricerca dei residui, valutare l'applicabilità dei metodi forniti dai CRL; sviluppare i metodi di prova, nell'attesa che vengano stabiliti metodi in sede comunitaria; organizzare prove comparative per la verifica delle competenze dei laboratori nazionali; diffondere le informazioni fornite dai CRL implementare i sistemi di gestione della qualità dei laboratori nazionali preposti al controllo ufficiale.

- *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 (LNR) europei. L'LNR deve svolgere attività a sostegno del 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 dell'LNR per gli additivi nei mangimi sono svolte dal Reparto Rischio chimico nella filiera produttiva e qualità del controllo.

- *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 CRL. In particolare il CRL-ISS si occupa di:

- sviluppo e validazione di metodi analitici attraverso tecniche strumentali innovative e adeguate ad esigenze analitiche dinamiche (livelli di concentrazione, prestazioni ecc.);
- fornire supporto tecnico e scientifico agli LNR 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 CRL 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 LNR. 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*

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 in 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 ad una attenta attività di ricerca.

– *Laboratorio Nazionale di Riferimento per le infezioni da Escherichia coli e Community Reference Laboratory (CRL) for Escherichia Coli, including Verotoxigenic E. Coli (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 dell'SSN (Istituti Zooprofilattici Sperimentali, laboratori di microbiologia clinica, ARPA) e ha rappresentato l'Italia in numerose iniziative a livello europeo. Nel 2006, il Dipartimento è stato designato dal Ministero della Salute quale Laboratorio Nazionale di Riferimento per le infezioni da *Escherichia coli* e dalla Commissione Europea quale *Community Reference Laboratory (CRL) for Escherichia Coli, including Verotoxigenic E. Coli (VTEC)*. 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 2007

Nel corso del 2007 è stato portato a termine il processo di implementazione del sistema di gestione per la qualità a carattere dipartimentale, esteso a tutti i laboratori di riferimento a carattere nazionale o internazionale, in conformità a quanto previsto dalle normative sull'accREDITAMENTO dei laboratori di prova e per il miglioramento delle prestazioni fornite. Il 13/12/2007 il Dipartimento ha ricevuto l'accREDITAMENTO da parte del SINAL (certificato N.0779).

- *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 ricerca e controllo 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 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 e dei programmi di ricerca e alle indicazioni degli Istituti Zooprofilattici Sperimentali e individuati i fattori di rischio per la predisposizione del PNR 2008. Sono stati predisposti e trasferiti ai laboratori di controllo nazionale i metodi di prova per la ricerca di corticosteroidi in matrici biologiche e in alimenti, di sostanze vietate in matrici biologiche. Il Reparto, in collaborazione con gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali, ha ridefinito i criteri di validazione dei metodi di prova, di stima dell'incertezza di misura e di interpretazione dei risultati sulla base degli emendamenti alla Decisione 2002/657/CE e della norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025:2005. A tal fine il Reparto, nella funzione di struttura di coordinamento dell'LNR, ha organizzato riunioni con gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali, con il Ministero della Salute e gli esperti delle Regioni e ha elaborato la proposta per il PNR 2008. Sono state portate a termine le attività di controllo in materia di residui di medicinali veterinari e di promotori di crescita in matrici biologiche e in alimenti e di additivi negli alimenti per animali, per un totale di n. 110 controlli. Nell'ambito delle attività di implementazione dell'SGQ sono stati completati i lavori di validazione di sei metodi per la ricerca di beta-agonisti nel pelo; nel bulbo oculare, di cloramfenicolo nel muscolo di pollo; corticosteroidi nel fegato e nelle urine; e sulfamidici nelle uova; è stato condotto il riesame della validazione di tre metodi di prova. L'LNR per le attività specifiche del Reparto "rischio chimico" è stato accreditato per le prove di "Determinazione dei metaboliti di nitrofurani nel muscolo e nelle uova mediante LC-MS-MS", "determinazione del verde malachite e del leucomalachite nel muscolo di pesce mediante LC-MS-MS" e "determinazione del CAF nel muscolo".

L'LNR ha partecipato a tre circuiti interlaboratorio organizzati dal CRL AFSSA Fougères France – per il "*Proficiency study for the screening and confirmation of sulfonamides in whole eggs*" e per il "*Proficiency study for the analysis of chloramphenicol residues in raw milk and honey*"– e dal CRL RIVM Bilthoven The Netherlands per il "*Proficiency test: Gestagens in porcine kidney fat*".

Nell'ambito delle attività di ricerca sono stati studiati gli effetti della dieta alimentare a base di fitosteroli sulla formazione di promotori di crescita, è stato studiato un approccio integrato attraverso lo studio dei cambiamenti dell'espressione proteica e dei residui in bovini e sono stati condotti studi su nuovi metaboliti per l'individuazione di trattamenti con androgeni e per la differenziazione dell'estradiolo e del suo epimero in liquidi biologici di bovini.

- *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 ovicaprina confermati in Italia;
 - supporto tecnico-scientifico al Ministero della Salute e all'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 dell'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 Riferimento Nazionale, gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali e altri enti.
- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per le infezioni da Escherichia coli e Community Reference Laboratory (CRL) for Escherichia coli, including verotoxigenic E. coli (VTEC)*
Il Laboratorio ha svolto attività diagnostica sia per le infezioni umane che su materiali derivanti da attività di sorveglianza e controllo su animali, alimenti e ambiente. Gli esami comprendono:
 - isolamento e identificazione di *E. coli* VTEC da campioni biologici di provenienza umana (pazienti con sospetto di infezione da VTEC) o animale e da alimenti;
 - identificazione fenotipica e molecolare come *E. coli* patogeni di ceppi di *E. coli* isolati da uomo, alimenti e animali;
 - tipizzazione sierologica dei ceppi isolati, limitata ai principali sierogruppi di *E. coli* patogeni (metodo siero-agglutinazione);

- determinazione della verocitotossina nelle feci di pazienti con sospetto di infezione da VTEC mediante saggio di citotossicità su cellule Vero;
- diagnosi sierologica in pazienti con sospetto di infezione da VTEC, mediante ricerca di anticorpi anti-lipopolisaccaride (LPS) specifici per i principali sierogruppi VTEC patogeni per l'uomo: *E.coli* O157, O26, O103, O111, O145 (metodo ELISA);
- ricerca specifica di *Escherichia coli* O157 in alimenti mediante metodo di prova UNI EN ISO 16654.

Il laboratorio ha organizzato il primo ring trial mirato all'identificazione e alla tipizzazione dei principali sierogruppi di *E.coli* produttori di verocitotossina associati ad infezioni umane gravi. Il test, destinato ai Laboratori Nazionali di Riferimento (LNR) dei paesi UE e agli Istituti Zooprofilattici Sperimentali, aveva lo scopo di migliorare la capacità dei laboratori di identificare correttamente un ceppo di *E. coli* come un VTEC, in particolare per i sierogruppi VTEC considerati più pericolosi per l'uomo, ed è propedeutico all'attivazione di future attività di monitoraggio e controllo di questi agenti di zoonosi. Il test è stato condotto su cinque stipti di *E. coli* ed è stato articolato in tre fasi:

- l'identificazione dei ceppi come VTEC sulla base della dimostrazione: della loro capacità di produrre VT mediante saggi fenotipici (citotossicità su cellule Vero, kit immunologici); e/o della presenza di geni VT-codificanti mediante PCR;
- l'identificazione dei principali geni di virulenza dei VTEC: i ceppi possedevano almeno uno dei geni VT1, VT2, eae (intimina, fattore dell'adesione *attaching/effacing*);
- la determinazione del sierogruppo (antigene O): i ceppi appartenevano ai sierogruppi maggiormente coinvolti nelle infezioni umane gravi.

Al ring test hanno partecipato 21 LNR e otto Istituti Zooprofilattici.

Attività programmata 2008

Nell'anno 2008 saranno proseguite e migliorate le attività del Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) dipartimentale, in seguito all'accreditamento conseguito.

- *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 (direttiva 96/23/CE), gli alimenti per animali. Con la formazione del Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare (DSPVSA) tale Reparto è stato abolito e sarà quindi necessario individuare la struttura presso cui si svolgeranno le attività relative all'LNR. Obiettivo prioritario dell'LNR è pertanto ridefinire l'organizzazione dell'LNR al fine di garantire la conformità alle norme in materia di SGQ e accreditamento dei laboratori di prova.
- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle encefalopatie spongiformi trasmissibili degli animali*
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:

- 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 all'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 dell'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 Istituti Zooprofilattici Sperimentali e altri enti.

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”.
- *Laboratorio Nazionale di Riferimento per le infezioni da Escherichia coli e Community Reference Laboratory (CRL) for Escherichia coli, including verotoxigenic E. coli (VTEC)*
 Il Dipartimento continuerà a svolgere le attività di coordinamento a livello nazionale ed europeo rispettivamente del Laboratorio Nazionale di Riferimento per le infezioni da *Escherichia coli* e del *Community Reference Laboratory (CRL) for E. Coli, including Verotoxigenic E. Coli (VTEC)*. In particolare:
- 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'EFSA e 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 2007

In base all'accordo di collaborazione tra l'ISS 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:

- Nel corso del 2007 sono state effettuate 79 visite ispettive, sul territorio nazionale, da parte degli ispettori dell'ISS incaricati di verificare le modalità di esecuzione dei prelievi antidoping al fine di effettuare il programma di vigilanza per l'attuazione dei controlli di cui all'art. 1 del DM 13 aprile 2001. Tale programma è stato regolato per il 2007 dalla convenzione del 11/10/2006.
- È stato organizzato il 03/05/2007 in ISS il IV convegno nazionale "La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping" in collaborazione con il Ministero della Salute.
- È stato prodotto il nuovo report del progetto *Reporting System Doping Antidoping* ed è stata stipulata una nuova convenzione in continuità con la precedente che ha permesso l'aggiornamento del *Reporting System* per tutto l'anno 2007.
- È in corso una convenzione tra la CVD e l'ISS per un progetto sperimentale formazione/informazione per la tutela della attività sportive e la prevenzione sul doping.
- È stato realizzato un corso dal titolo "Master per ispettore investigativo antidoping" che si è svolto presso l'ISS, dal 2 al 5 aprile 2007, finanziato dal Ministero della Salute.
- È stata approntata una convenzione biennale per Programmi di valutazione esterna di qualità (VEQ), Vigilanza sui prelievi antidoping e verifiche ispettive dei laboratori antidoping.
- È stata creata la sezione "doping" all'interno del sito web dell'osservatorio fumo, alcol e droga.

Attività programmata 2008

Proseguimento di tutte le attività già in convenzione.

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 DL.vo n. 156/1997 e al Regolamento n. 882/2004 sul "controllo ufficiale 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'ISS 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 2004 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, come sostituita dalla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17011.

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 2007

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:

- analisi orientate alle nuove disposizioni in materia di sicurezza alimentare con particolare attenzione al Regolamento europeo 882/2004 in materia di controllo ufficiale, alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17011 in materia di sistemi gestione qualità degli organismi di accreditamento;
- 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;
- rinnovo dell'accordo di collaborazione con l'ente di accreditamento dei laboratori che opera nel settore volontario, (SINAL): "Progetto per la realizzazione di attività valutativa coordinata".

È stata 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 risultati in relazione ai limiti di legge.

– *Audit laboratori ufficiali*

L'attività di riconoscimento finora svolta ha portato al riconoscimento di n. 63 laboratori ufficiali e un laboratorio privato impegnato nelle attività di prova ai fini dell'autocontrollo alimentare. Nel 2007, sono stati effettuati n. 45 valutazioni finalizzate all'accreditamento, sorveglianza o estensione di prove dei laboratori di cui sopra. Considerato che le disposizioni che regolano il riconoscimento stabiliscono che l'iscrizione nell'Elenco dei laboratori riconosciuti dall'ISS ORL ha una validità di cinque anni, nel 2007 si è proceduto alla visita di riesame completa per n. 8 laboratori.

– *Accreditamento dei laboratori di autocontrollo*

È proseguito il processo di valutazione documentale per n. 117 laboratori di autocontrollo dei prodotti alimentari richiedenti l'accreditamento.

– *Formazione*

È stato erogato un evento formativo, nel mese di dicembre 2007 per i valutatori e per i laboratori, finalizzato alla formazione, mantenimento della qualifica dei valutatori e al miglioramento degli audit. Sono stati approfonditi 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 2008

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 ridefinizione dell'organizzazione dell'ISS ORL e la valorizzazione degli audit ai laboratori di controllo ufficiale e di autocontrollo degli alimenti.

Al fine di conformarsi alle recenti disposizioni in materia di sicurezza alimentare e di controllo ufficiale degli alimenti e dei mangimi, si rende necessario ridefinire l'organizzazione dell'ISS ORL, con l'istituzione di una struttura separata dalle altre strutture dell'ISS coinvolte in attività di controllo ufficiale, anche per evitare situazioni di potenziale conflitto. La nuova struttura dovrà coinvolgere tutte le parti interessate all'accreditamento. La riorganizzazione della struttura implicherà la revisione del regolamento dell'ISS ORL, la revisione dei processi gestionali e operativi, e l'assegnazione di risorse finalizzate all'attività di valutazione e accreditamento, alle attività tecnico-scientifiche e alla formazione e comunicazione in materia di rischi, situazioni di allerta, sicurezza alimentare, formazione, e nuovi criteri per l'attuazione del controllo ufficiale e dell'autocontrollo.

Allo scopo di razionalizzare gli interventi sarà favorita la collaborazione con altri enti nazionali operanti per l'accreditamento dei laboratori di prova e dei centri di taratura.

Obiettivi. Uno degli obiettivi principali riguarda iniziative tecnico-scientifiche per il miglioramento del sistema di gestione della qualità (SGQ) 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 2008, sulla base dell'accordo ISS ORL – SINAL continueranno le verifiche coordinate dei laboratori ufficiali. La

collaborazione dovrà garantire il miglioramento continuo dei criteri di valutazione e la redazione di *check list* per il mutuo riconoscimento. Il miglioramento del Sistema di gestione della qualità dell'ISS ORL è finalizzato anche alla notifica presso le autorità europee.

Un particolare impegno sarà dedicato per incrementare il numero di laboratori accreditati, dando priorità alle prove di maggiore rilevanza sanitaria, e per continuare nell'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. Quanto sopra per valutare lo stato dell'arte e l'evoluzione del sistema di controllo dei prodotti alimentari e per una migliore gestione del sistema di allerta.

È prevista una iniziativa di informazione-formazione per favorire l'aggiornamento scientifico dei valutatori e dei laboratori.

Per il 2008 si prevedono dunque le seguenti attività:

- Audit per la sorveglianza di n. 65 laboratori ufficiali riconosciuti e laboratori di autocontrollo accreditati da ISS ORL. Si prevede, alla luce delle verifiche effettuate nell'anno precedente e delle richieste, che n. 20 dipartimenti delle ARPA, saranno oggetto del progetto di collaborazione con il SINAL per la realizzazione di valutazioni coordinate.
- Audit per l'accREDITamento di n. 40 laboratori di autocontrollo.
- Proseguimento del supporto tecnico-scientifico ai laboratori ufficiali e di autocontrollo.
- Aggiornamento dei Registri dei Laboratori e degli Ispettori.

Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga

L'Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga (OssFAD) mira a fornire le basi per l'attuazione delle strategie specifiche previste dal PSN e raccomandate dalla WHO e dall'UE. Con il progetto 9 sulla promozione degli stili di vita salutari, il PSN 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 2007

Come ogni anno, anche nel 2007, l'OssFAD ha organizzato nella giornata mondiale contro il tabacco promossa dalla WHO il Convegno Nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale" giunto ormai alla IX edizione. Il tema del 2007 è stato "Ambienti senza Fumo". Nel corso della giornata sono stati riferiti i dati epidemiologici sul consumo del tabacco in Italia.

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. I servizi telefonici sono stati attivi dal lunedì al venerdì, dalle 10.00 alle 16.00.

Si è proseguito l'aggiornamento della ricerca-intervento attraverso la quale è stata organizzata la banca dati delle strutture sanitarie nazionali che hanno attivato un ambulatorio per la cessazione dal fumo di tabacco. Nel 2007 sono stati censiti 346 Servizi di Cessazione ed è stata pubblicata la Guida ai Servizi Territoriali per la Cessazione dal Fumo di Tabacco (Aggiornamento 2006), *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*, vol. 20 n. 7/8, 2007.

L'OssFAD ha concluso lo studio nazionale sulla valutazione dell'efficacia dei trattamenti per la cessazione dal fumo di tabacco offerti dai centri antifumo condotto in collaborazione con il Dipartimento di Epidemiologia della ASL RME. I risultati sono stati pubblicati su "Epidemiologia e Prevenzione" anno 31 (2-3) marzo-giugno 2007.

Per le campagne di prevenzione sugli stili di vita è continuata la distribuzione dei kit contenenti materiale didattico e informativo su fumo, alcol e droga alle scuole che ne hanno fatto richiesta.

Ampio spazio è stato dato all'implementazione e aggiornamento 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.

I materiali multimediali realizzati per essere messi nei kit spediti alle scuole sono qui disponibili per studenti e insegnanti per essere consultati e scaricati liberamente.

Sono stati aggiornati gli elenchi per la consultazione online dei Servizi territoriali per la cessazione dal fumo di tabacco e dei Servizi pubblici per l'alcoldipendenza.

All'interno della sezione dedicata al Doping nel 2007 è stata inserita la normativa italiana completa sul doping e sono stati pubblicati aggiornamenti sistematici delle attività e di ricerche svolte. Sono inoltre stati resi disponibili i materiali del IV Convegno Nazionale "La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping" tenutosi presso l'ISS il 3 aprile.

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.

Nella sezione dedicata alla Droga è presente 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.

Sono state rese disponibili online la "Relazione Annuale 2006 – Evoluzione del fenomeno della droga in Europa", la "Relazione annuale al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze in Italia 2006" e la "Relazione al Parlamento su alcol e problemi correlati 2005-2006".

Sono state inoltre pubblicate online numerose ricerche.

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.

È stata ampliata e aggiornata la sezione “Progetti”, con la segnalazione di nuove iniziative tra le quali il Concorso “Vogliamo l’aria pulita o facciamo finta?” rivolto agli alunni delle scuole secondarie di I e di II grado.

È stata aggiornata la sezione “Appuntamenti” per informare gli utenti riguardo le manifestazioni, i convegni, le conferenze e i meeting organizzati dall’Ossfad. Qui vengono pubblicati i programmi scientifici dei vari eventi, i moduli per iscriversi e le locandine. Inoltre in questa sezione è disponibile un calendario completo e aggiornato di tutti i maggiori eventi nazionali e internazionali sul tema delle tossicodipendenze con informazioni relative ai luoghi di svolgimento e link ai siti Internet degli enti organizzatori.

Inoltre è stata aggiornata la sezione “Link” dove sono disponibili collegamenti a siti di importanti istituzioni nazionali e internazionali che si occupano di fumo, alcol, droga e doping. .

Attività programmata 2008

Le attività programmate nel 2008 sono:

- organizzazione nella giornata mondiale contro il tabacco promossa dalla WHO il X Convegno nazionale “Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale”;
- proseguimento delle attività del Telefono Verde contro il Fumo e Telefono Verde Alcol;
- organizzazione di un Servizio di Telefono Verde contro il Doping;
- realizzazione di nuovi materiali sul doping;
- realizzazione di nuovi materiali rivolti alla popolazione generale di informazione dei Servizi di Telefono Verde Fumo, Alcol e Doping;
- aggiornamento continuo della ricerca-intervento che ha realizzato la banca dati delle strutture sanitarie;
- aggiornamento continuo del sito web;
- proseguimento della 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;
- durante il Mese di Prevenzione Alcolologica 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.

Osservatorio sugli indicatori di qualità dei servizi e sui modelli di continuità assistenziale per l’anziano fragile

Le attività progettuali hanno completato le attività di valutazione della qualità dei servizi e dei modelli di continuità assistenziale per l’anziano svolte attraverso le circa 120 unità operative. I risultati finali sono stati oggetto di relazioni conclusive che saranno oggetto di pubblicazione dell’ISS. L’esperienza complessiva condotta dal progetto ULISSE relativa alla valutazione multidimensionale dell’anziano e alla creazione di banche dati che analizzano la qualità dei servizi di assistenza nei differenti *setting* assistenziali (ospedali, RSA, ADI) ha confermato l’indispensabilità di attivazione di ulteriori, nuove iniziative che possano prevedere l’implementazione reale e a regime di modelli e di sistemi di continuità assistenziale che

possano privilegiare la costituzione di reti dedicate capaci di monitorare in maniera dinamica e continua la qualità dell'assistenza e dei servizi erogati finalizzando tali attività al miglioramento e all'ottimizzazione delle strategie preventive e di programmazione socio-sanitaria.

Sono inoltre proseguite le attività del progetto "L'anziano nella rete dei servizi: l'uso dei dati amministrativi per l'integrazione e la continuità dell'assistenza geriatrica – SISAV 2" a cui l'ISS partecipa come unità operativa di supporto al coordinamento e che ha avviato nel corso del 2007 il monitoraggio del profilo di assistenza attraverso l'utilizzo di dati amministrativi, sviluppando strumenti e schede *ad hoc* capaci di integrare 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: la frattura del femore e l'ictus. Il progetto è coordinato dal Centro per l'Invecchiamento del CNR di Padova (responsabile scientifico del progetto SISAV 2 della Regione Veneto) e svolto da otto Aziende ospedaliere regionali coinvolte e l'Azienda ospedaliera Roma 3. Il progetto proposto ha approfondito e delineato le modalità gestionali, nell'ambito della continuità assistenziale, della prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione per gli anziani con frattura del femore e con ictus.

In particolare, in merito alla frattura prossimale del femore sono state prodotte e disseminate nelle Aziende ASL e Ospedaliere del Veneto aderenti al progetto linee guida standardizzate relative al profilo di cura del paziente che affrontano globalmente i casi di frattura prossimale del femore nei soggetti ultra sessantenni fatta eccezione per gli anziani con politraumatismi e fratture secondarie (es. da metastasi ossee). Le linee guida sono state oggetto della pubblicazione di un depliant comprensivo degli aspetti gestionali della profilassi antibiotica, antitrombotica e di trattamento chirurgico. Per il trattamento riabilitativo dell'operato di frattura dell'estremità prossimale del femore (trattato con protesi od osteosintesi) è stato concordato di sottoporre a trattamento chirurgico il paziente entro 24-48h dall'evento seguendo indicazioni standardizzate in funzione della sede e delle modalità di presentazione della frattura al momento del ricovero. Sono state implementate nella pratica ospedaliera le attività rivolte alla gestione del paziente attraverso la sollecitazione all'acquisizione di posture corrette, alla mobilizzazione passiva e attiva assistita dell'arto, agli esercizi di potenziamento della muscolatura fissatoria dell'anca, alla rieducazione ai passaggi posturali con raggiungimento della postura assisa, della graduale verticalizzazione e della ripresa della deambulazione con ausili. Attenzione è stata anche rivolta all'individuazione delle pratiche connesse all'educazione del paziente e alla prevenzione delle recidive.

L'ISS, anche sulla base delle esperienze e dei risultati relativi alle ricerche sull'invecchiamento ILSA, IPREA e ULISSE e di quelle consolidate nell'identificazione e utilizzazione di indicatori classici ed emergenti relativi alla valutazione della qualità assistenziale dell'anziano e al monitoraggio dello stato di salute a livello nazionale ed europeo ha fornito consulenza e supporto nel corso delle varie fasi del protocollo al fine di contribuire alla definizione delle modalità sottese ai 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.

Resoconto attività 2007

La realizzazione, grazie al progetto Ulisse, delle tre banche (Reparti per acuti, ADI ed RSA) viene a colmare una significativa lacuna sinora esistente nel nostro Paese in merito alla disponibilità di dati scientificamente validati riguardanti la qualità dell'assistenza all'anziano. La banca dell'Osservatorio sulla qualità dell'assistenza e dei servizi si qualifica come buona pratica da sostenere e replicare nel futuro come strumento indispensabile ai fini della valutazione di numerosi indicatori connessi alla realtà colta dal progetto e che di fatto pone l'anziano al centro del processo di produzione della qualità e dell'eccellenza e di un sistema che

finalmente include gli anziani nelle dinamiche sottese all'*assessment* clinico e di outcome prerogativa di trial che, a livello nazionale, generalmente tendono ad escludere l'anziano nel campione di riferimento o a privilegiare i risultati derivanti dalle esperienze e dagli studi di settore condotti nelle realtà anglosassoni con un adattamento difficilmente rappresentativo della situazione italiana. Il progetto ha dimostrato che, pur nella elevata complessità e a fronte delle difficoltà e dei relativi costi di indagine sostenuti, i risultati e le conseguenze dell'applicazione delle nuove conoscenze rappresentano un valore aggiunto che può contribuire a ridurre l'impatto sociale e sanitario della condizione di fragilità dell'anziano nella nostra società. La possibilità di poter ricorrere ad un sistema validato e codificato di monitoraggio che consente la raccolta standardizzata e la valutazione dinamica, contemporanea dei differenti livelli connessi alla qualità dell'assistenza nei differenti contesti di diagnosi e cura apre una prospettiva di azione da prendere in stretta considerazione per la programmazione futura nell'ambito dell'intero Servizio Sanitario Nazionale.

Le informazioni ottenibili dal Progetto Ulisse possano essere in estrema sintesi riferite a quattro livelli principali:

- il profilo dell'intervento medico rivolto al singolo;
- la gestione del paziente all'interno del servizio in rapporto alla tipologia dell'unità di cura;
- l'ottimizzazione dell'assistenza in funzione della tipologia dell'assistenza nella rete integrata dei servizi presente nel bacino d'utenza;
- la programmazione sanitaria.

Sarà oggetto di una pubblicazione Istisan del 2008 il report integrale dell'esperienza progettuale e dei suoi risultati. Di particolare interesse si è rilevato il confronto tra i soggetti ricoverati in RSA e quelli assistiti in ADI per comprendere l'attuale utilizzo dei servizi geriatrici nel nostro Paese. I dati riferiti al deficit funzionale, ossia alla capacità di svolgere le attività del vivere quotidiano (mangiare, vestirsi, muoversi, ecc.), mostrano come gli anziani che vengono gestiti a domicilio sono tendenzialmente più compromessi rispetto a quelli in RSA. In quest'ultime (tipologia Lungodegenza, esclusi i ricoveri brevi) vengono accolti soggetti con un più elevato livello di deficit cognitivo. Lo studio Ulisse, nell'analisi approfondita di quanto registrato nei diversi *setting* e in merito a quali sono le condizioni degli anziani che ci vivono, ha contribuito ad individuare quanto può essere fatto per migliorare la qualità dell'assistenza e quanto, purtroppo, non può essere modificato in termini di evoluzione naturale dello stato di salute dell'individuo. Una quota non indifferente di eventi negativi è da considerarsi sulla base dell'esperienza condotta quasi fisiologica, anche perché, soprattutto nelle residenze e nell'ADI, si registra la massima concentrazione di anziani fragili, sull'orlo dello scoppio funzionale, vulnerabili, difficili da gestire e da curare per l'elevata complessità. Si tratta per la maggior parte di soggetti già considerabili fragili al momento dell'ammissione e quindi naturalmente predisposti ad eventi negativi. È comunque possibile individuare punti di intervento per prevenire e interrompere il declino dell'anziano (Wenger N.S., 2001). Lo studio ULISSE, pur non potendo sciogliere tutti i nodi dell'assistenza al paziente geriatrico, costituisce un punto di partenza per migliorare il livello delle prestazioni fornite a questa fascia fragile della popolazione. È stato oggetto di valutazione, consenso e considerazione finale da parte dei ricercatori che l'anziano fragile ha sempre e comunque diritto di continuare a godere della dignità e della qualità dell'assistenza anche nel crepuscolo della sua esistenza.

Attività programmata 2008

È prevista la disseminazione dei risultati conseguiti e la valutazione delle modalità di implementazione consequenziale delle prassi che hanno dimostrato di poter contribuire a

migliorare la qualità assistenziale e di cura dell'anziano fragile auspicando una futura disponibilità di finanziamento di ricerche che allo stato attuale non risultano adeguatamente considerate.

Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie

L'ISS svolge da alcuni anni un'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 TES 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 di prestigio e di 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.

– Trasferibilità

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 (ad 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, e sia 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.

Resoconto attività 2007

L'attività è stata condotta secondo le seguenti fasi:

- Ricognizione e riunioni di definizione dei problemi e della struttura organizzativa dell'attività.
- Messa a punto della struttura di gestione documentale con schema per ogni linea di prodotto.
- Preparazione dei supporti documentali per la gestione delle informazioni in arrivo alla segreteria tecnica.
- Preparazione modulistica in accordo con quanto usato fino ad ora.
- Predisposizione di un ambiente software in grado di rendere applicative le regole procedurali definite nel sistema di gestione documentale, per assistere tutte le figure coinvolte nelle operazioni previste dalle procedure del sistema secondo l'organigramma e lo schema delle responsabilità.
- Presentazione del sistema al Direttore di Dipartimento uscente.
- Presentazione agli esperti della certificazione di tipo del sistema di gestione documentale secondo ultima edizione UNI CEI EN ISO / IEC 17025 a fronte delle riunioni di definizione dell'organico auspicabile, da richiedere con le risorse necessarie alla direzione del Dipartimento e dell'ISS.
- Presentazione del sistema al Direttore di Dipartimento attuale.

Attività programmata 2008

Nel prossimo anno si intende:

- Supportare la messa a punto di un sistema di qualità completo per le attività di certificazione almeno all'interno del Dipartimento TES.
- Permettere al nuovo Direttore di Dipartimento di costruire una proposta interna al Dipartimento, da valutare con i colleghi e rendere ampiamente condivisa, così da poter attuare le procedure tecnico-amministrative necessarie a rendere l'attività di certificazione ben integrata con quelle di ricerca e vigilanza correntemente eseguita per il Ministero della Salute.
Il lavoro sarà così svolto di concerto con gli esperti di settore secondo le linee guida della direzione del Dipartimento.
- Si intende promuovere l'edizione dello schema "piano di certificazione" di ciascuna linea di prodotto che permetta di ottenere un percorso procedurale in grado di integrare i singoli protocolli di prova, la gestione dei campioni, e del personale coinvolto.
- Messa a punto di un percorso di certificazione secondo l'allegato II per le apparecchiature di grandi dimensioni e complessità secondo i nuovi dettami della direttiva 2007/47/CE.
- Aggiornamento tariffario e messa a punto di un sistema automatico della selezione tariffa in funzione dell'offerta ISS.
- Conseguire la trasferibilità procedurale e il completamento dello schema documentale almeno alle linee di prodotto stent, vasi protesici e annuloplastica.

Potenziamento della rete di sorveglianza virologica dell'influenza umana e del *network* per l'implementazione della diagnostica delle polmoniti virali

Il presente progetto si inserisce nelle attività di sorveglianza virologica previste dal Programma mondiale di sorveglianza dell'influenza (*Global Influenza Programme* – GIP) della WHO a cui l'Italia partecipa annualmente attraverso il Centro Nazionale Influenza-NIC (Dipartimento MIPI). In linea con gli obiettivi del GIP, che riguardano sia le attività da condurre in periodo inter pandemico che le misure da adottare per prevenire e/o controllare una eventuale pandemia, il presente Progetto prevede di:

- Condurre in periodo inter pandemico una sistematica attività di monitoraggio virologico dell'influenza, finalizzato all'identificazione rapida e alla caratterizzazione delle nuove varianti virali, circolanti nella stagione invernale, al fine di procedere annualmente all'aggiornamento della composizione vaccinale.
- Includere altri virus respiratori nelle attività di diagnostica laboratoristica.
- Potenziare l'attuale sistema di sorveglianza anche per poter identificare tempestivamente i primi focolai sospetti e bloccare, o comunque rallentare, la diffusione di un virus potenzialmente pandemico, soprattutto nelle fasi iniziali di una eventuale pandemia.

Per quanto riguarda il terzo punto, va sottolineato che l'attuale sistema di sorveglianza, in Italia e nel mondo, è di fatto calibrato non sulla diagnosi rapida di infezione, ma sulla caratterizzazione antigenica dettagliata e completa delle varianti virali da inserire nel nuovo vaccino. Il sistema risulta quindi, nel suo complesso, non sufficientemente elastico da essere utilizzato per fronteggiare efficacemente una eventuale pandemia.

Resoconto attività 2007

I risultati conseguiti sono di seguito riportati in relazione ai punti di cui alla precedente sezione.

- Sono proseguite le attività di monitoraggio dell'influenza in collaborazione con la rete periferica Influnet, costituita da 15 laboratori periferici e in collaborazione con la rete dei medici sentinella afferenti al sistema di sorveglianza clinico-epidemiologica coordinato dal Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS), nell'ambito del Programma nazionale del Ministero della Salute (CCM), congiuntamente con le Regioni.

Una sintesi dei risultati relativi alla stagione 2006-07 è riportata qui di seguito:

Durante la stagione influenzale 2006-2007, sono stati raccolti 1.869 campioni clinici e il 34% di essi è risultato positivo per influenza. Il periodo di massima raccolta dei campioni è stato registrato tra la 5° e la 6° settimana 2007. Prevalentemente colpiti sono risultati i soggetti di età compresa tra 15 e 44 anni (percentuale totale pari al 26%), mentre nei campioni provenienti da pazienti appartenenti alla classe di età 0-4 e 5-14 è stata registrata una positività del 16% e 15% rispettivamente. Solo il 6% e il 2% di positività ha invece interessato, rispettivamente, la classe di età 45-64 e i pazienti con più di 64 anni. La stagione è stata contraddistinta dalla contemporanea circolazione di ceppi A/H1, A/H3 e B, sebbene i virus di tipo A siano risultati nettamente predominanti (94%) rispetto ai virus di tipo B. Nell'ambito del tipo A, sono stati prevalentemente isolati e/o identificati virus appartenenti al sottotipo A/H3. Le analisi di caratterizzazione antigenica

e molecolare hanno evidenziato una sostanziale omologia tra i ceppi A/H3 circolanti e il ceppo vaccinale A/Wisconsin/67/05 e con isolati virali recenti, quali A/Hiroshima/52/05, antigenicamente indistinguibili dal ceppo A/Wisconsin/67/05. Virus influenzali di tipo B appartenenti ai due diversi lineaggi, Victoria- e Yamagata-like, hanno co-circolato, sebbene a livelli molto bassi. La maggior parte degli isolati B/Victoria-like è risultata antigenicamente e geneticamente correlata ai ceppi B/Hong Kong/45/05, al ceppo vaccinale B/Malaysia/2506/04, riconfermato nella composizione vaccinale per l'anno 2007-2008, e al recente ceppo di riferimento B/Victoria/304/06, mentre i virus appartenenti al lineaggio B/Yamagata sono risultati correlati al ceppo B/Egypt/144/05. Per quanto riguarda i virus A/H1N1, tutti i recenti isolati da noi analizzati mostrano una maggiore omologia molecolare, confermata anche a livello antigenico, nei confronti del ceppo A/Solomon Islands/3/06 (nuovo ceppo vaccinale per la stagione 2007-2008), rispetto al ceppo A/New Caledonia/20/99 presente nella composizione vaccinale per la stagione 2006-2007.

- Nella stagione 2006-2007, l'attività diagnostica è stata estesa anche ad altri virus respiratori e in particolare al Virus Respiratorio Sinciziale (RSV). Sono stati isolati oltre 100 virus prevalentemente appartenenti al sierotipo A, sui quali sono attualmente in corso studi di analisi filogenetica. Inoltre si è proceduto alla standardizzazione di diagnosi molecolare per l'identificazione diretta di virus parainfluenzali di tipo 1, 2 e 3. In particolare, è stata messa a punto una metodica di amplificazione genica – Multiplex PCR – per il rilevamento e la tipizzazione di virus parainfluenzali di tipo 1 -2- 3. Tale metodica è stata validata su una serie di campioni clinici (aspirati naso-faringei, tamponi faringei, espettorati, lavaggi naso-faringei, lavaggi bronco-alveolari) e su ceppi di virus isolati su linee cellulari permissive, in attesa di poterne valutare l'efficienza sui campioni clinici raccolti durante la stagione 2007-2008. Sono attualmente in corso prove di ottimizzazione per adattare la nostra metodica di Multiplex RT-PCR anche alla diagnosi di altri virus responsabili di infezioni respiratorie, con particolare riguardo agli adenovirus (tipo 3 - 4 - 7).
- Con lo scopo di adattare l'attuale sistema di sorveglianza ad una potenziale situazione di rischio pandemico, il NIC ha proseguito nel 2007 un programma di verifica delle capacità diagnostiche della rete dei 15 laboratori periferici, attraverso controllo di qualità (QCA). Dopo la somministrazione di un questionario conoscitivo per verificare il livello di biocontenimento disponibile nelle rispettive strutture e le metodiche diagnostiche già in atto, si è passati alla seconda fase, attraverso l'invio a tutti i laboratori partecipanti di un pannello di campioni clinici "simulati". In particolare, sono stati preparati due diversi pannelli di campioni respiratori, in relazione alla differente capacità dei laboratori di identificare virus influenzali umani e/o aviari. Il primo pannello era costituito da 14 campioni tra cui erano stati inclusi, oltre a miscele di cellule infettate (e non) con diverse concentrazioni di virus umani, anche virus aviari di sottotipo H5 inattivati. Il secondo pannello era invece costituito da dieci campioni contenenti miscele di cellule infettate (e non) con diverse concentrazioni di virus unicamente umani.

La valutazione dei risultati è stata effettuata dal NIC ed è stato attribuito un punteggio preciso ad ogni laboratorio, secondo i criteri stabiliti dalla Rete europea EISS. Sulla base della valutazione effettuata, è stato infatti possibile risalire alle diverse necessità tecniche dei singoli laboratori e avviare un programma di formazione che, attraverso opportuni corsi di addestramento tecnico, fosse in grado di migliorare le capacità di diagnosi rapida su pazienti con sospetta infezione da virus influenzale pandemico.

Una prima fase dei corsi di addestramento è già stata organizzata e ha avuto luogo nei mesi di ottobre, novembre e dicembre 2007 nei laboratori del NIC.

Il programma di addestramento è stato articolato in quattro giornate e ha riguardato sia le tecniche tradizionali che molecolari, utilizzabili per la diagnosi e l'analisi dei ceppi contenuti nei campioni clinici. È stato preparato un manuale delle metodiche usate, che è stato distribuito a tutti i laboratori partecipanti

Attività programmata 2008

- 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.
- Prosecuzione del programma di addestramento tecnico/laboratoristico dei laboratori periferici.

Le attività previste al quarto punto saranno svolte anche nell'ambito del Progetto Ministero della Salute-CCM / NIC-ISS dal titolo: "Costruzione e implementazione di una rete di laboratori per la sorveglianza virologica dell'influenza, con particolare riferimento alla diagnostica dei virus influenzali con potenziale pandemico", che è a tutti gli effetti la prosecuzione e il potenziamento del presente progetto.

Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta

Il progetto di ricerca "Prevenzione dei rischi della Radiazione Ultravioletta" (RUV), approvato dal Ministero della Salute e la cui esecuzione è stata affidata a questo Istituto, ha come fine un aumento del livello di protezione dei cittadini italiani dai rischi dell'eccessiva esposizione alla 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 2007

Nel corso del 2007, non essendo stati assegnati fondi per uno sviluppo del progetto, così come era accaduto nel 2005 e 2006, le attività afferenti sono state necessariamente limitate. Ciò nonostante, è stato svolto un impegnativo lavoro di supporto al Ministero della Salute e delle Attività Produttive, che ha comportato anche la stesura di relazioni e documenti tecnici, nell'ambito del Gruppo di Lavoro Interministeriale che ha il compito di definire le caratteristiche tecniche e le modalità d'uso delle apparecchiature elettromeccaniche utilizzate in campo estetico (Legge n. 1 del 04/01/1990). In particolare, un notevole lavoro è stato svolto per quanto attiene l'impiego delle cosiddette lampade abbronzanti.

Attività programmata 2008

Nel corso del 2008 è auspicabile che vengano fornite le risorse affinché il progetto possa sopravvivere e nel contempo si possano introdurre, nei prodotti di informazione sanitaria già realizzati, gli aggiornamenti necessari, tenuto conto degli sviluppi scientifici e normativi più recenti.

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.vo 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 d'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 d'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 194/1995, la cui attuazione sarà regolamentata con un DM di prossima attuazione.

Resoconto attività 2007

L'attività 2007 ha provveduto ad effettuare il programma di valutazione comunitaria attraverso la valutazione tecnico-scientifica delle domande di registrazione per i preparati contenenti sostanze attive già iscritte nell'Allegato I del DL.vo 17/04/1995, n. 194. È proseguita:

- l'attività di riclassificazione dei preparati esistenti;
- la partecipazione ai gruppi di lavoro e alla Commissione Plenaria;
- la partecipazione ai lavori del GR 1 (sostanze nuove), GR 2 (sostanze note), GR 3 (sostanze in revisione), GR 6 (variazioni tecniche), GR microorganismi (prodotti biologici);
- prosecuzione dei lavori per la revisione della classificazione dei preparati fitosanitari esistenti ai sensi del DL.vo n. 65/2003. Questa attività è stata concretizzata tramite Convenzione con il Ministero della Salute su "Riclassificazione di preparati fitosanitari ai sensi della direttiva 1999/45/CE - Fascicolo M91" per la quale è stato previsto un contributo di euro 1.000.000;
- revisione delle etichette dei prodotti fitosanitari ai sensi della direttiva 2006/8/CE recepita da DM del 3 aprile 2007.

Attività programmata 2008

Sulla base della normativa 2006/8/CE recepita dal DM del 3 aprile 2007 è allo studio l'attuazione di una nuova convenzione con il Ministero della Salute.

Progetto europeo: strategie neuroprotettive per la sclerosi multipla (NeuroproMiSe)

L'ISS 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 quinquennale, avviato a novembre 2005, coinvolge 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.

Gli obiettivi principali del progetto sono:

- 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;
- comprendere i meccanismi immunopatologici della SM studiando il ruolo della risposta immunitaria innata e adattativa nei processi neurodegenerativi;
- sviluppare nuovi composti con attività anti-infiammatoria e neuroprotettiva e validarne l'efficacia terapeutica in modelli preclinici. Per raggiungere questi obiettivi, NeuroproMiSe si avvale 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.

Le attività di ricerca svolte dall'ISS si concentrano nel sottoprogetto "Meccanismi" con uno studio che indaga il significato patologico di strutture simil-linfoidi (follicoli B ectopici) identificate nelle meningi di pazienti con SM e si propone di sviluppare nuove strategie per bloccare la risposta immunitaria compartimentalizzata nel sistema nervoso centrale. L'ISS contribuisce anche al sottoprogetto "Validazione" con studi mirati a comprendere il meccanismo di azione di mediatori dell'infiammazione e a valutare gli effetti di nuovi composti generati nell'ambito del consorzio con attività immunomodulatoria e pro-rimielinizzante.

Nell'ambito del progetto NeuroproMiSe sono stati organizzati Centri di riferimento per la Neuropatologia, la Genomica e la Proteomica, che forniscono ai partecipanti il supporto scientifico e tecnologico necessario per il corretto utilizzo di queste tecniche e la loro applicazione nell'ambito delle problematiche affrontate. A complemento e supporto delle attività di ricerca, NeuroproMiSe comprende un sottoprogetto "Formazione" che ha come obiettivo la promozione della crescita culturale e l'avanzamento tecnologico dei partecipanti attraverso la programmazione di corsi, workshop e scambi di personale.

Resoconto attività 2007

Nel corso del 2007 sono proseguite le attività di coordinamento da parte dell'ISS del progetto integrato europeo "Neuro proMiSe". Il responsabile scientifico del progetto con la collaborazione del *project manager*, della Direzione degli Affari Amministrativi e delle Risorse

Economiche, del SIDBAE - Settore informatico dell'ISS e dell'*Intellectual Property Rights* (IPR) Manager, ha gestito la struttura interna all'ISS per il coordinamento delle attività scientifiche, educative, amministrative e di comunicazione del consorzio. Oltre a un meeting generale del consorzio tenutosi presso l'Università di Bonn nel novembre del 2007, il consorzio ha organizzato due corsi teorico-pratici aperti a partecipanti esterni dell'UE, e ha contribuito all'organizzazione del 7° Corso della Scuola Europea di Neuroimmunologia. Per quanto riguarda i risultati scientifici ottenuti nel corso del secondo anno di attività di NeuroproMiSe, va sottolineato il contributo rilevante dei partner del consorzio alla generazione di nuove conoscenze sui fattori genetici e ambientali implicati nella sclerosi multipla e allo sviluppo di piattaforme tecnologiche innovative per la messa a punto di nuove strategie immunomodulatorie e neuroprotettive in modelli preclinici di SM. La disseminazione dei risultati ottenuti è avvenuta tramite pubblicazioni in riviste scientifiche specializzate e più generali indirizzate ai medici di base, comunicazioni a convegni e congressi, siti e riviste delle associazioni dei pazienti, media (TV/radio/quotidiani), e il sito web del progetto (www.neuropromise.eu).

Attività programmata 2008

Per il 2008, si prevede la prosecuzione delle attività di coordinamento del progetto integrato NeuroproMiSe, sia a livello scientifico che amministrativo, e delle attività di ricerca inerenti a detto progetto, con particolare attenzione al consolidamento dei dati riguardanti il contributo del virus di Epstein-Barr nei processi immunopatologici della sclerosi multipla. Nel maggio 2008 verrà organizzato presso l'ISS un workshop internazionale "Viral triggers of autoimmunity: focus on Epstein-Barr and multiple sclerosis", il cui scopo è diffondere i risultati emersi dalle attività del consorzio e promuovere la discussione sulle opportunità di nuovi orientamenti terapeutici per questa malattia.

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 ad 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/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

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 Italia/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 microbici. 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 2007

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. L'ultimo Programma è stato bandito nel 2006 (VI Programma Nazionale per la Lotta contro l'AIDS). In linea con quanto suggerito dalla Commissione Nazionale per la Lotta contro l'AIDS presso il Ministero della Salute, il Programma ha incluso nuovamente la ripartizione tra fondi intramurali, destinati a gruppi di ricerca dell'ISS ed extramurali, destinati a gruppi 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 VI 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 VI 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.

Attività programmata 2008

Si intende organizzare il VII Programma Nazionale AIDS in differenti aree tematiche per entrambe le parti, intramurale ed extramurale. Per quanto riguarda la parte intramurale, inoltre, verrà proposto che ogni area tematica si organizzi in Azioni Concertate. L'articolazione di queste aree sarà 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 ad incrementare le conoscenze sulle alterazioni immunologiche indotte da HIV nella storia naturale dell'infezione e sulle difese dell'ospite per contenere l'infezione.

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 tenderà 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, poiché le Infezioni Opportunistiche ancora causano la maggioranza delle patologie legate all'AIDS nei fallimenti terapeutici e nelle ricadute.

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.

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 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 2007

La ricerca è proseguita nella raccolta di altre 2.000 specie batteriche agenti di infezioni gravi negli ospedali facenti parte del progetto. Come per i primi 5.000 ceppi, è stata effettuata la valutazione dei *pattern* di antibiotico-suscettibilità e per agenti speciali anche esami del profilo genetico onde individuare meccanismi particolari di resistenza. È iniziato lo studio molecolare con sequenziamento completo del genoma di alcuni principali ceppi italiani multiresistenti agli antibiotici.

Attività programmata 2008

Proseguirà lo studio del sequenziamento completo di *Acinetobacter* e di un clone multiresistente di pneumococco. La ricerca verrà espansa anche ad alcune patologie virali e a tecnologie diagnostiche avanzate anche usando i fondi del Progetto FIRB (Ministero della Ricerca).

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.

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 l'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 *microarray*, potrebbe consentire di: i) identificare i meccanismi molecolari della farmacoresistenza e ii) 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 neoangiogenesi tumorale che viene proposta nel Progetto IV A potrebbe consentire l'allestimento di strategie terapeutiche innovative basate sull'impiego di agenti che inibiscono 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 e 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 antisense per la modulazione dell'espressione di bcl2 nei linfomi a cellule B follicolari: questa proposta si colloca nel quadro generale delle terapie con sequenze antisense, 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 2007

Il Programma Oncotecnologico è diviso in sei sottoprogetti.

- **Sottoprogetto I.** L'attività di ricerca è stata realizzata su due filoni differenti. Il primo ha riguardato il test EDR su campioni di carcinoma ovarico, quale attività di supporto laboratoristico allo studio clinico multicentrico già avviato. Durante questo anno sono state reclutate 62 pazienti. Le pazienti arruolate sono state randomizzate in due bracci terapeutici: la metà delle pazienti hanno effettuato la migliore terapia standard attualmente nota che si basa sull'utilizzo di un derivato del platino e un farmaco della famiglia dei taxani; l'altra metà delle pazienti ha effettuato una terapia basata sull'utilizzo di due chemioterapici antitumorali, che corrispondono a quelli verso i quali le cellule tumorali primarie hanno presentato un più basso grado di resistenza. Il secondo filone è stato rivolto allo studio dell'efficacia di un inibitore del proteasoma (Bortezomib), di un ligando di recettori di morte cellulare (TRAIL) e di un peptide che mima l'azione di Smac/DIABLO sia su linee cellulari di carcinoma ovarico che su cellule tumorali primarie.
- **Sottoprogetto II.** Al fine di indagare *in vivo* la funzione dei geni oncosoppressori FEZ1, WWOX e Fhit, precedentemente identificati, sono stati realizzati modelli murini *knock-*

out e sono state effettuate analisi molecolari sia su cellule derivate dai vari genotipi realizzati che su linee cellulari tumorali. È stata indagata la farmacoresistenza mediata dalla perdita della proteina FEZ1 ed è stato dimostrato il ruolo oncosoppressore del gene WWOX, per il quale è stato anche chiarito il meccanismo molecolare responsabile della sua downregolazione. In particolare, è stato possibile dimostrare, attraverso lo studio di animali FEZ1^{-/-}, che la proteina FEZ1 svolge un ruolo chiave nel mediare l'interazione fra CDK1/CDC25 durante la mitosi e la sua assenza determina la resistenza al taxolo. Infine, per il gene Fhit è stata valutata la correlazione tra la sua espressione e il fumo di sigaretta: in roditori esposti al fumo di sigaretta l'espressione della proteina Fhit nell'epitelio bronchiale viene rapidamente perduta, suggerendo ulteriormente che il gene Fhit rappresenta un bersaglio molecolare precoce nella cancerogenesi polmonare indotta da fumo di sigaretta.

- **Sottoprogetto III.** La rara sottopopolazione tumorigenica costituita dalle cosiddette cellule staminali tumorali è stata isolata nel carcinoma del colon e del polmone. Grazie a questa scoperta, sono stati realizzati modelli murini innovativi, il cui studio potrebbe portare allo sviluppo di terapie antitumorali più efficaci. L'isolamento delle cellule tumorali staminali a partire dai tumori del colon e del polmone rappresenta una tappa fondamentale per lo sviluppo di migliori conoscenze sulla biologia di questi tumori e per lo sviluppo di terapie antitumorali efficaci ad indurre l'eradicazione di queste cellule, che dovrebbe portare a guarigione. Inoltre, sono stati condotti esperimenti volti a chiarire l'effetto di stimoli infiammatori sulle cellule staminali neurali, che hanno evidenziato un'azione citotossica di queste ultime nei confronti di cellule monocitarie. In un secondo filone della ricerca sono stati studiati i geni HMGA1 e ARLTS1 nel carcinoma della mammella e dell'ovaio, dimostrando un ruolo delle corrispondenti proteine nei meccanismi di riparazione del DNA e nell'apoptosi rispettivamente. Infine è stata identificata l'esistenza di un polimorfismo nel gene ARLTS1 che predispone ai tumori su base familiare.
- **Sottoprogetto IVA.** È stato approfondito lo studio dell'attività anti-angiogenica di target molecolari precedentemente identificati, quali Drm/gremlin, HMGB1 e PTX3; è stato identificato il meccanismo d'azione anti-angiogenico dei derivati del trans-resveratrolo ed è stato messo a punto un nuovo modello di studio dell'angiogenesi in Zebrafish. Un secondo filone della ricerca ha indagato sull'azione anti-angiogenica degli inibitori delle proteasi dell'HIV. Infine, sono stati generati modelli murini *knock-out* per una serie di geni a monte e a valle di Akt, potenziali agenti modulatori del processo di angiogenesi tumorale.
- **Sottoprogetto IVB.** Sono iniziate sperimentazioni precliniche su modelli di carcinoma mammario e di colon per valutare l'azione antineoplastica di inibitori di NF-κB, *scavenger* di radicali liberi e inibitori della trascrittasi inversa. Sono stati inoltre condotti esperimenti preliminari su linee cellulari al fine di valutare il ruolo dell'ipossia nell'induzione della risposta infiammatoria nelle cellule tumorali.
- **Sottoprogetto V.** Grazie al completamento degli studi computazionali è stata identificata una serie di trascritti antisense per Bcl-2 in un database delle EST, la cui espressione specifica verrà esaminata in linfomi B follicolari. Nel frattempo è stata valutata la sensibilità e specificità di due tecniche molecolari che consentano un'analisi accurata del trascritto antisense in esame. Infine sono stati studiati in dettaglio i meccanismi di turnover dell'RNA di Bcl-2 e i potenziali strumenti per la sua regolazione, anche in combinazione con farmaci convenzionali.
- **Sottoprogetto VI.** Sono stati effettuati studi *in vitro* e *in vivo* per valutare l'efficacia antineoplastica e gli effetti anti-angiogenici e anti-metastatici di un inibitore delle proteasi

dell'HIV (indinavir) e della trascrittasi inversa (efavirenz). I risultati hanno evidenziato delle differenze nell'efficacia di tali farmaci imputabili al tipo di tumore trattato.

Attività programmata 2008

Nel corso del 2008 si approfondiranno gli studi descritti nell'attività di ricerca del 2007.

Raggiungimento dell'autosufficienza nazionale di sangue ed emocomponenti e di una sempre maggiore sicurezza in campo trasfusionale

Lo scopo del progetto era quello di promuovere l'adeguata formazione del personale operante nelle Strutture Trasfusionali (ST), con i diversi compiti, su ogni fase del processo trasfusionale: dalla selezione del donatore all'impiego clinico del sangue e degli emocomponenti. Infatti, la Direttiva europea 2002/98/CE del 27 gennaio 2003 e le Direttive collegate 2005/61/CE e 2005/62/CE hanno disposto che le ST operino all'interno di un sistema di qualità che garantisca la tracciabilità del sangue e degli emocomponenti e la corretta tenuta dei registri, il rispetto delle norme di buona pratica trasfusionale e la segnalazione delle reazioni avverse imputabili alla trasfusione. Le Strutture Trasfusionali devono essere sottoposte ad accertamenti ispettivi biennali da parte delle Regioni. Nell'ambito delle competenze assegnate all'ISS, sono stati svolti corsi di formazione rivolti al personale delle Regioni nominate dagli Assessorati, al fine di armonizzare i criteri di conduzione delle verifiche ispettive alle Strutture Trasfusionali. 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 2007

Si è assicurata la partecipazione a progetti europei che hanno come obiettivo la qualità delle ST e l'armonizzazione dei criteri di verifica ispettiva alle ST. In tali tavoli si è contribuito, con l'esperienza acquisita in questi anni, alla redazione di un manuale europeo sulla preparazione delle procedure operative standard, pubblicato nel 2007, e alla prima stesura di un altro manuale sulle verifiche ispettive alle ST.

Attività programmata 2008

Il progetto è stato sospeso poiché questa attività è stata attribuita dalla Legge 219/2005 "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati" al Centro Nazionale Sangue, istituito ad agosto 2007.

Registro nazionale AIDS (RAIDS)

Nel 1982 è stato istituito il Registro Nazionale dei casi di AIDS presso il COA (Centro Operativo AIDS) dell'ISS.

Da quella data la notifica dei casi di AIDS è stata fondamentale per guidare gli sforzi nazionali nel controllo dell'epidemia da HIV/AIDS e per attivare adeguati programmi di prevenzione e una corretta gestione dei servizi socio-sanitari.

In collaborazione con le Regioni, il COA provvede alla raccolta, all'analisi e alla diffusione dei dati relativi alle nuove diagnosi di AIDS. I dati aggiornati del Registro Nazionale AIDS sono pubblicati annualmente (prima del 2005 semestralmente e prima del 1998 trimestralmente) sul *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati presso il Centro Europeo per la sorveglianza epidemiologica dell'infezione HIV/AIDS di Parigi dove vengono interpretati insieme con quelli degli altri Paesi europei.

Un rappresentante del COA partecipa, infine, 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 sottotifica 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.

Dal 1995 l'introduzione delle nuove terapie altamente efficaci e un'assistenza medica avanzata hanno modificato le caratteristiche principali dell'epidemia di AIDS in Italia. È aumentato il tempo di incubazione della malattia ed è contemporaneamente aumentato il tempo di sopravvivenza delle persone che vivono con l'AIDS modificando completamente la dinamica di diffusione di questa epidemia.

Per questo motivo non è più sufficiente la sola sorveglianza dei casi di AIDS ma è necessaria anche un'analisi dei nuovi infetti per stimare la diffusione di questo virus nel nostro Paese.

Ad oggi, non esiste un sistema di sorveglianza nazionale sulle nuove diagnosi di infezioni da HIV ma ci sono dieci realtà locali (Piemonte, Veneto, Trento, Bolzano, Friuli Venezia Giulia, Modena, Lazio, Liguria, Sassari e Rimini) che hanno incominciato a raccogliere i dati, alcune già da molti anni.

Il COA, oltre a raccogliere i dati aggregati provenienti dalle Regioni/Province ed elaborarli per descrivere l'infezione da HIV in Italia, è in continuo contatto con il Ministero della Salute per estendere la sorveglianza HIV a tutte le Regioni italiane e creare una sorveglianza nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV.

Resoconto attività 2007

Dall'inizio dell'epidemia al dicembre 2006, in Italia sono stati notificati 57.531 casi di AIDS con un tasso di letalità totale del 61,0%. 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, 22,5% nel 2006). L'età mediana 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 2006 rispettivamente 43 e 39 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, 28,4% nel 2005-06) mentre quella attribuita a contatti eterosessuali è in

aumento (6,6% nel 1991, 43,8% nel 2005-06). I casi pediatrici (età inferiore ai 13 anni) segnalati fino a dicembre 2006 sono stati 762 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 (dal 4,2% nel 1993-94 al 21,7% nel 2005-06).

Attività programmata 2008

Nel 2008 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 sottotifica dei casi di AIDS, e per elaborare accurate stime di sopravvivenza. Sarà studiata la sopravvivenza dei pazienti affetti da AIDS e sarà stimato il numero dei casi di AIDS viventi.

Saranno particolarmente analizzate alcune sottopopolazioni di soggetti con AIDS, quali gli anziani, gli adolescenti, gli eterosessuali e gli stranieri.

Verrà realizzata una *survey* nazionale per studiare le caratteristiche socio-demografiche, cliniche, immunologiche e comportamentali delle persone con infezione da HIV che vengono curate presso i centri clinici italiani allo scopo di caratterizzare la persona attualmente ammalata, conoscere il numero di coloro che stanno assumendo un trattamento farmacologico e definire la spesa terapeutica.

Inoltre, sono stati avviati i contatti con la regione Lombardia per la realizzazione di uno studio caso-controllo sulle nuove diagnosi di infezione da HIV allo scopo di confrontare le caratteristiche socio-demografiche e comportamentali dei soggetti con una nuova diagnosi di infezione da HIV rispetto a soggetti appartenenti alla popolazione generale. Sarà possibile stimare la proporzione di soggetti HIV-positivi con infezione recente (inferiore o uguale ai sei mesi) tra tutti i soggetti con una nuova diagnosi di HIV e confrontare le caratteristiche cliniche, socio-demografiche e comportamentali dei soggetti HIV-positivi con infezione di recente acquisizione rispetto ai soggetti con infezione più datata. Lo studio, infine, sarà utile per stimare l'incidenza delle nuove diagnosi di infezione da HIV e delle infezioni recenti in Lombardia.

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 dell'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 dell'Ormone della Crescita è operativo in Istituto sulla base di un DM del 29 novembre 1993, (GU 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 e dal parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità (26 gennaio 1989/25 settembre e 23 ottobre 1991), il

quale propone che le prescrizioni siano effettuate da centri specializzati e che tutti i pazienti siano iscritti in appositi registri regionali, trasmessi annualmente all'Istituto Superiore 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 od 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, e in seguito l'AIFA, ha, quindi, adottato note relative alla prescrizione e al controllo delle confezioni di alcuni medicinali inquadrandoli in classi di rimborsabilità.

Queste disposizioni vengono periodicamente aggiornate e attualmente sono in vigore le note AIFA 2006-2007 pubblicate sul Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2007, che con la nota 39 indicano le limitazioni di prescrivibilità, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione della terapia con ormone della crescita.

La nota 39 ribadisce, inoltre, l'incarico all'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'Ormone della Crescita.

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

L'attività del Registro nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita è, quindi, indirizzata a realizzare e gestire la piattaforma comune cui hanno accesso le gestioni locali, effettuare il coordinamento nazionale di tali procedure attraverso lo strumento del Registro nazionale, e offrire la propria sede come punto di incontro, a cadenze regolari, delle realtà cliniche e amministrative coinvolte in tale progetto.

Le schede di segnalazione pervenute al RNAOC dalla fine degli anni '90 al 2005 come comunicazioni cartacee non standardizzate, sono state inserite in un archivio informatizzato, realizzato in ISS, che ha consentito di archiviare e gestire tutte le segnalazioni ricevute.

Al 2005 sono stati comunicati 4.371 ingressi in terapia e 6.046 visite di follow-up. Da queste elaborazioni emerge che la percentuale di pazienti in età evolutiva che iniziano la terapia rappresenta il 90,1% del totale dei pazienti in trattamento e che il sesso maschile costituisce la percentuale maggiore sia tra i pazienti in età evolutiva (56,3%) che rispetto al totale delle segnalazioni di ingresso in terapia (58,1%). I dati dei follow-up confermano la maggior percentuale di pazienti maschi e di bambini, ma consentono di verificare che i casi con almeno un follow-up sono solo il 28,9% del totale (27,2% nei casi fino a 15 anni e 45,11% nei casi dell'età adulta). Il tempo intercorso tra la prima visita e il successivo controllo risulta, mediamente, pari a 33 settimane nei bambini e 26 settimane negli adulti. La dose media settimanale nelle femmine è pari a 7 mg/settimana fino a 15 anni e 7,3 mg/settimana dopo i 15 anni, mentre nei maschi è di 7,3 mg/settimana nei bambini e 8,6 mg/settimana negli adulti.

L'analisi dei dati rileva un'alta percentuale di schede incomplete anche di dati indispensabili per la loro classificazione. Anche il dato relativo al numero delle visite di controllo, che, in media, risultano 1,5 per ogni ingresso in terapia, mentre, la maggior parte dei pazienti che hanno iniziato il trattamento, nella maggioranza dei casi, dovrebbero proseguire almeno fino alla cessazione dell'accrescimento, suggeriscono una scarsa aderenza alla normativa, per cui non sono segnalati le visite successive.

L'analisi delle segnalazioni raccolte in oltre 15 anni evidenzia, quindi, un flusso discontinuo delle segnalazioni e dati incompleti e/o inutilizzabili con la conseguente impossibilità a verificare appropriatezza e sicurezza del farmaco stesso.

Il Registro nazionale si propone, quindi, di stabilire una comunicazione fra le entità coinvolte dalla gestione di questa problematica allo scopo di adempiere al compito previsto per ciascuno dalla normativa attualmente vigente anche attraverso un linguaggio comune e, a tal fine, di proporre uno schema di segnalazione che soddisfi i requisiti necessari. Per questo il progetto speciale riguardante il RNAOC si basa sulla produzione di una scheda di segnalazione condivisa e utilizzabile in ambiente web, che consenta di raccogliere comunicazioni complete da tutti i centri.

Resoconto attività 2007

Riguardo le procedure di informatizzazione, nel 2007 si è proceduto alla progettazione di una scheda di segnalazione accessibile in ambiente web, che consente l'inserimento dei dati in maniera completa e guidata da parte dei centri specializzati autorizzati e la possibilità di accesso alle Regioni. Tale scheda è stata formulata tenendo conto della nuova normativa pubblicata dall'AIFA nelle "Nuove Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci" (GU n. 7 del 10 gennaio 2007).

Tale scheda è stata progettata dal Servizio Informatico del nostro Istituto in collaborazione con i membri della Commissione regionale del Piemonte che si occupa delle prescrizioni di GH, e, in particolare con il gruppo coordinato dal Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia dell'Università di Torino, che ha già creato, da diversi anni, un Registro regionale, cui accedono via web tutti i centri regionali autorizzati del Piemonte.

L'elaborazione della scheda si è avvalsa anche della consulenza di un gruppo di esperti clinici individuati nelle società scientifiche che raccolgono i medici specialisti coinvolti in tale problematica, allo scopo di fornire una consulenza specifica sulla formulazione della scheda di segnalazione. Questo *panel* comprende anche il gruppo di lavoro dell'ISS, che collabora per i diversi aspetti del Registro, informatici, clinici e di farmaco epidemiologia, e un responsabile del settore di farmacovigilanza dell'AIFA, oltre ai responsabili del Registro regionale della regione Piemonte. Sono state organizzate due riunioni nei mesi di maggio e giugno 2007, qui in ISS.

Il 4 luglio 2007 è stato, inoltre, organizzato il congresso nazionale cui sono stati invitati sia i clinici che i rappresentanti regionali, con lo scopo di presentare il prototipo della scheda e di informare e coinvolgere responsabili della farmacovigilanza regionale. In sede di convegno è stata presentata la proposta di inviare una lettera alle Regioni, nella persona degli Assessori alla salute e dei Responsabili della farmacovigilanza, allo scopo di sensibilizzare le autorità regionali a questa problematica. Tale documento è stato firmato dal Presidente dell'Istituto e inviato, per conoscenza, anche all'AIFA.

Il 21 novembre è stato, quindi, organizzato un incontro cui sono stati invitati tutti i rappresentanti regionali, allo scopo di presentare la scheda e definire eventuali necessità specifiche delle Regioni.

Verbali di queste riunioni sono stati inseriti nel sito web, allo scopo di informare tutte le entità coinvolte in questo progetto sullo stato di attività del Registro nazionale.

Si è anche provveduto all'aggiornamento del sito web, con la nuova normativa, sia in formato scaricabile, che come link al sito dell'AIFA, e con le date degli appuntamenti e report delle riunioni.

Attività programmata 2008

È in corso di elaborazione una versione demo della scheda che sarà in prova presso il Reparto di Endocrinologia pediatrica dell'Ospedale Bambino Gesù e verrà utilizzata in ISS per l'inserimento delle schede cartacee che sono pervenute al Registro nazionale nel 2006-2007.

La scheda verrà, quindi, posta in ambiente web e si procederà alla sua sperimentazione con centri pilota, clinici e regionali. Questo consentirà di verificare sia gli aspetti informatici che quelli relativi al contenuto della scheda di segnalazione stessa.

Saranno organizzati incontri periodici a contenuto scientifico e come occasione per coordinare quesiti legati all'attuazione della nota 39 dell'AIFA, tra cui insediamento e compiti delle Commissioni regionali e requisiti utili per l'accreditamento dei centri autorizzati a prescrivere l'ormone della crescita.

Si terrà anche un workshop annuale sui temi del trattamento con ormone della crescita, che consisterà in un aggiornamento delle tematiche relative alla terapia con ormone somatotropo e in una sessione dedicata alle Regioni.

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 2007

Riattivazione delle aree del Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari al fine di valutare a cinque anni di distanza dalla prima determinazione (1998-99) l'impatto delle malattie cardiovascolari di origine arteriosclerotica (infarto del miocardio, ictus). La metodologia applicata è standardizzata e validata dalla precedente esperienza, in modo da permettere il confronto. L'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera permette, assieme alla validazione di un campione di eventi consecutivi, di identificare i valori predittivi positivi dei singoli codici delle malattie cardiovascolari, al fine di stimare gli eventi correnti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e valutarne la letalità. Sono stati recentemente pubblicati (*Circulation* 2003;108:2543-2549) i nuovi criteri per la definizione epidemiologica dei casi di cardiopatia ischemica acuta e c'è un dibattito in letteratura sulla modalità più appropriata di gestione della componente ospedaliera dei registri dell'ictus, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia. Le domande di ricerca a cui vuole rispondere la sezione sui registri degli eventi acuti coronarici e cerebrovascolari sono: per gli eventi coronarici "che modificazioni del valore predittivo positivo dei singoli codici principali di dimissione ospedaliera e di morte ci sarebbero se si applicassero i nuovi criteri diagnostici?"; per gli eventi cerebrovascolari "che incremento del valore informativo in sanità pubblica comporterebbe la raccolta dei dati al momento del ricovero di un paziente con ictus in relazione a quella eseguita dalla consultazione della cartella clinica dopo la dimissione?"

Dato che le domande di ricerca sono specifiche, il sistema viene tarato su una casistica ospedaliera, considerando che è necessario valutare gli stessi casi con due sistemi diversi: i

criteri tradizionali di validazione *vs* i nuovi nel caso degli eventi coronarici acuti e la codifica al momento del ricovero, con strumenti aggiuntivi (scala dell'ictus dell'NIH), verso quella da cartella clinica archiviata nel caso degli eventi cerebrovascolari acuti. È in corso di realizzazione la scheda di raccolta informatizzata per evento coronarico da validare secondo i nuovi criteri diagnostici.

Attività programmata 2008

Tassi di incidenza, prevalenza, letalità, sopravvivenza, e utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche per le malattie cardiovascolari per fasce di età e sesso; distribuzione dei fattori di rischio e delle condizioni a rischio cardiovascolare; applicazione del modello IMPACT per spiegare l'andamento in discesa della mortalità coronarica dal 1980 al 2000. Raccomandazioni e metodologie per implementare i sistemi di sorveglianza cardiovascolare a livello europeo.

Registro nazionale degli ipotiroidi congeniti (RNIC)

L'Ipotiroidismo Congenito 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. La patologia si presenta prevalentemente nelle bambine rispetto ai maschietti e può associarsi a malformazioni extra-tiroidee, anche multiple, riguardanti principalmente l'occhio, il cuore e il sistema nervoso. Nel mondo 1 neonato su 3.000-4.000 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 un abbozzo tiroideo in sede ectopica (ectopia), generalmente insufficiente ad assicurare un normale apporto di ormoni tiroidei. Più raramente la patologia è provocata da un deficit geneticamente determinato di enzimi deputati alla sintesi degli ormoni tiroidei. Ancor più rare (circa 1 su 100.000) sono le forme secondarie di ipotiroidismo congenito dovute ad un deficit ipotalamo-ipofisario. Sono state descritte, inoltre, forme transitorie di ipotiroidismo neonatale dovute ad eccesso di iodio in epoca perinatale, a patologia tiroidea autoimmune materna e a carenza endemica di iodio nel territorio.

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'ipotiroidismo congenito 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 ipotiroidismo congenito) 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 n. 104 del 05/02/1992 che prevede, nell'ambito degli interventi di medicina preventiva, lo screening neonatale per l'ipotiroidismo congenito).

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 e il follow-up dei bambini con ipotiroidismo congenito, 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 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 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'ISS.

Il Registro è una struttura epidemiologica che realizza la continua e completa raccolta, registrazione, conservazione ed elaborazione di dati relativi ai bambini affetti da ipotiroidismo congenito identificati su tutto il territorio nazionale. Questa attività di sorveglianza permette la conoscenza dell'incidenza e delle fluttuazioni nello spazio e nel tempo della patologia 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 ipotiroidismo congenito 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 ad 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 ipotiroidismo congenito).

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 che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di ipotiroidismo congenito e hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia.

Resoconto attività 2007

Nell'anno 2007 l'attività di ricerca relativa al Registro nazionale degli Ipotiroidei Congeniti ha riguardato fondamentalmente lo studio delle fluttuazioni spazio-temporali dell'Ipotiroidismo Congenito sul territorio nazionale e gli studi di tipo eziologico finalizzati all'individuazione dei principali fattori di rischio per la patologia, nonché l'aggiornamento del sito web del Registro (www.iss.it/rnic/) e l'organizzazione dell'annuale Convegno sull'Ipotiroidismo Congenito in cui vengono presentate e discusse le problematiche emergenti relative alla patologia.

In particolare, per ciò che riguarda lo studio delle fluttuazioni spazio-temporali della patologia sul territorio, l'aggiornamento del database del Registro, nel quale ad oggi sono reclutati circa 3.800 bambini diagnosticati mediante screening neonatale, ha confermato un valore di incidenza nel nostro Paese di 1 caso su 2.400 nati vivi, seppure con ampie variazioni

all'interno del territorio nazionale. È stata osservata infatti un'ampia variabilità di incidenza della patologia a livello regionale con valori che oscillano tra 1:4.920 nati vivi in Valle d'Aosta e 1:1.545 nella regione Marche. Le differenze sono ancora più evidenti se si osservano i dati relativi all'analisi di incidenza per comune la quale ha dimostrato che i casi di ipotiroidismo congenito si concentrano solo in poche aree sul territorio nazionale definendo in tal modo dei veri e propri *hot spot* ad alta incidenza della patologia. È stato stimato infatti che, nel periodo 1995-2002, i casi di ipotiroidismo congenito reclutati nel Registro risiedevano solo in 793 dei 7.719 comuni considerati nell'analisi con valori di incidenza molto variabili e inclusi tra >1:100 e <1:10.000 nati vivi. È evidente che la ristretta localizzazione dei casi affetti da ipotiroidismo congenito rilevati in Italia suggerisce il rilevante ruolo che i fattori di rischio ambientali possono svolgere nell'eziologia della patologia, in perfetto accordo con l'origine multifattoriale di questa già dimostrata da precedenti studi.

Per ciò che riguarda gli studi di tipo eziologico realizzati sulla base dei dati raccolti dal Registro, è stato completato lo studio sui gemelli con ipotiroidismo congenito. Nonostante l'elevato numero dei gemelli reclutati nel Registro, l'analisi ha messo in evidenza una bassissima frequenza di concordanza per la patologia alla nascita (*pairwise concordance rate* = 4,3%) confermando il ruolo centrale svolto dai fattori di rischio ambientali nell'eziologia della patologia. Tuttavia, quando è stato stimato il rischio di ricorrenza dell'ipotiroidismo congenito tra i fratelli (*sibling recurrence risk*), questo è risultato molto elevato (35%) tra i fratelli di casi affetti rispetto ai bambini della popolazione generale. Questo dato che solo all'apparenza può sembrare in contrasto con il precedente, suggerisce fortemente che il/i fattore/i di rischio ambientale debba agire su un background genetico suscettibile perché possa esprimersi il fenotipo patologico. Inoltre, il confronto dei dati raccolti nel Registro e i dati ISTAT sui parti in Italia (disponibili per lo stesso periodo di osservazione) ha messo in evidenza un rischio di ipotiroidismo congenito tre volte superiore nelle gravidanze multiple rispetto alle gravidanze singole. Tale risultato riveste una particolare rilevanza per la salute pubblica se si considera il crescente numero di gravidanze multiple, a seguito dell'incremento delle gravidanze medicalmente assistite, nel nostro Paese come negli altri Paesi occidentali.

Attività programmata 2008

Sebbene nel nostro Paese si effettui un'efficace prevenzione secondaria dell'ipotiroidismo congenito attraverso lo screening neonatale tiroideo su tutti i nati, tuttavia le cause di questa patologia non sono ancora completamente chiarite. Infatti, la presenza di mutazioni a carico di fattori di trascrizione coinvolti nello sviluppo della tiroide (PAX8, TTF1, TTF2, NKX2.5) o di geni coinvolti nel funzionamento della ghiandola (TSHR, TG, TPO, NIS, THOX2) rilevate fino ad oggi in pazienti con ipotiroidismo congenito può spiegare soltanto un minimo numero di casi (circa il 5%). Inoltre, nonostante la presenza di alcuni casi familiari della patologia e nonostante il numero sempre crescente di ipotiroidici congeniti diagnosticati mediante screening che hanno ormai raggiunto l'età riproduttiva, l'ipotiroidismo congenito continua a mostrare un carattere prevalentemente sporadico. Per tali motivi la programmazione dell'attività connessa al Registro nazionale degli Ipotiroidici Congeniti verrà focalizzata agli studi di tipo eziologico con particolare attenzione allo studio dei fattori di rischio "modificabili" (ambientali) la cui riduzione può contribuire alla prevenzione primaria della patologia. In particolare, verrà approfondito lo studio della relazione esistente tra carenza iodica ambientale e frequenza di ipotiroidismo congenito e verranno attivate indagini mirate all'identificazione del possibile ruolo svolto dall'esposizione in gravidanza a sostanze chimiche di sintesi (*endocrine disruptors*) nell'eziologia della patologia.

Un'altra tematica che si intende affrontare nel prossimo anno di attività è quella relativa allo sviluppo neuropsichico dei bambini affetti da questa patologia. Infatti, sebbene la diagnosi

precoce mediante screening neonatale consenta di prevenire i gravi danni a carico del sistema nervoso centrale, in molti casi i bambini affetti da ipotiroidismo congenito presentano sequele neuropsichiche minori, le cui cause sono ancora oggi non completamente chiarite. Verranno avviati pertanto, studi multicentrici mirati ad identificare i principali fattori di rischio legati alla gravidanza, all'epoca neonatale e alla prima infanzia che possano essere associati all'insorgenza di deficit neuropsichici minori, al fine di migliorare la qualità della vita di questi bambini e di ridurre i costi socio-sanitari legati alla patologia.

Registro nazionale della legionellosi

Il MIPI, insieme al CNESPS, coordina le attività del Registro nazionale della Legionellosi, ove vengono raccolte tutte le schede di sorveglianza dei casi attribuiti ad infezioni da Legionella.

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

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

Nell'ambito dell'attività del Registro nazionale della legionellosi, un aspetto curato dal Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Legionelle, presente nel Dipartimento MIPI è quello relativo alla raccolta di ceppi provenienti da campioni clinici e ambientali eventualmente associati con i casi. Le informazioni relative a questa attività consentono di individuare le specie e i sierogruppi che sono maggiormente causa di malattia nel nostro Paese, la loro distribuzione sul territorio e, attraverso studi volti alla caratterizzazione di tali ceppi da un punto di vista fenotipico e genomico, individuare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati.

Inoltre, essendo nel 69% dei casi, (dati del 2006), non nota una fonte di infezione, il Laboratorio Nazionale di Riferimento si è fatto promotore della costituzione di una rete di laboratori per la diagnosi microbiologica di Legionella su campioni clinici, da affiancare a quella già esistente per la diagnosi su campioni ambientali.

Resoconto attività 2007

Nel 2006 sono pervenute all'ISS 923 schede di sorveglianza relative ad altrettanti casi di legionellosi, di cui 890 confermati e 33 presunti. Inoltre per 68 casi sono stati inviati campioni clinici al Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Legionelle del Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie e immunomediate dell'ISS per la conferma della diagnosi.

Il 79% dei casi è stato notificato da sei Regioni (Lombardia, Piemonte, Veneto, Emilia Romagna, Toscana e Lazio), il rimanente 21% è stato notificato da 13 Regioni e Province autonome; due Regioni non hanno notificato alcun caso di legionellosi. Ulteriori dettagliate informazioni possono essere attinte dal *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità: Legionellosi in Italia: dati del 2006*.

L'elaborazione dei dati relativi ai casi registrati nel 2007 è ancora in corso.

In relazione all'attività del Registro, siamo intervenuti nell'epidemia di legionellosi (ancora in corso) in un comune della provincia di Milano. Sono state effettuate delle indagini ambientali con conseguenti campionamenti di siti sospettati essere la causa dell'epidemia. I campioni sono stati analizzati nel nostro laboratorio e i ceppi isolati sono stati confrontati, attraverso metodi

molecolari, con quelli già ottenuti da altri campionamenti, compreso l'unico ceppo isolato da un paziente.

Non essendo pervenuti ad alcun risultato riguardo l'origine dell'infezione, in aggiunta a queste ricerche, sospettando una possibile fonte di infezione dall'acquedotto, è stato intrapreso uno studio caso-controllo analizzando le acque dell'acquedotto del comune coinvolto con l'epidemia con le acque di altri due acquedotti di due comuni limitrofi. I risultati di tali analisi sono ancora in corso.

Il laboratorio nazionale di riferimento ha continuato ad analizzare i ceppi pervenuti (sia di origine ambientale che umana) da casi sporadici o da piccoli *cluster* epidemici, confrontandoli con quelli già analizzati e quelli presenti nella propria ceppoteca al fine di identificare la distribuzione delle varie specie e sierogruppi in Italia.

Il 29 e 30 novembre è stato organizzato un corso dal titolo: "Legionella: valutazione del rischio, indagini ambientali, sistemi di controllo e aspetti normativi", rivolto ai medici, microbiologi e tecnici della prevenzione.

Sono stati organizzati due controlli di qualità per la rilevazione di legionella in campioni ambientali, distribuiti a tutti i 21 laboratori di riferimento regionali. L'analisi dei risultati ottenuti è risultata abbastanza soddisfacente nel primo controllo e più che buona nel secondo.

Attività programmata 2008

Nel 2008 si continuerà la raccolta di tutte le schede di notifica dei casi di legionellosi, prestando attenzione al verificarsi di *cluster* epidemici, comunitari, nosocomiali e associati ai viaggi (questi ultimi nell'ambito dell'attività dello *European Working Group for Legionella Infections*, di cui sono presenti i collaboratori nazionali nel laboratorio nazionale di riferimento per le legionelle e nel CNESPS). L'individuazione dei laboratori di riferimento regionali con attività di diagnosi dovrebbe implementare l'identificazione dei casi con conseguente reperimento di un maggior numero di isolati clinici da confrontare con i relativi ceppi ambientali.

È in corso inoltre la revisione delle linee guida per il controllo e la prevenzione della legionellosi, ad opera di un gruppo di lavoro in cui sono coinvolti gli stessi coordinatori dell'attività del Registro nazionale della legionellosi.

Sono in programma due corsi:

- Legionella: valutazione del rischio, indagini ambientali, sistemi di controllo e aspetti normativi" (è una replica di quello effettuato lo scorso anno, riproposto di nuovo a causa delle numerose richieste pervenute).
- Polmoniti da legionella: patogenesi, diagnosi, terapia e prevenzione del rischio di infezione.

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'ISS 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 ad identificare cambiamenti nei modelli di propagazione per sviluppare l'impiego di azioni preventive appropriate e la messa in atto di idonee misure di controllo;
- raccogliere informazioni su eventuali fattori di rischio, inclusi quelli occupazionali;
- valutare i criteri diagnostici per la MCJ;
- valutare i test diagnostici per la MCJ (sia quelli esistenti che messa a punto di nuovi test).

Il Registro della MCJ attua quindi il monitoraggio clinico-epidemiologico di queste patologie sul territorio nazionale, fornisce un qualificato supporto diagnostico (esami diagnostici effettuati nei nostri laboratori su materiale biologico inviato dai centri neurologici) e studia le forme familiari di queste patologie (indagine genetica effettuata su campioni ematici dei casi segnalati). La raccolta del materiale biologico dei casi segnalati permette inoltre di costituire una banca di materiale biologico utilizzabile per la messa a punto di nuovi test diagnostici.

Il Registro nazionale della MCJ è continuamente impegnato nella revisione dei criteri classificativi nell'ambito dei progetti di sorveglianza dell'Unione Europea che si rende necessaria man mano che si acquisiscono nuove conoscenze eziopatogenetiche e nuove possibilità di diagnosi per queste patologie.

Il Registro nazionale della MCJ è inoltre responsabile della classificazione finale dei casi segnalati per l'erogazione dell'indennizzo da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali previsto per i pazienti affetti da variante MCJ Legge 18 giugno 2002, n. 118 GU n. 75 del 31/03/2003.

Resoconto attività 2007

Nell'ultimo anno sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 208 nuove segnalazioni di casi con sospetto di malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Per tutte le 208 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, 38 nuovi casi sospetti ed è stato somministrato ai pazienti o a i loro parenti un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiari;
- sono state visionate i tracciati elettroencefalografici in 106 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 50 casi segnalati;
- sono stati studiati con analisi della sequenza dell'intero gene della PrP (PRNP) 69 nuovi casi sospetti di cui dieci sono stati trovati mutati, mentre è stato analizzato il polimorfismo al codone 129 del gene PRNP nei casi sporadici;
- sono stati effettuati 63 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 29 casi sospetti di MCJ;
- sono stati studiati con esame neuropatologico condotto su varie aree dell'encefalo fissato in formalina 29 pazienti deceduti con sospetto clinico di MCJ nel 2007. Di questi, 20 casi sono risultati affetti dalla forma sporadica della malattia, due casi sono risultati forme genetiche, cinque sono *pending*, due sono stati classificati come affetti da altre patologie del sistema nervoso;
- 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 italiana;
- 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'ISS 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 1993-2006;
- 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;
- si è continuata la collaborazione al progetto di validazione della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) cerebrale come nuovo criterio diagnostico per i casi di MCJ sporadica;

- si è svolta l'attività di coordinamento del nuovo database elettronico europeo per l'immissione dei dati sulle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane precedentemente raccolti (periodo di sorveglianza 1993-2006) nel nuovo sito.

Attività programmata 2008

Per l'anno 2008 sono state programmate le seguenti attività:

- le segnalazioni dei casi sospetti verranno seguite dai medici del Registro con aggiornamento delle informazioni periodicamente tramite contatti telefonici;
- i casi, laddove possibile, saranno 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 familiari;
- estensione della somministrazione del questionario epidemiologico ad una popolazione di controllo adattata per età e sesso ai casi di malattia di Creutzfeldt-Jakob già sottoposti al questionario per l'analisi statistica dei fattori di rischio;
- se i centri segnalatori non sono in grado di eseguire esami diagnostici sul liquor e sul sangue queste analisi (test per la proteina 14-3-3 e in alcuni casi selezionati il test per la proteina tau sul liquor e sequenza dell'intero gene della PrP sul DNA) verranno eseguiti in ISS;
- coordinamento della raccolta di campioni di sangue in citrato da pazienti con sospetta MCJ, controlli sani e altre patologie neurologiche per lo studio europeo "PRIOSCREEN" ricerca di *marker* diagnostici preclinici per le encefalopatie spongiformi trasmissibili umane;
- 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;
- utilizzazione del nuovo database elettronico italiano e immissione dei dati precedentemente raccolti nel nuovo sito;
- utilizzazione del nuovo database elettronico europeo e immissione dei dati precedentemente raccolti;
- -avvio dello studio di sorveglianza epidemiologica in medicina trasfusionale riguardo al problema della MCJ.

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), 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.

La raccolta dati avviene attraverso l'utilizzo del sito web del Registro situato all'interno del portale dell'ISS dove sono raccolti i dati in forma aggregata.

Inoltre per la futura raccolta dati su ciclo singolo di trattamento è stato messo a punto un software di gestione dei dati relativi alle coppie con problemi di infertilità, che facilita la raccolta nei Centri dei dati su record individuali. Sui dati raccolti vengono 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 viene svolta in stretta collaborazione con le Regioni.

Resoconto attività 2007

Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni.

Portata a termine la prima raccolta obbligatoria dei dati relativi all'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2005.

La raccolta dati è stata eseguita attraverso il sito web del Registro nazionale, www.iss.it/rpma, attraverso l'area riservata per i centri autorizzati e registrati. Inoltre le procedure di raccolta, analisi, audit e monitoraggio sono state valutate positivamente dal prof. Karl Nygren, che al momento della sua visita presso il Registro era il *chairman* dell'EIM (*European IVF Monitoring Consortium*), il Registro europeo della PMA.

Preparata entro il 28 febbraio la relazione al Ministro della Salute come previsto dalla Legge 40/2004.

Sono state implementate le variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2006.

Introdotta nel sito web del Registro, www.iss.it/rpma, una sezione dedicata alla conservazione e alla difesa della fertilità. Ampliato sempre nel sito web lo spazio dedicato al pubblico relativo alla salute riproduttiva:

- prevenzione dell'infertilità;
- aspetti psicologici e sociologici dell'infertilità;
- descrizione di un percorso di PMA.

Attività programmata 2008

Valutazione delle nuove variabili alla luce dei risultati ottenuti dalla raccolta dati relativa all'anno 2006.

Raccolta dati relativa all'anno 2007.

Preparazione della relazione al Ministro della Salute.

Avvio di un progetto per la raccolta dei dati ciclo per ciclo.

Avvio di una campagna di informazione sui temi della prevenzione dell'infertilità/sterilità.

Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma

Il Registro nazionale e regionale del Sangue e del Plasma (RNRSP), istituito nel 1991, ha permesso di conoscere la produzione e la distribuzione di sangue e di emocomponenti in Italia, rappresentando uno strumento importante per la programmazione dei fabbisogni e per il raggiungimento dell'autosufficienza nazionale. Questo flusso informativo stabile ha consentito di avere un monitoraggio continuo del sistema trasfusionale nazionale che ha visto incrementare costantemente la raccolta di sangue e di emocomponenti fino alla sostanziale autosufficienza per quanto riguarda le emazie, quantunque l'analisi regionale evidenzia un'eterogeneità nel soddisfacimento dei fabbisogni. Per le Regioni, il RNRSP ha rappresentato uno strumento molto valido per lo studio, la valutazione e la programmazione delle attività e dei fabbisogni del proprio sistema trasfusionale.

Il Registro è compilato annualmente dai responsabili delle Strutture Trasfusionali (294 nel 2006), secondo il questionario definito dal Decreto Ministeriale 5 novembre 1996, è quindi trasmesso al proprio Centro regionale di coordinamento e compensazione (o all'Ufficio regionale competente) e da questi all'ISS. L'ISS analizza ed elabora i dati, che vengono presentati alle strutture responsabili in materia trasfusionale delle Regioni in un'apposita riunione. Viene preparato un rapporto annuale per il Ministro della Salute che viene pubblicato nella serie Rapporti ISTISAN sia online che su carta e viene diffuso a tutte le strutture e gli utenti interessati.

Il Registro è costituito essenzialmente da due sezioni: la prima fornisce informazioni relative ai donatori e alla raccolta, lavorazione e distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti; la seconda parte è dedicata al monitoraggio di altre attività fondamentali per il sistema trasfusionale quali la diagnostica di laboratorio, il controllo di qualità, l'operatività dei Comitati per il buon uso del sangue, ecc.

Resoconto attività 2007

Nell'ambito di tale attività sono stati raccolti, analizzati ed elaborati i dati delle 294 Strutture Trasfusionali relativi all'anno 2006 ed è stato pubblicato il relativo rapporto. Brevemente, i donatori totali sono stati 1.539.454, le donazioni di sangue intero 2.402.267 e le donazioni mediante procedure aferetiche circa 400.000. Il plasma prodotto nel 2006 è stato pari a 778.081 litri, di cui 596.249 inviati all'industria per la produzione di emoderivati. Gli scambi tra Regioni per coprire il fabbisogno nazionale di emazie hanno riguardato circa 80.000 unità.

Attività programmata 2008

Il progetto è stato sospeso poiché questa attività è stata attribuita dalla Legge 219/2005 "Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati" al Centro Nazionale Sangue, istituito ad agosto 2007.

Registro nazionale gemelli

Il Registro nazionale Gemelli (RNG www.gemelli.iss.it) è uno strumento di ricerca dell'ISS, finanziato dal Ministero della Salute nel 2000, che attraverso l'osservazione e lo studio di popolazioni gemellari, consente di stimare il ruolo che fattori ereditari e ambientali rivestono nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali o comunque, più generalmente, nell'espressione fenotipica di caratteri complessi, normali e/o patologici.

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

- Il confronto statistico tra le correlazioni o le concordanze rispetto a un determinato carattere tra coppie di gemelli monozigoti (MZ) e dizigoti (DZ) permette di verificare se l'aggregazione familiare è il risultato di esposizioni ambientali condivise o di un comune background genetico, consentendo quindi di stimarne "l'ereditabilità".
- Se il carattere in questione è ereditabile, utilizzando i dati relativi a gemelli DZ, è possibile effettuare studi genetici di *linkage* per verificare se entrambi i gemelli di una coppia che presentano il carattere, condividono anche alcune zone del genoma in misura maggiore di quanto atteso nei fratelli, dando così il via all'identificazione di polimorfismi genetici di suscettibilità. Gli studi di *linkage* condotti sui gemelli DZ, rispetto a quelli eseguiti su fratelli non gemelli, presentano il vantaggio di poter controllare perfettamente per l'età, fattore fondamentale nell'insorgenza di tante patologie.
- Il confronto delle modificazioni epigenetiche (indotte da fattori esterni) tra gemelli MZ (che quindi hanno ereditato lo stesso background genetico) discordanti per carattere (o patologia), costituisce la nuova frontiera della ricerca genetica, permettendo di individuare differenti profili di espressione genica all'interno della coppia, possibilmente responsabili delle differenze fenotipiche, e suggerendo il ruolo specifico dei segmenti di DNA a confronto.

Il Registro nazionale gemelli (RNG) arruola coppie di gemelli volontari MZ e DZ ed è accessibile a gruppi di ricerca istituzionali che intendano valutare il peso relativo di fattori ambientali, comportamentali e genetici nell'eziopatogenesi di malattie multifattoriali.

Il Registro viene costantemente aggiornato utilizzando varie fonti anagrafiche, individuando coppie di persone che hanno lo stesso cognome, luogo e data di nascita. Le coppie di gemelli vengono selezionate per la partecipazione a specifici progetti in base al loro anno di nascita o alla loro residenza e contattati direttamente dall'RNG. È anche attiva, sul sito dell'RNG, una procedura di iscrizione online. Possono iscriversi al Registro tutti i gemelli, di qualsiasi età, sia monozigoti che dizigoti, dello stesso sesso o di sesso opposto. Una volta firmato il consenso, si autorizza l'RNG a inserire in un archivio elettronico le informazioni richieste nel questionario e ad elaborarle per la ricerca scientifica. In questo modo gli iscritti (circa 14.000 a fine 2007) possono essere ricontattati per partecipare a nuovi studi. In caso di partecipazione a studi specifici, può essere richiesto di sottoporsi a visite mediche gratuite o a prelievi (di sangue o di saliva) per l'esame del Dna.

La costituzione del Registro nazionale dei gemelli in Istituto ha consentito 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.

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

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

Nel corso degli anni, l'RNG ha instaurato rapporti di collaborazione con molte associazioni nazionali di gemelli che hanno offerto la loro esperienza e partecipazione ai progetti di ricerca, soprattutto in termini di comunicazione e divulgazione.

Il progetto più importante in cui l’RNG è coinvolto riguarda la costituzione di una banca di materiale biologico donato dai gemelli afferenti al Registro. Il progetto, già sottoposto al vaglio del Comitato Etico dell’ISS nel 2006, in occasione dell’avvio di alcuni studi internazionali, prevede la raccolta organizzata di campioni di sangue e di informazioni sullo stato di salute e sugli stili di vita di donatori volontari. In questo contesto, l’RNG ha stipulato un accordo di collaborazione scientifica con l’Associazione Volontari Italiani Sangue (Avis) per raccogliere campioni ematici donati da gemelli afferenti al Registro nazionale gemelli presso le sedi Avis di tutto il territorio nazionale. Vengono inoltre conservati nella banca biologica campioni di saliva donati dai gemelli e raccolti per mezzo postale.

Nel contesto del velocissimo sviluppo delle biotecnologie e dell’altrettanto veloce sviluppo delle ipotesi scientifiche in campo biomedico, la Banca biologica rappresenta un prezioso strumento per gli avanzamenti delle conoscenze, in particolare nel settore dell’epidemiologia genetica. La sua costituzione presso l’Istituto, ente pubblico di ricerca, avviene nel rispetto delle raccomandazioni etiche (dignità dell’essere umano, autonomia, ecc.) contemplate a livello nazionale e internazionale, nonché delle disposizioni legali previste dalla normativa italiana: primi tra tutti il DL.vo 196/2003 e la recente “Autorizzazione al Trattamento dei dati genetici” emessa dall’Autorità Garante del Trattamento Dati Personali nell’aprile 2007. La Banca biologica permetterà di realizzare nuovi studi e testare nuove ipotesi scientifiche con un notevolissimo risparmio dei tempi tecnici di reclutamento, favorendo una maggiore disponibilità in termini numerici e in termini qualitativi dei campioni biologici e dei dati ad essi correlati. La Banca biologica dell’ISS si sta dotando di un proprio Regolamento che prevede, tra i punti più importanti, che l’uso di ogni singolo campione per ogni singolo studio non possa avvenire senza il consenso informato e consapevole del donatore che una volta contattato e informato dovrà esprimersi al riguardo con un consenso in forma scritta.

Le principali aree di ricerca dell’RNG riguardano la salute mentale, le patologie immunomediate, l’invecchiamento e l’oncogenesi.

Resoconto attività 2007

– Salute mentale

In collaborazione con l’Università Vita e Salute del S. Raffaele di Milano, sono stati pubblicati i risultati di uno studio il cui obiettivo era quello di investigare il ruolo dei fattori genetici e ambientali per le due principali classi in cui vengono usualmente suddivisi i problemi emotivo-comportamentali in età evolutiva, e cioè i disturbi “internalizzanti” ed “esternalizzanti”. La ricerca ha interessato circa 400 famiglie residenti nelle province di Milano e Lecco con coppie di gemelli di età compresa tra gli 8 e i 17 anni. L’analisi ha mostrato che la stima di ereditabilità è risultata modesta (12%) per il punteggio di internalizzazione e moderata (56%) per quello di esternalizzazione; inoltre, è emerso un sostanziale contributo di fattori sia genetici che ambientali, condivisi dalle due aree del comportamento, nel determinare la correlazione tra le rispettive scale di punteggio. I gemelli delle famiglie coinvolte in questo studio hanno anche partecipato ad un’indagine riguardante fenotipi ansiosi, e in particolare il “disturbo d’ansia generalizzato” (GAD), la “fobia sociale” (SP), il “disturbo di panico” (PD) e il “disturbo d’ansia da separazione” (SAD), rilevati tramite il questionario SCARED (*Screen for Child Anxiety-Related Emotional Disorders*). Le stime di ereditabilità ottenute per questi fenotipi variano dal 53% (SAD) al 60% (GAD).

– Invecchiamento: declino cognitivo

Nell’ambito della collaborazione con il Dipartimento di Scienze Neurologiche dell’Ospedale Sant’Andrea di Roma sono state individuate le coppie di gemelli di età

superiore a 65 anni, residenti nel comune di Roma, alle quali è stata inviata una lettera di presentazione del progetto e un breve questionario di adesione. Hanno partecipato circa 500 coppie di gemelli che sono state poi contattate telefonicamente e sottoposte ad un'intervista telefonica per una prima indagine relativa alla presenza di eventuali fattori di rischio per la malattia di Alzheimer. L'intervista si è conclusa con la somministrazione del Mini-Mental telefonico, atto ad individuare i casi di sospetta demenza. Successivamente tutte le coppie, indipendentemente dai risultati ottenuti ai test cognitivi, sono state richiamate e rivalutate presso la stessa struttura ospedaliera ad intervalli di tempo prestabiliti. La batteria neuropsicologica era composta dai seguenti test: *Mini-Mental state examination*, breve racconto, test delle matrici, fluency verbale fonemica e semantica, test di Token, aprassia costruttiva, test di Raven. È stata eseguita una comparazione tra il Mini-Mental telefonico e la valutazione neuropsicologica in 107 soggetti, ottenendo una buona correlazione tra il punteggio totale dei due test. Il confronto tra le correlazioni osservate tra i gemelli monozigoti e quelli dizigoti ha evidenziato sostanziali influenze genetiche sia sul Mini-Mental che sugli altri test neuropsicologici; applicando i modelli di equazioni strutturali, sono state ottenute stime di ereditabilità comprese tra il 54% e il 79% per le varie scale considerate.

– *Malattie autoimmuni*

Continua la collaborazione con la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) per lo studio sul diabete di tipo 1 con l'obiettivo di stimare le concordanze per zigosità e genere, l'ereditabilità e i tempi di discordanza di diabete di tipo 1 tra il gemello probando e il suo co-gemello. È stato avviato uno studio di gemelli con malattie infiammatorie croniche dell'intestino in collaborazione con l'*Italian Group for IBD* (IG-IBD) col fine di stimare l'ereditabilità di queste patologie e di loro sottotipici.

– *Disturbi respiratori e allergie*

È stato condotto uno studio per stimare il peso relativo dei fattori genetici (ereditabilità) e ambientali nel determinare la variabilità inter-individuale della suscettibilità ad asma e rinite allergica e stabilire se la frequente concomitanza delle due condizioni negli individui sia il risultato dell'influenza di stessi fattori genetici (pleiotropismo) o dell'esposizione a stessi determinanti ambientali. L'analisi ha fornito stime di concordanza del 67% (MZ) e 35% (DZ) per l'asma, e del 65% (MZ) e 31% (DZ) per la rinite. Inoltre, si è stimata un'ereditabilità del 92% per l'asma e del 78% per la rinite, e una correlazione genetica del 58% tra le due patologie.

Attività programmata 2008

– *Salute mentale*

Nel corso del 2007 sono state avviate un insieme di ricerche, condotte su coppie di gemelli giovani adulti, il cui obiettivo è quello di stimare il contributo relativo dei fattori ereditari, dei fattori culturali e dell'esperienza personale nella costituzione di aspetti della personalità importanti per la regolazione della vita emotiva. Sono stati messi a punto, in collaborazione con il Reparto di Salute mentale del CNESPS, i questionari per la valutazione delle emozioni avvertite, il modo di vivere le esperienze affettive e le relazioni sentimentali in adolescenti e giovani adulti. Nella stessa indagine verrà stimata la componente ereditaria e quella ambientale del "pensiero positivo", inteso come riflesso di adeguati livelli di autostima, ottimismo e soddisfazione personale. Si tratta di una ricerca originale, condotta in collaborazione con la II Facoltà di Psicologia

dell'Università La Sapienza di Roma, che intende studiare il benessere psicologico e i suoi determinanti come l'altra faccia della depressione.

– *Disturbi respiratori e allergie*

Asma e rinite allergica vengono studiati in una indagine che coinvolge circa 1.500 coppie di gemelli MZ e DZ, in parte già arruolati nell'RNG, residenti in aree geografiche (del nord, del centro e del sud) sugli effetti a lungo termine dell'inquinamento atmosferico, per la valutazione dell'impatto sanitario associato all'esposizione ad inquinamento atmosferico in aree urbane. Si intende effettuare confronti tra le stime ottenute per i due sessi e per diversi gruppi di età e aree geografiche. Lo studio fa parte di un progetto strategico del Ministero della Salute sui temi ambientali.

– *Oncologia*

Nell'ambito del progetto strategico sull'oncologia del Ministero della Salute, verrà avviato uno studio per stimare l'ereditabilità della sensibilità individuale (possibile *marker* genetico di suscettibilità al tumore) a differenti agenti mutageni ambientali noti, allo scopo di mirare interventi di riduzione dell'azzardo ambientale e/o comportamentale in gruppi di popolazione con elevati profili di rischio. Verrà misurata la sensibilità individuale a differenti agenti mutageni ambientali utilizzando linfociti di sangue periferico di coppie di gemelli MZ e DZ in tre fasce di età (giovani adulti, adulti e anziani, circa 300 coppie dello stesso sesso). Su questi modelli sperimentali si procederà alla determinazione del profilo delle principali modificazioni epigenetiche del DNA (metilazione, acetilazione, rimodellamento e riparazione del DNA), nonché del *pattern* di espressione genica.

– *Etica*

Verrà svolta una indagine su: “comprensione degli obiettivi degli studi e sulla volontà di donare campioni (sangue e/o saliva) per la ricerca”, tra gli iscritti al Registro; si tratta della seconda fase di un primo studio condotto per testare un breve questionario autosomministrato, su un campione di convenienza di circa 90 coppie di gemelli di zigoti, che hanno partecipato al progetto Euroclot e hanno donato (100%) un campione di sangue per ricerche future. L'obiettivo principale è quello di evidenziare quali possono essere i fattori che influenzano la volontà e l'attitudine dei soggetti nei confronti della partecipazione/donazione per la ricerca scientifica. Inoltre, si intende valutare la comprensione delle finalità e degli obiettivi degli studi, al fine di migliorare le capacità esplicative del gruppo di ricerca e la sensibilità nei confronti delle esigenze dei partecipanti/donatori.

Registro nazionale malattie rare

Il Decreto Ministeriale 279/2001 “Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie” (GU n. 160 del 12/07/2001 – Supplemento Ordinario n. 180/L) all'art. 3 istituisce presso l'ISS il Registro nazionale Malattie Rare (RNMR).

Il Registro mira ad ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e relativa distribuzione sul territorio nazionale) utili a definire le dimensioni del problema. Il Registro ha lo scopo, quindi, di definire la prevalenza/incidenza

delle malattie rare, identificare i possibili fattori di rischio, supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

Le attività del Registro sono state incentrate sulla raccolta dei dati di incidenza di malattie rare, attività iniziata nel 2001 e si è avvalsa della collaborazione di Centri o Presidi regionali identificati mediante le specifiche deliberazioni regionali. Fino al 2006, in attesa che tutte le Regioni identificassero mediante delibera regionale i centri per la diagnosi delle malattie rare, il Registro ha raccolto dati epidemiologici provenienti da Centri non ancora autorizzati. Attualmente tutte le Regioni hanno individuato i Presidi con Delibere Regionali e pertanto i dati verranno raccolti solamente dai Presidi autorizzati dalle Regioni.

Al fine di aumentare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, l'RNMR, a partire dall'inizio del 2006, ha messo in atto una nuova modalità di raccolta dati che include un nuovo software; tale strumento può essere utilizzato sia dai singoli presidi/centri abilitati alla diagnosi e al trattamento dei pazienti affetti da malattie rare sia dai responsabili dei Centri di Coordinamento Regionale che coordinano le attività e fanno da tramite tra l'ISS e i singoli presidi/centri. Il software è sviluppato su piattaforma web, di semplice utilizzo, realizzato rispettando gli standard di sicurezza e di riservatezza per il trattamento dei dati sensibili.

L'ISS mette a disposizione il software gratuitamente sia delle Regioni che non hanno ancora attivato un proprio Registro regionale, sia di quelle che ne sono già in possesso. Inoltre, l'ISS fornisce corsi gratuiti per la formazione degli operatori nelle Regioni che ne hanno fatto richiesta.

Il software permette all'RNMR di ricevere i dati da ciascun responsabile del Centro di coordinamento per la raccolta dei dati epidemiologici.

La modalità di invio dei dati può essere di tipo "massivo" dal Centro di coordinamento delle Regioni che hanno già attivato un Registro regionale e "puntiforme" dai singoli presidi/centri dopo la convalida del Centro di coordinamento. Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato un data set minimo di dati da inviare all'RNMR; il data set minimo è pubblicato nell'accordo Stato Regioni del 10 luglio 2007.

Con le regioni Lombardia, Piemonte, Toscana e Veneto, già in possesso di un proprio Registro regionale, è stata concordata la spedizione di dati contenuti nel data set minimo mediante invio massivo.

I presidi/centri abilitati alla raccolta dei dati epidemiologici coincidono con le strutture individuate dalle Regioni mediante le singole Delibere Regionali (visionabili anche sul sito del Centro nazionale malattie rare www.iss.it/cnmr alla Sezione "Presidi accreditati dalle Regioni").

Infine, il Registro ha permesso la realizzazione e lo sviluppo di una rete di collaborazione per iniziative multidisciplinari che vede coinvolte le differenti realtà che operano nel campo delle malattie rare e che comprendono oltre alla comunità scientifica, gli operatori socio-sanitari, le associazioni dei pazienti e dei familiari. In particolare sono state sviluppate collaborazioni con i Registri dei difetti congeniti regionali e con le Associazioni di Pazienti e loro familiari.

Resoconto attività 2007

Ad oggi, tutti i referenti regionali sono stati contattati; per quattro Regioni si dispone della mappatura completa dei presidi/centri abilitati alla diagnosi e alla cura delle malattie rare:

- Calabria;
- Marche;
- Provincia autonoma di Trento;
- Valle d'Aosta.

L'invio "massivo" dei dati all'RNMR è già stato effettuato da parte della Lombardia e del Piemonte ed è in corso l'importazione dei dati dalla Toscana. Al 31 dicembre 2007 sono presenti nell'RNMR complessivamente 2.962 schede.

L'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 stabilisce che le Regioni hanno l'impegno di attivare registri regionali o interregionali sulle MR entro il 31 marzo 2008 e di garantire il collegamento con l'RNMR.

Vista l'importanza della sorveglianza delle MR e viste le prossime scadenze, il CNMR organizza corsi e workshop di formazione e informazione sull'RNMR e sulle attività epidemiologiche connesse per coinvolgere attivamente esperti, referenti regionali e referenti dei centri ospedalieri.

Il Centro nazionale malattie rare realizza, nelle Regioni che ne fanno richiesta, corsi di formazione gratuiti finalizzati alla raccolta dei dati e all'utilizzo specifico dell'RNMR. Sono stati già effettuati i corsi in Calabria, Molise e Puglia.

Nel sito del Centro nazionale malattie rare è presente un'area dedicata all'RNMR.

Attività programmata 2008

- Implementazione delle attività del Registro nazionale malattie rare:
 - avvio di una ricerca attiva, in collaborazione con i Registri regionali per migliorare la copertura nel tempo e nello spazio nella raccolta dei dati relativi ai casi incidenti/prevalenti di malattie rare elencate nel DM 279/2001 e successive integrazioni;
 - realizzazione di workshop e corsi di formazione, finalizzati alla realizzazione e sviluppo dei Registri regionali delle malattie rare da svolgere sia nelle varie Regioni, sia presso l'ISS e indirizzati agli operatori sanitari individuati dalle Regioni come "referenti" per la raccolta dei dati epidemiologici e come "formatori" per altri operatori attivi localmente;
 - realizzazione di seminari e workshop per la discussione dei dati raccolti, da utilizzare come strumento per identificare bisogni e priorità ed elaborare progetti e studi *ad hoc* utili ad approfondire specifici aspetti emergenti nel contesto regionale e nazionale;
 - realizzazione di Registri di patologia selezionati su specifiche malattie (es. Sclerosi laterale amiotrofica, Sindrome di Rett, Aniridia congenita, Malattia di Duchenne, Fibrosi cistica) che, a scopo di sorveglianza e ricerca scientifica, raccoglieranno dati ulteriori rispetto al data set minimo concordati con le Regioni e relativi all'intero percorso del paziente, dall'identificazione di possibili fattori di rischio alla diagnosi e qualità della vita;
 - creazione di un Gruppo di lavoro con la partecipazione di riconosciuti esperti nazionali per studiare l'epidemiologia delle malattie rare e approfondire le specifiche problematiche connesse (es. epidemiologia dei piccoli numeri) utilizzando alcune malattie rare fra quelle contenute nell'Allegato 1 del DM 279/2001 che, monitorate in termini di incidenza, prevalenza, mortalità e morbilità attraverso le fonti correnti (SDO, CEDAP, Registri regionali delle malformazioni congenite, Registri di patologia, base di dati fornite dalle Associazioni dei Pazienti), possano fungere da "modello" per altre malattie rare;
 - monitoraggio delle attività assistenziali (con particolare riguardo al ritardo diagnostico e all'integrazione delle diverse fasi dell'assistenza);
 - definizione di studi *ad hoc* sull'impatto sociale ed economico sulle malattie rare.
- Creazione di un Gruppo di lavoro con la partecipazione di esperti nazionali sulla codifica. Tale gruppo di lavoro collaborerà a livello internazionale con il Working Group *Coding of rare diseases* della *Task Force Rare Diseases* e della WHO.

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.

– *Obiettivi specifici*

- 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.

– *Metodo generale*

- 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.

– *Metodo dettagliato*

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 Reparto di Epidemiologia clinica e linee guida al momento dell'adesione.

Resoconto attività 2007

Nel corso del 2007 è proseguita l'attività di routine del SEIEVA, che era iniziata nel 1985 ad opera del Reparto di Epidemiologia clinica dell'ISS; 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 2007 il numero delle ASL che inviano dati al SEIEVA è di 148, più del 60% della popolazione italiana.

Attraverso il sito Internet dell'ISS sono stati diffusi i dati di incidenza dei diversi tipi di epatite e i dati di prevalenza dei fattori di rischio relativi all'anno 2006.

– *Sistema informatizzato SEIEVA*

Allo scopo di migliorare la sorveglianza soprattutto nell'ottica di evidenziare più rapidamente l'insorgenza di focolai epidemici, o di indagare il più accuratamente possibile eventuali casi di epatite notificati in soggetti vaccinati o trasfusi, è sorta la necessità di raccogliere in maniera più veloce le informazioni relative a nuovi casi di epatite notificati al sistema di sorveglianza SEIEVA. La costruzione di un apposito sito web sembra rispondere pienamente a questa esigenza. Così nel corso del 2007 è stato messo a punto un sito web che permette l'inserimento online delle schede SEIEVA direttamente da parte degli operatori delle ASL coinvolte. A settembre 2007 è iniziata la sperimentazione del sito in due Regioni che partecipano interamente e da lungo tempo alla sorveglianza (Umbria ed Emilia Romagna); grazie ai suggerimenti di queste Regioni sono stati apportati via via dei miglioramenti al sito.

– *Epidemiologia delle Epatiti B e Delta*

Nel corso del 2007 ci si è concentrati sull'epidemiologia dell'epatite B a 14 anni dall'introduzione della vaccinazione obbligatoria per i nuovi nati e per i dodicenni. Si è studiato l'andamento dell'incidenza e dei fattori di rischio andando ad evidenziare quali sono gli aspetti sui quali c'è ancora da lavorare come ad esempio aumentare la copertura vaccinale dei soggetti a rischio. Inoltre è stata studiata l'epidemiologia dell'epatite Delta.

– *Epatite acuta B (Studio GISEBA)*

Sono stati raccolti sieri sequenziali di 111 pazienti con epatite acuta B per la caratterizzazione molecolare del virus. Sono state condotte analisi preliminari sui 99 soggetti dei quali eravamo già in possesso dei sieri relativi al follow-up.

A dicembre 2007 si è tenuto a Bagno Vignoni (SI) l'VIII workshop SEIEVA al quale hanno partecipato, oltre al gruppo di coordinamento dell'ISS, tutti i responsabili regionali della sorveglianza. Parte centrale del workshop è stata la presentazione del Sistema Informatizzato SEIEVA, sia attraverso l'illustrazione della "Guida per gli Utenti", sia attraverso relazioni dei responsabili di Umbria ed Emilia Romagna che hanno descritto la fase di sperimentazione. Altro punto all'ordine del giorno è stata la presentazione dei risultati preliminari dello studio GISEBA sulle epatiti acute B. In questa sede è stata discussa anche la modifica della scheda epidemiologica SEIEVA, alla quale si è deciso di aggiungere informazioni sul decorso clinico e sui marcatori dell'epatite E.

Attività programmata 2008

Nel corso del 2008 proseguirà la raccolta di casi di epatite virale acuta.

A partire dal mese di maggio verranno sistemati e assemblati i dati relativi al 2007 che sono ancora stati inviati attraverso scheda cartacea; questi dati verranno poi riversati sul Sistema informativo SEIEVA ed elaborati. Subito dopo verranno pubblicati sul sito dell'ISS i dati aggiornati di incidenza e frequenza dei fattori di rischio per i diversi tipi di epatite.

All'inizio del 2008 verranno apportate al sito SEIEVA le modifiche conseguenti alla modifica della scheda epidemiologica decisa nel Workshop SEIEVA di dicembre 2007.

A partire da gennaio 2008 verrà distribuito a tutte le ASL coinvolte materiale illustrativo sul Sistema Informativo SEIEVA e verranno raccolte le nuove adesioni all'utilizzo del Sistema; a seguito di ogni nuova adesione verranno creati Nome Utente e Password per tutte le singole ASL o intere regioni che ne avessero fatto richiesta.

- *Epatite B acuta*
Continuerà lo studio GISEBA con l'acquisizione delle informazioni ancora mancanti e con le elaborazioni finali.
- *Epatite parenterale a seguito di procedure diagnostico-terapeutiche invasive*
Utilizzando l'archivio SEIEVA, verrà fatto un aggiornamento sul rischio di epatite B e C a seguito di interventi chirurgici o altre procedure diagnostiche. Su questo argomento verrà presentato un poster all'interno del 47° Meeting dell'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL).
- *Vaccino anti-epatite B*
Un altro argomento che verrà affrontato nel corso del 2008 riguarda tutte le problematiche inerenti il vaccino anti-epatite B: dall'archivio SEIEVA verranno studiati tutti i casi che si sono verificati in soggetti vaccinati e in quei soggetti che non sono stati vaccinati nonostante lo avrebbero dovuto essere o per età (in base alla Legge n. 165/1991) o perché appartenenti a gruppi a rischio per i quali la vaccinazione è fortemente raccomandata.
- *Epatite B*
Stima del rischio di epatite B a seguito di trasfusioni.
- *Epatite A*
Aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite A.
- *Epatite C*
Aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite C.

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 nei 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 2007

Sulla base di quanto osservato in merito all'attività svolta nel 2007 e alle considerazioni ivi illustrate, non è stato possibile svolgere un'attività se non marginale. Come già evidenziato tale situazione non cambierà fino alla realizzazione della struttura centrale dell'Assicurazione della Qualità dell'Istituto, della sua dotazione organica e del suo finanziamento in modo stabile e definito.

Resta comunque la necessità di prestare attenzione al fatto che la definizione di un sistema di assicurazione della qualità e la necessità di operare in qualità è richiesta sempre più frequente e pressante.

Attività programmata 2008

Nessuna attività.

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.

Per questo nuovo biennio è prevista una collaborazione ristretta con i centri clinici italiani, per cui verranno finanziate solo otto unità operative per la realizzazione degli obiettivi suddetti mediante acquisizione di beni e servizi relativi alla cura dell'AIDS, corsi di formazione per personale sanitario, interventi per migliorare l'accesso alla terapia, del VCT, e della diagnostica.

Resoconto attività 2007

Il compito svolto finora dall'ISS, in qualità di coordinatore del programma, è stato quello di reperire informazioni necessarie ai fini della selezione dei centri, soprattutto attraverso missioni nei Paesi oggetto di intervento. Ciò al fine di verificare sul campo l'attendibilità delle attività proposte dai centri.

Sono state realizzate missioni *in loco* che hanno evidenziato la necessità di focalizzare gli interventi soprattutto in ambito formativo e assistenziale .

Le precarie condizioni delle strutture sanitarie necessitano di un supporto costante per implementare i rifornimenti farmacologici, incrementare le campagne di prevenzione e di sensibilizzazione della popolazione locale alle maggiori problematiche sanitarie.

In questi mesi l'ISS ha portato avanti soprattutto un'attività di formazione del personale locale, attraverso le missioni del proprio personale nei Paesi africani.

In attesa della piena ripresa delle attività dei centri su elencanti finanziati dal programma Esther, le missioni compiute dall'ISS si sono rilevate di fondamentale importanza per il proseguimento delle attività assistenziali e di ricerca.

Attività programmata 2008

Ciò che in futuro l'ISS si ripropone, ai fini del raggiungimento degli obiettivi del progetto, è di verificare lo stato di avanzamento dei programmi finanziati e di incrementare, laddove possibile, la tipologia di attività poste in essere nei Paesi in via di sviluppo, attraverso accordi e incontri con i responsabili dei centri suddetti.

È inoltre prevista la collaborazione con diversi Paesi europei, al fine di elaborare programmi di ricerca comuni da predisporre nei Paesi in via di sviluppo, di reperire nuove fonti di finanziamento e di condividere informazioni frutto delle esperienze realizzate nei diversi Paesi oggetto di intervento.

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 sottocutanea 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 2007

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 rationale 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 due protocolli di studio sono stati condotti e completati in quattro centri clinici italiani: San Raffaele di Milano, San Gallicano, Spallanzani e Policlinico Umberto I di Roma.

Il protocollo preventivo (ISS P-001) è stato condotto su 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio; il protocollo terapeutico (ISS T-001) è stato condotto su 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.

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. Lo studio prevedeva 16 settimane di trattamento seguito da un periodo di osservazione di 128 settimane.

I risultati ottenuti in entrambe le sperimentazioni indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico, mostrando il pieno raggiungimento degli obiettivi primari e secondari degli studi e confermando di poter procedere alle fasi successive di sperimentazione clinica.

Allo scopo di valutare il perdurare della risposta immunitaria umorale e cellulare specifica nei volontari che hanno partecipato ai trial clinici di fase I del vaccino sono stati attivati due studi osservazionali (ISS OBS P-001 e ISS OBS T-001) presso tre centri clinici italiani (Ospedale San Raffaele di Milano, Ospedale San Gallicano e INMI Spallanzani di Roma). I volontari della fase I che hanno aderito all'estensione del periodo di osservazione effettueranno visite di controllo ogni sei mesi per ulteriori tre anni.

Al fine di approfondire le conoscenze sul ruolo della risposta immunitaria naturale a Tat nella progressione della malattia da HIV, sono stati avviati due studi osservazionali prospettici, della durata di cinque anni con possibilità di estensione in soggetti HIV+ sia in trattamento HAART (ISS OBS T-002) che asintomatici (ISS OBS T-003). L'obiettivo è di valutare la frequenza, l'intensità e la persistenza della risposta immune umorale e cellulare a Tat, e confrontare l'esito clinico, immunologico e virologico dei soggetti anti-Tat positivi rispetto ai soggetti anti-Tat negativi, in terapia antiretrovirale efficace, al fine di definire nuovi marcatori immunologici per la gestione clinica della malattia.

Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti nei trial clinici di fase I ISS P-001 e ISS T-001, si è proceduto alla preparazione dello studio clinico di fase II, il cui scopo è quello di valutare in un numero più ampio di soggetti sieropositivi in trattamento antiretrovirale HAART,

l'induzione della risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione con la proteina Tat. A tal scopo è stato definito il disegno clinico ed è stata eseguita una serie di attività propedeutiche all'inizio dello studio: produzione e *batch release* in GMP dei flaconi di proteina ricombinante biologicamente attiva Tat, attivazione di una *Contract Research Organization* per la preparazione della documentazione richiesta dalle autorità regolatorie.

Nel corso del 2007 è stata effettuata anche la produzione in GMP e il *batch release* delle fiale di vaccino Tat da utilizzare in uno studio clinico di fase I in combinazione con la proteina oligomerica Env di HIV ingegnerizzata al fine di eliminare il domino variabile V2 (deltaV2 Env, Novartis). Lo studio rientra nel progetto di sviluppo di nuove strategie vaccinali basate sulla combinazione di proteine regolatorie e strutturali di HIV.

Attività programmata 2008

Nell'ambito del progetto di sviluppo di un vaccino innovativo contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat biologicamente attiva, il CNAIDS sta procedendo alle fasi successive di sperimentazione clinica, sulla base dei risultati incoraggianti ottenuti dalla sperimentazione clinica di fase I preventiva e terapeutica.

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 ad una modificazione della proteina dell'envelope virale che ne comporta l'esposizione di epitopi conservati (deltaV2 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 condotte in Italia saranno finanziate dal Ministero della Salute, mentre quelle previste in Sudafrica saranno finanziate dal Ministero degli Affari Esteri.

Sono elencati di seguito gli studi attivati e in corso di attivazione.

- *Studi osservazionali relativi ai trial clinici di Fase I del vaccino Tat (ISS OBS P-001 e ISS OBS T-001)*
Monitoraggio della persistenza della risposta immune nei volontari che hanno partecipato ai trial di fase I (preventivo e terapeutico) con la proteina ricombinante Tat.
- *Studi osservazionali sulla risposta immunitaria naturale a Tat (ISS OBS T-002 e ISS OBS T-003)*
Valutazione della frequenza, intensità e persistenza della risposta immune umorale e cellulare a Tat, in soggetti HIV+ sia in trattamento HAART che asintomatici.
- *Trial clinico terapeutico di fase II del vaccino Tat (ISS T-002)*
Valutazione dell'immunogenicità e della sicurezza del vaccino su volontari sieropositivi trattati con HAART al fine di valutare le interazioni tra la terapia antiretrovirale e la vaccinazione.
- *Trial clinico preventivo di fase I del vaccino combinato Tat/Env*
Valutazione della sicurezza e dell'immunogenicità del vaccino basato sulla combinazione delle proteine Tat e deltaV2 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 Novartis (deltaV2 Env).
- *Preparazione del trial clinico preventivo di fase II*
Valutazione delle risposte immuni al vaccino combinato Tat/Env su volontari sani in Sudafrica.

- *Preparazione del trial clinico terapeutico di Fase II*
Valutazione delle risposte immuni al vaccino Tat su volontari sieropositivi in stadio asintomatico in Sudafrica.
- *Preparazione di trial clinici di fase I basati sul vaccino Tat coniugato a micro/nano particelle*
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 2007

- Invio del software elaborato ai centri partecipanti.
- Utilizzo per ogni singolo centro del software elaborato dall'ISS per l'immissione dei dati dei trattamenti di riproduzione assistita svolti dai centri nel 2003 e nel 2005.
- Recupero parziale del follow-up dei nati a seguito dei trattamenti effettuati presso i centri nell'anno 2003.
- Invio da parte dei centri all'ISS dei dati parziali richiesti dal protocollo.
- Controllo ed elaborazione da parte dell'ISS dei dati parziali ricevuti dai centri.

Attività programmata 2008

- Recupero e invio all'ISS del totale dei dati del 2003 da parte di centri.
- Comparazione e analisi dei dati relativi all'anno 2005 con quelli relativi all'anno 2003.
- Valutazioni e conclusioni.

Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, *knock-out* e transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario

La sperimentazione in modelli animali, oltre a consentire lo studio di sistemi biologici complessi, come quelli legati alla funzione di organi e sistemi, costituisce il *trait d'union* tra ricerca di base e traslazionale ed è spesso richiesta come complemento insostituibile nei dossier sottoposti alle autorità regolatorie per l'approvazione di nuovi protocolli clinici.

I piccoli animali da laboratorio e, in modo particolare i topi, offrono particolari vantaggi per la maggiore facilità di stabulazione, i costi ridotti, la possibilità di utilizzare un maggiore

numero di animali per ottenere risultati statisticamente significativi. A questi vantaggi, di recente, si sono aggiunti quelli legati all'esistenza di topi immunodeficienti (*Severe Combined Immunodeficient, SCID*), *Knock-Out (KO)* e transgenici.

I topi KO 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.

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.

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/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione su topi SCID del nostro Istituto 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. La *facility* ha infatti caratteristiche uniche in Italia per la possibilità di avviare sperimentazione in modelli chimerici uomo/topo utilizzando, se necessario, anche agenti patogeni per l'uomo, grazie alla presenza di speciali laboratori P3 dotati di sistemi di barriera microbiologica 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 KO per diversi geni, svolto nella struttura gemella, dotata anch'essa di sistemi di barriera microbiologica che garantisce al suo interno condizioni di sterilità superiori a quelle di una camera operatoria.

I topi transgenici e KO 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;
- valutare la capacità di cellule dendritiche (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 KO per gli antigeni di istocompatibilità murini e transgenici per HLA-A*0201 umano (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 garanzia per l'uso di modelli murini speciali in attività di ricerca di interesse dell'ISS anche in collaborazione con gruppi di ricerca esterni.

Resoconto attività 2007

Nell'anno in corso è stata svolta l'attività principale di mantenimento ed espansione delle colonie di topi KO e transgenici già elencate nella relazione del precedente anno. Grazie alla presenza di queste colonie e al mantenimento in condizioni di barriera microbiologica dei topi SCID, è stato possibile svolgere i seguenti progetti di ricerca:

- Uso del modello Me501/SCID e Leucemia pre-B/SCID per valutare l'effetto del trattamento con omeprazolo sulla crescita tumorale (continuazione della sperimentazione dell'anno precedente);
- Uso del modello Me501/SCID per valutare l'attività proapoptotica di New Glutathione S-Transferase Inhibitors NBD-HEX sulla crescita tumorale;
- Uso del modello Me501/SCID per valutare l'attività proapoptotica di Pyrimethamine, attività proapoptotica indipendente da FAS sulla crescita tumorale;
- Immunoterapia dell'infezione da HIV-1 basata sull'uso di cellule dendritiche autologhe umane generate da monociti coltivati in presenza di IFN-alfa. Durante quest'ultimo anno, è stata condotta una serie di esperimenti *in vitro* e nel modello "hu-PBL-SCID mouse", comparando l'efficacia di differenti tipi di DC *pulsate* con il virus HIV-1 inattivato (AT-2-HIV-1) nell'indurre una risposta immune umorale e cellulare primaria contro antigeni di HIV-1;
- Uso del modello Hu- PBL-SCID/HIV per valutare l'effetto della Rapamicyna nell'inibire l'infezione da HIV *in vivo* (continuazione della sperimentazione dell'anno precedente);

- Uso di topi transgenici per HLA-A(*)02.01 per valutare l'immunogenicità del peptide BORIS8-17 di *Brother of the Regulator of Imprinted Sites* (BORIS), un gene *cancer testis* di nuova identificazione;
- Studio della modulazione genica in cellule dendritiche derivate dal midollo di topi IRF-8-KO (continuazione della sperimentazione dell'anno precedente);
- Studio del ruolo del fattore di trascrizione IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di cellule dendritiche e cellule T regolatorie avvalendosi del modello dei topi IRF-1-KO;
- Studio *in vivo* nel modello CASKI/SCID sull'induzione della risposta cellulare verso antigeni di HPV16 e 18 mediante IFN-DC caricate con la proteina virale E7, finalizzato dello sviluppo di un vaccino terapeutico per il tumore della cervice uterina;
- Studio *in vivo* nel modello Me501/SCID sull'induzione di risposta verso l'antigene di melanoma MART-1 e gp100, ottenuta attraverso carimento di IFN-DC con corpi apoptotici derivati da una linea cellulare di melanoma Me501.

Attività programmata 2008

Per il 2008 è prevista la prosecuzione degli studi in corso.

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, l'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 2007

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 HIV, incluso il sarcoma di Kaposi (KS), i linfomi non-Hodgkin e le neoplasie intraepiteliali della cervice uterina (CIN) (Monini *et al.*, *Nat Rev Cancer* 2004). Dati recenti indicano inoltre che il rischio di recidive di CIN dopo asportazione chirurgica in donne sieropositive si è ridotto dopo l'avvento della HAART. Evidenze sperimentali ed epidemiologiche suggeriscono che questi effetti non siano strettamente correlati alla ricostituzione immunologica promossa dalla terapia, e che la HAART abbia un'azione anti-tumorale diretta (Monini *et al.*, *Nat Rev Cancer* 2004; Heard *et al.*, *J AIDS* 2005). In questo contesto, i risultati dei nostri studi dimostrano che gli HIV-PI esercitano azioni antiangiogeniche e antitumorali mediate da un blocco dell'invasione delle cellule endoteliali e tumorali e dell'attività delle metalloproteinasi della matrice (MMP). Sulla base di questi dati abbiamo effettuato uno studio clinico di fase II multicentrico per valutare l'attività dell'HIV-PI Indinavir (IND) in pazienti con sarcoma di Kaposi classico (CKS) non HIV-correlato. I risultati preliminari di questo studio indicano che il trattamento con IND è ben tollerato e induce un'elevata frequenza di risposta nei soggetti con tumore iniziale. La risposta clinica, che richiede livelli plasmatici di farmaco superiori ad un valore soglia "terapeutico" e correlato con una significativa riduzione dei livelli plasmatici di MMP-2, fattori angiogenici e cellule endoteliali circolanti (CEC), è meno frequente in soggetti in stadio avanzato. Tali risultati supportano l'attività antiangiogenica e antitumorale di IND e suggeriscono che nei tumori avanzati potrebbe essere indicato associare una chemioterapia *debulking* al fine di ridurre la massa tumorale e l'edema e migliorare la perfusione tissutale. Lo studio di fase II è terminato e i risultati finali sono in corso di analisi per la registrazione del farmaco come nuova indicazione nel CKS.

Sulla base di questi risultati stiamo avviando un nuovo studio di fase II monocentrico volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina. Gli obiettivi primari sono volti a determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, quelli secondari a valutare la tossicità e il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e i marcatori predittivi di risposta clinica, quali i livelli plasmatici di MMP, fattori angiogenici e CEC. Lo studio ha ricevuto l'approvazione etica e amministrativa e un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci. Il

materiale necessario all'avvio dello studio è stato approntato (CRF, linee guida per lo studio, database, SOP per la gestione dei campioni biologici, documentazione amministrativa – trial files –) ed è prevista a breve l'attivazione del centro clinico e l'inizio dell'arruolamento dei pazienti (marzo 2008).

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute, è stato inoltre approvato un progetto volto a determinare l'effetto degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione e recidiva del CIN, o nell'induzione della sua regressione in donne non infettate da HIV.

In particolare, nell'ambito di questo progetto verranno valutati gli effetti degli HIV-PI *in vitro* su linee cellulari di CIN infettate da papillomavirus umani (HPV), un virus che ha un ruolo chiave nell'insorgenza e progressione del CIN, e *in vivo*, in un modello di CIN indotto in topi transgenici esprimenti le oncoproteine di HPV-16 E6 ed E7 (topi K14-HPV16/E2). Inoltre, verranno condotti degli studi preparatori necessari alla progettazione e alla conduzione della sperimentazione clinica. A tale scopo, saranno determinati l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nei bacini di utenza dei siti clinici coinvolti nello studio (Lombardia ed Emilia Romagna). Infine, verrà eseguito uno studio clinico *proof of concept* su pazienti sieronegative affette da CIN, volto a determinare l'efficacia degli HIV-PI sulla prevenzione, progressione e recidiva del CIN.

Attività programmata 2008

- Inizio della fase di trattamento dello studio monocentrico per la terapia del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia.
- Valutazione degli effetti di HIV-PI *in vitro* su culture organotipiche e linee cellulari CIN (proliferazione, invasione, migrazione, espressione di MMPs).
- Espansione della colonia di topi transgenici K14-HPV16/E2.
- Allestimento degli esperimenti *in vivo* nel modello del topo transgenico K14-HPV16/E2 per determinare gli effetti degli HIV nella regressione del CIN (protocollo terapeutico) o nel prevenirne l'insorgenza (protocollo preventivo).
- Identificazione dell'HIV-PI o combinazione di HIV-PI più efficace *in vitro* e *in vivo* e *dose-finding* in modelli murini.
- Identificazione del meccanismo d'azione antitumorale degli HIV-PI mediante determinazione degli effetti sulla proliferazione, sopravvivenza, blocco della crescita, angiogenesi e invasione e progressione tumorale.
- Allestimento del database per la raccolta dei dati epidemiologici volti a valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nei territori dei siti clinici coinvolti nello studio (Lombardia ed Emilia Romagna).
- Definizione del disegno degli studi clinici: i) effetto degli HIV-PI in pazienti con CIN2-3 dopo conizzazione (effetto su frequenza e tempo di persistenza/recidiva); ii) effetti degli HIV-PI sull'infezione persistente da HPV oncogeni per valutare gli effetti sulla *clearance* dell'infezione e la progressione a *high-grade lesions*.

Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio

Il Progetto vuole sviluppare un vaccino multibersaglio (“transfletico”) 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* proteico proposto 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 (v. *Journal of Experimental Medicine* 202,597;2005) illustrata da vari editoriali (*Nature Reviews Immunol.*5;2005; *Trends Mol Med.* 2005 Nov 22).

Resoconto attività 2007

Oltre a tutte le attività programmate ed eseguite, è stato siglato l'accordo di licenza con la Chiron-Novartis vaccines per la produzione in GMP dell'antigene vaccinale e le ulteriori caratterizzazioni del glicocongiugato.

Attività programmata 2008

Nel 2008, in seguito all'accordo di licenza, verrà completata la produzione in GMP e scelto l'adiuvante corretto. Si prevede l'inizio dello studio di fase 1 nell'uomo verso la fine dell'anno. Inoltre si procederà alla pubblicazione dei dati sugli anticorpi anti-glucano nell'uomo e alla generazione di nuovi glicocongiugati fra cui uno tra MP65 e laminarina, quale vaccino di seconda generazione.

Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia

Il progetto prevede diverse linee di attività.

Il Progetto BPAC (Studio degli esiti a breve termine di interventi di By-Pass Aorto-Coronarico nelle Cardiocirurgie Italiane) è uno studio prospettico nazionale sugli esiti a breve termine degli interventi di BPAC nelle cardiocirurgie italiane che include la valutazione del rischio pre-operatorio individuale, e un sistema di raccolta dati costruito *ad hoc* ai fini di questo studio. Gli obiettivi specifici sono: i) descrivere la mortalità osservata e attesa a 30 giorni dall'intervento di BPAC, per singola struttura cardiocirurgica, aggiustando in base al rischio individuale dei pazienti; ii) 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 2007

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

Nel progetto "Mattone-Outcome", coordinato dall'ISS, la valutazione degli esiti 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, è stata la prima applicazione sistematica del progetto Mattoni-Outcome.

I risultati preliminari sono stati presentati nel corso dell'Evento finale del Programma inteso come "Bilancio di una esperienza di progettazione congiunta tra Stato e Regioni" (Roma, Ministero della Salute, 3 ottobre 2007). Il primo gennaio 2007 è iniziata la raccolta dati del progetto "Mattoni-Outcome-BYPASS". Nel corso dell'anno è stata pianificata e avviata un'attività formativa per i partecipanti alle attività di valutazione degli esiti con l'obiettivo di illustrare lo scopo del Registro e le tecniche di analisi dei dati, in particolare quelle di *risk-adjustment*.

Attività programmata 2008

La raccolta dati del progetto "Mattoni-Outcome-BYPASS", iniziata ufficialmente il primo gennaio 2007, proseguirà fino al 31 dicembre 2008.

Tra le attività programmate rientra il coinvolgimento attivo delle Regioni, che metteranno a disposizione del Progetto le SDO relative agli interventi in studio. Le SDO verranno estratte secondo un protocollo già predisposto e trasmesso alle Regioni e alle direzioni sanitarie delle singole strutture coinvolte. Questa procedura permetterà di linkare dati provenienti da sistemi informativi correnti a dati clinici, raccolti attraverso sistemi costruiti *ad hoc*, e quindi di definire la validità dei due sistemi e la necessità di prevedere la raccolta di nuove variabili nelle schede SDO.

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 2006-2008 prospetta, come obiettivo, strategie operative: "La promozione del Governo clinico e la qualità nell'SSN compresa la tematica delle liste di attesa" e "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 un'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 2007

Nel corso dell'anno 2007 sono stati pubblicati sul sito del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it/>) le valutazioni degli esiti dei seguenti Programmi di Trapianti:

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere anni 2000-05;
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-05;
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-05;
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 1995-2005;
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-07;
- Pazienti adulti trapianto Allogenic 2000-04;
- Pazienti adulti trapianto Allogenic 2000-05.

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 ad 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 ad un anno relativa alla casistica media nazionale.

Verranno inoltre effettuati due invii dei dati al Registro Mondiale del CTS – *Collaborative Transplant Study* – ed è stata implementata la seguente funzione:

- Gestione del follow-up dei trapianti da donatore a rischio virale, batterico e neoplastico.

Attività programmata 2008

Nel corso dell'anno 2008 saranno pubblicati sul sito del Ministero della Salute (<http://www.ministerosalute.it/>) le valutazioni degli esiti dei seguenti Programmi di Trapianti

- Pazienti adulti trapianto di Rene da donatore cadavere anni 2000-06;

- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-06;
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-06;
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 1995-2006;
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-08;
- Pazienti adulti trapianto Allogenico 2000-06;
- Pazienti adulti trapianto Allogenico 2000-06;
- Pazienti pediatrici trapianto Allogenico 2000-06;

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 ad 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 ad 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 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 cinque anni, il 10% nei bambini tra cinque e nove 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 tre 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: i) raggiungere e mantenere nel tempo elevate coperture vaccinali per una dose nei bambini nel secondo anno di vita; ii) vaccinare sia i bambini oltre i due anni di età che gli adolescenti ancora suscettibili, sia attraverso le occasioni opportune offerte 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; iii) introdurre l'offerta routinaria della seconda dose; iv) 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: i) sulla valutazione delle coperture vaccinali nazionali e per Regione, attraverso l'integrazione dei dati routinari con quelli raccolti da sistemi e indagini *ad hoc*; ii) 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 2007

Durante il 2007 sono state monitorate le coperture vaccinali raggiunte entro i 24 mesi, e l'andamento del morbillo.

Al 31 dicembre la media nazionale di copertura per la prima dose di MPR, relativa alla coorte di nascita del 2004, è stata dell'88%. Sette Regioni hanno rilevato coperture superiori al 90% (Lombardia, Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Umbria, Basilicata, Sardegna), ma nessuna ha raggiunto l'obiettivo del 95%. Ulteriori dodici Regioni riportano valori compresi tra l'82% e il 95%, mentre la Provincia autonoma di Bolzano stima una copertura del 66%.

Per quanto riguarda la diffusione dell'infezione, nel 2006 e 2007 i casi notificati di morbillo sono stati rispettivamente 449 e 338 (i dati 2007 sono preliminari), rispetto ai 215 del 2005.

L'aumento di casi osservato nel 2006 e 2007 è attribuibile alla presenza di focolai epidemici in diverse Regioni italiane (Toscana, Provincia di Bolzano, Lazio, Sardegna, Veneto, Puglia), che hanno interessato soprattutto gruppi di popolazione con scarso accesso ai servizi sanitari, e coperture vaccinali basse (es. Rom/Sinti e immigrati). In alcuni di questi focolai, il morbillo ha avuto una diffusione intra-ospedaliera, colpendo operatori sanitari non adeguatamente vaccinati.

Focolai di morbillo sono stati rilevati anche nel 2007, in Puglia, Piemonte, Bolzano e Lombardia, interessando soprattutto adolescenti e giovani adulti non adeguatamente vaccinati.

Tutti gli episodi descritti testimoniano l'elevata contagiosità del morbillo e la sua facilità di diffusione in ogni contesto in cui ci siano persone suscettibili, identificabili in tre categorie principali: i) gli adolescenti e i giovani adulti non vaccinati, cresciuti in aree in cui la copertura vaccinale dei nuovi nati, seppur non sufficiente ad interrompere la trasmissione dell'infezione, ha limitato la sua circolazione e diradato gli intervalli tra epidemie; ii) i bambini che appartengono a gruppi di popolazione "difficili da raggiungere", in cui le coperture vaccinali sono basse; iii) i bambini le cui famiglie obiettano attivamente alle vaccinazioni.

Come ci si attende quando il morbillo non circola più endemicamente in una nazione, i ceppi virali che hanno causato questi focolai provengono da aree diverse, e l'importazione è naturalmente favorita dagli spostamenti. Nell'esperienza italiana recente, analogamente a quanto osservato a livello internazionale, l'importazione è stata associata a viaggi per vacanze, lavoro o studio. Raggiungere e mantenere elevate coperture vaccinali con due dosi di MPR è necessario, ed è una sfida importante soprattutto per i gruppi vulnerabili e più difficili da raggiungere rispetto alla popolazione generale.

Una buona sorveglianza è inoltre la chiave per identificare tempestivamente i casi, e attuare le misure di intervento basate sull'offerta della vaccinazione a tutte le persone che hanno ricevuto meno di due dosi. Accanto alle misure mirate a migliorare il ricorso alle vaccinazioni, l'avvicinamento all'eliminazione richiede infatti anche un sistema di sorveglianza ed elevata sensibilità e specificità, che sia in grado di identificare i casi sospetti e confermarli con appropriate indagini epidemiologiche e di laboratorio.

Attività programmata 2008

Nel 2008 verranno proseguite le attività già avviate, in modo da ottenere i dati epidemiologici necessari per verificare l'impatto delle politiche vaccinali sulle attività di eliminazione di morbillo e rosolia. Oltre a proseguire la sorveglianza sentinella delle malattie prevenibili da vaccino, verrà condotta un'indagine campionaria di copertura vaccinale (ICONA

2008). Tale indagine sarà rivolta sia ai bambini tra 12 e 23 mesi, che ai quindicenni, in modo da stimare la copertura sia per la prima che per la seconda dose di MPR.

Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini

Motivazione istituzionale. Con decreto della Presidenza del Consiglio dei Ministri è stata formalizzata nel settembre 2005 la costituzione del Gruppo di lavoro interdisciplinare denominato “Gruppo di Lavoro per la Sorveglianza dell’Esposizione a Interferenti Endocrini” presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV). Il Gruppo di lavoro (coordinato da un ricercatore del Dipartimento SAAN, ISS) ha elaborato il documento “La Sorveglianza dell’Esposizione a Interferenti Endocrini” disponibile dal 2007 sulla home page dell’area tematica “Interferenti Endocrini (IE)” del sito ISS (<http://www.iss.it/inte>).

Il documento rappresenta la prima linea guida ufficiale sugli IE a livello nazionale, finalizzata alla identificazione di priorità per la ricerca e la sorveglianza delle catene alimentari, degli ecosistemi e della salute delle popolazioni.

Per il 2008 è previsto il rinnovo del gruppo di lavoro.

Gli interferenti endocrini (IE) sono un eterogeneo gruppo di sostanze, naturali (micotossine, fitoestrogeni, metalli pesanti) o di sintesi (es., antiparassitari, contaminanti di origine antropica), accomunate dalla capacità di interferire 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 dell’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 nella elaborazione della Strategia Europea per l’Ambiente e la Salute.

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://www.iss.it/inte/>), ponendo le basi per 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 documento elaborato dal Gruppo di Lavoro del CNBBSV, finalizzato con il contributo determinante dei ricercatori dell’ISS, hanno indicato le priorità per ulteriori azioni interdisciplinari a livello nazionale, nella direzione dell’analisi del rischio e della prevenzione basata sull’evidenza:

- 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;
- lo sviluppo di marcatori di effetto, esposizione e suscettibilità finalizzati a predire il rischio 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 e della sindrome metabolica;
- l’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; pertanto, il

principale obiettivo attuale del Progetto Speciale è quello di promuovere la formazione di una rete nazionale che possa produrre competenze e validi dati scientifici per la valutazione del rischio tossicologico.

Resoconto attività 2007

- Diffusione del documento “Sorveglianza della Esposizione a Interferenti Endocrini “ per la valutazione del rischio di IE negli alimenti, le popolazioni animali e la popolazione umana.
- Aggiornamento, nell’ambito dell’area tematica <http://www.iss.it/inte>, di EDID (*Endocrine Disrupters Diet Interactions Database*, la prima base di dati sui potenziali effetti modulatori dei componenti della dieta nei confronti degli effetti di IE e altri contaminanti (Mantovani e Baldi, 2008, Annali ISS, in corso di stampa).
- Messa punto di strategie sperimentali *in vitro* e *in vivo* per l’identificazione di marcatori precoci di effetto a IE (progetti EU-6th FP ReProTect, www.reprotect.eu, AQUAMAX, www.aquamaip.org e CASCADE, www.cascadenet.org).
- Contributo a studi epidemiologici sull’associazione fra indicatori di esposizione a IE e malformazioni; in tale ambito è emersa l’importanza di gran lunga maggiore dell’alimentazione rispetto all’inquinamento “ambientale”.
- Organizzazione del primo corso istituzionale sulla valutazione rischio-beneficio in sicurezza alimentare, mirato alla valutazione bilanciata, per le specifiche filiere alimentari, dei benefici nutrizionali a fronte dei potenziali rischi da IE e altri contaminanti (Maranghi *et al.*, Notiziario ISS, 2007).
- Messa a punto di marcatori per la valutazione dell’esposizione e del rischio associato alla presenza di elementi in traccia, identificati come IE emergenti e tuttora inadeguatamente caratterizzati.

Attività programmata 2008

In linea con le raccomandazioni del Gruppo di Lavoro sulla sorveglianza dell’esposizione a IE, le attività previste in ISS, nell’anno 2008, possono riassumersi come segue:

- Studi sperimentali integrati *in vitro/in vivo* per valutare gli effetti di IE potenziali contaminanti delle catene alimentari sullo sviluppo pre- e postnatale nonché per caratterizzare potenziali biomarcatori. A tale proposito verrà proseguito lo sviluppo di una rete di collaborazione con i Dipartimenti di Biologia cellulare e neuroscienze dell’ISS, le Università di Roma “Tor Vergata”, “La Sapienza” e III Università, nonché con il progetto EU AQUAMAX.
- Nell’ambito dello sviluppo di biotecnologie per la valutazione del rischio tossicologico, come richiesto dal programma RACH e dall’EFSA, studi per l’applicazione e validazione delle tecnologia RNAmicroarray e per l’applicazione delle tecnologie biosensoristiche in tossicologia in collaborazione con l’Università di Roma “La Sapienza”, il CNR e i progetti EU ReProTect e CASCADE.
- Elaborazione di modelli per l’analisi dell’esposizione umana a IE attraverso gli alimenti di origine animale, mediante lo sviluppo di: i) biomarcatori di esposizione totale (o “tossicità integrale”) nelle matrici alimentari; ii) sistemi per la raccolta e valutazione di dati tossicologici (anamnesi specifica, interpretazione dei dati) nell’ambito di indagini epidemiologiche.
- Sviluppo di strategie per la valutazione rischio-beneficio, in particolare per: i) alimenti potenzialmente critici di origine animale (latte e latticini, prodotti ittici) in collaborazione con il Centro di Collaborazione WHO/FAO per la Sanità Pubblica Veterinaria; ii)

interventi di prevenzione, quali la fortificazione degli alimenti con acido folico, in collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS, anche attraverso l'organizzazione di corsi istituzionali e workshop.

- In collaborazione con il consorzio interuniversitario INBB, <http://www.inbb.it/>, nel 2008 verrà lanciato un censimento delle attività di ricerca sugli IE, con l'obiettivo di porre le basi per una piattaforma nazionale che coinvolga enti pubblici e privati.

PARTE 4
Elenco delle pubblicazioni

ARTICOLI DI RIVISTA

Abanades S, Farré M, Segura M, Pichini S, Pastor A, Pacifici R, Pellegrini M, de La Torre R. Disposition of gamma-hydroxybutyric acid in conventional and nonconventional biologic fluids after single drug administration: issues in methodology and drug monitoring. *Therapeutic drug monitoring*. 2007;29(1):64-70.

Abellan R, Ventura R, Pichini S, Palmi I, Bellver M, Olive R, Pacifici R, Pascual JA, Zuccaro P, Segura J. Effect of physical fitness and endurance exercise on indirect biomarkers of recombinant erythropoietin misuse. *International journal of sports medicine*. 2007;28(1):9-15.

Accorsi S, Fabiani M, Nattabi B, Ferrarese N, Corrado B, Iriso R, Ayella EO, Pido B, Yoti Z, Corti D, Ogwang M, Declich S. Differences in hospital admission for males and females in Northern Uganda in the period 1992-2004: a consideration of gender and sex differences in health care use. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;101(9):929-938.

Acha A, Aniol K, Armstrong D, Arrington J, Averett T, Bailey S, et al., Cisbani E, Cusanno F, Frullani S, Urciuoli GM. Precision measurements of the nucleon strange form factors at $Q^2 \sim 0.1 \text{ GeV}^2$. *Physical review letters*. 2007;98(3):032301(5).

Acha A, Aniol K, Armstrong D, Arrington J, Averret T, Bailey S, et al., Cisbani E, Frullani S. Precision measurements of the nucleon strange form factors at $Q^2 \sim 0.1 \text{ GeV}^2$. *Physical review letters*. 2007;98(3):032301(5).

Addressi E, Chiarotti F, Visalberghi E, Anzenberger G. Response to novel food and the role of social influences in common marmosets (*Callithrix jacchus*) and Goeldi's monkeys (*Callimico goeldii*). *American journal of primatology*. 2007;69(11):1210-1222.

Adriani W, Canese R, Podo F, Laviola G. 1H MRS-detectable metabolic brain changes and reduced impulsive behavior in adult rats exposed to methylphenidate during adolescence. *Neurotoxicology and teratology*. 2007;29(1):116-125.

Afanasev A, Anselmino M, Avakian H, Cates GD, Chen JP, Chudakov E, Cisbani E, de Jager CW, Gamberg L, Gao H, Garibaldi F, Jiang X, Kumar KS, Mezziani ZE, Mulders PJ, Peng JC, Qian X, Schlegel M, Souder PA, Yuan F, Zhu LY. Transversity and transverse spin in nucleon structure through SIDIS at Jefferson Lab. *Nuclear physics long range plan on QCD and hadron physics*. 2007;arXiv:hep-ph/0703288v1.

Agostinelli E, Tempera G, Dalla Vedova L, Condello M, Arancia G. MDL 72527 and spermine oxidation products induce a lysosomotropic effect and mitochondrial alterations in tumour cells. *Biochemical society transactions*. 2007;35(Pt 2):343-348.

Agostinelli E, Tempera G, Molinari A, Salvi M, Battaglia V, Toninello A, Arancia G. The physiological role of biogenic amines redox reactions in mitochondria. New perspectives in cancer therapy [abstract]. *Amino acids*. 2007;33(2):175-187.

Airapetian A, Akapov N, Akapov Z, Amarian M, Ammosov VV, Andrus A, et al., Frullani S, Garibaldi F. Transverse polarization of Λ and Σ hyperons in quasireal photoproduction. *Physical review D*. 2007;76(9):092008(9).

Airapetian A, Akapov N, Akapov Z, Amarian M, Andrus A, Aschenauer EC, et al., Frullani S, Garibaldi F. Beam-charge azimuthal asymmetry and deeply virtual Compton scattering. *Physical review D*. 2007;75:011103(5).

Airapetian A, Akapov N, Akapov Z, Andrus A, Aschenauer EC, Augustyniak W, et al., Frullani S, Garibaldi F. Precise determination of the spin structure function g_1 of the proton, deuteron, and neutron. *Physical review D*. 2007;75:012007(48).

Airapetian A, Akapov Z, Amarian M, Andrus A, Aschenauer EC, Augustyniak W, et al., Frullani S, Garibaldi F. Beam-spin asymmetries in the azimuthal distribution of pion electroproduction. *Physics letters B*. 2007;648:164-170.

Airapetian A, Akopov N, Akapov Z, Aschenauer EC, Augustyniak W, Avakian R, et al., Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Hadronization in semi-inclusive deep-inelastic scattering on nuclei. *Nuclear physics B*. 2007;780:1-27.

Airapetian A, Akopov Z, Amarian M, Andrus A, Aschenauer EC, Augustyniak W, et al., Frullani S, Garibaldi F. Beam-spin asymmetries in the azimuthal distribution of pion electroproduction. *Physics letters B*. 2007;648(2-3):164-170.

Akar S, Gurler O, Pozio E, Onen F, Sari I, Gerceker E, Gunes AJ, Akinci B, Birlik M, Akkoc N. Frequency and severity of musculoskeletal symptoms in humans during an outbreak of trichinellosis caused by *Trichinella britovi*. *Journal of parasitology*. 2007;93(2):341-344.

Alano P. Plasmodium falciparum gametocytes: still many secrets of a hidden life. *Molecular microbiology*. 2007;66(2):291-302.

Alberti A, Corda U, Fuochi PG, Bortolin E, Calicchia A, Onori S. Light-induced fading of the PSL signal from irradiated herbs and spices. *Radiation physics and chemistry*. 2007;76(8-9):1455-1458.

Alfonsi V, Montomoli E, Manini I, Alberini I, Gentile C, Rota MC, Ciofi Degli Atti ML. Susceptibility to varicella in childbearing age women, central Italy: is there a need for vaccinating this population group? *Vaccine*. 2007;25(32):6086-6088.

Alimonti A, Bocca B, Pino A, Ruggieri F, Forte G, Sancesario G. Elemental profile of cerebrospinal fluid in patients with Parkinson's disease. *Journal of trace elements in medicine and biology*. 2007;21:234-241.

Alimonti A, Ristori G, Giubilei F, Stazi MA, Pino A, Visconti A, Brescianini S, Sepe Monti M, Forte G, Stanzione P, Bocca B, Bomboi G, D'Ippolito C, Annibali V, Salvetti M, Sancesario G. Serum chemical elements and oxidative status in Alzheimer's disease, Parkinson disease and multiple sclerosis. *Neurotoxicology*. 2007;28(1):450-456.

Alloni D, Ballarini F, Belli M, Campa A, Esposito G, Friedland W, Liotta M, Ottolenghi A, Paretzke H. Modeling of DNA fragmentation induced in human fibroblasts by 56-Fe ions. *Advances in space research*. 2007;40(9):1401-1407.

Alloni D, Ballarini F, Belli M, Campa A, Esposito G, Friedland W, Liotta M, Ottolenghi A, Paretzke H. Modeling of DNA fragmentation induced in human fibroblasts by 56Fe ions. *Advances in space research*. 2007;40:1401-1407.

Amaddeo F, Grigoletti L, De Girolamo G, Picardi A, Santone G, PROGRES Study Group. Which factors affect the costs of psychiatric residential care? Findings from the Italian PROGRES study. *Acta psychiatrica scandinavica*. 2007;115(2):132-141.

Amaro F, Ciufolini MG, Venturi G, Fiorentini C, Alves MJ. Diagnóstico laboratorial de flebovirus (Virus Toscana). *Acta médica portuguesa*. 2007;20:341-346.

Ammendola S, Pasquali P, Pistoia C, Petrucci P, Petrarca P, Rotilio G, Battistoni A. High affinity Zn²⁺ uptake system ZnuABC is required for bacterial zinc homeostasis in intracellular environments and contributes to virulence of *Salmonella enterica*. *Infection and immunity*. 2007;75(12):5867-5876.

Ammendolia MG, Marchetti M, Superti F. Bovine lactoferrin prevents the entry and intercellular spread of herpes simplex virus type 1 in Green Monkey Kidney cells. *Antiviral research*. 2007;76(3):252-262.

Ammendolia MG, Marchetti M, Superti F. La lattoferrina bovina inibisce l'entrata e la diffusione intracellulare del virus dell'herpes simplex di tipo 1 in cellule GMK [abstract]. *Bollettino della SIM*. 2007;9(1):73.

Ammendolia MG, Pietrantoni A, Tinari A, Valenti P, Superti F. Bovine lactoferrin inhibits echovirus endocytic pathway by interacting with viral structural polypeptides. *Antiviral research*. 2007;73(3):151-160.

Ammendolia MG, Superti F, Bertuccini L, Chiarini F, Conte MP, Cipriani D, Seganti L, Longhi C. Invasive pathway of *Listeria ivanovii* in human amnion-derived WISH cells. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2007;20(3):509-518.

Andersson MA, Hakulinen P, Honkalampi-Hämäläinen U, Hoornstra D, Lhuguenot J, Mäki-Paakkanen J, Savolainen M, Severin I, Stamatii AL, Turco L, Weber A, von Wright A, Zucco MF, Salkinoja-Salonen M. Toxicological profile of cereulide, the *Bacillus cereus* emetic toxin, in functional assays with human, animal and bacterial cells. *Toxicol*. 2007;49(3):351-367.

Andreotti M, Guidotti G, Galluzzo CM, Mancinelli S, Germano P, Pirillo MF, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. Resistance mutations patterns in plasma and breast milk of HIV-infected women receiving highly-active antiretroviral therapy for mother-to-child transmission prevention. *AIDS*. 2007;21(17):2630-2632.

Angelici MC, Giuliani C. Toxoplasma infection is a reporter of people life-style [abstract]. *Journal of eukaryotic microbiology*. 2007;54(2):28S.

Angelini R, Finarelli AC, Angelini P, Po C, Petropulacos K, Mancini P, Fiorentini C, Fortuna C, Venturi G, Romi R, Majori G, Nicoletti L, Rezza G, Cassone A. An outbreak of chikungunya in the province of Ravenna, Italy. *Eurosurveillance*. 2007;12(9):E070906.1.

Annibali V, Di Giovanni S, Cannoni S, Giugni E, Bomprezzi R, Mattei C, Elkahloun A, Coccia EM, Alfò M, Orzi F, Ristori G, Salvetti M. Gene expression profiles reveal homeostatic dynamics during interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *Autoimmunity*. 2007;40(1):16-22.

Antinori S, Calattini S, Longhi E, Bestetti G, Piolini R, Magni C, Orlando G, Gramiccia M, Acquaviva V, Foschi A, Corvasce S, Colomba C, Titone L, Parravicini C, Cascio A, Corbellino M. Clinical use of polymerase chain reaction performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral leishmaniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: a single-center, 8-year experience in Italy and review of the literature. *Clinical infectious diseases*. 2007;44(12):1602-1610.

Arancia S, De Bernardis F. Sviluppo di un nuovo approccio molecolare ad alta specificità e sensibilità per la diagnosi precoce delle candidiasi. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(11):11-14.

Arcieri R, Cioccia GP, Quarto M, Panei P, Marzi M, Piccioni M, Vella S. Impatto dell'ipertensione essenziale con o senza malattia cardiaca in una popolazione italiana di lavoratori: stima della prevalenza e sopravvivenza, 10 anni di osservazione [abstract]. *Giornale italiano di cardiologia*. 2007;8(5 Suppl 2):57S.

Arciola CR, Baldassarri L, Von Eiff C, Campoccia D, Ravaioli S, Pirini V, Becker K, Montanaro L. Prevalence of genes encoding for staphylococcal leukocidal toxins among clinical isolates of *Staphylococcus aureus* from implant orthopedic infections. *International journal of artificial organs*. 2007;30(9):792-797.

Arciola CR, Campoccia D, Baldassarri L, Pirini V, Huebner J, Montanaro L. The role of *Enterococcus faecalis* in orthopaedic peri-implant infections demonstrated by automated ribotyping and cluster analysis. *Biomaterials*. 2007;28(27):3987-3995.

Arpino C, Brescianini S, Ticconi C, D'argenzio L, Curatolo P. Is cesarean section protective against mortality and cerebral ultrasound abnormalities in preterm newborns? [abstract]. *European journal of paediatric neurology*. 2007;11(Suppl):51.

Arpino C, Brescianini S, Ticconi C, Di Paolo A, D'Argenzio L, Piccione E, Curatolo P. Does cesarean section prevent mortality and cerebral ultrasound abnormalities in preterm newborns? *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. 2007;20(2):151-159.

Astarita S, Marianelli C, Martucciello A, Capuano F, Iovane G, Galiero G. *Chlamydophila pecorum* in fetuses of mediterranean buffalo (*bubalus bubalis*) bred in Italy. *Italian journal of animal science*. 2007;6(Suppl 2 Pt 2):875-876.

Astarita S, Marianelli C, Martucciello A, Capuano F, Iovane G, Galiero G. Indagine sulla presenza di *Chlamydophila* spp. in feto di bufala mediterranea (*Bubalus bubalis*) allevata in Italia. *Large animals review*. 2007;13(4):159-160.

Attard Barbini D, Stefanelli P, Girolimetti S, Di Muccio A, Dommarco R. Determination of toxaphene residues in fish foodstuff by GC-MS. *Bulletin of environmental contamination and toxicology*. 2007;79(2):226-230.

Aureli F, Di Pasquale M, Lucchetti D, Aureli P, Coni E. An absorption study of dietary administered acrylamide in swine. *Food and chemical toxicology*. 2007;45(7):1202-1209.

Aureli P, Aureli F. Where infant botulism meets BIG: recent advances in infant botulism treatment. *Italian journal of pediatrics*. 2007;33(3):150-155.

Avogaro A, Giorda CB, Maggini M, Mannucci E, Raschetti R, Lombardo FL, Spila Alegiani S, Turco S, Velussi M, Ferrannini E, Diabetes and Informatics Study Group, Association of Clinical Diabetologists, Istituto Superiore di Sanità. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes care*. 2007;30(5):1241-1247.

Baffone W, Campana F, Patrone V, Vittoria E, Donelli G. Probiotic properties of human *Lactobacillus*, *Streptococcus* and *Bacillus* strains to be used in the gastrointestinal tract [abstract]. *Cibus*. 2007;3(2):30.

Baili P, De Angelis R, Casella I, Grande E, Inghelmann R, Francisci S, Verdecchia A, Capocaccia R, Meneghini E, Micheli A. Italian cancer burden by broad geographical area. *Tumori*. 2007;93(4):398-407.

Baldassarri L, Creti R, Berardi A, Orefici G. Le infezioni da streptococco di gruppo B in Italia. Un problema importante per la salute della donna e del bambino. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(07-08):8-11.

Baldassarri L, Creti R, Imperi M, Recchia S, Pataracchia M, Orefici G. Detection of genes encoding internalization-associated proteins in *Streptococcus pyogenes* isolates from patients with invasive disease and asymptomatic carriers. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(4):1284-1287.

Baldassarri L, Montanaro L, Creti R, Arciola CR. Underestimated collateral effects of antibiotic therapy in prosthesis-associated bacterial infections. *International journal of artificial organs*. 2007;30(9):788-791.

Baldereschi M, Inzitari M, Di Carlo A, Farchi G, Scafato E, Inzitari D, ILSA Working Group. Epidemiology of distal symmetrical neuropathies in the Italian elderly. *Neurology*. 2007;68:1460-1467.

- Ballerini M, Cisbani E, Cusanno F, Garibaldi F, Magliozzi ML, Majewski S, Mok GSP, Torrioli S, Tsui BMW, Wang Y. Gamma detectors for molecular imaging with radionuclides: design and applications. *Nuclear Physics B-Proceedings Supplements*. 2007;172:88-91.
- Barbanti P, Fabbrini G, Aurilia C, Vanacore N, Cruccu G. A case-control study on excessive daytime sleepiness in episodic migraine. *Cephalalgia*. 2007;27(10):1115-1119.
- Barbut F, Mastrantonio P, Delmée M, Brazier JS, Kuijper E, Poxton IR, European Study Group on Clostridium difficile (ESGCD). Prospective study of Clostridium difficile infections in Europe with phenotypic and genotypic characterisation of the isolates. *Clinical microbiology and infection*. 2007;13(11):1048-1057.
- Barletta B, Di Felice G, Pini C. Biochemical and molecular biological aspects of silverfish allergens. *Protein and peptide letters*. 2007;14(10):970-974.
- Baroncelli S, Negri D, Rovetto C, Belli R, Ciccozzi M, Catone S, Michelini Z, Borghi M, Leone P, Fagrouch Z, Heeney J, Cara A. Characterization of α -defensins plasma levels in Macaca fascicularis and correlations with virological parameters during SHIV89.6Pcy11 experimental infection. *AIDS research and human retroviruses*. 2007;23(2):287-296.
- Barone E, Di Pardo L, Melloni A, Chiaretti G, Bonadonna L, Manuppella A. Attendibilità di metodi utilizzati per la determinazione di coliformi ed Escherichia coli in acque da destinare al consumo umano. *Biologia ambientale*. 2007;21(1):37-42.
- Bartalini O, Bellini V, Bocquet J, Calvat P, Capogni M, Casano L, et al., Ghio FMA, Girolami B. Measurement of γ photoproduction on the proton from threshold to 1500 MeV. *European physical journal A*. 2007;33(2):169-184.
- Bartolomei M, Rodomonte A, Antoniella E, Minelli G, Bertocchi P. Hydrate modifications of the non steroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium: solid-state characterisation of a trihydrate form. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2007;45(3):443-449.
- Basciani S, Vona R, Matarrese P, Ascione B, Mariani S, Gnessi L, Malorni W, Straface E. Imatinib interferes with survival of multi drug resistant Kaposi's sarcoma cells. *FEBS letters*. 2007;581(30):5897-5903.
- Becker K, Hughes H, Howard K, Armstrong M, Roberts D, Lazda EJ, Short JP, Shaw A, Patton MA, Tartaglia M. Early fetal death associated with compound heterozygosity for Noonan Syndrome-causative PTPN11 mutations. *American journal of medical genetics. Part A*. 2007;143A:1249-1252.
- Bejta F, Napolitano M, Botham KM, Bravo E. Incorporation of lycopene into chylomicron remnant-like particles inhibits their uptake by HepG2 cells. *Life sciences*. 2007;80:1699-1705.
- Belleudi V, Bargagli AM, Davoli M, Di Pucchio A, Pacifici R, Pizzi E, Zuccaro P, Perucci CA, Gruppo di studio Servizi territoriali per la cessazione dal fumo. Interventi per la cessazione dell'abitudine al fumo in Italia: offerta ed efficacia nella pratica. Risultati di uno studio longitudinale multicentrico. *Epidemiologia e prevenzione*. 2007;31(2-3):148-157.
- Belloni V, Alleva E, Dessì-Fulgheri F, Zaccaroni M, Santucci D. Effects of low doses of atrazine on the neurobehavioural development of mice. *Ethology ecology & evolution*. 2007;19(4):309-322.
- Beltrame A, Angheben A, Bisoffi Z, Monteiro G, Marocco S, Calleri G, Lipani F, Gobbi F, Canta F, Castelli F, Gulletta M, Bigoni S, Del Punta V, Iacovazzi T, Romi R, Nicoletti L, Ciufolini MG, Rorato G, Negri C, Pierluigi V. Imported Chikungunya infection, Italy [letter]. *Emerging infectious diseases*. 2007;13(8):1264-1266.

Benigni R, Bossa C, Netzeva TI, Rodomonte A, Tsakovska I. Mechanistic QSAR of aromatic amines: new models for discriminating between homocyclic mutagens and nonmutagens, and validation of models for carcinogens. *Environmental and molecular mutagenesis*. 2007;48(9):754-771.

Benigni R. Social sexual inequality and sex difference in cancer incidence. *Environmental research*. 2007;104(1):128-134.

Berardi A, Lugli L, Baronciani D, Creti R, Rossi K, Ciccia M, Gambini L, Mariani S, Papa I, Serra L, Tridapalli E, Ferrari F, GBS Prevention Working Group of Emilia-Romagna. Group B streptococcal infections in a northern region of Italy. *Pediatrics*. 2007;120(3):e487-e493.

Berardi A, Tziella C, Riva M, Cerbo RM, Creti R. Group B Streptococcus: early and late-onset infections. *Journal of chemotherapy*. 2007;19(4 Suppl 2):24-27.

Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Magdalena BL, Coebergh JW, Santaquilani M, EURO CARE Working Group. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1997-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet oncology*. 2007;8(9):773-783.

Berrino F, De Angelis R, Sant M. Cancer survival statistics should be viewed with caution - Authors' reply [letter]. *Lancet oncology*. 2007;8(12):1050-1054.

Berry A, Giorgio M, Pelicci PG, De Kloet ER, Alleva E, Minghetti L, Cirulli F. Enhanced spatial memory and reduced emotionality in the p66Shc^{-/-} mouse, a model of reduced oxidative stress [abstract]. *Neural plasticity*. 2007;2007:89.

Bertini A, Poirel L, Bernabeu S, Fortini D, Villa L, Nordmann P, Carattoli A. Multicopy of the bla_{OXA-58} gene as a source of high level resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(7):2324-2328.

Bianciardi M, Sirabella P, Hagberg GE, Giuliani A, Zbilut JP, Colosimo A. Model-free analysis of brain fMRI data by recurrence quantification. *NeuroImage*. 2007;37(2):489-503.

Biavasco F, Foglia G, Paoletti C, Zandri G, Magi G, Guaglianone E, Sundsfjord A, Pruzzo C, Donelli G, Facinelli B. VanA-type enterococci from humans, animals, and food: species distribution, population structure, Tn1546 typing and location, and virulence determinants. *Applied and environmental microbiology*. 2007;73(10):3307-3319.

Bielska Lasota M, Inghelmann R, van de Poll-Franse L, Capocaccia R, EURO CARE Working Group. Trends in cervical cancer survival in Europe, 1983-1994: a population-based study. *Gynecologic oncology*. 2007;105(3):609-619.

Binkin N, Perra A, Aprile V, D'Argenzio A, Lopresti S, Mingozzi O, Scondotto S. Effects of a generalised ban on smoking in bars and restaurants, Italy. *International journal of tuberculosis and lung disease*. 2007;11(5):522-527.

Biondi M, Picardi A, Cascavilla I, Morosini P. Mutamenti nel tempo nella frequenza dei disturbi psicopatologici: un'indagine conoscitiva su un gruppo di psichiatri italiani. *Rivista di psichiatria*. 2007;42(3):170-175.

Blé C, Floridia M, Muhale C, Motto S, Giuliano M, Gabbuti A, Giuman L, Mazzotta F. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected institutionalized orphaned children in Tanzania. *Acta paediatrica*. 2007;96(7):1088-1094.

Bocca B, Conti ME, Pino A, Mattei D, Forte G, Alimonti A. Simple, fast and low contamination microwave-assisted digestion procedures for the determination of chemical elements in biological and

- environmental matrices by sector field ICP-MS. *International journal of environmental analytical chemistry*. 2007;87(15):1111-1123.
- Bocca B, Forte G, Petrucci F, Cristaudo A. Levels of nickel and other potentially allergenic metals in Ni-tested commercial body creams. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2007;44(5):1197-1202.
- Bocca B, Forte G, Senofonte O, Violante N, Paoletti L, De Berardis B, Petrucci F, Cristaudo A. A pilot study on the content and the release of Ni and other allergenic metals from cheap earrings available on the Italian market. *Science of the total environment*. 2007;388:24-34.
- Bocca B, Lamazza A, Forte G, Rahimi S, Pino A, Mattei D, Alimonti A, Iacomino M, Schillaci A, De Masi E. Metal content in colonic mucosa and polyps of healthy and diseased subjects [abstract]. *Quimica clinica*. 2007;26(Suppl 1):36.
- Bocca B, Lamazza A, Pino A, De Masi E, Iacomino M, Mattei D, Rahimi S, Fiori E, Schillaci A, Alimonti A, Forte G. Determination of 30 elements in colorectal biopsies by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry: method development and preliminary baseline levels. *Rapid communications in mass spectrometry*. 2007;21(11):1776-1782.
- Bocca B, Mattei D, Pino A, Alimonti A. Contenuto dei metalli nell'organismo. Prima parte. *Ambiente*. 2007;18(68):56-67.
- Bocca B, Mattei D, Pino A, Alimonti A. La concentrazione dei metalli nell'organismo umano. Parte seconda. *Sicurezza sanitaria*. 2007;15(94):4-15.
- Bocca B, Mattei D, Pino A, Alimonti A. La concentrazione dei metalli nell'organismo umano. Prima parte. *Sicurezza sanitaria*. 2007;15(93):16-26.
- Bocchinfuso G, Stella L, Martinelli S, Flex E, Carta C, Pantaleoni F, Pispisa B, Venanzi M, Tartaglia M, Palleschi A. Structural and functional effects of disease-causing amino acid substitutions affecting residues Ala72 and Glu76 of the protein tyrosine phosphatase SHP-2. *Proteins-structure function and bioinformatics*. 2007;66(4):963-974.
- Boccolini D, Romi R, D'Amato S, Pompa MG, Majori G. Lineamenti epidemiologici della malaria d'importazione in Italia (2002-2006). *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(12):3-7.
- Boirivant M, Strober W. The mechanism of action of probiotics. *Current opinion in gastroenterology*. 2007;23(6):679-692.
- Bolli M, Caffari B, Caporali MG, De Mei B, Donati S, Fantozzi L, Galluzzo L, Ranghiasi A, Solimini R, Vanacore N, Vichi M. Organizzazione e ambiente di lavoro: un'indagine svolta presso il Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute dell'Istituto superiore di sanità. *Epidemiologia e prevenzione*. 2007;31(1):9-10.
- Bombelli C, Molinari A, Mannino S, Stringaro A, Toccaceli L, Calcabrini A, Colone M, Bozzuto G, Mangiola A, Maira G, Luciani P, Mancini G, Arancia G. Cationic liposomes for the delivery of the photosensitizer m-THPC in photodynamic therapy of tumors [abstract]. *Convegno Nuove veicolazioni farmacologiche e piattaforme tecnologiche per la diagnosi e terapia di tumori e malattie cronico-degenerative. Abstracts*. 2007;78.
- Bona R, Macchia I, Baroncelli S, Negri D, Leone P, Pavone Cossut MR, Catone S, Buffa V, Ciccozzi M, Heeney J, Fagrouch Z, Titti F, Cara A. T cell receptor excision circles (TRECs) analysis during acute intrarectal infection of cynomolgus monkeys with pathogenic chimeric simian human immunodeficiency virus. *Virus research*. 2007;126(1-2):86-95.

- Bona R, Macchia I, Baroncelli S, Negri D, Leone P, Pavone Cossut MR, Catone S, Buffa V, Ciccozzi M, Heeney J, Fagrouch Z, Titti F, Cara A. T cell receptor excision circles (TRECs) analysis during acute intrarectal infection of cynomolgus monkeys with pathogenic chimeric simian human immunodeficiency virus. *Virus research*. 2007;126(1-2):86-95.
- Bonadonna L, Briancesco R. La giornata mondiale dell'acqua: fronteggiare la scarsità d'acqua. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(05):11-14.
- Bonadonna L, Briancesco R. La palestra dell'igiene. *GSA, Il giornale dei servizi ambientali*. 2007;3(Mar):52-54.
- Bonadonna L, Cataldo C, Semproni M. Comparison of methods and confirmation tests for the recovery Escherichia coli in water. *Desalination*. 2007;213:18-23.
- Bonadonna L, Cataldo C. Enterococchi nelle acque: metodo di analisi e significato sanitario. *Notiziario dei metodi analitici*. 2007;(2):10-12.
- Bonadonna L, Donati G. Requisiti igienico-sanitari, di controllo e sorveglianza della qualità delle acque di piscina. *Spaziosport*. 2007;1(2):32-35.
- Bonanni P, Bechini A, Boccalini S, Peruzzi M, Tiscione E, Boncompagni G, Mannelli F, Salmaso S, Filia A, Ciofi Degli Atti ML. Progress in Italy in control and elimination of measles and congenital rubella. *Vaccine*. 2007;25(16):3105-3110.
- Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Lando C, Chang WP, Holland N, Kirsch-Volders M, Zeiger E, Ban S, Barale R, Bigatti MP, Bolognesi C, Cebulska-Wasilewska A, Fabianova E, Fucic A, Hagmar L, Joksic G, Martelli A, Migliore L, Mirkova E, Scarfi MR, Zijno A, Norppa H, Fenech M. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis*. 2007;28(3):625-631.
- Bonsignore LT, Capone F, Aloe L, Alleva E, Cirulli F. Early life experiences entailing subtle changes in the early social environment favour behavioural and neural plasticity in mice [abstract]. *Neural plasticity*. 2007;2007:84.
- Bonura A, Corinti S, Artale A, Di Felice G, Amoroso S, Melis M, Geraci D, Colombo P. A hybrid expressing genetically engineered major allergens of the Parietaria pollen as a tool for specific allergy vaccination. *International archives of allergy and immunology*. 2007;142(4):274-284.
- Borioni A, Mustazza C, Sestili I, Sbraccia M, Turchetto L, Del Giudice MR. Synthesis of new 4-heteroaryl-2-phenylquinolines and their pharmacological activity as NK-2/NK-3 receptor ligands. *Archiv der pharmazie*. 2007;340(1):17-25.
- Bortolin E, Boniglia C, Calicchia A, Alberti A, Fuochi PG, Onori S. Irradiated herbs and spices detection: light-induced fading of the photo-stimulated luninescence response. *International journal of food science and technology*. 2007;42:330-335.
- Botré C, Tosi M, Mazzei F, Bocca B, Petrucci F, Alimonti A. Automotive catalyst converters and environmental pollution: role of the platinum group elements in the redox reactions and free radicals production. *International journal of environment and health*. 2007;1(1):142-152.
- Bracci L, Moschella F, Sestili P, La Sorsa V, Valentini M, Canini I, Baccarini S, Maccari S, Ramoni C, Belardelli F, Proietti E. Cyclophosphamide enhances the antitumor efficacy of adoptively transferred immune cells through the induction of cytokine expression, B-cell and T- cell homeostatic proliferation and specific tumor infiltration. *Clinical cancer research*. 2007;13(2 Pt 1):644-653.

- Brambilla G, Dellatte E, Fochi I, Iacovella N, Miniero R, di Domenico A. Depletion of selected polychlorinated biphenyl, dibenzodioxin, and dibenzofuran congeners in farmed rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): a hint for safer fish farming. *Chemosphere*. 2007;66(6):1019-1030.
- Brambilla G, Di Bez S, Pietraforte D, Minetti M, Campanella L, Loizzo A. Ex vivo formation of gastric metabolites of clenbuterol: preliminary characterisation of their chemical structure. *Analytica chimica acta*. 2007;586(1-2):426-431.
- Branca M, Ciotti M, Giorgi C, Santini D, Di Bonito L, Costa S, Benedetto A, Bonifacio D, Di Bonito P, Paba P, Accardi L, Syrjänen S, Favalli C, Syrjänen K. Up-regulation of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) is closely associated with high-risk human papillomavirus (HPV) and progression of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), but does not predict disease outcome in cervical cancer. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2007;130(2):223-231.
- Bråve A, Hinkula J, Cafaro A, Eriksson LE, Srivastava IK, Magnani M, Ensoli B, Barnett SW, Wahren B, Rollman E. Candidate HIV-1 gp140?V2, Gag and Tat vaccines protect against experimental HIV-1/MuLV challenge. *Vaccine*. 2007;25(39-40):6882-6890.
- Bravo E, Napolitano M. Mechanisms involved in chylomicron remnant lipid uptake by macrophages. *Biochemical society transactions*. 2007;35(Pt 3):459-463.
- Brera C, Debegnach F, Minardi V, Pannunzi E, De Santis B, Miraglia M. Immunoaffinity column cleanup with liquid chromatography for determination of aflatoxin B1 in corn samples: interlaboratory study. *Journal of AOAC International*. 2007;90(3):765-772.
- Brescianini S, Brunetto B, Iacovacci P, D'Ippolito C, Alberti G, Mataluni G, Schirru MA, Pini C, Di Felice G, Barletta B. Prevalence and risk factors of allergic diseases in Italian school children [abstract]. *Allergy*. 2007;62(83 Suppl):401.
- Brescianini S, Nisticò L, Medda E, Grimaldi V, Lanni R, D'Ippolito C, Toccaceli V, Mastroiacovo P. Role of parental lineages in monozygotic and dizygotic twinning in Italy [abstract]. *Journal of epidemiology and community health*. 2007;A14.
- Brescianini S, Nisticò L, Medda E, Grimaldi V, Lanni R, D'Ippolito C, Toccaceli V, Mastroiacovo P. Twin prevalence in parents and grandparents of Italian twin and single newborns [abstract]. *Twin research and human genetics*. 2007;10(Suppl):24.
- Brescianini S, Trinh T, Stoll M, Schreiber S, Rioux JD, Daly MJ. IBD5 is associated with an extensive complicated Crohn's disease feature: implications from genotype-phenotype analysis [letter]. *Gut*. 2007;56:149-156.
- Brescianini S, Volzone A, Fagnani C, Patriarca V, Mastroiacovo P, Grimaldi V, Lanni R, Stazi MA. Heritability of sleeping behaviour in 18-month Italian twins [abstract]. *Twin research and human genetics*. 2007;10(Suppl):24.
- Bruce ME, Nonno R, Foster J, Goldmann W, Di Bari MA, Esposito E, Benestad SL, Hunter N, Agrimi U. Nor98-like sheep scrapie in the United Kingdom in 1989. *Veterinary record*. 2007;160(19):665-666.
- Brunetto B, Brescianini S, Barletta B, Butteroni C, Rotondi D, Masciulli R, Malaguti Aliberti L, Pini C, Di Felice G, Iacovacci P. Exposure to indoor allergens and association with allergy symptoms of employees in a work environment [abstract]. *Allergy*. 2007;62(83 Suppl):168.
- Bruni R, Paganelli A, Conti I, Villano U, Giuseppetti R, Rapicetta M. Different frequency of N-myc2 activation in liver tumors from male and female woodchucks chronically infected by WHV [abstract]. *Journal of hepatology*. 2007;46(Suppl 1):S153.

Bucciardini R, Fragola V, Massella M, Polizzi C, Mirra M, Goodall R, Carey D, Hudson F, Zajdenverg R, Florida M, INITIO Trial International Co-ordinating Committee. Health-related quality of life outcomes in HIV-infected patients starting different combination regimens in a randomized multinational trial: the INITIO-QoL substudy. *AIDS care*. 2007;23(10):1215-1222.

Bugarini M, Arcieri R. Un database management system per l'analisi di dati in sanità pubblica: vantaggi e criticità. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(12):16-19.

Buongiorno AM, Morelli S, Sagratella E, Sensi M, Maroccia E, Caiola S, Vasta M. Influence of family history of type 2 diabetes on leptin concentration in cord blood of male offspring with high birth weight. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(01):77-82.

Buratti FM, Leoni C, Testai E. The human metabolism of organophosphorothionate pesticides: consequences for toxicological risk assessment. *Journal of consumer protection and food safety*. 2007;2:37-44.

Buratti FM, Testai E. Evidences for CYP3A4 autoactivation in the desulfuration of dimethoate by human liver. *Toxicology*. 2007;241:33-46.

Buttari B, Profumo E, Petrone L, Pietraforte D, Siracusano A, Margutti P, Delunardo F, Ortona E, Minetti M, Salvati B, Riganò R. Free hemoglobin: a dangerous signal for the immune system in patients with carotid atherosclerosis? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1107:42-50.

Cacchi S, Cotet CL, Fabrizi G, Forte G, Goggiamani A, Martin L, Martinez S, Molins E, Moreno-Mañas M, Petrucci F, Roig A, Vallibera A. Efficient hydroxycarbonylation of aryl iodides using recoverable and reusable carbon aerogels doped with palladium nanoparticles as catalyst. *Tetrahedron*. 2007;63:2519-2523.

Caccia B, Mattia M, Amati G, Andenna C, Benassi M, D'Angelo A, Frustagli G, Iaccarino G, Occhigrossi A, Valentini S. Monte Carlo in radiotherapy: experience in a distributed computational environment. *Journal of Physics. Conference series*. 2007;73:1-9.

Cacciò SM, Rinaldi L, Cringoli G, Condoleo R, Pozio E. Molecular identification of *Cryptosporidium parvum* and *Giardia duodenalis* in the Italian water buffalo (*Bubalus bubalis*). *Veterinary parasitology*. 2007;150(1-2):146-149.

Cagiola M, Severi G, Forti K, Menichelli M, Papa P, De Giuseppe A, Pasquali P. Abortion due to *Salmonella enterica* serovar abortusovis (S. Abortusovis) in ewes is associated to a lack of production of IFN- γ and can be prevented by immunization with inactivated S. Abortusovis vaccine. *Veterinary microbiology*. 2007;121(3-4):330-337.

Calandrella N, Risuleo G, Scarsella G, Mustazza C, Castelli M, Galati F, Giuliani A, Galati G. Reduction of cell proliferation induced by PD166866: an inhibitor of the basic fibroblast growth factor. *Journal of experimental & clinical cancer research*. 2007;26(3):405-409.

Calcagnini G, Censi F, Bartolini P. Electromagnetic immunity of medical devices: the European regulatory framework. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(03):268-276.

Calcagnini G, Censi F, Triventi M, Mattei E, Bartolini P. Electromagnetic immunity of infusion pumps to GSM mobile phones: a systematic review. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(03):225-228.

Calzolari A, Oliviero I, Deaglio S, Mariani G, Biffoni M, Sposi NM, Malavasi F, Peschle C, Testa U. Transferrin receptor 2 is frequently expressed in human cancer cell lines. *Blood cells molecules and diseases*. 2007;39(1):82-91.

- Calzolari A, Oliviero I, Testa U. Trasferrin receptor 2 is emerging as a major player in the control of iron metabolism. *Central European journal of biology*. 2007;2(1):34-55.
- Camoni L, Salfa MC, Regine V, Pasqualini P, Borghi V, Icardi G, Curtale F, Ferro A, Suligo B. HIV incidence estimate among non-nationals in Italy. *European journal of epidemiology*. 2007;22(11):813-817.
- Campa A, Giansanti A, Morelli G. Long-time behavior of quasistationary states of the Hamiltonian mean-field model. *Physical review E*. 2007;76(4):041117(11).
- Campa A, Khomeriki R, Mukamel D, Ruffo S. Long-range effects in layered spin structures. *Physical review B*. 2007;76(6):064415(4).
- Campa A, Ruffo S, Touchette H. Negative magnetic susceptibility and nonequivalent ensembles for the mean-field $\mathbb{O} 4$ spin model. *Physica A*. 2007;385(1):233-248.
- Capobianco F, Butteroni C, Barletta B, Corinti S, Afferni C, Tinghino R, Boirivant M, Di Felice G. Assessment of shrimp tropomyosin allergenicity in a mouse model of oral IgE sensitisation: induction of local and systemic anaphylaxis depends on strain susceptibility [abstract]. *Allergy*. 2007;62(Suppl 83):108.
- Capocaccia L, Buzzoni C, Grande E, Inghelmann R, Bellù F, Cassetti T, de Dottori M, Donato A, De Lisi V, Falcini F, Federico M, Ferretti S, Fusco M, Giacomini A, Guzzinati S, Mangone L, Piffer S, Rosso S, Sechi O, Tagliabue G, Tumino R, Vercelli M, Vitarelli S. Estimated and observed cancer incidence in Italy: a validation study. *Tumori*. 2007;93(4):387-391.
- Capocaccia R, Sant M, Berrino F, Simonetti A, Santi V, Trevisani F. Hepatocellular carcinoma: trends of Incidence and survival in Europe and the United States at the end of the 20th century. *American journal of gastroenterology*. 2007;102(8):1661-1670.
- Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum β -lactamase producers. *Clinical microbiology and infection*. 2007;13(Suppl 5):51-57.
- Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, Figà Talamanca I. The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: a population-based case-control study in rural Sicily. *International journal of andrology*. 2007;30(1):3-13.
- Carcea M, Aureli F, Cubadda F. Minerals and trace elements in the Italian wheat and products. *Tecnica molitoria international*. 2007;58(8/A):129-139.
- Cardines R, Giufrè M, Mastrantonio P, Ciofi Degli Atti ML, Cerquetti M. Nontypeable *Haemophilus influenzae* meningitis in children: phenotypic and genotypic characterization of isolates. *Pediatric infectious disease journal*. 2007;26(7):577-582.
- Cardis E, Richardson L, Deltour I, Armstrong B K, Feychting M, Johansen C, et al., Iavarone I, Lagorio S, Vecchia P. The INTERPHONE study: design, epidemiological methods, and description of the study population. *European journal of epidemiology*. 2007;22(9):647-664.
- Carè A, Catalucci D, Felicetti F, Bonci D, Addario A, Gallo P, Bang M, Segnalini P, Gu Y, Dalton ND, Elia L, Latronico MVG, Høydal M, Autore C, Russo MA, Dorn II GW, Ellingsen Ø, Ruiz-Lozano P, Peterson KL, Croce CM, Peschle C, Condorelli G. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy [letter]. *Nature medicine*. 2007;13(5):613-618.
- Carnevale D, De Simone R, Minghetti L. Microglia-neuron interaction in inflammatory and degenerative diseases: role of cholinergic and noradrenergic systems. *CNS & neurological disorders drug targets*. 2007;6(6):388-397.

Cartoni C, Schininà ME, Maras B, Nonno R, Vaccari G, Di Bari MA, Conte M, De Pascalis A, Principe S, Cardone F, Pocchiari M, Agrimi U. Quantitative profiling of the pathological prion protein allotypes in bank voles by liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography B. Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2007;849(1-2):302-306.

Cascioferro A, Delogu G, Colone M, Sali M, Stringaro A, Arancia G, Fadda A, Palù G, Manganelli R. PE is a functional domain responsible for protein translocation and localization on mycobacterial cell wall. *Molecular microbiology*. 2007;66(6):1536-1547.

Casolini P, Domenici MR, Cinque C, Alemà GS, Chiodi V, Galluzzo M, Musumeci M, Mairesse J, Zuena AR, Matteucci P, Marano G, Maccari S, Nicoletti F, Catalani A. Maternal exposure to low levels of corticosterone during lactation protects the adult offspring against ischemic brain damage. *Journal of neuroscience*. 2007;27(26):7041-7046.

Casorelli I, Pelosi E, Biffoni M, Cerio AM, Peschle C, Testa U, Bignami M. Methylation damage response in hematopoietic progenitor cells. *DNA repair*. 2007;6(8):1170-1178.

Cassone A, De Bernardis F, Santoni G. Anticandidal immunity and vaginitis: novel opportunities for immune intervention. *Infection and immunity*. 2007;75(10):4675-4686.

Cassone A. Prevenzione e HIV. Vent'anni di counselling del Servizio Telefono Verde AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità. Introduzione. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(04):3-4.

Castrucci P, Tombolini F, Scarselli M, Bini S, De Crescenzi M, Diociaiuti M, Casciardi S, El Khakani M, Rosei F. Anharmonicity in single-wall carbon nanotubes as evidenced by means of extended energy loss fine structure spectroscopy analysis. *Physical review B*. 2007;75:035420-1/6.

Cataldo G, Conte MP, Chiarini F, Seganti L, Ammendolia MG, Superti F, Longhi C. Acid adaptation and survival of *Listeria monocytogenes* in Italian-style soft cheeses. *Journal of applied microbiology*. 2007;103(1):185-193.

Ceccanti M, Spagnolo PA, Tarani L, Attilia ML, Chessa L, Mancinelli R, Stegagno M, Sasso FG, Romeo M, Jones KL, Robinson LK, del Campo M, Gossage JP, May PA, Hoyme HE. Clinical delineation of fetal alcohol spectrum disorders (FASD) in Italian children: comparison and contrast with other racial/ethnic groups and implications for diagnosis and prevention. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2007;31(2):270-277.

Ceccarini M, Grasso M, Veroni C, Gambara G, Artegiani B, Macchia G, Ramoni C, Torreri P, Mallozzi C, Petrucci TC, Macioce P. Association of dystrobrevin and regulatory subunit of protein kinase A: a new role for dystrobrevin as a scaffold for signaling proteins. *Journal of molecular biology*. 2007;371(5):1174-1187.

Cecchetti S, Spadaro F, Lugini L, Podo F, Ramoni C. Functional role of phosphatidylcholine-specific phospholipase C in regulating CD16 membrane expression in natural Killer cells. *European journal of immunology*. 2007;37(10):2912-2922.

Cecchi G, Munafò M, Baiocco F, Andreani P, Mancini L. Estimating river pollution from diffuse sources in the Viterbo province using the potential non-point pollution index. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(03):295-301.

Censi F, Calcagnini G, Ricci C, Ricci RP, Santini MT, Grammatico A, Bartolini P. P-Wave morphology assessment by a Gaussian functions-based model in atrial fibrillation patients. *IEEE transactions on biomedical engineering*. 2007;54(4):663-672.

Censi F, Calcagnini G, Triventi M, Mattei E, Bartolini P. Interference between mobile phones and pacemakers: a look inside. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(03):254-259.

- Censi F, Falbo V, Florida G, Salvatore M, Tosto F, Taruscio D. The Italian external quality control programme for Adenomatous polyposis of the colon (APC gene): five years experience [abstract]. *European journal of human genetics*. 2007;15(Suppl 1):157.
- Censi F, Triventi M, D'Alessandro M, Calcagnini G, Bartolini P. Electrocardiogram transmission using GSM multimedia message service. *Journal of telemedicine and telecare*. 2007;13(1):48-50.
- Cerella C, Mearelli C, Coppola S, D'Alessio M, De Nicola M, Diederich M, Ghibelli L. Sequential phases of Ca²⁺ alteration in pre-apoptotic cells. *Apoptosis*. 2007;12(12):2207-2219.
- Cerquetti M, Giufrè M, Cardines R, Mastrantonio P. First characterization of heterogeneous resistance to imipenem in invasive nontypeable *Haemophilus influenzae* isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(9):3155-3161.
- Chiantore MV, Vannucchi S, Affabris E, Fiorucci G, Romeo G. Antiproliferative effect of type I interferons in human papilloma virus (HPV)-transformed cells [abstract]. *Journal of interferon and cytokine research*. 2007;27(8):738.
- Chicca E, Whatley AM, Lichtsteiner P, Dante V, Delbruck T, Del Giudice P, Douglas RJ, Indiveri G. A multichip pulse-based neuromorphic infrastructure and its application to a cortical model of orientation selectivity. *IEEE Transactions on Circuits and Systems I-Regular Papers*. 2007;54(5):981-993.
- Chicca E, Whatley AM, Lichtsteiner P, Dante V, Delbruck T, Del Giudice P, Douglas RJ, Indiveri G. A multichip pulse-based neuromorphic infrastructure and its application to a model of orientation selectivity. *IEEE Transactions on Circuits and Systems I-Regular Papers*. 2007;54(5):981-993.
- Chirico F, Fumelli C, Marconi A, Tinari A, Straface E, Malorni W, Pellicciari R, Pincelli C. Carboxyfullerenes localize within mitochondria and prevent the UVB-induced intrinsic apoptotic pathway. *Experimental dermatology*. 2007;16(5):429-436.
- Chotro MG, Arias C, Laviola G. Increased ethanol intake after prenatal ethanol exposure: studies with animals. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2007;31(2):181-191.
- Ciancio BC, Di Renzi M, Binkin N, Perra A, Prato R, Bella A, Niutta P, Rossi F, Germinario C, Balducci MT, Caputi G, Fusco A, Ladalardo C, Martinelli D, Pastore R, Spica A, Salmaso S. Fattori di rischio per la mortalità durante un'ondata di calore a Bari, estate 2005. *Igiene e sanità pubblica*. 2007;63(2):113-125.
- Cianfriglia M, Dupuis ML, Molinari A, Verdoliva A, Costi R, Galluzzo CM, Andreotti M, Cara A, Di Santo R, Palmisano L. HIV-1 integrase inhibitors are substrates for the multidrug transporter MDR1-P-glycoprotein. *Retrovirology*. 2007;4:17.
- Ciccaglione AR, Marcantonio C, Bruni R, Tritarelli E, Costantino A, Tataseo P, Rapicetta M. Microarray analysis of liver cells containing a full-length hepatitis C virus replicon [abstract]. *Journal of hepatology*. 2007;46(suppl 1):S164.
- 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. *Virus research*. 2007;126(1-2):128-138.
- Ciccaglione AR, Stellacci E, Marcantonio C, Muto V, Equestre M, Marsili G, Rapicetta M, Battistini A. Repression of interferon regulatory factor-1 by hepatitis C virus core protein results in inhibition of antiviral and immunomodulatory genes. *Journal of virology*. 2007;81(1):202-214.
- Ciconetti P, Ciotti V, Tafaro L, Ettore E, Chiarotti F, Priami C, Cacciafesta M, Marigliano V. Event related brain potentials in elderly patients with recently diagnosed isolated systolic hypertension. *Clinical neurophysiology*. 2007;118(4):824-832.

- Ciccozzi M, Montieri S, Facchini M, Rezza G, Donatelli I, Campitelli L. Evolutionary analysis of HA and NS1 genes of H5N1 influenza viruses in 2004-2005 epidemics. *Avian diseases*. 2007;51:455-460.
- Ciccozzi M, Montieri S, Salemi M, Dorrucchi M, Sinicco A, De Luca A, Giuliani M, Balotta C, Rezza G. An outbreak of HIV-1 subtype G among Italian injecting drug users [letter]. *AIDS*. 2007;21(9):1213-1215.
- Ciervo A, Mancini F, Cassone A. Transcription, expression, localization and immunoreactivity of *Chlamydomyxa pneumoniae* phospholipase D protein. *Microbial pathogenesis*. 2007;43(2-3):95-105.
- Ciervo A, Mancini F, Sale P, Russo MA, Cassone A. Etiology of vascular related infection. *Proceedings of Science*. 2007;039(FISBH2006_006).
- Ciofi Degli Atti ML, Donati S, Filia A, Giambi C. Il vaccino anti-HPV. *Vaccinare oggi*. 2007;6(3):3-5.
- Ciofi Degli Atti ML, Donati S, Filia A. Il carcinoma della cervice uterina e il vaccino anti-HPV. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(01):iii-iv.
- Ciofi Degli Atti ML, Donati S, Salmaso S. Il vaccino anti-HPV: decidere in sanità pubblica [editorial]. *Epidemiologia e prevenzione*. 2007;31(4):181-182.
- Ciofi Degli Atti ML, Donati S. Il vaccino anti-HPV. 2007;14(1):12-16.
- Ciofi Degli Atti ML, Filia A, Nicoletti L, Ferro A, Franco E, Grilli G, Guarino A, Iannazzo S, Pavan A, Pizzuti R, Pompa MG. Studio di avanzamento del Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(03):i-iii.
- Ciofi Degli Atti ML, Filia A. Morbillo e rosolia congenita: il punto sul PNEM e il Piano Nazionale Vaccini. *Area pediatrica*. 2007;7(Set):22-25.
- Ciofi Degli Atti ML, Rizzo C, Lunelli A, Pugliese A, Bella A, Manfredi P, Iannelli M, Gruppo di lavoro EPICO. Modelli matematici di diffusione e controllo di una eventuale pandemia influenzale in Italia. *Vaccinare oggi*. 2007;6(1):3-5.
- Ciofi Degli Atti ML. Chikungunya: diagnosticare una nuova infezione, contrastarne la diffusione [editorial]. *Medico e bambino*. 2007;26(10):619-620.
- Ciofi Degli Atti ML. Prepararsi ad una possibile pandemia influenzale: chi vaccinare? *Care. Costi dell'assistenza e risorse economiche*. 2007;9(6):20-21.
- Cionini L, Gardani G, Gabriele P, Magri S, Morosini P, Rosi A, Viti V, Italian Working Group General Indicators. Quality indicators in radiotherapy. *Radiotherapy and oncology*. 2007;82(2):191-200.
- Ciprotti M, Giordano R, Mancinelli R, Costantini S, Senofonte O, Attilia ML, Vergas M, Ceccanti M. Does lead still represent a risk factor for alcoholic drinkers? An Italian preliminary study [abstract]. *Alcohol and alcoholism*. 2007;42(Suppl 1):i58.
- Ciraci E, Barisani D, Parafioriti A, Formisano G, Arancia G, Bottazzo G, Berardi AC. CD34 human hematopoietic progenitor cell line, MUTZ-3, differentiates into functional osteoclasts. *Experimental hematology*. 2007;35(6):967-977.
- Cirilli R, Ferretti R, La Torre F, Secci D, Bolasco A, Carradori S, Pierini M. High-performance liquid chromatographic separation of enantiomers and diastereomers of 2-methylcyclohexanone thiosemicarbazone, and determination of absolute configuration and configurational stability. *Journal of chromatography A*. 2007;1172(2):160-169.

- Cirulli F, Capone F, Bonsignore LT, Aloe L, Alleva E. Early behavioural enrichment in the form handling renders mouse pups unresponsive to anxiolytic drugs and increases NGF levels in the hippocampus. *Behavioural brain research*. 2007;178(2):208-215.
- Cirulli F, Francia N, Capone F, Aloe L, Suomi SJ, Alleva E. Early adversity affects nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor and disrupts neurobehavioral development in macaques [abstract]. *Neural plasticity*. 2007;2007:84-85.
- Cisbani E, Cusanno F, Garibaldi F, Magliozzi ML, Majewski S, Torrioli S, Tsui BMW. Molecular imaging with radionuclides, a powerful technique for studying biological processes in vivo. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2007;571(1-2):169-172.
- Cisbani E, Cusanno F, Garibaldi F, Magliozzi ML, Majewski S, Torrioli S, Tsui BMW. Molecular imaging with radionuclides, a powerful technique for studying biological processes in vivo. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2007;571:169-172.
- Clerici F, Spila Alegiani S, Elia A, Vanacore N, Pomati S, Da Cas R, Raschetti R, Mariani C. Adverse events in a cohort of Alzheimer's disease patients treated with memantine [abstract]. *Drug safety*. 2007;30(10):956.
- Cloekaert A, Praud K, Doublet B, Bertini A, Carattoli A, Butaye P, Imberechts H, Bertrand S, Collard J, Arlet G, Weill F. Dissemination of an extended-spectrum- β -lactamase blaTEM-52 gene-carrying IncII plasmid in various Salmonella enterica serovars isolated from poultry and humans in Belgium and France between 2001 and 2005. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(5):1872-1875.
- Coccia EM. IFN regulation and functions in myeloid dendritic cells. *Cytokine & growth factor reviews*. 2007;19(1):21-32.
- Colafranceschi M, Capuani G, Miccheli A, Campo S, Valerio MC, Tomassini A, Giuliani A, Arseni B, Rossi S, De Santis R, Carminati P, Ruggiero V, Conti F. Dissecting drug and vehicle metabolic effects in rats by a metabonomic approach. *Journal of biochemical and biophysical methods*. 2007;70(3):355-361.
- Colinon C, Miriagou V, Carattoli A, Luzzaro F, Rossolini GM. Characterization of the IncA/C plasmid pCC416 encoding VIM-4 and CMY-4 β -lactamases. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(2):258-262.
- Colone M, Calcabrini A, Toccaceli L, Bozzuto G, Stringaro A, Gentile M, Cianfriglia M, Ciervo A, Caraglia M, Budillon A, Meo G, Arancia G, Molinari A. The multidrug transporter P-glycoprotein: a novel mediator of melanoma invasion? *Journal of investigative dermatology*. 2007;128(4):957-971.
- Colucci A, Valli R, Gallo P. I bisogni informativi della popolazione generale e di target specifici nell'ambito dell'infezione da HIV. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(04):11-15.
- Cometa MF, Buratti FM, Fortuna S, Lorenzini P, Volpe MT, Parisi L, Testai E, Meneguz A. Cholinesterase inhibition and alterations of hepatic metabolism by oral acute and repeated chlorpyrifos administration to mice. *Toxicology*. 2007;234(1-2):90-102.
- Conedera G, Mattiazzi E, Russo F, Chiesa E, Scorzato I, Grandesso S, Bessegato A, Fioravanti A, Caprioli A. A family outbreak of Escherichia coli 0157 haemorrhagic colitis caused by pork meat salami. *Epidemiology and infection*. 2007;135(2):311-314.
- Conforti A, Bellavite P, Bertani S, Chiarotti F, Menniti Ippolito F, Raschetti R. Rat models of acute inflammation: a randomized controlled study on the effects of homeopathic remedies. *BMC complementary and alternative medicine*. 2007;7:1.

Contarino MF, Pompili M, Tittoto P, Vanacore N, Sabatelli M, Cedrone A, Rapaccini GL, Gasbarrini G, Tonali PA, Bentivoglio AR. Botulinum toxin B ultrasound-guided injections for sialorrhea in Amyotrophic lateral sclerosis and parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders*. 2007;13(5):299-303.

Conti S, Farchi G, Minelli G, Buiatti E, Balzi D, Arniani S, Naldoni P, Gargiulo L, Gianicolo E, Sabbadini LL. Health observation compared to health reporting: findings from a pilot study in Florence. *Annals of epidemiology*. 2007;17(12):999-1003.

Conti S, Kanieff M, Meli P, Rago G. Legal and ethical issues in conducting a health examination survey [abstract]. *European journal of public health*. 2007;17(Suppl 2):46-47.

Conti S, Masocco M, Meli P, Minelli G, Palummeri E, Solimini R, Toccaceli V, Vichi M. General and specific mortality among the elderly during the 2003 heat wave in Genoa (Italy). *Environmental research*. 2007;103(2):267-274.

Conti S. La mortalità evitabile per genere e USL: presentazione dell'Atlante ERA 2007. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(07-08):15-16.

Conticello C, Adamo L, Giuffrida R, Vicari L, Zeuner A, Eramo A, Anastasi G, Memeo L, Giuffrida D, Iannolo G, Gulisano M, De Maria R. Proteasome inhibitors synergize with tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand to induce anaplastic thyroid carcinoma cell death. *Journal of criminal endocrinology and a metabolism*. 2007;92(5):1938-1942.

Coppola N, Genovese D, Pisaturo M, Taffon S, Argentini C, Pasquale G, Sagnelli C, Piccinino F, Rapicetta M, Sagnelli E. Acute hepatitis with severe cholestasis and prolonged clinical course due to HAV 1a and 1b coinfection. *Clinical infectious diseases*. 2007;44(9):e73-e77.

Cori L, Fazzo L, Linzalone N, Mitis F, Bianchi F, Comba P. Studi su ambiente e salute: la prospettiva epidemiologica. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(02):3-7.

Corrain C, Arcangeli G, Fasolato L, Manfrin A, Rossetti E, Biazzini E, Mioni R, Pavoni E, Losio MN, Sanavio G, Suffredini E, Croci L. Influenze climatico-ambientali sulla presenza di virus enterici in molluschi bivalvi. *Industrie alimentari*. 2007;46(467):277-283.

Costabile E, Bugarini M, Itró I, Knellwolk AL, Marzi M, Panci C, Panei P, Arcieri R. Il disturbo da deficit attentivo con iperattività (ADHD). La comunicazione del problema, il problema della comunicazione in sanità pubblica. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(07-08):12-14.

Costamagna G, Iacopini F, Tringali A, Marchese M, Spada C, Familiari P, Mutignani M, Bella A. Flexible endoscopy Zenker's diverticulotomy: cap-assisted technique vs. diverticuloscope-assisted technique. *Endoscopy*. 2007;39(2):146-152.

Creti R, Berardi A, Gherardi G, Imperi M, Baldassarri L, Pataracchia M, Orefici G. Infezioni neonatali da GBS: risultati di uno studio pilota in Emilia Romagna [abstract]. *Bollettino della SIM*. 2007;9(1):102.

Creti R, Imperi M, Baldassarri L, Pataracchia M, Alfarone G, Orefici G. Lateral transfer of alpha-like protein gene cassettes among streptococci: identification of a new family member in *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *Equisimilis* [letter]. *Letters in applied microbiology*. 2007;44(2):224-227.

Creti R, Imperi M, Baldassarri L, Pataracchia M, Recchia S, Alfarone G, Orefici G. emm types, virulence factors and antibiotic resistance of invasive *Streptococcus pyogenes* isolates from Italy: what has changed in 11 years? *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(7):2249-2256.

- Cristaudo A, Picardo M, Petrucci F, Forte G, Violante N, Senofonte O, Alimonti A, Sera F. Clinical and allergological biomonitoring of occupational hypersensitivity to platinum group elements. *Analytical letters*. 2007;40(18):3343-3359.
- Cristofori M, Scavia G, Piras P, De Lorenzo G, Ramigni M, Lombardi D, Carrozzì G, Niutta P, Miceli M, Binkin N, Perra A, Casaccia V. Studio trasversale PASSI 2006. La sicurezza alimentare in ambito domestico. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(12):i-iii.
- Croci L, Losio MN, Suffredini E, Pavoni E, Di Pasquale S, Fallacara F, Arcangeli G. Assessment of human enteric viruses in shellfish from the northern Adriatic sea. *International journal of food microbiology*. 2007;114(2):252-257.
- Croci L, Suffredini E, Cozzi L, Paniconi M, Ciccaglioni G, Colombo MM. Evaluation of different polymerase chain reaction methods for the identification of *Vibrio parahaemolyticus* strains isolated by cultural methods. *Journal of AOAC International*. 2007;9(6):1588-1597.
- Croci L, Suffredini E, Cozzi L, Toti L, Ottaviani D, Pruzzo C, Serratore P, Fischetti R, Goffredo E, Loffredo G, Mioni R, *Vibrio parahaemolyticus* working group. Comparison of different biochemical and molecular methods for the identification of *vibro parahaemolyticus*. *Journal of applied microbiology*. 2007;102(1):229-237.
- Curceanu C, Bazzi M, Beer G, Bombelli L, Bragadireanu AM, Cargnelli M, et al., Ghio FMA, Girolami B. Precision measurements of kaonic atoms at DAFNE and future perspectives. *European physical journal A*. 2007;31:537-539.
- Cusanno F, Cisbani E, Colilli S, Fratoni R, Garibaldi F, Giuliani F, Gricia M, Lucentini M, Magliozzi ML, Santavenere F, Torrioli S, Cinti MN, Pani R, Pellegrini R, Simonetti G, Schillaci O, Del Vecchio S, Salvatore M, Majewski S, De Vincentis G, Scopinaro F. Molecular breast imaging: first results from Italian-National-Institute-of-Health clinical trials. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2007;571(1-2):77-80.
- D'Ambrosio F, Gherardi G, Monaco M, Camilli R, Del Grosso M, D'Ancona F, Manganelli R, Dicuonzo G, Pantosti A. Caratterizzazione di ceppi invasivi di *Streptococcus pneumoniae* di sierotipi non vaccinali resistenti agli antibiotici [abstract]. *Bollettino della SIM*. 2007;9(1):92.
- D'Ancona F, Alfonsi V, Caporali MG, Ranghiasi A, Ciofi Degli Atti ML. Pneumococcal conjugate, meningococcal C and varicella vaccination in Italy. *Eurosurveillance*. 2007;12(2).
- D'Andrea I, Alleva E, Branchi I. Communal nesting, an early social enrichment, affects social competences and brain function at adulthood [abstract]. *Neural plasticity*. 2007;125.
- D'Andrea I, Alleva E, Branchi I. Communal nesting, an early social enrichment, affects social competences but not learning and memory abilities at adulthood. *Behavioural brain research*. 2007;183(1):60-66.
- D'Angelo A, Bartalini O, Bellini V, Bocquet J, Calvat P, Capogni M, et al., Ghio FMA, Girolami B. Meson photoproduction on the nucleon with polarized photons. *European physical journal A*. 2007;31:441-445.
- D'Archivio M, Filesi C, Di Benedetto R, Gargiulo R, Masella R. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(04):348-361.
- D'Archivio M, Santangelo C, Vari R, Filesi C, Scazzocchio B, Masella R. Upregulation of CD36 expression mediated by oxLDL in murine differentiating preadipocytes involves nuclear factor erythroid 2 (NF-E2)-related factor 2 (NRF2) [abstract]. *Atherosclerosis supplements*. 2007;8(1):41.

Davanzo F, Settimi L, Marcello I, Condò M, Di Bella L, Sesana F, Bissoli M, Ferruzzi M, Borghini R, Giarratana T, Travaglia A, Assisi F, Moro P, Manfrè S, Severgnini P, Rebutti I, Dimasi V, Pirina A, Della Puppa T, Carbone P, Urbani E, Zoppi F, Binetti R. Intossicazioni da metanolo prese in esame dal Centro Antiveleni di Milano (2005-07). *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(11):i-iii.

Davanzo F, Settimi L, Sesana F, Carbone P, Bissoli M, Ferruzzi M, Borghini R, Giarratana T, Travaglia A, Assisi F, Moro P, Manfrè S, Severgnini P, Rebutti I, Pirina A, Della Puppa T. Esposizioni a paracetamolo esaminate dal centro antiveleni di Milano nei mesi di gennaio e febbraio 2007. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(05):i-iii.

Davanzo F, Settimi L, Sesana F, Carbone P, Bissoli M, Ferruzzi M, Borghini R, Giarratana T, Travaglia A, Assisi F, Moro PA, Manfrè S, Severgnini P, Rebutti I, Pirina A, Della Puppa T. Esposizioni a paracetamolo nei bambini: i dati del Centro Antiveleni di Milano. *Bollettino d'informazione sui farmaci*. 2007;14(2):69-73.

D'Avenio G, Canese R, Podo F, Grigioni M. A novel method for measuring the torque on implantable cardiovascular devices in MR static fields. *Journal of magnetic resonance imaging*. 2007;26(5):1368-1374.

De Angelis C, Casati M, Bruzzi M, Onori S, Bucciolini M. Present limitations of CVD diamond detectors for IMRT applications. *Nuclear instruments and methods in physics research*. 2007;583:195-203.

De Angelis G, Badavi FF, Blattnig SR, Cloudsley MS, Nealy JE, Qualls GD, Singleterry RC, Tripathi RK, Wilson JW. Modeling of the Martian environment for radiation analysis. *Nuclear Physics B-Proceedings Supplements*. 2007;166:184-202.

De Angelis G, Badavi FF, Clem JM, Blattnig SR, Cloudsley MS, Nealy JE, Tripathi RK, Wilson JW. Modeling of the lunar radiation environment. *Nuclear Physics B-Proceedings Supplements*. 2007;166:169-183.

De Angelis R, Grande E, Inghelmann R, Francisci S, Micheli A, Baili P, Meneghini E, Capocaccia R, Verdecchia A. Cancer prevalence estimates in Italy from 1970 to 2010. *Tumori*. 2007;93(4):392-397.

De Berardis B, Incocciati E, Massera S, Gargaro G, Paoletti L. Airborne silica levels in an urban area. *Science of the total environment*. 2007;382(2-3):251-258.

De Bernardis F, Liu H, O' Mahony R, La Valle R, Bartollino S, Sandini S, Grant S, Brewis N, Tomlinson I, Basset RC, Holton J, Roitt I, Cassone A. Human domain antibodies against virulence traits of *Candida albicans* inhibit fungus adherence to vaginal epithelium and protect against experimental vaginal candidiasis. *Journal of infectious diseases*. 2007;195(1):149-157.

De Castro P, Polderman A. Scientific publishing in the European research area: access, dissemination and preservation in the digital age. *European science editing*. 2007;33(2):52-53.

De Castro P. Institutional archives for research: experiences and projects in open access. *European science editing*. 2007;33(11):5-6.

De Crescenzi M, Tombolini F, Scarselli M, Del Gobbo S, Speiser E, Castrucci P, Diociaiuti M, Casciardi S, Gatto E, Venanzi M. Visible and near ultraviolet photocurrent generation in carbon nanotubes. *Surface science*. 2007;601:2810-2813.

De Filippis S, Brambilla G, Fochi I, Costantini D, di Domenico A. Oxidative stress as biomarker of dioxin exposure in laying hens reared on contaminated wood bedding [abstract]. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 2007;29(Suppl 1):344-345.

De Girolamo G, Barbato A, Bracco R, Gaddini A, Miglio R, Morosini P, Norcio B, Picardi A, Rossi E, Rucci P, Santone G, Dell'Acqua G, PROGRES-Acute Group. The characteristics and activities of acute psychiatric in-patient facilities: a national survey in Italy. *British journal of psychiatry*. 2007;191:170-177.

De Girolamo G, Bassi M, Neri G, Ruggeri M, Santone G, Picardi A. The current state of mental health care in Italy: problems, perspectives and lessons to learn. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2007;257(2):83-91.

De Girolamo G, Tempestini A, Cavrini G, Scocco P, Argentino P, Federici S, Putzu P, Zappia M, Morosini P, Cascavilla I, Azzarito C, Brancati G, Spalletta G, Calvaruso A, Lucidi F, Pasini A, PROGRES-Older People Project. Residential facilities for older people in Italy: a five-region survey. *Aging clinical and experimental research*. 2007;19(2):132-138.

De Giusti M, De Medici D, Tufi D, Marzuillo C, Boccia A. Epidemiology of emerging foodborne pathogens. *Italian journal of public health*. 2007;4(1):24-31.

de Jong J, Smith DJ, Lapedes AS, Donatelli I, Campitelli L, Barigazzi G, van Reeth K, Jones TC, Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Antigenic and genetic evolution of swine influenza A (H3N2) viruses in Europe. *Journal of virology*. 2007;81(8):4315-4322.

De Medici D, Suffredini E, Crudeli S, Ruggeri FM. Effectiveness of an RT-booster-PCR method for detection of noroviruses in stools collected after an outbreak of gastroenteritis. *Journal of virological methods*. 2007;144(1-2):161-164.

De Milito A, Iessi E, Logozzi M, Lozupone F, Spada M, Marino M, Federici C, Perdicchio M, Matarrese P, Nilsson A, Fais S. Proton pump inhibitors induce apoptosis of human B cell tumors through a caspase-independent mechanism involving reactive oxygen species. *Cancer research*. 2007;67(11):5408-5417.

de Pedro Cuesta J, Glatzel M, Almazan J, Stoeck K, Mellina V, Puopolo M, Pocchiari M, Zerr I, Kretzschmar HA, Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Alperovitch A, van Duijn CM, Sánchez-Juan P, Collins SJ, Lewis V, Jansen GH, Coulthart MB, Gelpi E, Budka H, Mitrová E. Human transmissible spongiform encephalopathies in eleven countries: diagnostic pattern across time, 1993-2002. *BMC public health*. 2007;6:278.

De Simone R, Ambrosini E, Carnevale D, Ajmone-Cat MA, Minghetti L. NGF promotes microglial migration through the activation of its high affinity receptor: modulation by TGF- β . *Journal of neuroimmunology*. 2007;190(1-2):53-60.

De Stefano ME, Leone L, Moriconi C, Del Signore A, Petrucci TC, Paggi P. Involvement of the plasminogen enzymatic cascade in the reaction to axotomy of rat sympathetic neurons. *Molecular and cellular neuroscience*. 2007;36(2):174-184.

Del Grosso M, Nothwood JGE, Farrell DJ, Pantosti A. The macrolide resistance genes erm(B) and mef(E) are carried by Tn2010 in dual-gene *Streptococcus pneumoniae* isolates belonging to clonal complex CC271. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(11):4184-4186.

Delfini M, Di Cocco ME, Piccioni F, Porcelli F, Borioni A, Rodomonte A, Del Giudice MR. Tacrine derivatives-acetylcholinesterase interaction: 1H NMR relaxation study. *Bioorganic chemistry*. 2007;35(3):243-257.

Della Seta M, Graziani MS. L'informazione sulla salute in rete: il sito del Ministero della Salute. *Biblioteche oggi*. 2007;25(5):67-69.

Della Seta M, Leone L. Clinical information services in Italy: progress and challenges. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries*. 2007;3(2):18-21.

Dell'Acqua G, Norcio B, De Girolamo G, Barbato A, Bracco R, Gaddini A, Miglio R, Morosini P, Picardi A, Rossi E, Rucci P, Santone G. Caratteristiche e attività delle strutture di ricovero per pazienti psichiatrici acuti: i risultati dell'indagine nazionale "Progres-Acuti". *Giornale italiano di psicopatologia*. 2007;13:26-39.

Dell'Acqua G, Norcio B, De Girolamo G, Barbato A, Bracco R, Gaddini A, Miglio R, Morosini P, Picardi A, Rossi E, Rucci P, Santone G. Caratteristiche e attività delle strutture di ricovero per pazienti psichiatrici acuti: i risultati dell'indagine nazionale "Progres-Acuti". *Giornale italiano di psicopatologia*. 2007;13:26-39.

Delunardo F, Margutti P, Pontecorvo S, Colasanti T, Conti F, Riganò R, Profumo E, Siracusano A, Capozzi A, Prencipe M, Sorice M, Francia A, Ortona E. Screening of a microvascular endothelial cDNA library identifies rabaptin 5 as a novel autoantigen in Alzheimer's disease. *Journal of neuroimmunology*. 2007;192(1-2):105-112.

Demberg T, Florese RH, Heath MJ, Larsen K, Kalisz I, Kalyanaraman V, Lee EM, Pal R, Venzon D, Grant R, Patterson LJ, Koriath-Schmitz B, Buzby A, Dombagoda D, Montefiori DC, Letvin NL, Cafaro A, Ensoli B, Robert-Guroff M. A replication-competent adenovirus-human immunodeficiency virus (Ad-HIV) tat and Ad-HIV env priming/Tat and envelope protein boosting regimen elicits enhanced protective efficacy against simian/human immunodeficiency virus SHIV89.6P challenge in rhesus macaques. *Journal of virology*. 2007;81(7):3414-3427.

D'Errico MR, Lemma T, Calcagnile AS, Proietti De Santis L, Dogliotti E. Cell type and DNA damage specific response of human skin cells to environmental agents. *Mutation research*. 2007;614(1-2):37-47.

D'Errico MR, Parlanti E, Teson M, Degan P, Lemma T, Calcagnile AS, Iavarone I, Jaruga P, Ropolo M, Pedrini AM, Orioli D, Frosina G, Zambruno G, Dizdaroglu M, Stefanini M, Dogliotti E. The role of CSA in the response to oxidative DNA damage in human cells. *Oncogene*. 2007;26(30):4336-4343.

D'Errigo P, Tosti ME, Fusco D, Perucci CA, Seccareccia F, Research group of the Italian CABG outcome study. Use of hierarchical models to evaluate performance of cardiac surgery centres in the Italian CABG outcome study. *BMC medical research methodology*. 2007;7:29.

Desrosiers M, Fattibene P, Le F. An absorbed dose MAP of bone tissue treated with a radiopharmaceutical in vivo. *Health physics*. 2007;92(2):176-178.

Dettori S, Argentini C, Marcucci F, Spada E, Chionne P, Candido A, Madonna E, Ciccaglione AR, Bianco E, Iannitto E, Musto P, Liso V, De Renzo A, Pagano L, Nieddu G, Pulsoni A, Mele A, Ropicetta M. Rare HVR1-HCV genotype 1b variants in patients with B Non Hodgkin's lymphoma. Comparison with viral sequences detected in cases of lymphoproliferative disorders and B cell compartmentalisation. *New microbiologica*. 2007;30(3):265-270.

D'Ettore G, Zaffiri L, Ceccarelli G, Andreotti M, Massetti AP, Vella S, Mastroianni CM, Vullo V. Simplified maintenance therapy with abacavir/lamivudine/zidovudine plus tenofovir after sustained hiv load suppression four years of follow-up. *HIV clinical trials*. 2007;8(3):182-188.

Di Baldassarre A, Di Rico MC, Di Noia A, Bonfini T, Iacone A, Marchisio M, Miscia S, Alfani E, Migliaccio AR, Stamatoyannopoulos G, Migliaccio G. Protein kinase Calpha is differentially activated during neonatal and adult erythropoiesis and favors expression of a reporter gene under the control of the (A)gamma globin-promoter in cellular models of hemoglobin switching. *Journal of cellular biochemistry*. 2007;101(2):411-424.

Di Baldassarre A, Di Rico MC, Di Noia A, Bonfini T, Iacone A, Marchisio M, Miscia S, Alfani E, Migliaccio AR, Stamatoyannopoulos G, Migliaccio G. Protein kinase Ca is differentially activated during neonatal and adult erythropoiesis and favors expression of a reporter gene under the control of the Ay

- globin-promoter in cellular models of hemoglobin switching. *Journal of cellular biochemistry*. 2007;101(2):411-424.
- Di Benedetto R, Attorri L, Salvati S, Leonardi F, Di Biase A. Eicosapentaenoic acid stimulates leptin receptor gene expression in hypothalamus of newborn rats. *Nutrition research*. 2007;27:367-371.
- Di Bonaventura G, Prosseda G, Del Chierico F, Cannavacciuolo S, Cipriani P, Petrucca A, Superti F, Ammendolia MG, Concato C, Fiscarelli E, Casalino M, Piccolomini R, Nicoletti M, Colonna B. Molecular characterization of virulence determinants of *Stenotrophomonas maltophilia* strains isolated from patients affected by cystic fibrosis. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2007;20(3):529-537.
- Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, Inzitari M, Scafato E, Farchi G, Inzitari D, Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. CIND and MCI in the Italian elderly. Frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology*. 2007;68:1909-1916.
- Di Febo A, Laurenti L, Falcucci P, Tosti ME, Fianchi L, Pagano L, Leone G. All-trans retinoic acid in association with low dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leucemia in elderly patients. *American journal of therapeutics*. 2007;14(4):351-355.
- Di Legami V, Gianino MM, Ciofi Degli Atti ML, Massari M, Migliardi A, Scalia Tomba G, Zotti C. Epidemiology and costs of herpes zoster: background data to estimate the impact of vaccination. *Vaccine*. 2007;25(43):7598-7604.
- Di Marco V, Pozio E, Vitale M, Vesco G, Marianelli C, Bandino E, Firinu A. Brucellosi, Trichinellosi e Leptosirosi in suini bradi in Sicilia and Sardegna [abstract]. 6. *International Symposium on the Mediterranean Pig. Book of Abstracts*. 2007;33.
- Di Trani L, Savarino A, Campitelli L, Norelli S, Puzelli S, D'Ostilio D, Vignolo E, Donatelli I, Cassone A. Different pH requirements are associated with divergent inhibitory effects of chloroquine on human and avian influenza A viruses. *Virology journal*. 2007;4:39.
- Diana G, Capasso A, Quaranta E, De Feo V. Differential effects of three species of *Hypericum* in an open field test. *Phytotherapy research*. 2007;21(3):215-219.
- Diana G, Valentini G, Travaglione S, Falzano L, Pieri M, Zona C, Meschini S, Fabbri A, Fiorentini C. Enhancement of learning and memory after activation of cerebral Rho GTPases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(2):636-641.
- Diana G, Valentini G, Travaglione S, Falzano L, Pieri M, Zona C, Meschini S, Fabbri A, Fiorentini C. Enhancement of learning and memory after activation of cerebral Rho GTPases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(2):636-641.
- D'Ilio S, Violante N, Senofonte O, Petrucci F. Determination of depleted uranium in fish. Validation of a confirmatory method by dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICP-MS). *Analytica chimica acta*. 2007;597(2):195-202.
- Domenici MR, Scattoni ML, Martire A, Lastoria G, Potenza RL, Borioni A, Venerosi A, Calamandrei G, Popoli P. Behavioral and electrophysiological effects of the adenosine A2A receptor antagonist SCH 58261 in R6/2 Huntington's disease mice. *Neurobiology of disease*. 2007;28(2):197-205.
- Domenici MR, Scattoni ML, Martire A, Lastoria G, Potenza RL, Borioni A, Venerosi A, Calamandrei G, Popoli P. Behavioural and electrophysiological effects of the adenosine A2A receptor antagonist SCH58261 in R6/2 Huntington's disease mice. *Neurobiology of disease*. 2007;28(2):197-205.

- Donà MG, Giorgi C, Accardi L. Characterization of antibodies in single-chain format against the E7 oncoprotein of the Human papillomavirus type 16 and their improvement by mutagenesis. *BMC cancer*. 2007;7:25.
- Donatelli I, Morace G. L'influenza: rigorosamente sotto sorveglianza. *Ricerca Roche*. 2007;53(Feb):26-28.
- Donati S, Spinelli A. La salute sessuale e riproduttiva delle donne immigrate in Italia. *Gyneco Aogoi*. 2007;18(2):9-10.
- Donati S. Parti fatali e nascosti [editorial]. *Tempo medico*. 2007;49(7):1.
- Donelli G, Francolini I, Romoli D, Guaglianone E, Piozzi A, Ragunath C, Kaplan JB. Synergistic activity of dipersin B and cefamandole nafate in the inhibition of staphylococcal biofilm growth on polyurethanes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(8):2733-2740.
- Donelli G, Guaglianone E, Di Rosa R, Fiocca F, Basoli A. Plastic biliary stent occlusion: factors involved and possible preventive approaches. *Clinical medicine & research*. 2007;5(1):53-60.
- Donelli G. Antibatterici, biofilm microbici e materiali protesici [abstract]. *Farmaci e terapia*. 2007;24(Suppl 1):27-28.
- Donelli G. Biofilm microbici e infezioni umane [abstract]. *Microbiologia medica*. 2007;22(3):160.
- Dorrucci M, Rezza G, Porter K, Phillips AN, Toth G. Temporal trends in postseroconversion CD4 cell count and HIV load: the Concerted Action on Seroconversion to AIDS and Death in Europe Collaboration, 1985-2002. *Journal of infectious diseases*. 2007;195(4):525-534.
- Draisci R, Merlanti R, Ferretti G, Fantozzi L, Ferranti C, Capolongo F, Segato S, Montesissa C. Excretion profile of boldenone in urine of veal calves fed two different milk replacers. *Analytica chimica acta*. 2007;586(1-2):171-176.
- Draisci R, Montesissa C, Santamaria B, D'Ambrosio C, Ferretti G, Merlanti R, Ferranti C, De Liguoro M, Cartoni C, Pistarino E, Ferrara L, Tiso M, Scaloni A, Cosulich E. Integrated analytical approach in veal calves administered the anabolic androgenic steroids boldenone and boldione: urine and plasma kinetic profile and changes in plasma protein expression. *Proteomics*. 2007;7(17):3184-3193.
- Duan L, Campitelli L, Fan XH, Leung HC, Vijaykrishna D, Zhang JX, Donatelli I, Delogu M, Li KS, Foni E, Chiapponi C, Wu WL, Kai H, Webster RG, Shortridge K, Peiris JSM, Smith GJD, Chen H, Guan Y. Characterization of low-pathogenic H5 subtype influenza viruses from Eurasia: implications for the origin of highly pathogenic H5N1 viruses. *Journal of virology*. 2007;81(14):7529-7539.
- Duck LW, Walter MR, Novak J, Kelly D, Tomasi M, Cong Y, Elson CO. Isolation of flagellated bacteria implicated in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2007;13(10):1191-1201.
- D'Ugo E, Kondili L, Canitano A, Catone S, Giuseppetti R, Gallinella B, Palmieri G, Orobello S, Argentini C, Gluck R, Rapicetta M. Rapid emergence of a viral resistant mutant in WHV chronically infected woodchucks treated with lamivudine and a pre-S/S CHO-derived hepatitis B virus vaccine. *Vaccine*. 2007;25(26):4895-48902.
- D'Ugo E, Kondili L, Canitano A, Catone S, Giuseppetti R, Gallinella B, Palmieri G, Orobello S, Argentini C. Rapid insurgence of a viral resistant mutant in WHV chronically infected woodchucks treated with lamivudine and a Pre-S/S CHO-derived hepatitis B virus vaccine [abstract]. *Journal of hepatology*. 2007;46(suppl 1):S156.

- Dukic T, Malaspina M, Palumbo L, D'Ippolito C, Rotondi D, Patriarca V, Giannantonio L, Toccaceli V, Stazi MA. Italian twin registry: the web-based recruitment [abstract]. *Twin research and human genetics*. 2007;10(Suppl):29.
- Eidsmo L, Fluor C, Rethi B, Eriksson Ygberg S, Ruffin N, De Milito A, Akuffo H, Chiodi F. FasL and TRAIL induce epidermal apoptosis and skin ulceration upon exposure to leishmania major. *American journal of pathology*. 2007;170(1):227-239.
- Elhamri H, Idrissi L, Coquery M, Azemard S, El Abidi A, Benlemlih M, Saghi M, Cubadda F. Hair mercury levels in relation to fish consumption in a community of the Moroccan Mediterranean coast. *Food additives and contaminants*. 2007;24(11):1236-1246.
- Ensolì B. AIDS Vaccine Integrated project (AVIP): a consortium funded by the FP-6 EU Program. *The Parliament magazine*. 2007;(257):64.
- Esposito A, Fabrizi L, Lucchetti D, Marvasi L, Coni E, Guandalini E. Orally administered erythromycin in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): residues in the edible tissues and withdrawal time. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(3):1043-1047.
- Fabiani M, Cawthorne A, Nattabi B, Ayella EO, Ogwang M, Declich S. Investigating factors associated with uptake of HIV voluntary counselling and testing among pregnant women living in North Uganda. *AIDS care*. 2007;19(6):733-739.
- Fabiani M, Nattabi B, Pierotti C, Ciantia F, Opio AA, Musinguzi J, Ayella EO, Declich S. HIV-1 prevalence and factors associated with infection in the conflict affected region of north Uganda. *Conflict and health*. 2007;1:3.
- Fabiani M, Yoti Z, Barbara N, Ayella EO, Opio AA, Musinguzi J, Calleja Jesus M GM, Declich S. Adjusting HIV prevalence data from a programme for the prevention of mother-to-child transmission for surveillance purposes in Uganda. *AIDS*. 2007;46(3):328-331.
- Fabrizio E, Vanacore N, Valente M, Rubino A, Mecò G. High prevalence of extrapyramidal signs and symptoms in a group of Italian dental technicians. *BMC neurology*. 2007;7:24.
- Fagnani C, Delfino D, Ogliari A, Patriarca V, Pesenti-Gritti P, Spatola CAM, Stazi MA, Battaglia M. Multivariate genetic analysis of anxiety dimensions in young Italian twins [abstract]. *Twin research and human genetics*. 2007;10(Suppl):30.
- Fagnani C, D'Ippolito C, Palumbo L, Patriarca V, Rotondi D, Agresta L, D'Angelo F, Stazi MA. Concordance, heritability and shared genetic effects of asthma and hay-fever in 8-17-year-old Italian twins [abstract]. *Twin research and human genetics*. 2007;10(Suppl):30.
- Fais S, De Milito A, You H, Qin W. Targeting vacuolar H⁺-ATPases as a new strategy against cancer. *Cancer research*. 2007;67(22):10627-10630.
- Fais S. Cannibalism: a way to feed off metastatic tumors. *Cancer letters*. 2007;258(2):155-164.
- Farina C, Aloisi F, Meinel E. Astrocytes are active players in cerebral innate immunity. *Trends in immunology*. 2007;28(3):138-145.
- Fattorini L, Battista Migliori G, Cassone A. Extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: an old and new threat. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(04):317-319.
- Fattorini L, Cassone A. Extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: an old and new threat. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007.

- Fattorini L. Strategie per lo sviluppo di nuovi vaccini antitubercolari. *Minerva medica*. 2007;98(2):109-119.
- Fattouch J, Di Bonaventura C, Strano S, Vanacore N, Manfredi M, Prencipe M, Giallonardo A. Over-interpretation of electroclinical and neuroimaging findings in syncopes misdiagnosed as epileptic seizures. *Epileptic disorders*. 2007;9(2):170-173.
- Fava L, Orrù MA, Scardala S, Funari E. Leaching potential of carbamates and their metabolites and comparison with triazines. *Microchemical journal*. 2007;86(2):204-208.
- Fedele G, Celestino I, Spensieri F, Frasca L, Nasso M, Watanabe M, Remoli ME, Coccia EM, Altieri F, Ausiello CM. Lipooligosaccharide from Bordetella pertussis induces mature human monocyte-derived dendritic cells and drives a Th2 biased response. *Microbes and infection*. 2007;9(9):855-863.
- Fenicia L, Anniballi F, Aureli P. Intestinal toxemia botulism in Italy, 1984-2005. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2007;26(6):385-394.
- Fenicia L, Anniballi F, De Medici D, Delibato E, Aureli P. SYBR green real-time PCR method to detect Clostridium botulinum type A. *Applied and environmental microbiology*. 2007;73(9):2891-2896.
- Ferrantini M, Capone I, Belardelli F. Interferon- α and cancer: mechanisms of action and new perspectives of clinical use. *Biochimie*. 2007;89(6-7):884-893.
- Ferrelli RM, Izzo G, Guerra R. Sistema italiano e coreano a confronto per il controllo delle malattie infettive. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(06):16-17.
- Ferretti E, Lucentini L, Veschetti E, Bonadonna L, Stammati AL, Turco L, Ottaviani M. Screening and identification of unknown contaminants in water destined to human consumption: a case study. *Microchemical journal*. 2007;85:57-64.
- Ferretti G, Palleschi L, Marchiafava C, Delli Quadri F, Fantozzi L, Ferranti C, Cammarata P, Macrì A, Montesissa C, Draisci R. Excretion profile of boldenone and its metabolites after oral administration to veal calves. *Analytica chimica acta*. 2007;589(2):269-274.
- Ferrini AM, Mannoni V, Pourshaban M, Pontieri E. Longer resistance of some DNA traits from BT176 maize to gastric juice from gastrointestinal-affected patients. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2007;20(1):111-118.
- Filia A, Barale A, Malaspina S, Montù D, Zito S, Muscat M, Ciofi Degli Atti ML. A cluster of measles cases in northern Italy: a preliminary report. *Eurosurveillance weekly release*. 2007;12(11):E071129.1.
- Filia A, Brenna A, Panà A, Maggio Cavallaro G, Massari M, Ciofi Degli Atti ML. Health burden and economic impact of measles-related hospitalizations in Italy, 2002-2003. *BMC public health*. 2007;7:169.
- Filia A, Curtale F, Kreidl P, Morosetti G, Nicoletti L, Perrelli F, Mantovani J, Campus D, Rossi G, Sanna MC, Zanetti AR, Magurano F, Fortuna C, Iannazzo S, Pompa MG, Ciofi Degli Atti ML. Focolai di morbillo nella popolazione nomade in Italia: giugno-settembre 2006. *Medico e bambino*. 2007;10(4):257-259.
- Fiore A, Casale M, Scalfaro C, Aureli P. Probiotic bacteria in food supplement products available in Italy [abstract]. *Cibus*. 2007;3(2):28-71.
- Fiorucci G, Olivetta E, Chiantore MV, Federico MPM. Microarray analysis reveals CCL24/eotaxin-2 as an effector of the pathogenetic effects induced by HIV-1 Nef. *Current drug discovery technologies*. 2007;4(1):12-23.

- Firenzuoli F, Gori L, Menniti Ippolito F. Symposium on pharmacovigilance of herbal medicines, London, March 28, 2006 [proceedings]. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*. 2007;1-2.
- Fischl MA, Collier AC, Mukherjee AL, Feinberg JE, Demeter LM, Tebas P, Giuliano M, Dehlinger M, Garren K, Brizz B, Bassett R, Adult AIDS Clinical Trials Group A5116 Study Team. Randomized open-label trial of two simplified, class-sparing regimens following a first suppressive three or four-drug regimen. *AIDS*. 2007;21(3):325-333.
- Flego M, Ascione A, Zamboni S, Dupuis ML, Imperiale V, Cianfriglia M. Generation of human scFvs antibodies recognizing a prion protein epitope expressed on the surface of human lymphoblastoid cells. *BMC biotechnology*. 2007;7:38.
- Floridia G, Censi F, Foschini MP, Falbo V, Taruscio D. Characterization of chromosomal alterations in paraffin-embedded salivary gland tumors by comparative genomic hybridization [abstract]. *European journal of human genetics*. 2007;15(Suppl 1):170.
- Floridia M, Tamburrini E, Bucceri A, Tibaldi C, Anzidei G, Guaraldi G, Meloni A, Guerra B, Ferrazzi E, Molinari A, Pinnetti C, Salerio B, Ravizza M, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Pregnancy outcomes and antiretroviral treatment in a national cohort of pregnant women with HIV: overall rates and differences according to nationality. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;114(7):896-900.
- Fluur C, De Milito A, Fry TJ, Vivar N, Eidsmo L, Atlas A, Federici C, Matarrese P, Logozzi M, Rajnavolgyi E, Mackall CL, Fais S, Chiodi F, Rethi B. Potential role for IL-7 in fas-mediated T cell apoptosis during HIV infection. *Journal of immunology*. 2007;178(8):5340-5350.
- Fontana G, Cristofori M, Cattaneo C, Minardi V, Bella A, Perra A, Binkin N, Gruppo Epidemiologia in Azione. Stato nutrizionale dei bambini delle scuole primarie nella provincia di Terni e fattori correlati. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(09):i-iii.
- Fontana L, Eagon JC, Colonna M, Klein S. Impaired mononuclear cell function in extreme obesity is corrected by weight loss. *Rejuvenation research*. 2007;10(1):41-46.
- Fontana L, Eagon JC, Trujillo ME, Scherer PE, Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes*. 2007;56(4):1010-1013.
- Fontana L, Klein S. Aging, adiposity and calorie restriction. *JAMA*. 2007;297(9):986-994.
- Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term low-calorie low-protein vegan diet and endurance exercise are associated with low cardiometabolic risk. *Rejuvenation research*. 2007;10(2):225-234.
- Fontana L, Pelosi E, Greco P, Racanicchi S, Testa U, Liuzzi F, Croce CM, Brunetti E, Grignani F, Peschle C. MicroRNAs 17-5p-20a-106a control monocytopenia through AML1 targeting and M-CSF receptor upregulation. *Nature cell biology*. 2007;9(7):775-787.
- Fontana L. Nutrizione, adiposità e salute. *Epidemiologia e prevenzione*. 2007;31(5):290-294.
- Formisano R, Barba C, Buzzi MG, Newcomb-Fernandez J, Menniti Ippolito F, Zafonte R, Vinicola V, Spanedda F. The impact of prophylactic treatment on post-traumatic epilepsy after severe traumatic brain injury. *Brain injury*. 2007;21(5):499-504.
- Forte G, Alimonti A, Violante N, Sancesario G, Brusa L, Bocca B. Metals imbalance in hair of patients affected by Parkinson's disease. *Trace elements and electrolytes*. 2007;24(4):202-210.

- Forte G, Bocca B, Violante N, Senofonte O, Paoletti L, De Berardis B, Petrucci F, Cristaudo A. Nickel and other potential allergenic metals in Italian cheap earrings [abstract]. *Dermatologie in Beruf und Umwelt*. 2007;55(2):95-96.
- Forte G, Bocca B. Quantification of cadmium and lead in offal by SF-ICP-MS: method development and uncertainty estimate. *Food chemistry*. 2007;105(4):1591-1598.
- Fortini D, Ciammaruconi A, De Santis R, Fasanella A, Battisti A, D'Amelio R, Lista F, Cassone A, Carattoli A. Optimization of high-resolution melting analysis for low-cost and rapid screening of allelic variants of *Bacillus anthracis* by multiple-locus variable-number tandem repeat analysis. *Clinical chemistry*. 2007;53(7):1377-1380.
- Fortini P, Dogliotti E. Base damage and single-strand break repair: mechanisms and functional significance of short- and long- patch repair subpathways. *DNA repair*. 2007;6(4):389-409.
- Franceschi C, Bezrukov V, Blanchè H, Bolund L, Christensen K, De Benedictis G, Deiana L, Gonos E, Hervonen A, Yang H, Jeune B, Kirkwood TBL, Kristensen P, Leon A, Pelicci PG, Peltonen L, Poulain M, Rea IM, Remacle J, Robine JM, Schreiber S, Sikora E, Slagboom PE, Spazzafumo L, Stazi MA, Toussaint O, Vaupel JW. Genetics of healthy aging in Europe. The EU-integrated project GEHA (Genetics of Healthy Aging). *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1100:21-45.
- Franciosa G, Scalfaro C, Maugliani A, Floridi F, Gattuso A, Hodzic S, Aureli P. Distribution of epidemic clonal genetic markers among *Listeria monocytogenes* 4b isolates. *Journal of food protection*. 2007;70(3):574-581.
- Franco AR, Rana RA, Vannucchi AM, Manzoli FA. Role of thrombopoietin in mast cell differentiation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1106:152-174.
- Frazzoli C, D'Ilio S, Bocca B. Determination of Cd and Pb in honey by SF-ICP-MS: validation figures and uncertainty of results. *Analytical letters*. 2007;40:1992-2004.
- Frazzoli C, Dragone R, Mantovani A, Massimi C, Campanella L. Functional toxicity and tolerance patterns of bioavailable Pd(II), Pt(II), and Rh(III) on suspended *Saccharomyces cerevisiae* cells assayed in tandem by a respirometric biosensor. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2007;389(7-8):2185-2194.
- Funari E, Testai E. Cianobatteri nelle acque superficiali: valutazione del rischio sanitario associato all'esposizione alle cianotossine. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(01):11-17.
- Gabbuti A, Romanò L, Blanc P, Meacci F, Amendola A, Mele A, Mazzotta F, Zanetti AR. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian healthy adolescents. *Vaccine*. 2007;25(16):3129-3132.
- Gabriele L, Ozato K. The role of the interferon regulatory factor (IRF) family in dendritic cell development and function. *Cytokine & growth factor reviews*. 2007;18(5-6):503-510.
- Gaeta GB, Stroffolini T, Smedile A, Niro G, Mele A. Hepatitis delta in Europe: vanishing or refreshing [letter]. *Hepatology*. 2007;46(4):1312-1313.
- Gafa V, Remoli ME, Giacomini E, Gagliardi MC, Lande R, Severa M, Grillot R, Coccia EM. In vitro infection of human dendritic cells by *Aspergillus fumigatus* conidia triggers the secretion of chemokines for neutrophil and Th1 lymphocyte recruitment. *Microbes and infection*. 2007;9(8):971-980.
- Gagliardi MC, Lemassu A, Teloni R, Mariotti S, Sargentini V, Pardini M, Daffé M, Nisini R. Cell-wall associated alpha-glucan is instrumental for *Mycobacterium tuberculosis* to block CD1 molecule

expression and disable the function of dendritic cell derived from infected monocyte. *Cellular microbiology*. 2007;9(8):2081-2092.

Galetta P, Dionisi AM, Filetici E, Benedetti I, Arena S, Owczarek M, Lana S, Bella A, Scavia G, Rizzo C, Seyler T, Minelli F, Marziano ML, Graziani C, Ciofi Degli Atti ML, Caprioli A, Luzzi AM. Enter-net: sorveglianza delle infezioni da patogeni enterici. Isolamenti di Salmonella spp., E. coli produttori di verocitotossina e Campylobacter spp. da infezioni umane e da fonti ambientali in Italia nel 2005. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(02):11-17.

Galletti R, Masciarelli S, Conti C, Mustali G, Di Renzo L, Meschini S, Arancia G, Mancini C, Mattia E. Inhibition of Epstein Barr Virus LMP1 gene expression in B lymphocytes by antisense oligonucleotides: uptake and efficacy of lipid-based and receptor-mediated delivery systems. *Antiviral research*. 2007;74(2):102-110.

Gallina G, Ferretti G, Merlanti R, Civitareale C, Capolongo F, Draisci R, Montesissa C. Boldenone, boldione, and milk replacers in the diet of veal calves: the effects of phytosterol content on the urinary excretion of boldenone metabolites. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2007;55(20):8275-8283.

Gallo P, Brambilla G, Neri B, Fiori M, Testa C, Serpe L. Purification of clenbuterol-like β 2-agonist drugs of new generation from bovine urine and hair by α 1-acid glycoprotein affinity chromatography and determination by gas chromatography-mass spectrometry. *Analytica chimica acta*. 2007;578(1):67-74.

Gallus S, Zuccaro P, Colombo P, Apolone G, Pacifici R, Garattini S, Bosetti C, La Vecchia C. Smoking in Italy 2005-2006: effects of a comprehensive National Tobacco Regulation. *Preventive medicine*. 2007;45(2-3):198-201.

Galluzzo CM, Germinario EAP, Bassani L, Mancini MG, Okong P, Vyankandondera J, Vella S, Giuliano M. Antiretroviral resistance mutations in untreated pregnant women with HIV infection in Uganda and Rwanda [letter]. *AIDS research and human retroviruses*. 2007;23(11):1449-1451.

Galvano F, La Fauci L, Graziani G, Ferracane R, Masella R, Di Giacomo C, Scacco A, D'Archivio M, Vanella L, Galvano G. Phenolic compounds and antioxidant activity of Italian extra virgin olive oil Monti Iblei. *Journal of medicinal food*. 2007;10(4):650-656.

Gao H, Chen JP, Cisbani E, Jiang X, Peng JC, Qian X, Zhu LY. Neutron transversity measurement at Jefferson Lab with a polarized ^3He target. *Few-body systems*. 2007;41(1-2):43-52.

Garbuglia AR, Grasso F, Donà MG, Mochi S, Conti P, De Lutiis MA, Giorgi C, Iezzi T. TT virus infection: role of interferons, interleukin-28 and 29, cytokines and antiviral proteins. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2007;20(2):249-258.

García Fernández A, Cloeckaert A, Bertini A, Praud K, Doublet B, Weill F, Carattoli A. Comparative analysis of IncHI2 plasmids carrying blaCTX-M-2 or blaCTX-M-9 from Escherichia coli and Salmonella enterica strains isolated from poultry and humans. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(11):4177-4180.

García Fernández A, Navarro F, Mirò E, Villa L, Mirelis B, Coll P, Carattoli A. Acquisition and diffusion of blaCTX-M-9 gene by R478-IncHI2 derivative plasmids. *FEMS microbiology letters*. 2007;271(1):71-77.

García-Algar O, Felipe A, Puig C, Monleon T, Pacifici R, Pichini S. Fetal exposure to cocaine and infections during the first 18 months of life in infants from a mediterranean city. *Acta paediatrica*. 2007;96(5):762-763.

- García-Algar O, Lopez-Vilchez MA, Martín I, Mur A, Pellegrini M, Pacifici R, Rossi S, Pichini S. Confirmation of gestational exposure to alprazolam by analysis of biological matrices in a newborn with neonatal sepsis. *Clinical toxicology*. 2007;45(3):295-298.
- Garofalo T, Tinari A, Matarrese P, Giammarioli AM, Manganelli V, Ciarlo L, Misasi R, Sorice M, Malorni W. Do mitochondria act as “cargo boats” in the journey of GD3 to the nucleus during apoptosis? *FEBS letters*. 2007;581(21):3899-3903.
- Garulli B, Meola M, Stillitano MG, Kawaoka Y, Castrucci MR. Efficient vagina-to-lower respiratory tract immune trafficking in a murine model of influenza A virus infection. *Virology*. 2007;361(2):274-282.
- Gaudi S, Musumeci M, Castellani G, Giuliani A, Marano G, Franceschi C, Arcieri R, Vella S. Gene expression pattern modifications in cardiac hypertrophy induced by pressure overload conditioning [abstract]. *Giornale italiano di cardiologia*. 2007;8(5 Suppl 2):71S.
- Gaudiano MC, Di Maggio A, Cocchieri E, Antoniella E, Bertocchi P, Alimonti S, Valvo L. Medicines informal market in Congo, Burundi and Angola: counterfeit and sub-standard antimalarials. *Malaria journal*. 2007;6:22.
- Gelanew T, Lalle M, Hailu A, Pozio E, Cacciò SM. Molecular characterization of human isolates of *Giardia duodenalis* from Ethiopia. *Acta tropica*. 2007;102(2):92-99.
- Gherardi G, Fallico L, Del Grosso M, Bonanni F, D’Ambrosio F, Manganelli R, Palù G, Dicuonzo G, Pantosti A. Antibiotic-resistant invasive pneumococcal clones in Italy. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(2):306–312.
- Gherardi G, Imperi M, Baldassarri L, Pataracchia M, Alfarone G, Recchia S, Orefici G, Dicuonzo G, Creti R. Molecular epidemiology and distribution of serotypes, surface proteins, and antibiotic resistance among group B streptococci in Italy. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(9):2909-2916.
- Ghinassi B, Sanchez M, Martelli F, Amabile G, Vannucchi AM, Migliaccio G, Orkin SH, Migliaccio AR. The hypomorphic Gata1 low mutation alters the proliferation/differentiation potential of the common megakaryocytic-erythroid progenitor. *Blood*. 2007;109(4):1460-1471.
- Ghinassi B, Verrucci M, Jelicic K, Di Noia A, Migliaccio G, Franco AR. Interleukin-3 and erythropoietin cooperate in the regulation of the expression of erythroid-specific transcription factors during erythroid differentiation. *Experimental hematology*. 2007.
- Giachino C, Canalia N, Capone F, Fasolo A, Alleva E, Riva MA, Cirulli F, Peretto P. Maternal deprivation and early handling affect density of calcium binding protein-containing neurons in selected brain regions and emotional behavior in periadolescent rats. *Neuroscience*. 2007;145(2):568-578.
- Giambi C, Rota MC, Bella A, Filia A, Gabutti G, Guido M, De Donno A, Ciofi Degli Atti ML. Epidemiologia della rosolia in Italia negli anni 1998-2004. *Annali di Igiene Medicina Preventiva e di Comunità*. 2007;19(2):93-102.
- Giamboi Miraglia A, Travaglione S, Filippini P, Fabbri A, Fiorentini C, Falzano L. A multinucleating *Escherichia coli* cytotoxin perturbs cell cycle in cultured epithelial cells. *Toxicology in vitro*. 2007;21(2):235-239.
- Giamboi Miraglia A, Travaglione S, Meschini S, Falzano L, Matarrese P, Quaranta MG, Viora M, Fiorentini C, Fabbri A. Cytotoxic necrotizing factor 1 prevents apoptosis via the AKT/I?B pathway: role of nuclear factor-?B and Bcl-2. *Molecular biology of the cell*. 2007;18(7):2735-2744.

- Giammanco G, Mammina C, Romani C, Luzzi I, Dionisi AM, Nastasi A. Evaluation of a modified single-enzyme amplified fragment length polymorphism (SE-AFLP) technique for subtyping *Salmonella enterica* serotype Enteritidis. *Research in microbiology*. 2007;158(1):10-17.
- Giammarioli AM, Gambardella L, Quaranta MG, Lapenta C, Santini SM, Belardelli F, Viora M, Malorni W. Differentiation of monocyte-derived dendritic cells is associated with upregulation and activation of Rac-1 small GTPase. *FEBS letters*. 2007;580(13):3335-3339.
- Giampaoli S, Hammar N, Adany R, De Peretti C, EUROCISS working group. Population-based register of stroke: manual of operations. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. 2007;14(Suppl 3):S23-S41.
- Giampaoli S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy [letter]. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. 2007;14(2):161-162.
- Giampaolo A, Piccinini V, Catalano L, Abbonizio F, Hassan JH. The first data from the haemovigilance system in Italy. *Blood transfusion*. 2007;5:66-74.
- Gianfranceschi MV, Gattuso A, D'Ottavio MC, Fokas S, Aureli P. Results of a 12-month long enhanced surveillance of listeriosis in Italy. *Eurosurveillance*. 2007;12(11).
- Giannecchini S, Campitelli L, Bandini G, Donatelli I, Azzi A. Characterization of human H1N1 influenza virus variants selected in vitro with Zanamivir in presence of sialic acid-containing molecules. *Virus research*. 2007;129(2):241-245.
- Giansanti D, Castrichella L, Giovagnoli MR. New models of e-learning for health care professionals: a training course for biomedical laboratory technicians [letter]. *Journal of telemedicine and telecare*. 2007;13(7):374-376.
- Giansanti D, Maccioni G, Benvenuti F, Macellari V. Inertial measurement units furnish accurate trunk trajectory reconstruction of the sit-to-stand manoeuvre in healthy subjects. *Medical & biological engineering & computing*. 2007;45(10):969-976.
- Giansanti D, Maccioni G. Development and testing of a wearable integrated thermometer for skin contact thermography. *Medical engineering & physics*. 2007;29(5):556-565.
- Giansanti D, Morelli S, Macellari V. A protocol for the assessment of diagnostic accuracy in tele-echocardiography imaging. *Telemedicine and e-health*. 2007;13(4):399-405.
- Giansanti D, Morelli S, Macellari V. Telemedicine technology assessment part I: setup and validation of a quality control system. *Telemedicine and e-health*. 2007;13(2):118-129.
- Giansanti D, Morelli S, Macellari V. Telemedicine technology assessment part II: tools for a quality control system. *Telemedicine and e-health*. 2007;13(2):130-140.
- Gigante G, Mattia M, Del Giudice P. Diverse population-bursting modes of adapting spiking neurons [letter]. *Physical review letters*. 2007;98(14):148101(4).
- Gigantesco A, Miglio R, Santone G, De Girolamo G, Bracco R, Morosini P, Norcio B, Picardi A. Process of care in general hospital psychiatric units: national survey in Italy. *Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2007;41(6):509-518.
- Gigantesco A, Picardi A, De Girolamo G, Morosini P, PROGRES Study Group. Discriminant ability and criterion validity of the HoNOS in Italian psychiatric residential facilities. *Psychopathology*. 2007;40(2):111-115.

- Gilio F, Conte A, Vanacore N, Frasca V, Inghilleri M, Berardelli A. Excitatory and inhibitory after-effects after repetitive magnetic transcranial stimulation (rTMS) in normal subjects. *Experimental brain research*. 2007;176(4):588-593.
- Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, Lombardo FL, Mannucci E, Turco S, Spila Alegiani S, Raschetti R, Velussi M, Ferrannini E, DAI study group. Incidence and risk factors for stroke in Type 2 diabetic patients: the DAI study. *Stroke*. 2007;38(4):1154-1160.
- Giordano A, Varesi P, Bertini A, Villa L, Dionisi AM, Venditti M, Carfagna P, Luzzi I, Mancini C, Carattoli A. Outbreak of *Acinetobacter baumannii* producing the carbapenem-hydrolyzing oxacillinase OXA-58 in Rome, Italy. *Microbial drug resistance*. 2007;13(1):37-43.
- Giovannetti A, Pierdominici M, Esposito A, Cagliuso M, Stifano G, Giammarioli AM, Maselli A, Malorni W, Salsano F, Aiuti F. Progressive derangement of the T cell compartment in a case of Evans syndrome. *International archives of allergy and immunology*. 2007;145(3):258-267.
- Giovannetti A, Pierdominici M, Mazzetta F, Marziali M, Renzi C, Mileo AM, De Felice M, Carello R, Mora B, Esposito A, Carello R, Pizzuti A, Paggi MG, Paganelli R, Malorni W, Aiuti F. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency. *Journal of immunology*. 2007;178(6):3932-3943.
- Giovannini C, Scazzocchio B, Vari R, Santangelo C, D'Archivio M, Masella R. Apoptosis in cancer and atherosclerosis: polyphenol activities. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(04):406-416.
- Giovannone T, Migliau G, Bedini R, Ferrari M, Gallottini L. Bond strength to deep coronal dentin: effect of bonding strategies. *Minerva stomatologica*. 2007;56(3):105-114.
- Girlich D, Poirel L, Carattoli A, Kempf I, Lartigue MF, Bertini A, Nordmann P. Expanded-spectrum β -Lactamase CTX-M-1 in *Escherichia coli* isolates from healthy poultry in France. *Applied and environmental microbiology*. 2007;73(14):4681-4685.
- Giuliani M, Cordiali Fei P, Castillette C, Di Carlo A, Palamara G, Maini A, Boros S, Rezza G. Incidence of Human Herpesvirus 8 (HHV-8) infection among HIV-uninfected individuals at high risk for sexually transmitted infections. *BMC infectious diseases*. 2007;7:143.
- Giuliano M, Guidotti G, Andreotti M, Pirillo MF, Villani P, Liotta G, Marazzi MC, Mancini MG, Cusato M, Germano P, Loureiro S, Ceffa S, Regazzi M, Vella S, Palombi L. Triple antiretroviral prophylaxis administered during pregnancy and after delivery significantly reduces breast milk viral load. A study within the drug resource enhancement program. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2007;44(3):286-291.
- Giuliano M, Vella S. Inequalities in health: access to treatment for HIV/AIDS. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(04):313-316.
- Grande E, Inghelmann R, Francisci S, Verdecchia A, Micheli A, Baili P, Capocaccia R, De Angelis R. Regional estimates of all cancer malignancies in Italy. *Tumori*. 2007;93(4):345-351.
- Grande E, Inghelmann R, Francisci S, Verdecchia A, Micheli A, Baili P, Capocaccia R, De Angelis R. Regional estimates of breast cancer burden in Italy. *Tumori*. 2007;93(4):374-379.
- Grande E, Inghelmann R, Francisci S, Verdecchia A, Micheli A, Baili P, Capocaccia R, De Angelis R. Regional estimates of colorectal cancer burden in Italy. *Tumori*. 2007;93(4):352-359.
- Grande S, Luciani AM, Rosi A, Palma A, Giovannini C, Saporà O, Guidoni L, Viti V. Metabolism of glutathione in tumour cells as evidenced by ¹H MRS. *FEBS letters*. 2007;581(4):637-643.

- Grandolfo M, Spinelli A, Loghi M. Nuovo flusso informativo sulle Ivg. *Giornale del SISTAN*. 2007;12(35):9.
- Grandolfo M. Campi elettromagnetici e salute: recenti sviluppi del dibattito. *AEIT*. 2007;10(ott):4-5.
- Greco A, Minghetti L, Puopolo M, Pietrobon B, Chiandetti L, Franzoi M, Suppiej A. Plasma levels of 15-F2t-isoprostane in newborn infants are affected by mode of delivery. *Clinical biochemistry*. 2007;40(18):1420-1422.
- Grigioni M, D'Avenio G. Innovazioni tecnologiche in cardiocirurgia: il progetto Coherent e il seminario permanente Holo-Heart. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(01):6-8.
- Grünewald A, Breedveld GJ, Hedrich K, Rohé CF, König IR, Hagenah J, Vanacore N, Meco G, Antonini A, Goldwurm S, Lesage S, Dürr A, Binkofski F, Siebner H, Münchau A, Brice A, Oostra BA, Klein C, Bonifati V. Biological effects of the PINK1 c.1366C>T mutation: implications in Parkinson disease pathogenesis. *Neurogenetics*. 2007;8(2):103-109.
- Guglielmelli P, Zini R, Bogani C, Salati S, Pancrazzi A, Bianchi E, Mannelli F, Ferrari S, Le Bousse-Kerdilès M, Bosi A, Barosi G, Migliaccio AR, Manfredini R, Vannucchi AM. Molecular profiling of CD34+ cells in idiopathic myelofibrosis identifies a set of disease-associated genes and reveals the clinical significance of Wilms' tumor gene 1 (WT1). *Stem cells*. 2007;25(1):165-173.
- Guidoni L, Grande S, Luciani AM, Palma A, Rosi A, Viti V, Giovannini C, Sapora O, Di Rosa F, Lojacono PA, Patti VI, Raffaele L, Valastro LM. Tumour cells irradiated with gamma rays and proton beams: a 1H MRS study on lipid signals [proceedings]. *Proceedings on CD-ROM - International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Scientific Meeting and Exhibition*. 2007;15:2748.
- Hassan C, Zullo A, Laghi A, Reitano I, Taggi F, Cerro P, Iafrate F, Giustini M, Winn S, Morini S. Colon cancer prevention in Italy: cost-effectiveness analysis with CT colonography and endoscopy. *Digestive and liver disease*. 2007;39(3):242-250.
- Holloszy JO, Fontana L. Caloric restriction in humans. *Experimental gerontology*. 2007;42(8):709-712.
- Hoshi M, Toyoda S, Ivannikov A, Zhumadilov K, Fukumura A, Apsalikov K, et al., Fattibene P, Onori S. Interlaboratory comparison of tooth enamel dosimetry on Semipalatinsk region: Part 1, general view. *Radiation measurements*. 2007;42:1005-1014.
- Iavicoli I, Bocca B, Carelli G, Caroli S, Caimi S, Alimonti A, Fontana L. Biomonitoring of tram drivers exposed to airborne platinum, rhodium and palladium. *International archives of occupational and environmental health*. 2007;81(1):109-114.
- Incorvati G, Petrini C. The Italian National Bioethics Committee (CNB) abroad. A bibliography in foreign languages 1990-2007. *Journal international de bioéthique*. 2007;18(1-2):85-111.
- Indovina P, Collini M, Chirico G, Santini MT. Three-dimensional cell organization leads to almost immediate HRE activity as demonstrated by molecular imaging of MG-63 spheroids using two-photon excitation microscopy. *FEBS letters*. 2007;581(4):719-726.
- Indovina P, Rainaldi G, Santini MT. Three-dimensional cell organization leads to a different type of ionizing radiation-induced cell death: MG-63 monolayer cells undergo mitotic catastrophe while spheroids die of apoptosis. *International journal of oncology*. 2007;31(6):1473-1483.
- Inghelmann R, Grande E, Francisci S, Verdecchia A, Micheli A, Baili P, Capocaccia R, De Angelis R. Regional estimates of lung cancer burden in Italy. *Tumori*. 2007;93(4):360-366.

Inghelmann R, Grande E, Francisci S, Verdecchia A, Micheli A, Baili P, Capocaccia R, De Angelis R. Regional estimates of stomach cancer burden in Italy. *Tumori*. 2007;93(4):367-373.

Inghelmann R, Grande E, Francisci S, Verdecchia A, Micheli A, Baili P, Gatta G, Capocaccia R, Valdagni R, De Angelis R. Regional estimates of prostate cancer burden in Italy. *Tumori*. 2007;93(4):380-386.

Invernici G, Emanuelli C, Madeddu P, Cristini S, Gadau S, Benetti A, Ciusani E, Stassi G, Siragusa M, Nicosia R, Peschle C, Fascio U, Colombo A, Rizzuti T, Parati E, Alessandri G. Human fetal aorta contains vascular progenitor cells capable of inducing vasculogenesis, angiogenesis, and myogenesis in vitro and in a murine model of peripheral ischemia. *American journal of pathology*. 2007;170(6):1879-1892.

Inzitari M, Baldereschi M, Di Carlo A, Di Bari M, Marchionni N, Scafato E, Farchi G, Inzitari D, ILSA Working Group. Impaired attention predicts motor performance decline in older community-dwellers with normal baseline mobility: results from the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *Journals of Gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2007;62A(8):837-843.

Iodice M, Cisbani E, De Leo R, Frullani S, Garibaldi F, Groep D, Hesselink W, Jans E, Lapikas L, Onderwater C, Perrino R, Ryckebusch J, Starink R, Urciuoli GM. 16 O (e,e'p) reaction at large missing energy. *Physics letters B*. 2007;653:392-397.

Iodice M, Cusanno F, Acha A, Ambrozewicz P, Aniol K, Baturin P, et al., Cisbani E, Colilli S, Fratoni R, Frullani S, Garibaldi F, Giuliani F, Gricia M, Lucentini M, Santavenere F, Urciuoli GM, Veneroni P. High resolution spectroscopy of ^{12}B by electroproduction. *Physical review letters*. 2007;99(5):052501(5).

Iodice M, Cusanno F, Acha A, Ambrozewicz P, Aniol K, Baturin P, et al., Cisbani E, Colilli S, Fratoni R, Frullani S, Garibaldi F, Giuliani F, Gricia M, Lucentini M, Santavenere F, Veneroni P. High resolution spectroscopy of B by electroproduction. *Physical review letters*. 2007;99:052501/1-5.

Iona E, Giannoni F, Brunori L, De Gennaro M, Mattei R, Fattorini L. Isolation of *Nocardia asiatica* from cutaneous ulcers of a human immunodeficiency virus-infected patient in Italy. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(6):2088-2089.

Iona E, Giannoni F, Pardini M, Brunori L, Orefici G, Fattorini L. Metronidazole plus rifampin sterilizes long-term dormant mycobacterium tuberculosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(4):1537-1540.

Iorio E, Ricci A, Pisanu ME, Canese R, Rozera C, Spada M, Cesolini A, Mezzanzanica D, Belardelli F, Canevari S, Podo F. Choline phospholipid metabolism as source of new biomarker and therapeutic target in ovary cancer [abstract]. *Italian journal of biochemistry*. 2007;56(3):72.

Ivannikov A, Toyoda S, Hoshi M, Zhumadilov K, Fukumura A, Apsalikov K, et al., Fattibene P, Onori S. Interlaboratory comparison of tooth enamel dosimetry on Semipalatinsk region: Part 2, effects of spectrum processing. *Radiation measurements*. 2007;42:1015-1020.

Jalouk L, Al Ahmed M, Gradoni L, Maroli M. Insecticide-treated bednets to prevent anthroponotic cutaneous leishmaniasis in Aleppo governorate, Syria: results from two trials. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007;101(4):360-367.

Jex A, Whipp M, Campbell B, Cacciò SM, Stevens M, Hogg G, Gasser RB. A practical and cost-effective mutation scanning-based approach for investigating genetic variation in *Cryptosporidium*. *Electrophoresis*. 2007;28(21):3875 - 3883.

- Jiang X, Arrington J, Benmokhtar F, Camsonne A, Chen JP, Choi S, et al., Cusanno F, Garibaldi F, Urciuoli GM. Recoil-proton polarization in high-energy deuteron photodisintegration with circularly polarized photons. *Physical review letters*. 2007;98(18):182302(5).
- Kelly J, Gayou O, Roché RE, Chai Z, Jones MK, Sarty AJ, et al., Frullani S, Garibaldi F, Iodice M, Urciuoli GM. Recoil polarization measurements for neutral pion electroproduction at $Q^2 = 1$ (GeV/c)² near the ρ resonance. *Physical review C*. 2007;75:025201(33).
- Kelly J, Gayou O, Roché RE, Chai Z, Jones MK, Sarty AJ, et al., Frullani S, Garibaldi F, Urciuoli GM. Recoil polarization measurements for neutral pion electroproduction at $Q^2=1$ (GeV/c)² near the ρ resonance. *Physical review C*. 2007;75(2):025201(33).
- Knight AW, Taruscio D. International conferences on rare diseases: initiatives in commitment, patient care and connections [proceedings]. *Medical Journal of Australia*. 2007;187(2):74-76.
- Kodra Y, Morosini P, Petrigliano R, Agazio E, Salerno P, Taruscio D. Access to and quality of health and social care for rare diseases: patients' and caregivers' experiences. *Annali di igiene*. 2007;19:153-160.
- Kondili L, Ulqinaku D, Hajdini M, Basho M, Chionne P, Madonna E, Taliani G, Candido A, Dentico P, Bino S, Rapicetta M. Hepatitis B virus infection in health care workers in Albania: a country still highly endemic for HBV infection. *Infection*. 2007;35(2):94-97.
- Krishnan A, Giuliani A, Tomita M. Indeterminacy of reverse engineering of gene regulatory networks: the curse of gene elasticity. *PLoS ONE*. 2007;2(6):e562.
- Krishnan A, Zbilut JP, Tomita M, Giuliani A. Proteins as networks. *Current protein and peptide science*. 2007.
- Kunetsov V, Churikova S, Gervino G, Ghio FMA, Girolami B, Ivanov D, Jang J, Kim A, Kim W, Ni A, Vorobiev Y, Yurov M, Zabrodin A. Evidence for a narrow structure at $W \sim 1.68$ GeV in ρ photoproduction off the neutron. *Physics letters B*. 2007;647:23-29.
- "Kusov YY, Gauss-Müller V, Morace G. Immunogenic epitopes on the surface of the hepatitis A virus capsid: impact of secondary structure and/or isoelectric point on chimeric virus assembly. *Virus research*. 2007;130(1-2):296-302.
- Kusov YY, Zamjatina NA, Poleschuk VF, Michailov MI, Morace G, Eberle J, Gauss-Müller V. Immunogenicity of a chimeric hepatitis A virus (HAV) carrying the HIV gp41 epitope 2F5. *Antiviral research*. 2007;73(2):101-111.
- Kuulasmaa K, Aromaa A, Koponen P, Kulmala I, Conti S, Graff-Iversen S, Verschuren M, Primatesta P, FEHES Project. Feasibility of health examination surveys in Europe [abstract]. *European journal of public health*. 2007;17(Suppl 2):46.
- Kuulasmaa K, Koponen P, Conti S, Graff-Iversen S, Primatesta P, Verschuren M, FEHES Project. Assessment of the feasibility of a European health examination survey [abstract]. *European heart journal*. 2007;28(Suppl):687.
- Kuznetsov V, Churikova S, Gervino G, Ghio FMA, Ivanov D, Jang J, Kim A, Kim W, Ni A, Vorobiev Y, Yurov M, Zabrodin A. Evidence for a narrow structure at $W \sim 1.68$ GeV in ρ photoproduction off the neutron. *Physics letters B*. 2007;647:23-29.
- La Pera G, Carderi A, Marianantoni Z, Livi S, Lentini M, Macchia T. Sesso e droga: in che misura l'eroina viene usata per migliorare le prestazioni sessuali? [abstract]. *Giornale italiano di medicina sessuale e riproduttiva*. 2007;14(Suppl 1):S51.

- La Rosa G, Fontana S, Di Grazia A, Iaconelli M, Pourshaban M, Muscillo M. Molecular identification and genetic analysis of Norovirus genogroups I and II in water environments: comparative analysis of different reverse transcription-PCR assays. *Applied and environmental microbiology*. 2007;73(13):4152-4161.
- La Rosa G, Pourshaban M, Iaconelli M, Muscillo M. Adenovirus quali patogeni emergenti responsabili di infezioni idrodifuse. *Biologi Italiani*. 2007;37(4):51-57.
- La Rosa G, Pourshaban M, Iaconelli M, Muscillo M. Infezioni da Norovirus: aspetti biologici, diagnosi ed epidemie idrotrasmesse. *Biologi Italiani*. 2007;37(11):37-45.
- Lalle M, Frangipane di Regalbono A, Poppi L, Nobili G, Tonanzi D, Pozio E, Cacciò SM. A novel *Giardia duodenalis* assemblage A subtype in fallow deer. *Journal of parasitology*. 2007;93(2):426-428.
- Lamberti A, Longo O, Marra M, Tagliaferri P, Bismuto E, Fiengo A, Viscomi C, Budillon A, Rapp UR, Wang E, Venuta S, Abbruzzese A, Arcari P, Caraglia M. C-Raf antagonizes apoptosis induced by IFN- α in human lung cancer cells by phosphorylation and increase of the intracellular content of elongation factor 1A. *Cell death and differentiation*. 2007;14(5):952-962.
- Lande R, Gafa V, Giacomini E, Remoli ME, Severa M, Coccia EM. Cellule dendritiche ed IFN di tipo I: una liaison speciale nell'induzione di processi autoimmunitari [proceedings]. *Reumatismo*. 2007;59(2):202-207.
- Landfrancotti A, Bertuccini L, Silvestrini F, Alano P. Plasmodium falciparum: mRNA co-expression and protein co-localisation of two gene products upregulated in early gametocytes. *Experimental parasitology*. 2007;116(4):497-503.
- Leonardi F, Attorri L, Di Benedetto R, Di Biase A, Sanchez M, Pellizzari Tregno F, Nardini M, Salvati S. Docosahexaenoic acid supplementation induces dose and time dependent oxidative changes in C6 glioma cells. *Free radical research*. 2007;41(7):748-756.
- Leuzzi V, Tosetti M, Montanaro D, Carducci C, Artiola C, Carducci C, Antonozzi I, Burrioni M, Carnevale F, Chiarotti F, Popolizio T, Giannatempo GM, D'Alesio V, Scarabino T. The pathogenesis of the white matter abnormalities in phenylketonuria. A multimodal 3.0 tesla MRI and magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) study. *Journal of inherited metabolic disease*. 2007;30(2):209-216.
- Liang X, Zhang X, Yang B, Cheng M, Huang F, Pang C, Qing G, Liao C, Wei S, Senatore EM, Bella A, Presicce GA. Pregnancy and calving rates following transfer of in-vitro produced river and F1 (river x swamp) buffalo (*Bubalus bubalis*) embryos in recipients on natural oestrus or synchronised for ovulation. *Reproduction, fertility, and development*. 2007;19(5):670-676.
- Lieres A, Bartalini O, Bellini V, Bocquet J, Calvat P, Capogni M, et al., Ghio FMA, Girolami B. Polarization observable measurements for γ p K $^{+}$ and γ p K+S0 for energies up to 1.5 GeV. *European physical journal A*. 2007;31:79-93.
- Ljubin Sternak S, Lukic-Grlic A, Fiore L, di Bartolo I, Ruggeri FM, Bukovski-Simonoski S, Mlinaric-Galinovic G. Norovirus genotypes involved in the outbreaks of gastroenteritis in Croatia during the winter season 2004-2005. *Acta virologica*. 2007;51(3):189-194.
- Loffredo L, Marcoccia A, Pignatelli P, Andreozzi P, Borgia MC, Cangemi R, Chiarotti F, Violi F. Oxidative-stress mediated arterial dysfunction in patients with peripheral arterial disease. *European heart journal*. 2007;28(5):608-612.
- Loizzo A, Carta S, Bennardini F, Coinu R, Loizzo S, Guarino I, Seghieri G, Ghirlanda G, Franconi F. Neonatal taurine administration modifies metabolic programming in male mice. *Early Human Development*. 2007;83(10):693-696.

- Longo B, Pantosti A, Luzzi I, Placanica P, Gallo S, Tarasi A, Di Sora F, Monaco M, Dionisi AM, Volpe I, Montella F, Cassone A, Rezza G. Molecular findings and antibiotic-resistance in an outbreak of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(01):83-88.
- Losacco G, Epifani S, Fontana G, Perra A, Binkin N, Cattaneo C, Bella A, Miccolis G. Stato nutrizionale dei bambini delle scuole primarie nella provincia di Bari e fattori associati. Bari, giugno 2007. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(12):iii-iv.
- Lozano J, García-Algar O, Marchei E, Vall O, Monleon T, Di Giovannandrea R, Pichini S. Prevalence of gestational exposure to cannabis in a Mediterranean city by meconium analysis. *Acta paediatrica*. 2007;96(12):1734-1737.
- Lozano J, Garcia-Algar O, Vall O, de La Torre R, Scaravelli G, Pichini S. Biological matrices for the evaluation of in utero exposure to drugs of abuse. *Therapeutic drug monitoring*. 2007;29(6):711-734.
- Luzi AM, Colucci A. Prevenzione e HIV. Vent'anni di counselling del Servizio Telefono Verde AIDS dell'Istituto Superiore di Sanità. Considerazioni e prospettive. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(04):16-18.
- Luzi AM. L'intervento di counselling telefonico nella prevenzione dell'infezione da HIV. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(04):7-10.
- Luzzi I, Galetta P, Massari M, Rizzo C, Dionisi AM, Filetici E, Cawthorne A, Tozzi AE, Argentieri M, Bilei S, Busani L, Gnesivo C, Pendenza A, Piccoli A, Napoli P, Loffredo M, Santarelli E, Ciofi Degli Atti ML. An Easter outbreak of *Salmonella typhimurium* DT 104A associated with traditional pork salami in Italy. *Eurosurveillance*. 2007;12(4).
- Macchia T. L'early warning system. *Bollettino sulle dipendenze*. 2007;30(1-2):103-107.
- Macone A, Caiazza A, Antonucci A, Fochi I, Nardini M, Duprè S, Matarese RM. Synthesis and characterization of a dehydrogenation product arising from the oxidation of aminoethylcysteine ketimine decarboxylated dimer. *Journal of natural products*. 2007;70(6):1046-1048.
- Macri S, Pasquali P, Bonsignore LT, Pieretti S, Cirulli F, Chiarotti F, Laviola G. Moderate neonatal stress decreases within-group variation in behavioral, immune and HPA responses in adult mice. *PLoS ONE*. 2007;2(10):e1015.
- Macri S, Spinelli S, Adriani W, Higley JD, Laviola G. Early adversity and alcohol availability persistently modify serotonin and hypothalamic-pituitary-adrenal-axis metabolism and related behavior: what experimental research on rodents and primates can tell us. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2007;31(2):172-180.
- Maddox-Hyttel C, Nockler K, Pozio E, Vallée I, Boireau P. Evaluation of a fluid versus a powder pepsin formulation to detect *Trichinella spiralis* larvae in meat samples by a digestion technique. *Journal of food protection*. 2007;70(12):2896-2899.
- Madsen M, Gudnason V, Pajak A, Palmieri L, Rocha EC, Salomaa V, Sans S, Steinbach K, Vanuzzo D, EUROCISS working group. Population-based register of acute myocardial infarction: manual of operations. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. 2007;14(Suppl 3):S3-S22.
- Maggiorella MT, Sernicola L, Crostarosa F, Belli R, Pavone Cossut MR, Macchia I, Farcomeni S, Tenner-Racz K, Racz P, Ensoli B, Titti F. Multiprotein genetic vaccine in the SIV-Macaca animal model: a promising approach to generate sterilising immunity to HIV infection. *Journal of medical primatology*. 2007;36(4-5):180-194.

- Magoni M, Okong P, Bassani L, Namaganda PK, Onyango S, Giuliano M. Implementation of a programme for the prevention of mother-to-child transmission of HIV in a Ugandan hospital over five years: challenges, improvements and lessons learned. *International journal of STD and AIDS*. 2007;18(2):109-113.
- Mai A, Jelicic K, Rotili D, Di Noia A, Alfani E, Valente S, Altucci L, Nebbioso A, Massa S, Galanello R, Brosch G, Migliaccio AR, Migliaccio G. Identification of two new synthetic histone deacetylase inhibitors that modulate globin gene expression in erythroid cells from healthy donors and patients with thalassemia. *Molecular pharmacology*. 2007;72(5):1111-1123.
- Mainardi S, Pelosi A, Palescandolo E, Riccioni R, Fontemaggi G, Diverio D, Testa U, Sacchi A, Grignani F, Lo-Coco F, Levrero M, Blandino G, Rizzo MG. ?N-p73 is a transcriptional target of the PML/RARA oncogene in myeloid differentiation [letter]. *Cell death and differentiation*. 2007;14(11):1968-1971.
- Mairesse J, Viltart O, Salomé N, Giuliani A, Catalani A, Casolini P, Morley Fletcher S, Nicoletti F, Maccari S. Prenatal stress alters the negative correlation between neuronal activation in limbic regions and behavioral responses in rats exposed to high and low anxiogenic environments. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(7):765-776.
- Malaguti Aliberti L. Seminario “Le buone pratiche per la prevenzione delle malattie muscolo scheletriche negli ambienti ospedalieri”. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 11 giugno 2007. *Notiziario dell’Istituto superiore di sanità*. 2007;20(09):18-19.
- Mallozzi C, Martire A, Domenici MR, Metere A, Popoli P, Di Stasi AMM. L-NAME reverses quinolinic acid-induced toxicity in rat corticostriatal slices: involvement of src family kinases. *Journal of neuroscience research*. 2007;85(12):2770-2777.
- Malorni W, Campesi I, Straface E, Vella S, Franconi F. Redox features of the cell: a gender perspective. *Antioxidants & redox signaling*. 2007;9(11):1779-1801.
- Malorni W, Giammarioli AM, Garofalo T, Sorice M. Dynamics of lipid raft components during lymphocyte apoptosis: the paradigmatic role of GD3. *Apoptosis*. 2007;12(5):941-949.
- Malorni W, Matarrese P, Tinari A, Farrace MG, Piacentini M. Xeno-cannibalism a survival “escamotage”. *Autophagy*. 2007;3(1):75-77.
- Mancinelli R, Binetti R, Ceccanti M. Woman, alcohol and environment: emerging risks for health. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2007;31(2):246-253.
- Mancinelli R, Ceccanti M, Laviola G, ed. Fetal alcohol spectrum disorders (FASD): from experimental biology to the search for treatment. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2007;31(2 (Special Issue)):165-284.
- Mancinelli R, Ceccanti M, Laviola G. Fetal alcohol spectrum disorders (FASD): from experimental biology to the search for treatment [editorial]. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2007;31(2):165-167.
- Mancinelli R, Giordano R, Ciprotti M, Costantini S, Senofonte O, D’Ilio S, Attilia ML, Vargas M, Ceccanti M. Oxidative stress and protective factors (vitamin B1, Zn, Se) in male and female alcoholics [abstract]. *Alcohol and alcoholism*. 2007;42(Suppl 1):i60.
- Mancone C, Amicone L, Fimia GM, Bravo E, Piacentini M, Tripodi M, Alonzi T. Proteomic analysis of human very low-density lipoprotein by two-dimensional gel electrophoresis and MALDI-TOF/TOF. *Proteomics*. 2007;7(1):143-154.

- Mangino G, Percario ZA, Fiorucci G, Vaccari G, Manrique S, Romeo G, Federico MPM, Geyer M, Affabris E. In vitro treatment of human monocytes/macrophages with myristoylated recombinant Nef of human immunodeficiency virus type 1 leads to the activation of mitogen-activated protein kinases, I β B kinases, and interferon regulatory factor 3 and to the release of beta interferon. *Journal of virology*. 2007;81(6):2777-2791.
- Mansi G, Raimondi F, Pichini S, Capasso L, Sarno M, Zuccaro P, Pacifici R, García-Algar O, Romano A, Paludetto R. Neonatal urinary cotinine correlates with behavioral alterations in newborns prenatally exposed to tobacco smoke. *Pediatric research*. 2007;61(2):257-261.
- Maranghi F, Lorenzetti S, La Rocca C, Tait S, Tassinari R, Frazzoli C, Calamandrei G, Olivieri A, Mantovani A, Macrì A. La valutazione del rischio-beneficio in sicurezza alimentare. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(11):3-7.
- Maranghi F, Rescia M, Macrì C, Di Consiglio E, De Angelis G, Testai E, Farini D, De Felici M, Lorenzetti S, Mantovani A. Lindane may modulate the female reproductive development through the interaction with ER- β : an in vivo-in vitro approach. *Chemico-biological interactions*. 2007;169(1):1-14.
- Marchei E, Di Cola L, Pichini S, Pellegrini M, Pacifici R, Zuccaro P. Determination of fatty acid ethyl esters in meconium by liquid chromatography-mass spectrometry [abstract]. *Biochimica clinica*. 2007;31(5):451.
- Marchei E, Pellegrini M, Pichini S, Martin I, García-Algar O, Vall O. Are false-positive phencyclidine immunoassay instant-view multi-test results caused by overdose concentrations of ibuprofen, metamizol, and dextromethorphan? [letter]. *Therapeutic drug monitoring*. 2007;29(5):671-673.
- Marchei E, Pichini S, Pacifici R, Pellegrini M, Zuccaro P. Sviluppo e validazione di una metodologia LC/MS per l'analisi del metilfenidato nella matrice cheratinica [abstract]. *Biochimica clinica*. 2007;31(5):452.
- Marco EM, Adriani W, Canese R, Podo F, Viveros MP, Laviola G. Enhancement of endocannabinoid signaling during adolescence: modulation of impulsivity and long-term consequences on metabolic brain parameters in early maternally deprived rats. *Pharmacology biochemistry and behavior*. 2007;86(2):334-345.
- Marco EM, Granstrem O, Moreno E, Llorente R, Adriani W, Laviola G, Viveros MP. Subchronic nicotine exposure in adolescence induces long-term effects on hippocampal and striatal cannabinoid-CB1 and mu-opioid receptors in rats. *European journal of pharmacology*. 2007;557(1):37-43.
- Marconi A. Nanoparticelle e nanotecnologie: una nuova frontiera di ricerca multidisciplinare incentrata sulle implicazioni sanitarie. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(09):13-17.
- Margutti P, Delunardo F, Colasanti T, Piro E, Profumo E, Riganò R, Siracusano A, Buttari B, Conti F, Alessandri C, Capozzi A, Sorice M, Ortona E. Screening of endothelial expression libraries for the identification of novel autoantigens involved in distinct autoimmune diseases characterized by endothelial dysfunction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1109:178-184.
- Margutti P, Delunardo F, Ortona E. Ruolo degli autoanticorpi nelle malattie autoimmuni: anticorpi specifici per l'endotelio e disfunzione endoteliale. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(05):3-7.
- Marianelli C, Graziani C, Santangelo C, Xibilia M T, Imbriani A, Amato R, Neri D, Cuccia M, Rinnone S, Di Marco V, Ciuchini F. Molecular epidemiological characterization and antibiotic susceptibility of *Brucella* isolates from humans in Sicily, Italy. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(9):2923-2928.

- Marianelli C, Tarantino M, Astarita S, Martucciello A, Capuano F, Galiero G. Molecular detection of *Leptospira* in aborted fetuses of water buffalo. *Veterinary record*. 2007;161(9):310-311.
- Mariotti S, Francescutti C. Oltre gli indicatori basati sulla mortalità: le misure riassuntive della salute delle popolazioni. *Tendenze nuove*. 2007;3(Mag-Giu):331-340.
- Mariutti GF. La radiazione ottica: definizioni e caratteristiche - identificazione, valutazione e quantificazione del rischio filosofia della protezione. *Oftalmologia sociale*. 2007;30(1):6-20.
- Mariutti GF. Puntatori laser giocattolo: valutazione del rischio e norme di prevenzione e protezione [proceedings]. *Oftalmologia sociale*. 2007;30(3):9-13.
- Maroli M, Pennisi MG, Di Muccio T, Khoury C, Gradoni L, Gramiccia M. Infection of sandflies by a cat naturally infected with *Leishmania infantum*. *Veterinary parasitology*. 2007;145(3-4):357-360.
- Martelli F, La Torre G, Di Ghionno E, Staniscia T, Neroni M, Cicchetti A, Von Bremen K, Ricciardi W, NI-HTA Collaborative Group. Health technology assessment agencies: an international overview of organizational aspects. *International journal of technology assessment in health care*. 2007;23(4):414-424.
- Martin I, López-Vilchez MÁ, Mur A, García-Algar O, Rossi S, Marchei E. Neonatal withdrawal syndrome after chronic maternal drinking of mate. *Therapeutic drug monitoring*. 2007;29(1):127-129.
- Martinelli D, Prato R, Chironna M, Sallustio A, Caputi G, Conversano M, Ciofi Degli Atti ML, D'Ancona F, Germinario C, Quarto M. Large outbreak of viral gastroenteritis caused by contaminated drinking water in Apulia, Italy, May-October 2006. *Eurosurveillance weekly*. 2007;12(4):E070419.1.
- Martinelli S, Carta C, Flex E, Binni F, Lucci Cordisco E, Moretti S, Puxeddu E, Tonacchera M, Pinchera A, McDowell HP, Dominici C, Rosolen A, Di Rocco C, Riccardi R, Celli P, Picardo M, Genuardi M, Grammatico P, Sorcini M, Tartaglia M. Activating PTPN11 mutation play a minor role in pediatric and adult solid tumors. *Cancer genetics and cytogenetics*. 2007;166(2):124-129.
- Martire A, Calamandrei G, Felici F, Scattoni ML, Lastoria G, Domenici MR, Tebano MT, Popoli P. Opposite effects of the A2A receptor agonist CGS21680 in the striatum of Huntington's disease versus wild-type mice. *Neuroscience letters*. 2007;417(1):78-83.
- Martorana MC, Mojoli G, Cianciulli P, Tarzia A, Mannella E, Caprari P. Sick cell anemia: haemorheological aspects. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(02):164-170.
- Martucciello A, Marianelli C, Capuano M, Astarita S, Alfano D, Galiero G. Indagine su un focolaio di febbre catarrale maligna nella bufala mediterranea (*bubalus bubalis*). *Large animals review*. 2007;12(5):21-24.
- Marturano P, Taggi F. Raccolta, flussi informativi e statistiche dei dati sull'incidentalità stradale: vecchi problemi e nuovi paradigmi di gestione. *TRAS - Trasporti ambiente e sicurezza*. 2007;1(3-4):53-55.
- Mastrantonio P, Sofia T, Neri A, Fazio C, Stefanelli P. Characterization of invasive meningococcal isolates from Italian children and adolescents. *Clinical microbiology and infection*. 2007;13(1):100-103.
- Mastrobattista L, Mattioli D, Mazzola M, Carosi G, Solimini R, Toth G, Martucci L, Rossi S. IV Convegno nazionale La tutela della salute nelle attività sportive e la lotta contro il doping. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(05):15-19.
- Mastrolonardo M, Alicino D, Zefferino R, Pasquini P, Picardi A. Effect of psychological stress on salivary Interleukin-1 β in psoriasis. *Archives of medical research*. 2007;38(2):206-211.

- Matarrese P, Falzano L, Fabbri A, Gambardella L, Frank C, Blandine G, Popoff MR, Malorni W, Fiorentini C. Clostridium difficile toxin B causes apoptosis in epithelial cells by thrilling mitochondria: involvement of ATP-sensitive mitochondrial potassium channels. *Journal of biological chemistry*. 2007;282(12):9029-9041.
- Mattei E, Triventi M, Calcagnini G, Censi F, Bartolini P. Risonanza magnetica nucleare e pacemaker: valutazione dei rischi per esposizione a radiofrequenza. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(10):3-6.
- Mattei E, Triventi M, Calcagnini G, Censi F, Kainz W, Bassen HI, Bartolini P. Temperature and SAR measurement errors in the evaluation of metallic linear structures heating during MRI using fluoroptic probes. *Physics in medicine and biology*. 2007;52(6):1633-1646.
- Matteucci A, Formisano G, Paradisi S, Carnovale Scalzo G, Scordia G, Caiazza S, Hoerauf H, Malchiodi Albedi F. Biocompatibility assessment of liquid artificial vitreous replacements: relevance of in vitro studies. *Survey of ophthalmology*. 2007;52(3):289-299.
- Mazouz M, Camsonne A, Muñoz Camacho C, Ferdi C, Gavalian G, Kuchina E, et al., Cusanno F, Frullani S, Garibaldi F. Deeply virtual compton scattering off the neutron. *Physical review letters*. 2007;99(24):242501(5).
- Mazzaccara A, Guerra R, Torsello A, Vallini V. L'Istituto Superiore di Sanità partecipa alla ricostruzione del Sud Sudan: formazione per manager sanitari con metodologie innovative. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(03):11-14.
- Mazzaferro S, Pasquali M, Pugliese F, Barresi G, Carbone I, Francone M, Sardella D, Taggi F. Serum levels of calcification inhibition proteins and coronary artery calcium score: comparison between transplantation and dialysis. *Journal of clinical pathology*. 2007;27(1):75-83.
- Mazzanti G, Di Sotto A, Daniele C, Battinelli L, Brambilla G, Fiori M, Loizzo S, Loizzo A. A pharmacodynamic study on clenbuterol-induced toxicity: β 1- and β 2-adrenoceptors involvement in Guinea-pigs tachycardia in an in vitro model. *Food and chemical toxicology*. 2007;45(9):1695-1699.
- Mazzone A, Giani L, Faggioli P, Pichini S, Pacifici R. Cocaine-related peripheral vascular occlusive disease treated with iloprost in addition to anticoagulants and antibiotics. *Clinical toxicology*. 2007;45:65-66.
- Mazzone AM, Faggioli P, Giani L, Pacifici R, Pichini S, Rondena M, Zuccaro P. Effects of intravenous iloprost on TGF β 1, IL2, IL10 in systemic sclerosis and peripheral arterial disease [abstract]. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66:A14.
- Mecarelli O, Li Voti P, Pro S, Romolo FS, Rotolo M, Rotolo MC, Pulitano P, Accornero N, Vanacore N. Saliva and serum levetiracetam concentrations in patients with epilepsy. *Therapeutic drug monitoring*. 2007;29(3):313-319.
- Mecarelli O, Li Voti P, Vanacore N, D'Arcangelo S, Mingoia M, Pulitano P, Accornero N. A questionnaire study on knowledge of and attitudes toward epilepsy in schoolchildren and university students in Rome, Italy. *Seizure: European journal of epilepsy*. 2007;16(4):313-319.
- Medda E, Giubilei F, Fagnani C, Sepe-Monti M, Bianchi M, De Carolis A, Meucci S, Stazi MA. Heritability of neurocognitive functioning in the elderly: evidence from an Italian twin study [abstract]. *Twin research and human genetics*. 2007;10(Suppl):43.
- Meldolesi GN, Di Gennaro G, Quarato P, Esposito V, Grammaldo LG, Morosini P, Cascavilla I, Picardi A. Changes in depression, anxiety, anger, and personality after resective surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a 2-year follow-up study. *Epilepsy research*. 2007;77(1):22-30.

Mele A, Mariano A, Tosti ME, Stroffolini T, Pizzuti R, Gallo G, Ragni P, Zotti C, Lopalco P, Curtale F, Balocchini E, Spada E, SEIEVA collaborating group. Acute hepatitis delta virus in Italy: incidence and risk factors after the introduction of the universal anti-hepatitis B vaccination campaign. *Clinical infectious diseases*. 2007;44(3):17-24.

Menditto A, Patriarca M, Magnusson B. Understanding the meaning of accuracy, trueness and precision. *Accreditation and quality assurance*. 2007;12:45-47.

Menichini E, Iacovella N, Monfredini F, Turrio Baldassarri L. Atmospheric pollution by PAHs, PCDD/Fs and PCBs simultaneously measured at a regional background site in central Italy and at an urban site in Rome. *Chemosphere*. 2007;69(3):422-434.

Menichini E, Iacovella N, Monfredini F, Turrio Baldassarri L. Relationships between indoor and outdoor air pollution by carcinogenic PAHs and PCBs. *Atmospheric environment*. 2007;41:9518-9529.

Menniti Ippolito F, Da Cas R, Bolli M, Capuano A. Studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci in pediatria. *Quaderni ACP*. 2007;14(3):98-102.

Menniti Ippolito F, Da Cas R, Bolli M. Le reazioni avverse a farmaci nella popolazione pediatrica: uno studio multicentrico. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(10):7-10.

Menniti Ippolito F, Mazzanti G, Santuccio C, Moro P, Calapai G, Firenzuoli F, Valeri A, Raschetti R. Surveillance of adverse events to natural products: the Italian reporting system [abstract]. *Drug safety*. 2007;30(10):922.

Merckx A, Nivez MP, Bouyer G, Alano P, Langsley G, Deitsch K, Thomas S, Doerig C, Egée S. Plasmodium falciparum regulatory subunit of cAMP-dependent PKA and anion channel conductance. *PLoS pathogens*. 2007;4(2):e19.

Merlo D, Mollinari C, Inaba Y, Cardinale A, Rinaldi AM, D'Antuono M, D'Arcangelo G, Tancredi V, Ragsdale D, Avoli M. Reduced GABAB receptor subunit expression and paired-pulse depression in a genetic model of absence seizures. *Neurobiology of disease*. 2007;25(3):631-641.

Meschini S, Condello M, Marra M, Formisano G, Federici E, Arancia G. Autophagy-mediated chemosensitizing effect of the plant alkaloid voacamine on multidrug resistant cells. *Toxicology in vitro*. 2007;197(2):197-203.

Mezzani L, Patussi V, Rossi A, Russo R, Scafato E. Establishing an Italian general practitioner brief intervention pilot project for problem drinkers. *Substance use & misuse*. 2007;42(12-13):1979-1989.

Micheli A, Berrino F, Paci E, Verdecchia A, Pierotti MA. Strategies for cancer control in Italy. *Tumori*. 2007;93(4):329-336.

Minetti M, Agati L, Malorni W. The microenvironment can shift erythrocytes from a friendly to a harmful behavior: pathogenetic implications for vascular diseases. *Cardiovascular research*. 2007;75(1):21-28.

Minghetti L, Greco A, Potenza RL, Pezzola A, Blum D, Bantubungi K, Popoli P. Effects of the adenosine A2A receptor antagonist SCH 58621 on cyclooxygenase-2 expression, glial activation and brain-derived neurotrophic factor availability in a rat model of striatal neurodegeneration. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2007;66(5):363-371.

Minghetti L, Pocchiari M. Cyclooxygenase-2, prostaglandin E2 and microglial activation in prion diseases. *International review of neurobiology*. 2007;82:265-275.

- Miniero R, Abballe A, Brambilla G, Dellatte E, Ferri F, Fulgenzi AR, Fochi I, Iacovella N, Iamiceli AL, di Domenico A. PCDD and PCDF contamination patterns in clam and sediment samples collected from congruent sampling sites in the Venice lagoon. II. Clams. *Organohalogen compounds*. 2007;69:1356-1359.
- Miniero R, Brambilla G, Dellatte E, Ferri F, Fochi I, Fulgenzi AR, Iacovella N, Iamiceli AL, Ingelido AM, di Domenico A. PCDD and PCDF contamination patterns in clam and sediment samples collected from congruent sampling sites in the Venice lagoon. I. Sediments. *Organohalogen compounds*. 2007;69:1352-1355.
- Molinari A, Bombelli C, Mannino S, Stringaro A, Toccaceli L, Calcabrini A, Colone M, Mangiola A, Maira G, Luciani P, Mancini G, Arancia G. m-THPC-mediated photodynamic therapy of malignant gliomas: assessment of a new transfection strategy. *International journal of cancer*. 2007;121(5):1149-1155.
- Molinari A, Colone M, Calcabrini A, Stringaro A, Toccaceli L, Arancia G, Mannino S, Mangiola A, Maira G, Bombelli C, Mancini G. Cationic liposomes, loaded with m-THPC, in photodynamic therapy for malignant glioma. *Toxicology in vitro*. 2007;21(2):230-234.
- Monaco M, D'Ambrosio F, Venditti M, Parisi G, Di Rosa R, Tinelli M, Pantosti A. Infezioni emergenti di CA-MRSA in Italia [abstract]. *Microbiologia medica*. 2007;22(3):176.
- Montieri S, Puzelli S, Ciccozzi M, Calzoletti L, Di Martino A, Milia MG, Rossi A, Piro F, Rezza G, Donatelli I. Amino acid changes in the attachment G glycoprotein of human respiratory syncytial viruses (Subgroup A) isolated in Italy over several epidemics (1997-2006). *Journal of medical virology*. 2007;79(12):1935-1942.
- Morace G. Disinfection as a means of prevention for viral infections. *Chimica oggi-Chemistry today*. 2007;25(3):62-64.
- Morciano C, Sampaolo L, Mele A. Il programma nazionale delle linee guida tra passato e presente. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(07-08):iii-iv.
- Mordini E, Petrini C. Ethical and social implications of biometric identification technology. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(01):5-11.
- Mordini E, Petrini C. Ethical and social implications of biometric identification technology. Preface. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(01):3-4.
- Moretti F, Ferrantini M, Belardelli F. Il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità nel coordinamento della ricerca sul cancro e nello sviluppo di infrastrutture. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(11):15-18.
- Morosini P, Gigantesco A. VALGRAF: strumento per la valutazione dell'anziano nei servizi sociali e sanitari. *Servizi sociali oggi*. 2007;5:50-55.
- Mosconi P, Satolli R, Colombo C, Liberati A, Donati S, Mele A. Hormone replacement therapy and information: in Italy a Consensus Conference to help woman decision [letter]. *British medical journal*. 2007;335(7613):239.
- Muratori C, Sistigu A, Ruggiero E, Falchi M, Bacigalupo I, Palladino C, Toschi E, Federico MPM. Macrophages transmit human immunodeficiency virus type I products to CD4-negative cells: involvement of matrix metalloproteinase 9. *Journal of virology*. 2007;81(17):9078-9087.
- Nanni Costa A, Petrini C, Venettoni S. Donazione da vivente: il trapianto incrociato. *Sanità. Il Sole 24 ore*. 2007;10:33.

Napolitani F, Alleva E. Preface (The Council of Science Editors' Global Theme Issue on Poverty and Human Development). *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(04):311-312.

Napolitani F, Rafti V, Quagliata A, Pacchierini R. Could blended teaching be the successful way of educating in a multi-tasking, multi-media, multi-faceted society? A positive experience at the Italian National Institute of Health. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries*. 2007;3(4):18-23.

Napolitano M, Avanzi L, Manfredini S, Bravo E. Effects of new combinative antioxydant FeAOX-6 and a-tocotrienol on macrophage atherogenesis-related functions. *Vascular pharmacology*. 2007;46(6):394-405.

Napolitano M, Giuliani A, Alonzi T, Mancone C, D'Offizi G, Tripodi M, Bravo E. Very low density lipoprotein and low density lipoprotein isolated from patients with hepatitis C infection induce altered cellular lipid metabolism. *Journal of medical virology*. 2007;79(3):254-258.

Narciso L, Fortini P, Pajalunga D, Franchitto A, Liu P, Degan P, Frechet M, Demple B, Crescenzi M, Dogliotti E. Terminally differentiated muscle cells are defective in base excision DNA repair and hypersensitive to oxygen injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(43):17010-17015.

Nasta F, Corinti S, Bonura A, Colombo P, Di Felice G, Pioli C. CTLA-4 regulates allergen response by modulating GATA-3 protein level per cell. *Immunology*. 2007;121(1):62-70.

Natali F, Siculella L, Salvati S, Gnoni GV. Oleic acid is a potent inhibitor of fatty acid and cholesterol synthesis in C6 glioma cells. *Journal of lipid research*. 2007;48(9):1966-1975.

Nealy JE, Cucinotta FA, Wilson JW, Badavi FF, Dachev TP, Tomov BT, Walker SA, De Angelis G, Blattnig SR, Atwell W. Pre-engineering spaceflight validation of environmental models and the 2005 HZETRN simulation code. *Advances in space research*. 2007;40:1593-1610.

Negri D, Michelini Z, Baroncelli S, Spada M, Vendetti S, Buffa V, Bona R, Leone P, Mary EK, Cara A. Successful immunization with a single injection of non-integrating lentiviral vector. *Molecular therapy*. 2007;15(9):1716-1723.

Nencioni L, Sgarbanti R, De Chiara G, Garaci E, Palamara AT. Influenza virus and redox mediated cell signaling: a complex network of virus/host interaction. *New microbiologica*. 2007;30(4):367-375.

Nicastrì E, Leone S, Angeletti C, Palmisano L, Sarmati L, Chiesi A, Geraci A, Vella S, Narciso P, Corpolongo A, Andreoni M. Sex issues in HIV-1-infected persons during highly active antiretroviral therapy: a systematic review. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;60(4):724-732.

Nisini R, Torosantucci A, Romagnoli G, Chiani P, Donati S, Gagliardi MC, Teloni R, Sargentini V, Mariotti S, Iorio E, Cassone A. β -glucan of *Candida albicans* cell wall causes the subversion of human monocyte differentiation into dendritic cells. *Journal of leukocyte biology*. 2007;82(5):1136-1142.

Nisticò L, Arceri V, Fagnani C, Canni F, Giannantonio L, Mastantuono M, Toccaceli V, Gumina S. Shoulder cuff tendons in monozygotic and dizygotic Italian twins [abstract]. *Twin research and human genetics*. 2007;10(Suppl):44-45.

Ognibene E, Adriani W, Granstrem O, Pieretti S, Laviola G. Impulsivity-anxiety-related behavior and profiles of morphine induced analgesia in heterozygous reeler mice. *Brain research*. 2007;1131(1): 173-180.

- Ognibene E, Adriani W, Macrì S, Laviola G. Neurobehavioural disorders in the infant reeler mouse model: interaction of genetic vulnerability and consequences of maternal separation. *Behavioural brain research*. 2007;177(1):142-149.
- Ogura Y, Ooka T, Whale A, Garmendia J, Beutin L, Tennant S, Krause G, Morabito S, Chinen I, Tobe T, Abe H, Tozzoli R, Caprioli A, Rivas M, Robins-Browne R, Hayashi T, Frankel G. TccP2 of O157: H7 and Non-O157 enterohemorrhagic Escherichia coli (EHEC): challenging the dogma of EHEC-induced actin polymerization. *Infection and immunity*. 2007;75(2):604-612.
- Olivieri A, Medda E, De Angelis S, Valensise H, De Felice M, Fazzini C, Cascino I, Cordeddu V, Sorcini M, Stazi MA, Study Group for Congenital Hypothyroidism. High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(8):3141-3147.
- Orefice L, Aureli P. La percezione del rischio alimentare con particolare riguardo all'ambito domestico. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(07-08):3-7.
- Orefici G, Baldassarri L, Imperi M, Pataracchia M, Recchia S, Cardona F, Creti R. Antibiotico resistenza e caratteristiche di virulenza in ceppi di *S. pyogenes* isolati da malattia invasiva e da portatore [abstract]. *Bollettino della SIM*. 2007;9(1):18.
- Oricchio E, Sciamanna I, Beraldi R, Tolstonog GV, Schumann GG, Spadafora C. Distinct roles for LINE-1 and HERV-K retroelements in cell proliferation, differentiation and tumor progression. *Oncogene*. 2007;26(29):4226-4233.
- Orlacchio A, Calabresi P, Rum A, Tarzia A, Salvati A, Kawarai T, Stefani A, Bernardi G, Cianciulli P, Caprari P. Neuroacanthocytosis associated with a defect of the 4.1R membrane protein. *BMC neurology*. 2007;7:4.
- Ottaviani M, Achene L, Ferretti E, Lucentini L. La durezza dell'acqua destinata al consumo umano: riflessi sulla salute umana. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(03):3-6.
- Ouasti S, Matarrese P, Paddon R, Khosravi-Far R, Sorice M, Tinari A, Malorni W, Degli Esposti MA. Death receptor ligation triggers membrane scrambling between Golgi and mitochondria. *Cell death and differentiation*. 2007;14(3):453-461.
- Pacifici R, Zuccaro P, Farré M, Poudevida S, Abanades S, Pichini S, Langohr K, Segura J, de La Torre R. Combined immunomodulating properties of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and cannabis in humans. *Addiction*. 2007;102:931-936.
- Pacifici R. Legal-medical commissions: proposal of methodological guidelines shared by professionals [abstract]. *Biochimica clinica*. 2007;31(5):396.
- Pacifici R. Legal-medical commissions: proposal of methodological guidelines shared by professionals [abstract]. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2007;45(9):A160.
- Pagliano P, Carannante N, Gramiccia M, Ascione T, Stornaiuolo G, Gradoni L, Faella FS, Gaeta GB. Visceral leishmaniasis causes fever and decompensation in patients with cirrhosis. *Gut*. 2007;56(6):893-894.
- Pagliano P, Fusco U, Attanasio V, Rossi M, Pantosti A, Conte M, Faella FS. Pneumococcal meningitis in childhood: a longitudinal prospective study. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2007;51(3):488-495.
- Pallecchi L, Lucchetti C, Bartoloni A, Bartalesi F, Mantella A, Gamboa H, Carattoli A, Paradisi F, Rossolini GM. Population structure and resistance genes in antibiotic-resistant bacteria from a remote

community with minimal antibiotic exposure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007;51(4):1179-1184.

Palleschi S, De Angelis S, Diana L, Rossi B, Papa V, Severini G, Splendiani G. Reliability of oxidative stress biomarkers in hemodialysis patients: a comparative study. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2007;45(9):1211-1218.

Palleschi S, Rossi B, Diana L, Severini G. La malattia renale: emergenza sanitaria del prossimo futuro? *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(06):3-6.

Palma C, Iona E, Giannoni F, Pardini M, Brunori L, Orefici G, Fattorini L, Cassone A. The Ag85B protein of Mycobacterium tuberculosis may turn a protective immune response induced by Ag85B-DNA vaccine into a potent but non-protective Th1 immune response in mice. *Cellular microbiology*. 2007;9(6):1455-1465.

Palma N, Cinelli S, Saporà O, Wilson SH, Dogliotti E. Ochratoxin-A-induced mutagenesis in mammalian cells is consistent with the production of oxidative stress. *Chemical research in toxicology*. 2007;20(7):1031-1037.

Palmisano L, Giuliano M, Bucciardini R, Fragola V, Andreotti M, Galluzzo CM, Pirillo MF, Weimer LE, Arcieri R, Germinario EAP, Amici R, Mancini MG, d'Arminio Monforte A, Castelli F, Caramello P, Vella S, Palio E. Determinants of virologic and immunologic outcome in chronically HIV-infected subjects undergoing repeated treatment interruptions: the Istituto Superiore di Sanità-Pulsed Antiretroviral Therapy (ISS-PART) study. *JAIDS-Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2007;46(1):39-47.

Palumbo MC, Colosimo A, Giuliani A, Farina L. Essentiality is an emergent property of metabolic network wiring. *FEBS letters*. 2007;581(13):2485-2489.

Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, et al., Pogna EA, Tartaglia M. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy [letter]. *Nature genetics*. 2007;39(8):1007-1012.

Panei P, Arcieri R, Marzi M, Knellwolf AL. Workshop Bambini e psicofarmaci: tra incertezza scientifica e diritto alla salute. Roma, 24 gennaio 2007. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(03):7-8.

Pantosti A, Gherardi G, Monaco M, Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, D'Ancona F, Manganeli R, Dicuonzo G. Streptococcus pneumoniae in Italia: cloni circolanti di ceppi non vaccinali antibiotico-resistenti [abstract]. *Microbiologia medica*. 2007;22(3):212.

Pantosti A, Monaco M. Infezioni pneumococciche e vaccini: nuove prospettive per un vecchio patogeno. *Rivista di immunologia e allergologia pediatrica*. 2007;21:36-42.

Pantosti A, Sanchini A, Monaco M. Mechanisms of antibiotic resistance in Staphylococcus aureus. *Future microbiology*. 2007;2(3):323-334.

Panusa A, Multari G, Incarnato G, Gagliardi L. High-performance liquid chromatography analysis of anti-inflammatory pharmaceuticals by ultraviolet and electrospray-mass spectrometry detection in suspected counterfeit homeopathic medicinal products. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2007;43(4):1221-1227.

Paoletti C, Foglia G, Princivalli MS, Magi G, Guaglianone E, Donelli G, Pruzzo C, Biavasco F, Facinelli B. Co-transfer of vanA and aggregation substance genes from Enterococcus faecalis isolates in intra- and interspecies matings. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2007;59(5):1005-1009.

- Pardini M, Varaine F, Bonnet M, Orefici G, Oggioni MR, LONG-DRUG study group, Fattorini L. Usefulness of the BACTEC MGIT 960 system for isolation of *Mycobacterium tuberculosis* from sputa subjected to long-term storage. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(2):575-576.
- Pardini M, Varaine F, Hewison C, Iona E, Pataracchia M, Orefici G, Fattorini L, LONG-DRUG study group. Pyrazinamide resistance in multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolated in Abkhazia. *Journal of chemotherapy*. 2007;19(1):106-107.
- Parlanti E, Locatelli G, Maga G, Dogliotti E. Human base excision repair complex is physically associated to DNA replication and cell cycle regulatory proteins. *Nucleic acids research*. 2007;35(5):1569-1577.
- Pascale E, Romeo M, Attilia ML, Mancinelli R, Ceccanti M. Serotonin transporter gene polymorphism in Italian alcoholics [abstract]. *Alcohol and alcoholism*. 2007;42(Suppl 1):i52.
- Pasetto R, Biggeri A, Comba P, Pirastu R. Mortalità nei lavoratori della coorte del petrolchimico di Gela 1960-2002. *Epidemiologia e prevenzione*. 2007;31(1):39-45.
- Pasquini M, Picardi A, Specca A, Orlandi V, Tarsitani L, Morosini P, Cascavilla I, Biondi M. Combining an SSRI with an anticonvulsant in depressed patients with dysphoric mood: an open study. *Clinical practice and epidemiology in mental health*. 2007;3:3.
- Pastore Celentano L, Fenicia L, Anniballi F, Aureli P, Ara MR, Aini MA, Piras A, Brigaglia A, Tempesta AG, Isoni MG, Naitana A, Virgilio S, Ciofi Degli Atti ML. Una famiglia con casi sospetti di botulismo: l'indagine condotta dalla ASL di Olbia, dicembre 2006. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(05):iii-iv.
- Patrizio M, Musumeci M, Stati T, Fasanaro P, Palazzesi S, Catalano L, Marano G. Propranolol causes a paradoxical enhancement of cardiomyocyte foetal gene response to hypertrophic stimuli. *British journal of pharmacology*. 2007;152(2):216-222.
- Patterson AJ, Colangeli R, Spigaglia P, Scott KP. Distribution of specific tetracycline and erythromycin resistance genes in environmental samples assessed by microarray detection. *Environmental microbiology*. 2007;9(3):703-715.
- Patussi V, Scafato E, Pancheri R. Alcol, guida e incidenti stradali. *Rischiozero*. 2007;1(1):127-138.
- Pavoni E, Monteriù G, Cianfriglia M, Minenkova O. New display vector reduces biological bias for expression of antibodies in *E. coli*. *Gene*. 2007;391(1-2):120-129.
- Pellegrini M, Marchei E, Rossi S, Vagnarelli F, Durgbanshi A, Garcia-Algar O, Vall O, Pichini S. Liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry assay for determination of nicotine and metabolites, caffeine and arecoline in breast milk. *Rapid communications in mass spectrometry*. 2007;21(16):2693-2703.
- Pelosi M, Marampon F, Zani BM, Prudente S, Perlas E, Caputo V, Cianetti L, Berno V, Narumiya S, Kang SW, Musarò A, Rosenthal N. ROCK2 and its alternatively spliced isoform ROCK2m positively control the maturation of the myogenic program. *Molecular and cellular biology*. 2007;27(17):6163-6176.
- Peluso I, Fantini MC, Fina D, Caruso R, Boirivant M, MacDonald TT, Pallone F, Monteleone G. IL-21 Counteracts the regulatory T cell-mediated suppression of human CD4+ T Lymphocytes. *Journal of immunology*. 2007;178(2):732-739.

Pesenti-Gritti P, Fagnani C, Giannantonio L, Ogliari A, Patriarca V, Spatola CAM, Stazi MA, Battaglia M. The co-occurrence between internalizing and externalizing behaviors: evidence from a general population Italian twin study [abstract]. *Twin research and human genetics*. 2007;10(Suppl):47.

Peters TM, Berghold C, Brown D, Coia J, Dionisi AM, Echeita A, Fisher IST, Gatto AJ, Gill N, Green J, Gerner-Smidt P, Heck M, Lederer I, Lukinmaa S, Luzzi I, Maguire C, Prager R, Usera M, Siitonen A, Threlfall JE, Torpdahl M, Tschäpe H, Wannet W, van der Zwaluw WK. Relationship of pulsed-field profiles with key phage types of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis in Europe: results of an international multi-centre study. *Epidemiology and infection*. 2007;135(8):1274-1281.

Petrini C, Gainotti S. L'European Public Health Ethics Network (EuroPHEN): risultati raggiunti e prospettive. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(09):9-12.

Petrini C, Gainotti S. L'European public health ethics network (EuroPHEN): risultati raggiunti e prospettive. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(09):9-12.

Petrini C, Venettoni S, Nanni Costa A. Il trapianto crossover: aspetti generali e di etica. *MEDIC Metodologia didattica e innovazione clinica*. 2007;15(1):72-83.

Petrini C. Dal "consort statement" al "trend statement": considerazioni sulla valutazione degli interventi di sanità pubblica. *Biologi Italiani*. 2007;37(2):24-29.

Petrini C. Ethical issues in public health and prevention. *Journal of medicine and the person*. 2007;5(3):117-122.

Petrini C. Etica e salute, l'UE scommette sulla carta Europhen. *Sanità. Il Sole 24 ore*. 2007;10(38):12-13.

Petrini C. Il consenso informato nella sperimentazione con soggetti affetti da demenza. Parte prima: aspetti generali, consenso e rischi. *Biologi Italiani*. 2007;37(4):19-24.

Petrini C. Il consenso informato nella sperimentazione con soggetti affetti da demenza. Parte seconda: valutazione delle capacità cognitive e proposte operative. *Biologi Italiani*. 2007;37(6):16-19.

Petrini C. L'etica della sanità pubblica in Europa: l'European Public Health Ethics Network. *Difesa sociale*. 2007;85(3-4):149-150.

Petrini C. Notiziario di bioetica: dicembre 2006-gennaio 2007. *Biologi Italiani*. 2007;37(3):17-25.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (aprile - maggio 2007). *Biologi Italiani*. 2007;37(7):40-44/77-81.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (febbraio-marzo 2007). *Biologi Italiani*. 2007;37(5):39-50.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (giugno 2007). *Biologi Italiani*. 2007;37(8):26-32.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (luglio - agosto 2007). *Biologi Italiani*. 2007;37(9):42-55.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (ottobre 2007). *Biologi Italiani*. 2007;37(11):26-36.

Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (settembre 2007). *Biologi Italiani*. 2007;37(10):24-30.

Petrini C. Notiziario di bioetica: ottobre-novembre 2006. *Biologi Italiani*. 2007;37(1):19-30.

Petrini C. Poverty, human development, environmental and health risks: the role of precaution and cautionary policies. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(04):320-335.

Petrini C. Scientists, bioethics and democracy: the Italian case and its meanings. A question to G. Corbellini [letter]. *Journal of medical ethics*. 2007.

Petrucci E, Pasquini L, Petronelli A, Saulle E, Mariani G, Riccioni R, Biffoni M, Ferretti G, Benedetti Panici PL, Cognetti F, Scambia G, Humphreys R, Peschle C, Testa U. A small molecule Smac mimic potentiates TRAIL-mediated cell death of ovarian cancer cells. *Gynecologic oncology*. 2007;105(2):481-492.

Pflüger K, di Bartolo I, Velásquez F, de Lorenzo V. Non-disruptive release of *Pseudomonas putida* proteins by in situ electric breakdown of intact cells. *Journal of microbiological methods*. 2007;71(3):179-185.

Pianetti A, Citterio B, Guaglianone E, Pierfelici L, Sabatini L, Piersanti G, Bruscolini F, Donelli G. Biofilm formation by strains of *Legionella pneumophila* type 1 in static conditions [abstract]. *Cibus*. 2007;3(2):43-44.

Picardi A, Battisti F, De Girolamo G, Morosini P, Norcio B, Bracco R, Biondi M. Symptom structure of acute mania: a factor study of the 24-item Brief Psychiatric Rating Scale in a national sample of patients hospitalized for a manic episode. *Journal of affective disorders*. 2007;108(1-2):183-189.

Picardi A, Battisti F, Tarsitani L, Baldassari M, Copertaro A, Mocchegiani E, Biondi M. Attachment security and immunity in healthy women. *Psychosomatic medicine*. 2007;69(1):40-46.

Picardi A, Di Gennaro G, Meldolesi GN, Grammaldo LG, Quarato P, Esposito V. Partial seizures due to sclerosis of the right amygdala presenting as panic disorder. On the importance of psychopathological assessment in the differential diagnosis. *Psychopathology*. 2007;40(3):178-183.

Picardi A, Pasquini P. Toward a biopsychosocial approach to skin diseases. *Advances in psychosomatic medicine*. 2007;28:109-126.

Picardi A, Porcelli P, Mazzotti E, Fassone G, Lega I, Ramieri L, Sagoni E, Pasquini P. Alexithymia and global psychosocial functioning: a study on patients with skin disease. *Journal of psychosomatic research*. 2007;62(2):223-229.

Piccioni F, Borioni A, Delfini M, Del Giudice MR, Mustazza C, Rodomonte A, Risuleo G. Metabolic alterations in cultured mouse fibroblasts induced by an inhibitor of the tyrosine kinase receptor FGFR-1. *Analytical biochemistry*. 2007;367(1):111-121.

Pichierri P. Interplay between WRN and the checkpoint in S-phase. *Italian journal of biochemistry*. 2007;56(2):130-140.

Pichini S, Pacifici R, Rossi S, Mastrobattista L, Martucci L, Zuccaro P. Tobacco smoking, legislation and smoking cessation in Italy: a national portrait [proceedings]. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2007;4(4):110-113.

Pichini S. Smart drugs: analytical, pharmacotoxicological and legislative aspects [abstract]. *Biochimica clinica*. 2007;31(5):395.

Pichini S. Smart drugs: analytical, pharmacotoxicological and legislative aspects [abstract]. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2007;45(9):A159-A160.

- Piersimoni C, Lacchini C, Penati V, Iona E, Fattorini L, Nista D, Zallocco D, Gesù GP, Godecasa L. Validation of the agar proportion and 2 liquid systems for testing the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to moxifloxacin. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2007;57(3):283-287.
- Pietraforte D, Matarrese P, Straface E, Gambardella L, Metere A, Scorza G, Leto TL, Malorni W, Minetti M. Two different pathways are involved in peroxynitrite-induced senescence and apoptosis of human erythrocytes. *Free radical biology and medicine*. 2007;42(2):202-214.
- Pino A, Alimonti A, Botrè F, Minoia C, Bocca B, Conti ME. Determination of twenty five elements in lichens by sector field inductively coupled plasma mass spectrometry and microwave-assisted acid digestion. *Rapid communications in mass spectrometry*. 2007;21(12):1900-1906.
- Pino A, Bocca B, Botrè F, Alimonti A, Enrique Conti M. Lichen as potential biomonitor of atmospheric metal deposition in uncontaminated area [abstract]. *Quimica clinica*. 2007;26(Suppl 1):46.
- Pinto A, Gigantesco A, La Pia S, Morosini P. Development, reliability and validity of a self-administered questionnaire on subjective opinion about delusions and voices (DIV). *Psychopathology*. 2007;40:312-320.
- Piras V, Selvarajoo K, Fujikawa N, Choi S, Tomita M, Giuliani A, Tsuchiya M. Statistical analysis of gene expression in innate immune responses: dynamic interactions between microRNA and signaling molecules. *Genomics & Informatics*. 2007;5(3):1-6.
- Pirillo MF, Bassani L, Germinario EAP, Mancini MG, Vyankandondra J, Okong P, Vella S, Giuliano M. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses among HIV-infected pregnant women in Uganda and Rwanda. *Journal of medical virology*. 2007;79(12):1797-1801.
- Pisani G, Marino F, Karen C, Bisso GM, Mele C, Luciani F, Wirz M, Gentili G, National Collaborative Study Group. Collaborative study for the calibration of HCV RNA, HBV DNA and HIV RNA reference preparations against the relative international standards. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(01):69-76.
- Pisani G, Marino F, Mele C, Gentili G. Importanza e ruolo della ricerca molecolare di B19 nello screening dei plasmaderivati. *EsaDia*. 2007;10(27):10-15.
- Pisciotta L, Fasano T, Bellocchio A, Bocchi L, Sallo R, Fresa R, Colangeli I, Cantafora A, Calandra S, Bertolini S. Effect of ezetimibe coadministered with statins in genotype-confirmed heterozygous FH patients. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):e116-e122.
- Podo F, Sardanelli F, Iorio E, Canese R, Carpinelli G, Fausto A, Canevari S. Abnormal choline phospholipid metabolism in breast and ovary cancer: molecular bases for noninvasive imaging approaches. *Current medical imaging reviews*. 2007;3:123-137.
- Poirel L, Villa L, Bertini A, Pitout JD, Nordmann P, Carattoli A. Expanded-spectrum β -lactamase and plasmid-mediated quinolone resistance [letter]. *Emerging infectious diseases*. 2007;13(5):803-804.
- Polichetti AV. Campi elettrici e magnetici a frequenze (ELF) e salute umana: la monografia EHC 238 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. *Radiazioni, ricerca e applicazioni*. 2007;10(3):9-11.
- Poltronieri E. Fostering open access in the research community. *Research information*. 2007;(29):10-11.
- Poltronieri E. From practice to impact: consequences of knowledge dissemination [abstract]. *European science editing*. 2007;33(4):107.
- Pompili M, Vanacore N, Maccone S, Amore M, Perticoni G, Tonna M, Sasso E, Lester D, Innamorati M, Gazzella S, Di Bonaventura C, Giallonardo A, Girardi P, Tatarelli R, De Pisa E. Depression, hopelessness

and suicide risk among patients suffering from epilepsy. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(04):425-429.

Ponomarev AL, Belli M, Hahnfeldt PJ, Hlatky L, Sachs RK, Cucinotta FA. Subtraction of background damage in PFGE experiments on DNA fragment-size distributions. *Radiation and Environmental Biophysics*. 2007;46(2):155-160.

Ponzani V. AIB-CUR quindici anni dopo: il gruppo di discussione dei bibliotecari italiani oggi. *Bollettino AIB*. 2007;47(3):349-354.

Popoli P, Blum D, Martire A, Ledent C, Ceruti S, Abbracchio MP. Functions, dysfunctions and possible therapeutic relevance of adenosine A2A receptors in Huntington's disease. *Progress in neurobiology*. 2007;81(5-6):331-348.

Popoli P, Pepponi R, Martire A, Armida M, Pezzola A, Galluzzo M, Domenici MR, Potenza RL, Tebano MT, Molinari C, Merlo D, Garaci E. Neuroprotective effects of thymosin β 4 in experimental models of excitotoxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1112:219-224.

Pozio E, Foggin CM, Gelanew T, Marucci G, Hailu A, Rossi P, Gomez Morales MA. *Trichinella zimbabwensis* in wild reptiles of Zimbabwe and Mozambique and farmed reptiles of Ethiopia. *Veterinary parasitology*. 2007;143(3-4):305-310.

Pozio E. World distribution of *Trichinella* spp. infections in animals and humans. *Veterinary parasitology*. 2007;149(1-2):3-21.

Pretagostini R, Peritore D, Di Ciaccio P, Stabile D, Fiaschetti P, Ricci A, Venettoni S, Nanni Costa A. Exchange of organs and patients with foreign nations during the first 15 months of activity of the Italian gate to Europe. *Transplantation Proceedings*. 2007;39(6):1739-1742.

Pretagostini R, Peritore D, Fiaschetti P, Stabile D, Santaniello W, Maiello C, Rizzato L, Oliveti A, Grigioni WF. Incidence of neoplastic donors in Organizzazione Centro Sud Trapianti Area during the 2003-2005 period. *Transplantation Proceedings*. 2007;39(6):1746-1748.

Primatesta P, Allender S, Ciccarelli P, Doring A, Graff-Iversen S, Holub J, Panico S, Trichopoulou A, Verschuren M, EUROCISS working group. Cardiovascular surveys: manual of operations. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation*. 2007;14(Suppl 3):S43-S61.

Profumo E, Esposito C, Buttari B, Tosti ME, Ortona E, Margutti P, Siracusano A, Sposato A, Costanzo A, Capoano R, Salvati B, Riganò R. Intracellular expression of cytokines in peripheral blood from patients with atherosclerosis before and after carotid endarterectomy. *Atherosclerosis*. 2007;191(2):340-347.

Puddu P, Carollo M, Belardelli F, Valenti P, Gessani S. Role of endogenous interferon and LPS in the immunomodulatory effects of bovine lactoferrin in murine peritoneal macrophages. *Journal of leukocyte biology*. 2007;82(2):347-353.

Pujadas M, Pichini S, Civit E, Santamarina E, Perez K, de La Torre R. A simple and reliable procedure for the determination of psychoactive drugs in oral fluid by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2007;44(2):594-601.

Quaglia A, Capocaccia R, Micheli A, Carrani E, Vercelli M, and the EURO CARE-3 working group. A wide difference in cancer survival between middle aged and elderly patients in Europe. *International journal of cancer*. 2007;120(10):2196-2201.

- Quaranta MG, Napolitano A, Sanchez M, Giordani L, Mattioli B, Viora M. HIV-1 Nef impairs the dynamic of DC/NK crosstalk: different outcome of CD56dim CD56bright NK cell subsets. *FASEB journal*. 2007;21(10):2323-2334.
- Quintieri F, Pugliese O, Galati F, Perrone MP, Nanni Costa A. The 2006 Italian external proficiency testing exercises in immunogenetics. *EFI newsletter*. 2007;54:44-46.
- Rachini A, Pietrella D, Lupo P, Torosantucci A, Chiani P, Bromuro C, Proietti C, Bistoni F, Cassone A, Vecchiarelli A. An anti- β -glucan monoclonal antibody inhibits growth and capsule formation of *Cryptococcus neoformans* in vitro and exerts therapeutic, anti-cryptococcal activity in vivo. *Infection and immunity*. 2007;75(11):5085-5094.
- Ranjbar R, Aleo A, Giammanco G, Dionisi AM, Sadeghifard N, Mammina C. Genetic relatedness among isolates of *Shigella sonnei* carrying class 2 integrons in Tehran, Iran, 2002-2003. *BMC infectious diseases*. 2007;7:62.
- Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomized trials. *PLoS medicine*. 2007;4(11):1818-1828.
- Ravizza M, Martinelli P, Bucceri A, Fiore S, Alberico S, Tamburrini E, Tibaldi C, Guaraldi G, Anzidei G, Maccabruni A, Crisalli MP, Florida M, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Treatment with protease inhibitors and coinfection with hepatitis C virus are independent predictors of preterm delivery in HIV-infected pregnant women [letter]. *Journal of infectious diseases*. 2007;195(6):913-914.
- Reiterová K, Kinceková J, Snábel V, Marucci G, Pozio E, Dubinský P. *Trichinella spiralis*-outbreak in the Slovak Republic. *Infection*. 2007;35(2):89-93.
- Remoli ME, Gafa V, Giacomini E, Severa M, Lande R, Coccia EM. IFN- β modulates the response to TLR stimulation in human DC: involvement of IFN regulatory factor-1 (IRF-1) in IL-27 gene expression. *European journal of immunology*. 2007;37(12):3499-3508.
- Remoli ME, Ragimbeau J, Giacomini E, Gafa V, Severa M, Lande R, Pellegrini S, Coccia EM. NF- κ B is required for STAT-4 expression during dendritic cell maturation. *Journal of leukocyte biology*. 2007;81(1):355-363.
- Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, Cordioli P, Fortuna C, Boros S, Magurano F, Silvi G, Angelini P, Dottori M, Ciufolini MG, Majori G, Cassone A. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet*. 2007;370(9602):1840-1846.
- Rezza G. Un servizio di counselling telefonico nel reparto di epidemiologia. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(04):5-6.
- Ricceri L, Cutuli D, Venerosi A, Scattoni ML, Calamandrei G. Neonatal basal forebrain cholinergic hypofunction affects ultrasonic vocalizations and fear conditioning responses in preweaning rats. *Behavioural brain research*. 2007;183(1):111-117.
- Ricceri L, Moles A, Crawley J. Behavioral phenotyping of mouse models of neurodevelopmental disorders: relevant social behavior patterns across the life span. *Behavioural brain research*. 2007;176(1):40-52.
- Riccioni R, Diverio D, Mariani G, Buffolino S, Riti V, Saulle E, Petrucci E, Cedrone M, Lo-Coco F, Foà R, Peschle C, Testa U. Expression of Tie-2 and other receptors for endothelial growth factors in acute myeloid leukemias is associated with monocytic features of leukemic blasts. *Stem cells*. 2007;25(8):1862-1872.

- Riccioni R, Senese M, Diverio D, Riti V, Buffolino S, Mariani G, Boe A, Cedrone M, Lo-Coco F, Foà R, Peschle C, Testa U. M4 and M5 acute myeloid leukaemias display a high sensitivity to Bortezomib-mediated apoptosis. *British journal of haematology*. 2007;(139):194-205.
- Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pillozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells [letter]. *Nature*. 2007;445(7123):111-115.
- Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Signore M, Biffoni M, Pallini R, Parati E, Peschle C, De Maria R. Human neural progenitor cells display limited cytotoxicity and increased oligodendrogenesis during inflammation [letter]. *Cell death and differentiation*. 2007;14(4):876-878.
- Riganò R, Buttari B, Profumo E, Ortona E, Delunardo F, Margutti P, Mattei V, Teggi A, Sorice M, Siracusano A. Echinococcus granulosus antigen B impairs human dendritic cell differentiation and polarizes immature dendritic cell maturation towards a Th2 cell response. *Infection and immunity*. 2007;75(4):1667-1678.
- Riganò R, Profumo E, Buttari B, Tagliani A, Petrone L, D'Amati G, Ippoliti F, Capoano R, Fumagalli L, Salvati B, Businaro R. Heat shock proteins and autoimmunity in patients with carotid atherosclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1107:1-10.
- Rizzato L, Venettoni S, Nanni Costa A. Il sistema donazione e trapianti in Italia: analisi di un modello di integrazione tra i professionisti della salute. *Trapianti*. 2007;(4):127-135.
- Rizzello CG, De Angelis M, Di Cagno R, Camarca A, Silano M, Losito I, De Vincenzi M, De Bari M, Palmisano F, Maurano F, Gianfrani C, Gobbetti M. Highly efficient gluten degradation by lactobacilli and fungal proteases during food processing: new perspectives for celiac disease. *Applied and environmental microbiology*. 2007;73(14):4499-4507.
- Rizzo C, Bella A, Viboud C, Simonsen L, Miller MA, Rota MC, Salmaso S, Ciofi Degli Atti ML. Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969-2001. *Emerging infectious diseases*. 2007;13(5):694-699.
- Rizzo C, di Bartolo I, Santantonio M, Coscia MF, Monno R, De Vito D, Ruggeri FM, Rizzo G. Epidemiological and virological investigation of a Norovirus outbreak in a resort in Puglia, Italy. *BMC infectious diseases*. 2007;7:135.
- Ron G, Glister J, Lee B, Allada K, Armstrong W, Arrington J, et al., Cusanno F, Frullani S, Garibaldi F. Measurements of the proton elastic-form-factor ratio $\mu\rho$ GpE/GpM at low momentum transfer. *Physical review letters*. 2007;99(20):202002(5).
- Roncione R, Mazza M, Ussorio D, Pollice R, Falloon IRH, Morosini P, Casacchia M. The questionnaire of family functioning: a preliminary validation of a standardized instrument to evaluate psychoeducational family treatments. *Community mental health journal*. 2007;43(6):591-607.
- Rosa A, Ballarino M, Sorrentino A, Sthandier O, De Angelis FG, Marchioni M, Masella B, Guarini A, Fatica A, Peschle C, Bozzoni I. The interplay between the master transcription factor PU.1 and miR-424 regulates human monocyte/macrophage differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(50).
- Rosato S, D'Errigo P, Seccareccia F, Manno V, Badoni G, Fusco D, Perucci CA. Empirically derived or pre-existing model to evaluate hospital performance? Comparison between the Italian CABG model and the EuroSCORE system [abstract]. *Journal of coronary artery disease*. 2007;7(1):53.
- Rosi A, Grande S, Luciani AM, Palma A, Giovannini C, Guidoni L, Saporita O, Viti V. Role of glutathione in apoptosis induced by radiation as determined by 1H MR spectra of cultured tumor cells. *Radiation research*. 2007;167(3):268-282.

Rossi AM. Workshop Gli animali di Ulisse Aldrovandi: spunti per un progetto didattico. Roma, 30 gennaio 2007. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(03):15-17.

Rossi S, Carosi G, Spoletini R, Pizzi E, Di Pucchio A, Mattioli D, Mazzola M, Mastrobattista L, Solimini R, Pacifici R Giornata mondiale senza tabacco. IX Convegno Nazionale "Tabagismo e Servizio Sanitario Nazionale". Istituto Superiore di Sanità, Roma, 31 maggio 2007. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(07-08):17-19.

Rota MC, Bella A, Gabutti G, Giambi C, Filia A, Guido M, De Donno A, Crovari P, Ciofi Degli Atti ML, Serological Study Group. Rubella seroprofile of the Italian population: an 8-year comparison. *Epidemiology and infection*. 2007;135(4):555-562.

Rota MC, Cano-Portero R, Che D, Caporali MG, Hernando V, Campese C. Clusters of travel associated Legionnaires' disease in Italy, Spain and France, July 2002 - June 2006. *Eurosurveillance*. 2007;12(11).

Rota MC, Cawthorne A, Bella A, Caporali MG, Filia A, D'Ancona F, Legionellosis Working Group. Capture-recapture estimation of underreporting of legionellosis cases to the National Legionellosis Register: Italy 2002. *Epidemiology and infection*. 2007;135(6):1030-1036.

Rota MC, D'Ancona F, Maggio Cavallaro G, Bagnato B, Nacca G, Serra R. Disponibilità di tecniche di laboratorio per la diagnosi eziologica delle infezioni delle basse vie respiratorie negli ospedali italiani. *Annali di Igiene Medicina Preventiva e di Comunità*. 2007;19:509-517.

Ruggeri V, Francolini I, Donelli G, Piozzi A. Synthesis, characterization and in vitro activity of antibiotic releasing polyurethanes able to prevent bacterial resistance. *Journal of biomedical materials research. Part A*. 2007;81A(2):287-298.

Ruggieri A, Franco M, Gatto I, Kumar A, Rapicetta M. Modulation of RANTES expression by HCV core protein in liver derived cell lines. *BMC gastroenterology*. 2007;7:21.

Sabelli R, Iorio E, De Martino A, Ricci A, Brunetti V, Podo F, Paci M, Melino S. Allyl-thiolsulfide and rhodanese interaction has a key role in apoptosis induction [abstract]. *Italian journal of biochemistry*. 2007;56(3):109.

Sacchi A, Cappelli G, Cairo C, Martino A, Sanarico N, D'Offizi G, Pucillo LP, Chenal H, De Libero G, Colizzi V, Vendetti S. Differentiation of monocytes into CD1a- dendritic cells correlates with disease progression in HIV-infected patients. *JAIDS-Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2007;46(5):519-528.

Salvatore M, Falbo V, Florida G, Censi F, Tosto F, Bombieri C, Castaldo G, Pignatti PF, Rosatelli C, Taruscio D. The Italian external quality control programme for cystic fibrosis molecular diagnosis: 4 years of activity. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2007;45(2):254-260.

Salvia A, Rossini A, Balice MP, Terziani S, Guaglianone E, Donelli G. Se lo stafilococco arriva in reparto.... *Il fisioterapista*. 2007;13(6):47-55.

Sánchez-Juan P, Bishop M, Green A, Giannattasio C, Arias-Vasquez A, Poleggi A, Knight R, van Duijn CM. No evidence for association between tau gene haplotypic variants and susceptibility to Creutzfeldt-Jakob disease. *BMC medical genetics*. 2007;8:77.

Sánchez-Juan P, Sánchez-Valle R, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Mitrová E, Stoeck K, Sklaviadis T, Kulczycki J, Hess K, Krasnianski A, Equestre M, Slivarichova D, Saiz A, Calero M, Pocchiari M, Knight R, van Duijn CM, Zerr I. Influence of timing on CFS test value for Creutzfeldt-Jakob disease diagnosis. *Archives of neurology*. 2007;254(7):901-906.

- Sandini S, La Valle R, De Bernardis F, Macrì C, Cassone A. The 65-kDa mannoprotein gene of *Candida albicans* encodes a putative β -glucanase adhesin required for hyphal morphogenesis and experimental pathogenicity. *Cellular microbiology*. 2007;9(5):1223-1238.
- Sannella AR, Messori L, Casini A, Vincieri F, Bilia AR, Majori G, Severini C. Antimalarial properties of green tea. *Biochemical and biophysical research communications*. 2007;353(1):177-181.
- Santangelo C, Matarrese P, Masella R, Di Carlo MC, Di Lillo A, Scazzocchio B, Vecci E, Malorni W, Perfetti R, Anastasi E. Hepatocyte growth factor protects rat RINm5F cell line against free fatty acid-induced apoptosis by counteracting oxidative stress. *Journal of molecular endocrinology*. 2007;38(1-2):147-158.
- Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, Di Benedetto R, Filesi C, Masella R. Polyphenols, intracellular signalling and inflammation. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(04):394-405.
- Santucci D, Trincia V, Strobbia G, Francia N, Alleva E. Communal nesting as a strategy to improve mother-infant relationship in developing mice under altered gravitational environment [abstract]. *Elgra news*. 2007;25(Sep):186.
- Santucci D. Human centrifuge for studying neurobehavioural plasticity [abstract]. *Elgra news*. 2007;25(Sep):212.
- Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, Verdecchia A, SANTAQUILANI M, Musumeci R, Trecate G, Manoukian S, Morassut S, De Giacomo C, Federico M, Cortesi L, Corcione S, Cirillo S, Marra V, High Breast Cancer Risk Italian Trial (HiBCRIT). Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk of breast cancer (HIBCRIT Study): Interim results. *Radiology*. 2007;242(3):698-715.
- Sardanelli F, Podo F. Breast MR imaging in women at high-risk of breast cancer. Is something changing in early breast cancer detection? *European journal of radiology*. 2007;17(4):873-887.
- Sarkozy A, Schirinzi A, Lepri FR, De Luca A, Pizzuti A, Tartaglia M, Digilio C, Dallapiccola B. Clinical lumping and molecular splitting of LEOPARD and NF1/NF1-Noonan Syndromes [letter]. *American journal of medical genetics. Part A*. 2007;143A:1009-1011.
- Saulle E, Petronelli A, Pasquini L, Petrucci E, Mariani G, Biffoni M, Ferretti G, Scambia G, Benedetti Panici PL, Cognetti F, Humphreys R, Peschle C, Testa U. Proteasome inhibitors sensitize ovarian cancer cells to TRAIL induced apoptosis. *Apoptosis*. 2007;12(4):635-655.
- Savarino A, Cauda R, Cassone A. On the use of chloroquine for chikungunya [letter]. *Lancet infectious diseases*. 2007;7(10):633.
- Savarino A, Pistello M, D'Ostilio D, Zabogli E, Taglia F, Mancini F, Ferro S, Matteucci D, De Luca L, Barreca ML, Ciervo A, Chimirri A, Ciccozzi M, Bendinelli M. Human immunodeficiency virus integrase inhibitors efficiently suppress feline immunodeficiency virus replication in vitro and provide a rationale to redesign antiretroviral treatment for feline AIDS. *Retrovirology*. 2007;4:79.
- Savarino A. In-Silico docking of HIV-I integrase inhibitors reveals a novel drug type acting on an enzyme/DNA reaction intermediate. *Retrovirology*. 2007;4:21.
- Sbrenni S, Piazza T, Farinella E. La tracciabilità del paziente in strutture ospedaliere. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(09):3-8.
- Scafato E, Ghirini S, Galluzzo L, Gandin C, Martire S. L'abuso dell'alcol tra i giovani: analisi dei determinanti e dei fattori di rischio. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(10):11-15.

- Scafato E. Il binge drinking fa “strage”. *Il Sole 24 ore*. 2007;28.
- Scafato E. Il consumo di alcol tra uso ed abuso. Le evidenze, le tendenze, le strategie per un problema sottovalutato. *Dipendenze patologiche*. 2007;2(1):21-23.
- Scafato E. La morte in un bicchiere. *Social news*. 2007;4(9):4-6.
- Scalfaro C, Fiore A, Casale M, Franciosa G, Aureli P. Probiotic bacteria in food supplement products available in Italy part 2: PCR-based identification [abstract]. *Cibus*. 2007;3(2):29-30.
- Scanlan J, Binkin N, Michieletto F, Lessig M, Zubr E, Borson S. Cognitive impairment, chronic disease burden, and functional disability: a population study of older Italians. *American journal of geriatric psychiatry*. 2007;15(8):716-724.
- Scaravelli G, Bolli S, Mayorga JM, Bucciarelli M, Vigilano V. Il registro nazionale della procreazione medicalmente assistita. *Notiziario dell’Istituto superiore di sanità*. 2007;20(01):3-5.
- Scattoni ML, Valanzano A, Pezzola A, De March Z, Fusco FR, Popoli P, Calamandrei G. Adenosine A2A receptor blockade before striatal excitotoxic lesions prevents long term behavioural disturbances in the quinolinic rat model of Huntington’s disease. *Behavioural brain research*. 2007;176(2):216-221.
- Scaturro M, Dell’Eva I, Helfer F, Ricci ML. Persistence of the same strain of *Legionella pneumophila* in a hospital water system for 15 years. *Infection control and hospital epidemiology*. 2007;28(9):1089-1092.
- Scavia G, Brigotti M, Ciofi Degli Atti ML, Escher M, Ferretti A, Fioravanti A, Marziano ML, Minelli F, Morabito S, Pecoraro C, Tozzi AE, Tozzoli R, Babsa S, Caprioli A. Infezioni da *Escherichia coli* produttori di verocitotossina (VTEC) nei pazienti del registro italiano della Sindrome Emolitico Uremica pediatrica negli anni 2005-2006. *Notiziario dell’Istituto superiore di sanità*. 2007;20(12):11-15.
- Scazzocchio B, Vari R, Giovannini C, Masella R. Oxidised LDL impair insulin signalling by inducing serine phosphorylation of IRS-1 [abstract]. *Atherosclerosis supplements*. 2007;8(1):89.
- Seccareccia F, Rosato S, D’Errigo P, Tosti ME, Badoni G, Fusco D, Perucci CA. The Italian CABG outcome study. Use of hierarchical models to evaluate performance of cardiac surgery centres [abstract]. *Journal of coronary artery disease*. 2007;7(1):53.
- Sepe-Monti M, Pantano P, Vanacore N, De Carolis A, Bianchi V, Antonini G, Guidoni S, Giubilei F. Vascular risk factors and white matter hyperintensities in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Acta neurologica scandinavica*. 2007;115(6):419-424.
- Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, Magliozzi R, Reynolds R, Cinque P, Andreoni L, Trivedi P, Salvetti M, Faggioni A, Aloisi F. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *Journal of experimental medicine*. 2007;204(12):2899-2912.
- Settimi L, Davanzo F, Carbone P, Sesana F, Locatelli C, Farina ML, Maiozzi P, Roazzi P, Maccari F, Macchi L, Fanuzzi A. Surveillance of toxic exposures: the pilot experience of the Poison Control Centers of Milan, Pavia and Bergamo in 2006. *Annali dell’Istituto superiore di sanità*. 2007;43(03):287-294.
- Severa M, Remoli ME, Giacomini E, Annibali V, Gafa V, Lande R, Tomai M, Salvetti M, Coccia EM. Sensitization to TLR7 agonist in IFN- β preactivated dendritic cells. *Journal of immunology*. 2007;178(10):6208-6216.
- Sgalla S, Fabrizi G, Cirilli R, Maccone A, Bonamore A, Boffi A, Cacchi S. Chiral (R)- and (S)-allylic alcohols via a one-pot chemoenzymatic synthesis. *Tetrahedron: asymmetry*. 2007;18(23):2791-2796.

- Sgarbanti M, Marsili G, Remoli AL, Orsatti R, Battistini A. IRF-7: new role in the regulation of genes involved in the adaptive immunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1095:325-333.
- Shneor R, Monaghan P, Subedi R, Anderson BM, Aniol K, Annand J, et al., Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Investigation of proton-proton short-range correlations via the $^{12}\text{C}(e,e'pp)$ reaction. *Physical review letters*. 2007;99(7):072501(5).
- Shukla SK, Petrucci F, Caimi S, Alimonti A, Cusumano R. Cancer 'Chemotherapia specifica' ninety years after Paul Ehrlich. *Chemotherapy*. 2007;53(5):309-312.
- Silano M, Dessì MR, De Vincenzi M, Cornell Hughes J. In vitro tests indicate that certain varieties of oats may be harmful to patients with coeliac disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(4):528-531.
- Silano M, Di Benedetto R, Trecca A, Arrabito G, Leonardi F, De Vincenzi M. A decapeptide from durum wheat prevents coeliac peripheral blood lymphocytes from activation by gliadin peptides. *Pediatric research*. 2007;61(1):67-71.
- Silano M, Leonardi F, Trecca A, Mancini E, Di Benedetto R, De Vincenzi M. Prevention by a decapeptide from durum wheat of in vitro gliadin peptide-induced apoptosis in small-bowel mucosa from coeliac patients [letter]. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2007;42(6):786-787.
- Silano M, Volta U, Mecchia AM, Dessì MR, Di Benedetto R, De Vincenzi M, Collaborating Centers of the Italian Registry of the Complications of Coeliac Disease. Delayed diagnosis of coeliac disease increases cancer risk. *BMC gastroenterology*. 2007;7:8.
- Simon SL, Bailiff I, Bouville A, Fattibene P, Kleinerman RA, Lloyd DC, McKeever SWS, Romanyukha AA, Sevan'kaev A, Tucker JD, Wieser A. BiodosEPR-2006 consensus committee report on biodosimetric methods to evaluate radiation doses at long times after exposure. *Radiation measurements*. 2007;42:948-971.
- Siragusa M, Zerilli M, Iovino F, Francipane MG, Lombardo Y, Ricci Vitiani L, Di Gesù G, Todaro A, De Maria R, Stassi G. MUC1 oncoprotein promotes refractoriness to chemotherapy in thyroid cancer cells. *Cancer research*. 2007;67(11):5522-5530.
- Sirianni MC, Campagna M, Scaramuzzi D, Carbonari M, Toschi E, Bacigalupo I, Monini P, Ensoli B. Control of human herpes virus type 8-associated diseases by NK cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1096:37-43.
- Smith HV, Cacciò SM, Cook N, Nichols RA, Tait A. Cryptosporidium and Giardia as foodborne zoonoses. *Veterinary parasitology*. 2007;149(1-2):29-40.
- Snelling WJ, Lin Q, Moore JE, Millar BC, Tosini F, Pozio E, Dooley JSG, Lowery CJ. Proteomic analysis and protein expression during sporozoite excystation of *Cryptosporidium parvum* (Coccidia, Apicomplexa). *Molecular & cellular proteomics*. 2007;6(2):346-355.
- Soler R, Cacchi S, Fabrizi G, Forte G, Martin L, Martinez S, Molins E, Moreno-Mañas M, Petrucci F, Roig A, Sebastián RM, Vallribera A. Sonogashira cross-coupling using carbon aerogel doped with palladium nanoparticles, a recoverable and reusable catalyst. *Synthesis*. 2007;19:3068-3072.
- Solfrizzi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Gagliardi G, Nicoletti A, Santamato A, Scafato E, Capurso A, Panza F, Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Change of diagnoses in probable and possible mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging [letter]. *Journal of the American geriatrics society*. 2007;55(9):1480-1482.

- Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Baldassarre G, Scapicchio P, Scafato E, Amodio M, Capurso A, Panza F, Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Alcohol consumption, mild cognitive impairment, and progression to dementia. *Neurology*. 2007;68(21):1790-1799.
- Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, Scapicchio P, Scafato E, Gandin C, Capurso A, Panza F, Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Incident occurrence of depressive symptoms among patients with mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2007;24(1):55-64.
- Sorice M, Longo A, Capozzi A, Garofalo T, Misasi R, Alessandri C, Conti F, Buttari B, Riganò R, Ortona E, Valesini G. Anti-β2-glycoprotein I antibodies induce monocyte release of tumor necrosis factor α and tissue factor by signal transduction pathways involving lipid rafts. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(8):2687-2697.
- Sotgiu S, Sannella AR, Conti B, Arru G, Fois ML, Sanna A, Severini C, Morale MC, Marchetti B, Rosati G, Musumeci S. Multiple sclerosis and anti-Plasmodium falciparum innate immune response. *Journal of neuroimmunology*. 2007;185(1-2):201-207.
- Soyturk M, Akpınar H, Gurler O, Pozio E, Sari I, Akar S, Akarsu M, Birlik M, Onen F, Akkoc N. Irritable bowel syndrome in persons who acquired trichinellosis. *American journal of gastroenterology*. 2007;102:1064-1069.
- Spadoni M, Voltaggio M, Carcea M, Coni E, Raggi A, Cubadda F. Bioaccessible selenium in Italian agricultural soils: Comparison of the biogeochemical approach with a regression model based on geochemical and pedoclimatic variables. *Science of the total environment*. 2007;376(1-3):160-177.
- Spagnoli LG, Pucci S, Bonanno E, Cassone A, Sesti F, Ciervo A, Mauriello A. Persistent Chlamydia pneumoniae infection of cardiomyocytes is correlated with fatal myocardial infarction. *American journal of pathology*. 2007;170(1):33-42.
- Spigaglia P, Barbanti F, Mastrantonio P. Detection of a genetic linkage between genes coding for resistance to tetracycline and erythromycin in Clostridium difficile [abstract]. *Microbial drug resistance*. 2007;13(2):90.
- Spinelli A, Pediconi M, Timperi F, Andreozzi S, Bucciarelli M, Grandolfo M. L'interruzione volontaria di gravidanza dalla legge ad oggi. *Contraccezione, sessualità, salute riproduttiva*. 2007;1(2):4-9.
- Spizzichino L, Pedone G, Gattari P, Luzzi AM, Gallo P, Valli P, Rezza G. The female condom: knowledge, attitude, and willingness to use. The first Italian study. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(04):419-424.
- Spugnini EP, Arancia G, Porrello A, Colone M, Formisano G, Stringaro A, Citro G, Molinari A. Ultrastructural modifications of cell membranes induced by "electroporation" on melanoma xenografts. *Microscopy research and technique*. 2007;70(12):1041-1050.
- Starace F, Embrione F, Fusco ML, Cafaro L. L'approccio psicosociale nella programmazione e nell'implementazione dei trial vaccinici per l'infezione da HIV. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;39(02):259-266.
- Stazi AV, Trinti B. Risk of osteoporosis in endocrine disorders and celiac disease. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(04):430-433.
- Stazi MA, Cotichini R, Fagnani C, Ferrigno L, Gregorio A, Rinaldi C, Williams SL, Maraini G. Heritability of age-related cataract: an Italian twin study [abstract]. *Twin research and human genetics*. 2007;10(Suppl):52-53.

- Stefanelli P, Neri A, Carattoli A, Mastrantonio P. Detection of resistance to rifampicin and decreased susceptibility to penicillin in *Neisseria meningitidis* by real-time multiplex PCR assay. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2007;58(2):241-244.
- Straface E, Vona R, Ascione B, Matarrese P, Strudhoff T, Franconi F, Malorni W. Single exposure of human fibroblasts (WI-38) to a sub-cytotoxic dose of UVB induces premature senescence. *FEBS letters*. 2007.
- Straticò E, Mirabella F, Degli Esposti M, Morosini P. Proprietà psicometriche della SESM, versione italiana della "Scala degli utenti per misurare l'Empowerment nei Servizi di Salute Mentale" (Rogers et al., 1997). *Epidemiologia e psichiatria sociale*. 2007;16(3):256-264.
- Stroffolini T, Sagnelli E, Mele A, Cottone C, Almasio PL, Italian Hospital Collaborating Group. HCV infection is a risk factor for gallstone disease in liver cirrhosis: an Italian epidemiological survey. *Journal of viral hepatitis*. 2007;14(9):618-623.
- Suligo B, Boros S, Camoni L, Lepore D, Santoro A, Ferri M, Roazzi P, ed. Aggiornamento dei casi di AIDS notificati in Italia e delle nuove diagnosi da HIV al 31 dicembre 2006. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(06):3-23.
- Taylor P, Tamura T, Kong HJ, Kubota T, Kubota M, Borghi P, Gabriele L, Ozato K. The feedback phase of type I interferon induction in dendritic cells requires interferon regulatory factor 8. *Immunity*. 2007;27(2):228-239.
- Taioli E, Mattucci DA, Palmieri S, Rizzato L, Caprio M, Nanni Costa A. A population-based study of cancer incidence in solid organ transplants from donors at various risk of neoplasia. *Transplantation*. 2007;83(1):13-16.
- Tait S, Maranghi F, Ricceri L, Venerosi A, Calamandrei G, Mantovani A. Chlorpyrifos hypothalamic alteration in developing mice [abstract]. *PPTOX International Conference on Fetal Programming and Developmental Toxicity. Abstracts*. 2007.
- Taliani G, Rucci P, Biliotti E, Cirrincione R, Aghemo A, Alberti A, Almasio PL, Bartolozzi D, Caporaso N, Coppola R, Chiaramonte M, Floreani A, Gaeta GB, Persico M, Secchi G, Versace I, Zacharia S, Mele A. Therapy expectations and physical comorbidity affect quality of life in chronic hepatitis C virus infection. *Journal of viral hepatitis*. 2007;14(12):875-882.
- Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, et al., Martinelli S, Carta C. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome [letter]. *Nature genetics*. 2007;39(1):75-79.
- Taruscio D, Kodra Y, Censi F, Bernasconi S, Crinò A, Gargantini L, Grugni G, Lughetti L, Ragusa L, Ricci AM. La sindrome di Prader-Willi. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(07-08):22-26.
- Taruscio D, Trama A, Stefanov R. Tackling rare diseases at European level: why do we need a harmonized framework? *Folia medica*. 2007;49(1-2):59-67.
- Taruscio D. I progetti di ricerca NIH. Resoconto della conferenza internazionale "Malattie Rare e Farmaci Orfani". *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;07(20):10-11.
- Taylor A, Branch S, Day MP, Patriarca M, White M. Clinical and biological materials, foods and beverages - 2007. *Journal of analytical atomic spectrometry*. 2007;22:415-456.
- Tempesta M, Camero M, Bellacicco AL, Tarsitano E, Lorusso A, Martella V, Decaro N, Del Giudice G, Cassone A, Quaranta A, Buonavoglia C. Caprine herpesvirus 1 vaccine with the LTK63 mutant as a

mucosal adjuvant induces strong protection against genital infection in goats. *Vaccine*. 2007;25(46):7927-7930.

Testa U, Riccioni R. Deregulation of apoptosis in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2007;92(1):81-94.

Tinari A, Garofalo T, Sorice M, Degli Esposti M, Malorni W. Mitoptosis: different pathways for mitochondrial execution. *Autophagy*. 2007;3(3):282-284.

Tinelli M, Pantosti A, Lusardi C, Vimercati M, Monaco M. First detected case of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infection in Italy. *Eurosurveillance*. 2007;12(4):E070412.1.

Tinghino R. Evaluation of allergenicity of genetically modified soybean protein extract. *ISB News Report*. 2007;(Jan):6-8.

Tirelli V, Catone T, Turco L, Di Consiglio E, Testai E, De Angelis I. Effects of the pesticide chlorpyrifos on an in vitro model of intestinal barrier. *Toxicology in vitro*. 2007;21:308-313.

Titti F, Cafaro A, Ferrantelli F, Tripiciano A, Moretti S, Caputo A, Gavioli R, Ensoli F, Robert-Guroff M, Barnett SW, Ensoli B. Problems and emerging approaches in HIV/AIDS vaccine development. *Expert opinion on emerging drugs*. 2007;12(1):23-48.

Torre M, Morciano C, D'Errigo P, Allepuz A, Fusco D, Häkkinen U, Labek G, Lyubomirova K, Marrugat J, Psaltopoulou D, Taioli E, Ye W. The EUPHORIC project: outcome indicators collection in Europe. Results of the first phase [abstract]. *European journal of public health*. 2007;17(2 Suppl):213.

Tosti ME, Mariano A, Spada E, Pizzuti R, Gallo G, Ragni P, Zotti C, Lopalco P, Curtale F, Graziani G, Mele A, Stroffolini T, SEIEVA collaborating group. Incidence of parenterally transmitted acute viral hepatitis among healthcare workers in Italy. *Infection control and hospital epidemiology*. 2007;28(5):629-632.

Tosto F, Falbo V, Salvatore M, Florida G, Censi F, Taruscio D. The Italian External Quality Control (I-EQC) programme for Beta Thalassemia molecular diagnosis: five years of activity [abstract]. *European journal of human genetics*. 2007;15(Suppl 1).

Tozzi AE, Pandolfi E, Pastore Celentano L, Massari M, Salmaso S, Ciofi Degli Atti ML, EUVAC-NET Study Group. Comparison of pertussis surveillance systems in Europe. *Vaccine*. 2007;25(2):291-297.

Trasarti E, Pizzi E, Pozio E, Tosini F. The immunological selection of recombinant peptides from *Cryptosporidium parvum* reveals 14 proteins expressed at the sporozoite stage, 7 of which are conserved in other apicomplexa. *Molecular and biochemical parasitology*. 2007;152(2):159-169.

Triventi M, Mattei E, Calcagnini G, Censi F, Bartolini P, Kainz W, Bassen HI. Magnetic resonance induced heating of implantable leads. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(03):229-240.

Tsuchiya M, Wong ST, Yeo ZX, Colosimo A, Palumbo MC, Farina L, Crescenzi M, Mazzola A, Negri R, Bianchi M, Selvarajoo K, Tomita M, Giuliani A. Gene expression waves: cell cycle independent collective dynamics in cultured cells. *FEBS journal*. 2007;274(11):2878-2886.

Turrio Baldassarri L, Abate V, Alivernini S, Battistelli CL, Carasi S, Casella M, Iacovella N, Iamiceli AL, Indelicato A, Scarcella C, La Rocca C. A study on PCB, PCDD/PCDF industrial contamination in a mixed urban-agricultural area significantly affecting the food chain and the human exposure. Part I: soil and feed. *Chemosphere*. 2007;67(9):1822-1830.

- Turrio Baldassarri L, Battistelli CL, Conti L, Crebelli R, De Berardis B, Iamiceli AL, Gambino M, Iannaccone S. Carburanti alternativi per il trasporto pubblico urbano. *Ambiente*. 2007;16-27.
- Tzanakaki G, Mastrantonio P. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *International journal of antimicrobial agents*. 2007;29(6):621-629.
- Uccelli R, Binazzi A, Altavista P, Belli S, Comba P, Mastrantonio M, Vanacore N. Geographic distribution of amyotrophic lateral sclerosis through motor neuron disease mortality data. *European journal of epidemiology*. 2007;22(11):781-790.
- Vaccari G, D'Agostino C, Nonno R, Rosone F, Conte M, Di Bari MA, Chiappini B, Esposito E, De Grossi L, Giordani F, Marcon S, Morelli L, Borroni R, Agrimi U. Prion protein alleles showing a protective effect on the susceptibility of sheep to scrapie and bovine Spongiform encephalopathy. *Journal of virology*. 2007;81(13):7306-7309.
- Valdarchi C, Serraino D, Cordiali Fei P, Castilletti C, Trento E, Farchi F, Rezza G, General Practitioner Study Group. Demographic indicators and risk of infection with human herpesvirus type 8 in central Italy. *Infection*. 2007;35(1):22-25.
- Valdarchi C, Serraino D, Cordiali Fei P, Castilletti C, Trento E, Farchi F, Rezza G, General Practitioner Study Group. Demographic indicators and risk of infection with human herpesvirus type 8 in central Italy. *Infection*. 2007;35(1):22-25.
- Valente P, Forastiere F, Bacosi A, Cattani G, Di Carlo S, Ferri M, Figà Talamanca I, Marconi A, Paoletti L, Perucci CA, Zuccaro P. Exposure to fine and ultrafine particles from secondhand smoke in public places before and after the smoking ban, Italy 2005. *Tobacco control*. 2007;16(5):312-317.
- van Gelder B, Buijsse B, Tijhuis M, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D. Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men. The FINE study. *European journal of clinical nutrition*. 2007;61(2):226-232.
- Vanacore N, Galeotti F, Maggini M, Raschetti R. Biomarkers in dementia. *Archives of neurology*. 2007;64(9):1365.
- Vanacore N. Natalizumab e sclerosi multipla: alcune considerazioni sul profilo rischio-beneficio. *Bollettino d'informazione sui farmaci*. 2007;14(2):57-60.
- Vannucchi S, Chiantore MV, Mangino G, Percario ZA, Affabris E, Fiorucci G, Romeo G. Perspectives in biomolecular therapeutic intervention in cancer: from the early to the new strategies with type I interferons. *Current medicinal chemistry*. 2007;14(6):667-679.
- Vecchia P. Effetti sulla salute dei campi magnetici a frequenza estremamente bassa [abstract]. *Bollettino SIRR*. 2007;9(1):11-12.
- Vecchia P. Exposure of humans to electromagnetic fields. Standards and regulations. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(03):260-267.
- Veltro F, Morosini P, Gigantesco A, Casacchia M, Roncone R, Dell'Acqua G, Chiaia E, Balbi A, De Stefani R, Cesari G, ABC1 Working Group. A new self-report questionnaire called "ABC" to evaluate in a clinical practice the aid perceived from services by relatives, needs and family burden of severe mental illness. *Clinical practice and epidemiology in mental health*. 2007;3:15.
- Veltro F, Vendittelli N, Oricchio I, Addona F, Avino C, Figliolia GL, Morosini P. Studio di efficacia nella pratica dell'intervento cognitivo-comportamentale di gruppo per pazienti ricoverati: follow-up di 4 anni. *Giornale italiano di psicopatologia*. 2007;13(4):497-503.

- Venettoni S, Grigioni M, Grossi P, Gianelli Castiglione A, Nanni Costa A. Criteria and terms for certified suitability of organ donors: assumptions and operational strategies in Italy. *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;43(03):279-286.
- Ventura M, Pichini S, Pujadas M, Ventura R, Di Giovannandrea R, Zuccaro P, Pacifici R, Langohr K, Jurado C, de La Torre R. Four years' experience in external proficiency testing programs for hair testing of drugs of abuse in Italy (HAIRVEQ) and comparison with the Society of hair testing program in 2005. *Therapeutic drug monitoring*. 2007;29(1):11-19.
- Ventura M, Pichini S, Ventura R, Zuccaro P, Pacifici R, de La Torre R. Stability studies of principal illicit drugs in oral fluid: preparation of reference materials for external quality assessment schemes. *Therapeutic drug monitoring*. 2007;29(5):662-665.
- Venturi G, Ciccozzi M, Montieri S, Bartoloni A, Francisci D, Nicoletti L, Fortuna C, Marongiu L, Rezza G, Ciufolini MG. Genetic variability of the M genome segment of clinical and environmental Toscana virus strains. *Journal of general virology*. 2007;88(Pt 4):1288-1294.
- Venturi G, Madeddu G, Rezza G, Ciccozzi M, Pettinato ML, Cilliano M, Fiorentini C, Mura MS, Ciufolini MG. Detection of Toscana virus central nervous system infections in Sardinia Island, Italy [letter]. *Journal of clinical virology*. 2007;40(1):90-91.
- Verdecchia A, De Angelis R, Francisci S, Grande E. Methodology for estimation of cancer incidence, survival and prevalence in Italian regions. *Tumori*. 2007;93(4):337-344.
- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I. Recent cancer survival in Europe: a 2000–02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet oncology*. 2007;8(9):784-796.
- Veroni C, Grasso M, Macchia G, Ramoni C, Ceccarini M, Petrucci TC, Macioce P. β -dystrobrevin, a kinesin-binding receptor, interacts with the extracellular matrix components pancortins. *Journal of neuroscience research*. 2007;85(12):2631-2639.
- Veschetti E, Maresca D, Lucentini L, Ferretti E, Citti G, Ottaviani M. Monitoring of V(IV) and V(V) in Etnean drinking-water distribution systems by solid phase extraction and electrothermal atomic absorption spectrometry. *Microchemical journal*. 2007;85:80-87.
- Vicenzini E, Ricciardi MC, Puccinelli F, Altieri M, Vanacore N, Di Piero V, Lenzi GL. Common carotid artery intima-media thickness determinants in a population study. *Journal of ultrasound in medicine*. 2007;26(4):427-432.
- Vigna-Taglianti FD, Mathis F, Diecidue R, Burrone P, Iannaccone A, Lampis F, Zuccaro P, Pacifici R, Versino E, Davoli M, Faggiano F. A follow-up study of heroin addicts (VEdeTTE2): study design and protocol. *Substance abuse treatment, prevention, and policy*. 2007;2:9.
- Villa E, Di Ciccio P, Delvecchio C, Mattucci DA, Ghirardini A, Venettoni S, Nanni Costa A. Raccomandazioni e proposte per la coordinazione europea della ricerca su donazione e trapianto. I risultati del progetto ALLIANCE-O. *Trapianti*. 2007;11(3):127-135.
- Villa E, Nanni Costa A. Errore umano e violazione delle procedure standardizzate nel trapianto di organi infetti da HIV. Toscana, Febbraio 2007. *Notiziario dell'Istituto superiore di sanità*. 2007;20(02):iv.
- Villa E, Petrini C, Sante V, Filipponi F, Rizzato L, Storani D, Blais E, Nanni Costa A. Crisis management, ethical issues and donation impact of HIV+ organ transplantation on donation in Italy. *Organs, tissues and cells*. 2007;10(3):167-170.
- Villa E, Sparacino A, Nanni Costa A. Il coordinatore clinico. Intervista a Chiara Comuzzi. *Trapianti*. 2007;(4):155-158.

- Villani P, Cordelli E, Leopardi P, Siniscalchi E, Veschetti E, Fresegna AM, Crebelli R. Evaluation of genotoxicity of oral exposure to tetravalent vanadium in vivo. *Toxicology letters*. 2007;170(1):11-18.
- Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E, EURO CARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309-2315.e2.
- Vitale A, Alleva E. Altruism in non-human and human animals. *Journal of anthropological sciences*. 2007;85:237-239.
- Vitale I, Antocchia A, Cenciarelli C, Crateri P, Meschini S, Arancia G, Pisano C, Tanzarella C. Combretastatin CA-4 and combretastatin derivative induce mitotic catastrophe dependent on spindle checkpoint and caspase-3 activation in non-small cell lung cancer cells. *Apoptosis*. 2007;12(1):155-166.
- Viti V, Grande S, Rosi A, Luciani AM, Palma A, Giovannini C, Guidoni L, Sapora O. Role of glutathione in apoptosis by irradiation as evidenced by MR spectra of cultured tumour cells [abstract]. *Radiotherapy and oncology*. 2007;84(1):S281.
- Viti V, Palma A, Giovannini C, Grande S, Guidoni L, Luciani AM, Rosi A, Sapora O. Metabolism of glutathione in tumour cells before and after irradiation as evidenced by 1H MR spectra [proceedings]. *Proceedings on CD-ROM - International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Scientific Meeting and Exhibition*. 2007;15:2747.
- Voltan R, Castaldello A, Brocca Cofano E, Altavilla G, Caputo A, Laus M, Sparnacci K, Ensoli B, Spaccasassi S, Ballestri M, Tondelli L. Preparation and characterization of innovative protein-coated poly(methylmethacrylate) core-shell nanoparticles for vaccine purposes. *Pharmacological research*. 2007;24(10):1870-1882.
- Weiss EP, Racette SB, Villareal DT, Fontana L, Steger-May K, Schechtman KB, Klein S, Ehsani AA, Holloszy JO. Lower extremity muscle size and strength and aerobic capacity decrease with caloric restriction but not with exercise-induced weight loss. *Journal of applied physiology*. 2007;102(2):634-640.
- Whiteley A, Major D, Legastelois I, Campitelli L, Donatelli I, Thompson CI, Zambon MC, Wood JM, Barclay WS. Generation of candidate human influenza vaccine strains in cell culture-rehearsing the European response to an H7N1 pandemic threat. *Influenza and other respiratory viruses*. 2007;1(4):157-166.
- Wilson JW, Nealy JE, Dachev TP, Tomov BT, Cucinotta FA, Badavi FF, De Angelis G, Atwell W, Leutke N. Time serial analysis of the induced LEO environment within the ISS 6A. *Advances in space research*. 2007;40(11):1562-1570.
- Wolska-Kusnierz B, Bajer A, Cacciò SM, Heropolitanska-Pliszka E, Bernatowska E, Socha P, Van Dongen J, Bednarska M, Paziewska A, Sinski E. Cryptosporidium infection in patients with primary immunodeficiencies. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2007;45(4):458-464.
- Yeo ZX, Wong ST, Vel Arjunan SN, Piras V, Tomita M, Selvarajoo K, Giuliani A, Tsuchiya M. Sequential logic model deciphers dynamic transcriptional control of gene expressions. *PLoS ONE*. 2007;2(8):e776.
- Zampino G, Pantaleoni F, Carta C, Cobellis G, Vasta I, Neri C, Pogna EA, De Feo E, Delogu A, Sarkozy A, Atzeri F, Selicorni A, Rauen KA, Cytrynbaum CS, Weksberg R, Dallapiccola B, Ballabio A, Gelb BD, Neri G, Tartaglia M. Diversity, parental germline origin and phenotypic spectrum of de novo RAS missense changes in Costello syndrome. *Human mutation*. 2007;28(3):265-272.
- Zanusso G, Polo A, Farinazzo A, Nonno R, Cardone F, Di Bari MA, Ferrari S, Principe S, Gelati M, Fasoli E, Fiorini M, Prelli F, Frangione B, Tridente G, Bentivoglio M, Giorgi A, Schininà ME, Maras B,

- Agrimi U, Rizzuto N, Pocchiari M, Monaco S. Novel prion protein conformation and glycotype in Creutzfeldt-Jakob disease. *Archives of neurology*. 2007;64(4):595-599.
- Zbilut JP, Chua GH, Krishnan A, Bossa C, Rother K, Webber CL, Giuliani A. A topologically related singularity suggests a maximum preferred size for protein domains. *Proteins-structure function and bioinformatics*. 2007;66(3):621-629.
- Zetterberg E, Vannucchi AM, Franco Migliaccio AR, Vainchenker W, Tulliez M, Dickie R, Hasselbalch H, Rogers R, Palmblad J. Pericyte coverage of abnormal blood vessels in myelofibrosis bone marrows. *Haematologica*. 2007;92(05):597-604.
- Zeuner A, Signore M, Martinetti D, Bartucci M, Peschle C, De Maria R. Chemotherapy-induced thrombocytopenia derives from the selective death of megakaryocyte progenitors and can be rescued by stem cell factor. *Cancer research*. 2007;67(10):4767-4773.
- Zhang B, Morace G, Gauss-Müller V, Kusov YY. Poly(A) binding protein, C-terminally truncated by the hepatitis A virus proteinase 3C, inhibits viral translation. *Nucleic acids research*. 2007;35(17):5975-5984.
- Zijno A, Saini F, Crebelli R. Suitability of cryopreserved isolated lymphocytes for the analysis of micronuclei with the cytokinesis-block method. *Mutagenesis*. 2007;22(5):311-315.
- Zuccaro P, Mombelli G, Calabresi L, Baldassarre D, Palmi I, Sirtori CR. Tolerability of statins is not linked to CYP450 polymorphisms, but reduced CYP2D6 metabolism improves cholestaemic response to simvastatin and fluvastatin. *Pharmacological research*. 2007;55(4):310-317.
- Zuccaro P, Pacifici R, Pichini S. Nicotine intake and steady-state cotinine when smoking cigarettes of different yields. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2007;82(3):251.
- Zuccaro P, Pichini S, Mortali C, Pacifici R, Viegi G, Baldacci S, Angino A, Martini F, Borbotti M, Scognamiglio A, Simoni M, Silvi P, Di Pede F, Carrozzi L, Porta D, Simonato L, Crispo A, Merletti F, Forastiere F. Fumo e patologie respiratorie: le carte del rischio per BPCO e tumore al polmone. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2007;2(2):14-21.
- Zuccaro P. Risvegli. *Tabaccologia*. 2007;5(2):3.
- Zunic ZS, Kozak K, Ciotoli G, Ramola R, Kochwska E, Ujic P, Celikovic I, Mazur J, Janik M, Demajo A, Birovljev A, Bochicchio F, Yarmoshenko IV, Kryeziu D, Olko P. A campaign of discrete radon concentration measurements in soil of Niška Banja town, Serbia. *Radiation measurements*. 2007;42:1696-1702.
- Zunic ZS, Yarmoshenko IV, Birovljev A, Bochicchio F, Quarto M, Obryk B, Paszkowski M, Celikovic I, Demajo A, Ujic P, Budzanowski M, Olko P, McLaughlin JP, Waligorski M. Radon survey in the high natural radiation region of Niška Banja, Serbia. *Journal of environmental radioactivity*. 2007;92(3):165-174.
- Zunic ZS, Yarmoshenko IV, Kelleher K, Paridaens J, McLaughlin J, Celikovic I, Ujic P, Onischenko AD, Jovanovic S, Demajo A, Birovljev A, Bochicchio F. Comparison of retrospective and contemporary indoor radon measurements in a high-radon area of Serbia. *Science of the total environment*. 2007;387(1-3):269-275.

MONOGRAFIE E CONTRIBUTI IN MONOGRAFIE

Aloj SM, Tomino C, De Lorenzo F, Casali PG, Geraci A, Vella S, Di Loreto C. *Gli studi clinici sul cancro: informazioni per il malato*. Roma: Associazione italiana malati di cancro, parenti e amici (AIMaC); 2007.

Anderson P, Baumberg B, Scafato E, Codenotti T, Russo R. L'alcol in Europa: una prospettiva di salute pubblica. In: *Prospettive di intervento sui problemi alcolcorrelati. Indirizzi e documenti*. Roma: 2007. p. 25-45.

Bedetti C, Barbaro MC, Rossi AM, ed. *Le sostanze chimiche, l'ambiente e noi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007.

Bedetti C, Barbaro MC, Rossi AM. Le scienze a scuola: una proposta di modulo didattico in tossicologia. In: Bedetti C, Barbaro MC, Rossi AM, ed. *Le sostanze chimiche, l'ambiente e noi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. p. 1-9.

Bignami M. Ambiente e stile di vita nel processo di cancerogenesi. In: Bedetti C, Barbaro MC, Rossi AM, ed. *Le sostanze chimiche, l'ambiente e noi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. p. 71-81.

Bonanni P, Carbone P, Carosi G, D'Alessandro D, Gargiulo C, Lo Giudice M, Matteelli A, Pecorelli S, Perino A, Perrone F, Sideri M, Suligoi B. *La vaccinazione anti-papillomavirus. Una novità nella prevenzione*. Roma: 2007.

Briancesco R, Bonadonna L. Il rischio microbico in relazione ai trattamenti di disinfezione delle acque. In: Morselli L, Santoro D, Sasges MR, ed. *Trattamenti avanzati delle acque con tecnologie UV: dalla ricerca e sviluppo alla progettazione e validazione*. Santarcangelo: 2007. p. 10-17.

Brunori L, Giannoni F, Bini L, Liberatori S, Frota C, Jenner P, Thoresen OF, Orefici G, Fattorini L. Induction of Mycobacterium avium proteins upon infection of human macrophages. In: Jungblut PR, Hecker M, ed. *Proteomics of microbial pathogens*. Weinheim: Wiley-VCH; 2007. p. 279-287.

Caroli S, ed. *The determination of chemical elements in food: applications for atomic and mass spectrometry*. New York: John Wiley & Sons; 2007.

Cassone A. Fungal vaccines and vaccination: problems and perspectives. In: Brown GD, Netea MG, ed. *Immunology of fungal infections*. Berlin: Springer; 2007. p. 465-485.

Crebelli R. Agenti mutageni e/o cancerogeni ambientali. In: Bedetti C, Barbaro MC, Rossi AM, ed. *Le sostanze chimiche, l'ambiente e noi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. p. 63-70.

Cubadda F. Applications of inductively coupled plasma mass spectrometry to trace element research and control. In: Caroli S, ed. *The determination of chemical elements in food: applications for atomic and mass spectrometry*. New York: John Wiley & Sons; 2007. p. 225-295.

Cubadda F. Inductively coupled plasma mass spectrometry. In: Picò Y (Ed.), ed. *Food toxicants analysis. Techniques, strategies and developments*. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 697-751.

De Angelis S, Pricci F, Franzellin F, Olivieri A. Effects of environmental chemicals on thyroid function. In: Marino M, Mita DG, ed. *The endocrine disruptors*. Trivandrum Kelara: Transworld Research Network; 2007. p. 53-66.

Dessi-Fulgheri F, Belloni V, Della Seta D, Porrini S, Zaccaroni M, Farabollini F, Santucci D. Exposition to environmentally relevant doses of endocrine disruptors: effects on behavior. In: Canonaco M, Facciolo RM, ed. *Evolutionary molecular strategies and plasticity*. Trivandrum: Research Signpost; 2007. p. 1-12.

Di Prospero Fanghella P. Classificazione di una sostanza chimica e guida alla lettura delle etichette di pericolo. In: Bedetti C, Barbaro MC, Rossi AM, ed. *Le sostanze chimiche, l'ambiente e noi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. p. 56-62.

Dogliotti E. Danno al DNA e suscettibilità interindividuale. In: Bedetti C, Barbaro MC, Rossi AM, ed. *Le sostanze chimiche, l'ambiente e noi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. p. 82-90.

Farina A, Bedetti C, ed. *Microanalisi elementare organica. Collezione di strumenti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007.

Farina A. Apparecchiature e tecniche per la microanalisi elementare organica. In: Anna Farina e Cecilia Bedetti, ed. *I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità. Quaderno 2*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. p. 63-86.

Farina A. Microanalisi elementare organica. Collezione di strumenti. Introduzione. In: Anna Farina e Cecilia Bedetti, ed. *I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità. Quaderno 2*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. p. 1-8.

Federico MPM. The outstanding role of Nef in the response of macrophages to HIV infection. In: Herbein G, ed. *HIV and the Macrophage*. 2007. p. 35-53.

Floridia M. La gravidanza con HIV in Italia oggi. In: *Infezione da HIV nella popolazione femminile*. 2007. p. 175-187.

Floridia M. Valutazione critica di una ricerca clinica. In: Borgia ML, ed. *Manuale di bioetica per la sperimentazione clinica e i comitati etici*. Torino: 2007. p. 345-367.

Frazzoli C, Cammarone R, Caroli S. Car catalytic converters and the contamination of food by platinum-group elements. In: Caroli S, ed. *The determination of chemical elements in food: applications for atomic and mass spectrometry*. New York: John Wiley & Sons; 2007. p. 353-381.

Frazzoli C, D'Amato M, Zaray G, Caroli S. Arsenic and other potentially toxic trace elements in rice. In: Caroli S, ed. *The determination of chemical elements in food: applications for atomic and mass spectrometry*. New York: John Wiley & Sons; 2007. p. 383-400.

Generali T, Attard Barbini D, Girolimetti S, Dommarco R. Simplified method for pesticide residues determination in virgin olive oil. In: Del Re AAM, Capri E, Fragoulis G, Trevisan M, ed. *Environmental fate and ecological effects of pesticides*. Pavia: La Goliardica pavese; 2007. p. 850-855.

Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Orsi C, De Mei B, Capelli O, Maltoni S, Marata AM, Magrini N, Ventriglia G, Stella R, Laurendi G. *Uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare. 2. Ed.*. Roma: Il Pensiero scientifico; 2007.

Giuliani A. La fabbrica della conoscenza scientifica. In: Bedetti C, Barbaro MC, Rossi AM, ed. *Le sostanze chimiche, l'ambiente e noi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. p. 121-129.

Gramiccia M, Gradoni L. The leishmaniases of Southern Europe. In: Takken W, Knols BGJ, ed. *Emerging pests and vector-borne diseases in Europe. Ecology and control of vector-borne diseases. Volume 1*. Wageningen: Wageningen Academic Publishers; 2007. p. 75-95.

- Gras G, Kaul M, Minghetti L, Pittaluga A. Macrophage activation in HIV infection in the brain: a story of yin and yang. In: Herbein G, ed. *HIV and the macrophage*. Trivandrum: Transworld Research Network; 2007. p. 235-278.
- Macchia T, Berretta P, Gentili S. Utilizzo dello screening nel trattamento della dipendenza da cocaina. In: Cinquegrana A, Bussola T, ed. *Cocaina: da piacere a patologia. L'esperienza di un trattamento non farmacologico ambulatoriale*. Milano: FrancoAngeli; 2007. p. 35-50.
- Macchia T, Gentili S, Merola G. Aspetti laboratoristici nella valutazione dell'outcome durante il trattamento. In: Serpelloni G, Macchia T, Mariani F, ed. *Outcome. La valutazione dei risultati e l'analisi dei costi nella pratica clinica nelle tossicodipendenze*. 2007. p. 213-225.
- Marchini S. I contaminanti nell'ambiente: distribuzione, effetti e rischio per gli organismi. In: Bedetti C, Barbaro MC, Rossi AM, ed. *Le sostanze chimiche, l'ambiente e noi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. p. 107-120.
- Minghetti L. Role of COX-2 in inflammatory and degenerative brain diseases. In: Harris RE, ed. *Inflammation in the pathogenesis of chronic diseases. The COX-2 controversy*. Springer; 2007. p. 127-141.
- Miraglia M, Debegnach F, Pannunzi E, Brera C. Le micotossine nella filiera agroalimentare: informazioni generali ed impatto sulla salute dell'uomo e degli animali. In: Bedetti C, Barbaro MC, Rossi AM, ed. *Le sostanze chimiche, l'ambiente e noi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. p. 91-106.
- Pasquarella C, Agodi A, Carosi G, Lillo F, Mariotti F, Matteelli A, Ragni N, Suligoi B. *HPV human papillomavirus. Infezione, tumore della cervice uterina, vaccinazione*. Roma: 2007.
- Petrini C. Bioetica, ambiente e salute. Alla ricerca di un possibile modello di salute. Presentazione. In: Ferri P, ed. *Bioetica, ambiente e salute. Alla ricerca di un possibile modello di salute*. Parma: Monte Università Parma; 2007. p. xix-xxi.
- Petrini C. La componente etica nella gestione del rischio clinico. In: *Sicurezza dei pazienti e gestione del rischio clinico: Manuale per la formazione degli operatori sanitari*. Roma: Ministero della Salute; 2007. p. 50-58.
- Pizzi E, Rossi S, Mastrobattista L, Spoletini R, Zuccaro P. Epidemiologia e prevenzione. In: *Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i tumori del polmone*. Roma: CNR-MIUR; 2007. p. 11-46.
- Polichetti AV. Effetti sanitari a breve termine dei campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici. In: Bevitori P, ed. *Inquinamento da campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici*. Santarcangelo di Romagna: Maggioli; 2007. p. 217-239.
- Polichetti AV. Effetti sanitari a lungo termine dei campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici. In: Bevitori P, ed. *Inquinamento da campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici*. Santarcangelo di Romagna: Maggioli; 2007. p. 241-287.
- Polichetti AV. Exposición de la población a campos electromagnéticos a radiofrecuencia y microondas en la ciudad de Quito. In: *Distrito metropolitano de Quito (DMQ), Ambiente y salud*. Quito: Dirección Metropolitana de Medio Ambiente. Fondo Ambiental; 2007. p. 64-73.
- Raschetti R, Menniti Ippolito F, Fiorenzuoli F. Fitoterapia. In: *Enciclopedia medica italiana. Aggiornamento III*. Firenze: USES, Ed. Scientifiche; 2007. p. 1399-1406.

Santini MT, Lapenta C, Donati S, Belardelli F. Interferons and dendritic cells. In: Chadha KC, ed. *Interferons: current status*. Trivandrum: Research Signpost; 2007. p. 179-200.

Scafato E, Codenotti T, Russo R. *Alcol: le strategie di prevenzione della Comunità Europea*. Roma: Centro Stampa De Vittoria; 2007.

Scafato E, Russo R, Patussi V, Mezzani L, Londi I, Gandin C, Galluzzo L, Martire S, Chessa E, Scipione R, Parisi N, Ghirini S, Di Rosa M, Codenotti T, Bruni S, Scafato A, Vanni E, Di Pasquale L. *Alcol: sei sicura? Le ragazze e l'alcol. Il libretto per conoscere e non rischiare*. Roma: Centro Stampa De Vittoria; 2007.

Scafato E, Russo R, Patussi V, Mezzani L, Londi I, Gandin C, Galluzzo L, Martire S, Chessa E, Scipione R, Parisi N, Ghirini S, Di Rosa M, Codenotti T, Bruni S, Scafato A, Vanni E, Di Pasquale L. *Donna e alcol. Alcol: sei sicura? Il libretto per conoscere e non rischiare*. Roma: Cento Stampa De Vittoria; 2007.

Shickle D, Ashcroft R, Duncan R, Caulfield T, Dierickx K, Dörries A, Bramesfeld A, Gylling H, Raulo M, Häyry M, Takala T, Holm S, Blancafort S, Jovell A, Kelleher K, Cowley H, Petsetakis E, Levett J, McGee G, Munthe C, Andersson P, Piribauer F, Petrini C, Wlodarczyk C, Czabanowska K, Van Heteren G, Verweij M, Vos R, Gaare Bernheim R, Dawson A. *Public policies, law and bioethics: a framework for producing public health policy across the European Union - EuroPHEN (European Public Health Ethics Network)*. Brussels: European Commission; 2007.

Superti F, Ammendolia MG, Berlutti F, Valenti P. Ovotransferrin. In: Huopalathi R, Lopez-Fandino R, Anton M, Schade R, ed. *Bioactive Egg compounds*. Berlin: Springer-Verlag; 2007. p. 43-50.

Testai E. Introduzione alla tossicologia. In: Bedetti C, Barbaro MC, Rossi AM, ed. *Le sostanze chimiche, l'ambiente e noi: spunti per un'azione didattica*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007. p. 32-44.

Turrio Baldassarri L, Iamiceli AL, Alivernini S. Determination of PCDDs and PCDFs in water. In: Nollet LML, ed. *Handbook of water analysis. 2. Ed.*. Boca Raton: CRC Press; 2007. p. 563-578.

Vanacore N, Binazzi A, Belli S. Il rischio di sclerosi laterale amiotrofica nel gioco del calcio. In: *Reporting system doping-antidoping 2006*. Roma: Ministero della salute; 2007. p. 68-76.

Vecchia P. Percezione e comunicazione del rischio. In: Bevitori P, ed. *Inquinamento da campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici*. Santarcangelo di Romagna: Maggioli; 2007. p. 403-429.

Vitale A, Alleva E. Konrad Lorenz e l'etologia contemporanea. In: Celentano M, Stanzione M, ed. *Konrad Lorenz cent'anni dopo. L'eredità scientifica del padre dell'etologia*. Soveria Mannelli: 2007. p. 85-95.

Zuccaro P, Rossi S, Carosi G, Martucci L, Mastrobattista L, Mattioli D, Maurilli V, Mazzola M, Mortali C, Solimini R, Pichini S, Pacifici R, Botrè F, Caprino L, Licata S, Vanacore N, Binazzi A, Belli S, Ferrara SD, Snenghi R, Terranova C, Viel G, Cavarzeran F, Favretto D, Canale V, Stolfi P, Taddei S, Barbato S, D'Alterio A, Gargiulo I. *Reporting system doping-antidoping 2006*. Roma: Ministero della salute; 2007.

RAPPORTI TECNICI

Alfonsi V, D'Ancona F, Ciofi Degli Atti ML, Gruppo interregionale malattie infettive e vaccinazioni. Indagine conoscitiva sulla presenza delle Anagrafi Vaccinali Informatizzate (AVI). *Rapporto Osservasalute 2007. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2007;69-70.

Alfonsi V, D'Ancona F, Ciofi Degli Atti ML. Indagine conoscitiva sulla presenza delle anagrafi vaccinali informatizzate in Italia. *10. Conferenza nazionale di sanità pubblica. Comunicazioni*. 2007;222.

Alfonsi V, Monaco M, D'Ancona F, Ciofi Degli Atti ML, Pantosti A, Gruppo di lavoro AR-ISS. AR-ISS: sistema di sorveglianza dell'antibiotico-resistenza basato su laboratori sentinella (2003-2005). *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(53).

Antonelli F, Belli M, Campa A, Cuttone G, Di Rosa F, Dini V, Esposito G, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Human fibroblasts irradiated with carbon ions: production of small DNA fragments (1-23 kbp) and histone H2AX phosphorylation. *LNS Activity Report*. 2007;210-212.

Aprile V, Baldissera S, D'Argenzio A, Lopresti S, Mingozzi O, Scondotto S, Binkin N, Colitti S, Giusti A, Maggini M, Perra A, Caffari B. Risultati nazionali dello studio QUADRI (Qualità dell'Assistenza alle persone Diabetiche nelle Regioni Italiane) Risultati nazionali dello studio Quadri (Qualità dell'Assistenza alle persone Diabetiche nelle Regioni Italiane). *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(10).

Aquilina G. Contaminanti ambientali e cancerogenesi: esempi di meccanismi d'azione. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(50):76-92.

Attard Barbini D, Dommarco R. Determinazione dei fitofarmaci. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(45):20-25.

Aureli P, Boniglia C, Bortolin E, Onori S. Indagine conoscitiva all'importazione su spezie ed erbe irradiate, incluse quelle usate negli integratori alimentari. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(04).

Baldassarri L, Creti R. Diagnosi microbiologica. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(28):21-25.

Baldassarri L, Creti R. Patogenesi e fattori di virulenza. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(28):15-20.

Baldassarri L, ed. Infezioni da streptococco di gruppo B. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(28).

Baldassarri L. Infezioni da streptococco di gruppo B. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(28):1-2.

Baldissera S, Campostrini S. Il sistema di sorveglianza in Italia. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(30):5-10.

Baldissera S. Il sistema di sorveglianza PASSI: un resoconto del primo anno di attività. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(30):37-40.

Baldissera S. Sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia). Introduzione. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(30):1.

Barbui C, Cappello S, De Girolamo G, De Masi S, Meneghelli A, Neri G, Picardi A, Sampaolo L. Gli interventi precoci nella schizofrenia. *Sistema nazionale per le linee guida (SNLG)*. 2007;14.

Bedini R, Ioppolo P, Pecci R, Rizzo F, Di Carlo F, Quaranta M. Studio in-vitro sulla connessione di sistemi implantari dentali. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(07).

Belardelli F, D'Alessandro F, Ferrantini M, Lombardo C, Moretti F, ed. Costruzione dell'area europea della ricerca in biomedicina e contributo degli enti di ricerca del Servizio Sanitario Nazionale. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(27).

Belardelli F, D'Alessandro F, Ferrantini M, Lombardo C, Moretti F. Costruzione dell'area europea della ricerca in biomedicina e contributo degli enti di ricerca del Servizio Sanitario Nazionale. Considerazioni conclusive. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(27):83-84.

Belardelli F. Contributo dell'Istituto Superiore di Sanità nella costruzione dell'area europea della ricerca biomedica: esperienze, iniziative e prospettive. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(27):26-32.

Bellino M, Falleni F, Piccardi A, Moriconi S, Boccaloni M, Musmeci L, ed. Valutazione del rischio ambientale in provincia di Vercelli. Prima parte. Indagine ambientale. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(15):3-32.

Benelli E, Cattaneo C, De Mei B, Menna S. La comunicazione nella fase di avvio del sistema PASSI. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(30):16-28.

Bertini A, Penna L, Geraci S, Guerra R, ed. 9. Convegno fragilità sociale e tutela della salute: dalle disuguaglianze alla corresponsabilità. Istituto Superiore di Sanità, Roma 13 dicembre 2006. Atti. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(14).

Bonadonna L, Donati G, ed. Piscine ad uso natatorio: aspetti igienico-sanitari e gestionali per l'applicazione della nuova normativa. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(11).

Bonadonna L, Donati G. Piscine ad uso natatorio: aspetti igienico-sanitari e gestionali per l'applicazione della nuova normativa. Considerazioni conclusive. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(11):130-133.

Bonadonna L, Donati G. Piscine ad uso natatorio: aspetti igienico-sanitari e gestionali per l'applicazione della nuova normativa. Introduzione. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(11):1-2.

Bonadonna L, Ottaviani M, ed. Metodi analitici per le acque destinate al consumo umano ai sensi del DL.vo 31/2001. Metodi microbiologici. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(05).

Bottoni P. Monitoraggio delle acque sotterranee nella direttiva quadro 2000/60/CE e nella direttiva figlia 2006/118/CE. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(36):44-55.

Branchi I, Alleva E. Bioethical considerations on the use of genetically modified animals in the biomedical research. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(40):2-5.

Branchi I, Solimini R, Alleva E. Making available scientific information in the third millennium: perspectives for the neuroscientific community. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(12):37-40.

Brera C, De Santis B. Ricadute della legislazione comunitaria sulle problematiche legate alla fase diagnostica nella determinazione delle micotossine. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(37):185-194.

Brera C, Debegnach F, Minardi V, Pannunzi E, De Santis B, Miraglia M. Messa a punto di un metodo in HPLC per la determinazione dell'aflatossina B1 in campioni di mais e mangime. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(37):195-200.

Brera C, Minardi V, Debegnach F, De Santis B, Miraglia M. Valutazione della esposizione del consumatore alle micotossine: approccio deterministico e probabilistico. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(37):19-25.

Brera C. Determinazione delle micotossine. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(45):26-34.

- Brescianini S, Fagnani C, Giannantonio L, Medda E, Nisticò L, Toccaceli V. Linee di ricerca e progetti del Registro Nazionale Gemelli. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(55):11-19.
- Briancesco R. Agenti microbici associati alle acque di piscina. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(11):48-54.
- Brigoni P, De Masi S, Di Franco M, Rinonapoli G, Romanini E, Sampao L, Torre M, Turchetti G, Vanacore N, Mele A. Prevenzione delle cadute da incidente domestico negli anziani. *Programma nazionale per le linee guida (PNLG)*. 2007;13.
- Bruno M, Messineo V, Melchiorre S, Mecozzi M, Mengarelli C, Bucci D. Dinophysis e fattori ambientali nelle acque costiere del medio Adriatico. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(42).
- Bucciolini M, Cellai E, Gabriele P, Penduzzo G, Rosi A, Scielzo G, Stasi M, Tabocchini MA, Viti V, ed. Garanzia di qualità in radioterapia: la pianificazione del trattamento 3D. Dalle esperienze del quarto corso-dibattito sulla garanzia di qualità in radioterapia. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(29).
- Candido A, Barca A, Chionne P, Dettori S, Milazzo L, Taffon S, Madonna E, Tomasetto R, Antonini G, Di Biase S, Hassan HJ, Rapicetta M. Programma nazionale di valutazione esterna della qualità del test NAT per la ricerca di HCV-RNA presso i Servizi Trasfusionali. Attività e risultati 2002-2005. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(06).
- Capone F, Bompadre G, Cinotti S, Alleva E, Cirulli F. Beneficial effects of pet relationships: results of a pilot study in Italy. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(40):74-84.
- Cara E, Marcheggiani S, Loberti S, D'Angelo AM, Mancini L. Salute e ambiente: i patogeni emergenti nelle acque. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(36):37-43.
- Carere M, Funari E, Sollazzo C. La proposta di direttiva sulle sostanze prioritarie in ambienti acquatici superficiali: un'analisi critica. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(36):14-23.
- Carere M. La proposta di direttiva sulla strategia marina comunitaria. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(36):56-61.
- Carratù B, Aureli P. Criteri chimici e microbiologici per la valutazione di conformità degli integratori alimentari a base di piante. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(45).
- Castelluccio D, Cisbani E, Frullani S. SNIFFER system: a multipurpose aerial platform for large area radiological surveillance, emergency management and air pollution monitoring. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(33).
- Catalano L, Abbonizio F, Giampaolo A, Hassan HJ. Registro nazionale e regionale del sangue e del plasma. Rapporto 2006. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(46).
- Catalano L, Giampaolo A, Abbonizio F, Piccinini V, Hassan HJ. Fabbisogni e consumi di emazie in Italia dal 1996 al 2005. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(23).
- Chirico M. Strumentazione portatile per controlli analitici in piscina. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(11):113-117.
- Cirulli F, Alleva E, ed. Terapie e attività assistite con gli animali: analisi della situazione italiana e proposta di linee guida. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(35).
- Cirulli F, Alleva E. Spunti per linee guida in materia di attività e terapie assistite con gli animali. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(35):37-38.

Cirulli F, Capone F, Bompadre G, Cinotti S, Alleva E. Verso una strutturazione del rapporto uomo-animale: la pet therapy. Risultati di un censimento nella regione Emilia Romagna. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(35):8-19.

Cirulli F, Francia N, Branchi I, Aloe L, Suomi SJ, Alleva E. Early risk factors for neuropsychiatric diseases: comparative approaches to investigate interactions between genes and environment. *Rapporti ISTISAN*. 2007;06(50):101-108.

Colagrossi R, Lucia C. Legislazione italiana, europea e internazionale sulle piscine natatorie. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(11):3-7.

Colucci A, Gallo P, Luzzi AM. Una rete per la promozione della salute della persona straniera. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(14):39-43.

Comba P, Bianchi F, Iavarone I, Pirastu R, ed. Impatto sulla salute dei siti inquinati: metodi e strumenti per la ricerca e le valutazioni. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(50).

Coni E, Di Pasquale M. Determinazione del benzopirene (BaP). *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(45):3-12.

Conti S, D'Ottavi SM, Masocco M, Meli P, Minelli G, Rago G, Solimini R, Vichi M, Bruzzone S, Criallesi R, Frova L. La mortalità in Italia nell'anno 2001. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(02).

Conti S, D'Ottavi SM, Minelli G. Mortalità nei siti inquinati: utilizzo delle cause multiple. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(50):37-41.

Cotichini R, Patriarca V, D'Ippolito C, Fagnani C, Nisticò L, Cirrincione R, Brescianini S, Pulciani S, Medda E, Rotondi D, Giannantonio L, Delfino D, Meucci S, Toccaceli V, Salemi M, Stazi MA. Registro Nazionale Gemelli: istituzione e sviluppi. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(55):3-10.

Cubadda F, Aureli F. Determinazione degli elementi in traccia (As inorganico, Cd, Hg, Pb). *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(45):13-19.

Cucciolini M, Cellai E, Gabriele P, Penduzzu G, Rosi A, Stasi M, Tabocchini MA, Viti V. Garanzia di qualità in radioterapia: la pianificazione del trattamento 3D. Dalle esperienze del quarto corso-dibattito sulla garanzia di qualità in radioterapia. Discussione generale e valutazione finale del corso. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(29):77-80.

Da Cas R, Ruggeri P, Romagnoli C, Rossi M, Bucaneve G, Di Loreto P, Gamboni B, Venegoni M, Traversa G. Prescrizione farmaceutica in Umbria. Analisi dei dati relativi al 2006. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(39).

D'Agnolo G, Parodi B. Partecipazione di Alleanza contro il cancro all'infrastruttura European Bio-Banking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI). *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(27):70-78.

Davanzo F, Settimi L, Carbone P, Sesana F, Di Masi V, Bissoli M, Ferruzzi M, Borghini R, Giarratana T, Travaglia A, Assisi F, Moro P, Manfrè S, Nori F, Severgnini P, Rebutti I, Roazzi P, Pirica A, Della Puppa T. Esposizioni a farmaci prese in esame dal Centro Antiveneni di Milano nel 2004. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(13).

De Castro P, Poltronieri E, ed. Institutional archives for research: experiences and projects in Open Access. Istituto Superiore di Sanità. Rome, 30 November-1 December 2006. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(12).

De Castro P, Poltronieri E. Defining a policy for the institutional repository of the Istituto Superiore di Sanità. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(12):55-60.

- De Felip E. Biomonitoraggio umano nella stima dell'esposizione a inquinanti organici persistenti. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(50):103-109.
- Della Libera S, Bonadonna L. Rischi correlati alla contaminazione microbica delle superfici negli impianti natatori. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(11):64-70.
- Della Seta M, Cammarano RR. Citation tracking of scientific publications through two different searching tools: Google Scholar and Web of Science. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(12):25-31.
- Di Benedetto R, Giammarioli S, Masella R, Aureli P. Efficacia e sicurezza d'uso degli alimenti contenenti fitosteroli. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(56).
- D'Ippolito C, Dukic T, Palumbo L, Rotondi D, Patriarca V. Popolazioni e procedure di arruolamento. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(55):20-23.
- Donatelli I, Puzelli S, Di Martino A, Interisano M, Calzoletti L, Fabiani C, Facchini M, Pasqua ML, Grisetti T, ed. Centro nazionale OMS per l'influenza. Sorveglianza virologica dell'influenza in Italia (stagione 2006-2007). *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(24).
- Donati S, Ciofi Degli Atti ML, Giambi C, Filia A, Salmaso S. Le politiche di sanità pubblica sul vaccino HPV per la prevenzione del carcinoma della cervice. *Osservatorio nazionale screening. Sesto rapporto*. 2007;150-157.
- Erspamer L, Ranzi A, Lauriola P, Trinca S, Comba P, ed. Sorveglianza ambientale e sanitaria in aree prossime ad inceneritori: indicazioni emerse dal Progetto europeo ENHance Health. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(41).
- Fagnani C, Solimini R. Gemelli nel mito, nella società e nella medicina: curiosità e cenni storici. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(55):40-53.
- Faustini A, Fano V, Muscillo M, Zaniratti S, La Rosa G, Tribuzi L, Perucci CA. Indagine su un'epidemia di meningite asettica da Echovirus 30. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(11):91-100.
- Ferrantini M, Moretti F, Belardelli F. Infrastruttura europea eatris (european advanced translational research infrastructure in medicine). *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(27):55-58.
- Ferretti E, Citti G. Agenti disinfettanti nelle acque di piscina: rischio chimico. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(11):101-112.
- Fiore A. Metodo orizzontale per la numerazione di *Listeria monocytogenes* (ISO 11290-2:1998; amendment 1 2004). *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(45):57-71.
- Fiore A. Metodo orizzontale per la ricerca della *Salmonella* spp. (ISO 6579:2002/ CORR. 1:2004). *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(45):72-79.
- Fiore A. Metodo orizzontale per la ricerca di *Listeria monocytogenes* (ISO 11290-1/1996; amendment 1: 2004). *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(45):37-56.
- Formichetti P, Mancini L, Rossi N. Le acque del parco naturale regionale dei Castelli romani (Roma). *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(08).
- Francia N, Alleva E. Humans-dogs (and dogs-humans) relationship: emerging problems in urban areas. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(40):58-67.
- Garaci E. 9. Convegno fragilità sociale e tutela della salute: dalle disuguaglianze alla corresponsabilità. Istituto Superiore di Sanità, Roma 13 dicembre 2006. Atti. Premessa. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(14):iii.

Garaci E. Costruzione dell'area europea della ricerca in biomedicina e contributo degli enti di ricerca del Servizio Sanitario Nazionale. Introduzione al Convegno. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(27):3-5.

Giampaolo A, Piccinini V, Catalano L, Abbonizio F, Vulcano F, Hassan JH. Primo programma di emovigilanza sulle reazioni avverse e gli errori trasfusionali in Italia: dati 2004-2005. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(22).

Giansanti D, Maccioni G. Sviluppo di un sistema indossabile per la termografia a contatto: studio di fattibilità attraverso modelli di simulazione. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(32).

Giansanti D, Macellari V, Maccioni G. New wearable system for the step counting: validation against a gold standard. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(43).

Giuliani A. L'open access come possibile antidoto al carattere autoreferenziale della ricerca scientifica. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(12):41-45.

Giustini M, Fondi G, Pitidis A, Cedri C, Crenca A, Taggi F. Il sistema SIMON per la sorveglianza degli incidenti in montagna (2003-2006). *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(1).

Gramiccioni L. Impatto sulla salute dei siti inquinati: metodi e strumenti per la ricerca e le valutazioni. Introduzione. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(50):1.

Gramiccioni L. Piscine ad uso natatorio: aspetti igienico-sanitari e gestionali per l'applicazione della nuova normativa. Premessa. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(11):iii-iv.

Guerra R. 9. Convegno fragilità sociale e tutela della salute: dalle disuguaglianze alla corresponsabilità. Istituto Superiore di Sanità, Roma 13 dicembre 2006. Atti. Introduzione. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(14):1.

Iavarone I. Contaminazione ambientale da metalli e composti organoalogenati: il biomonitoraggio in indagini di ricerca e di sorveglianza epidemiologica. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(50):57-67.

La Rosa G, Pourshaban M, Iaconelli M, Muscillo M. Epidemie associate agli adenovirus nelle acque di piscina. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(11):82-90.

Liguori G, Parlato A, Alfieri R, Russo P, Caporali MG, Rota MC. Legionellosi associata a viaggi: cluster epidemici. *Rapporto Osservasalute 2007. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2007;163-165.

Loghi M, Spinelli A. Abortività spontanea. *Rapporto Osservasalute 2007. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2007;251-253.

Loghi M, Spinelli A. Abortività volontaria per cittadinanza e luogo di nascita. *Rapporto Osservasalute 2007. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2007;296-298.

Loghi M, Spinelli A. Abortività volontaria. *Rapporto Osservasalute 2007. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2007;257-260.

Loghi M, Spinelli A. Nati da cittadini stranieri. *Rapporto Osservasalute 2007. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2007;290-293.

Loghi M, Spinelli A. Salute materno-infantile. *Rapporto Osservasalute 2007. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2007.

Lombardo C, D'Alessandro F. Costruzione e internazionalizzazione delle reti di ricerca nazionali in oncologia: il contributo italiano e la strategia per la competitività. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(27):17-22.

Lombardo FL, Spila Alegiani S, Maggini M, Raschetti R, Avogaro A, Ferrannini E, Giorda CB, Mannucci E, Sarli E, Turco S, Velussi M, Gruppo di studio DAI. Prevalenza e incidenza delle complicanze del diabete: studio DAI. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(25).

Maggini M. La gestione integrata della malattia diabetica: il progetto IGEA. *Rapporto Osservasalute 2007. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2007;124-125.

Mancini L, Ciadamidaro S, Fabiani S, Della Bella V, Pace G, Rossi A, ed. Studio ecologico ed economico dei corsi d'acqua e delle aree umide del parco regionale dell'Appia Antica (Roma). *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(09).

Mancini L, Fidente R, ed. La Direttiva Quadro 2000/60/EU sulle acque: stato dell'arte della normativa europea. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(36).

Mancini L, Marcheggiani S. Elementi biologici nella normativa in materia di acque. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(36):31-36.

Manciocco A, Vitale A. Legislazione e cura degli animali sperimentali: situazione attuale e prospettive future. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(16).

Marsili D. Salute e sviluppo: il caso dell'amianto nei paesi in via di sviluppo. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(20).

Mattei E, Calcagnini G, Censi F, Triventi M, Bartolini P. Riscaldamento di pacemaker ed elettrocatereteri durante risonanza magnetica: studio sperimentale con modelli numerici. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(19).

Mattei E, Calcagnini G, Censi F, Triventi M, Delogu A, Bartolini P. Sistema di prova semi-automatico per la verifica della compatibilità elettromagnetica di un pacemaker in accordo agli standard EN45502-2-1:2004 e ANSI/AAMI PC69:2000. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(21).

Mazzaccara A, Kergall T, Bonciani M, Fauci A, Trama A, Scotti L, Guerra R. Master internazionale di gestione dei servizi sanitari. Problem Based Learning e formazione personalizzata in un modulo didattico ingegnerizzato. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(44).

Minardi A, Perra A. Sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia). Monitoraggio. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(30):29-31.

Miraglia M, Brera C, De Giacomo M, Gregori E. Criteri innovativi per la generazione di nuovi dati sulle micotossine. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(40):3-9.

Miraglia M, Brera C, ed. 2° Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16-18 ottobre 2006. Atti. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(37).

Musmeci L, Bellino M, Beccaloni E, Falleni F, Cicero MR, Scaini F. Rischio sanitario e ambientale associato ai siti inquinati. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(50):51-56.

Musmeci L, Trinca S, ed. Valutazione del rischio ambientale in provincia di Vercelli. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(15).

Napolitani F, Corsi MG, Radiciotti L. Periodici in scambio con gli Annali dell'Istituto Superiore di Sanità: quale ruolo in epoca di open access? *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(18).

Ottaviani M, Bonadonna L, ed. Metodi analitici di riferimento per le acque destinate al consumo umano ai sensi del DL.vo 31/2001. Metodi chimici. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(31).

Panzini G, Lorenzini RN, D'Amore E. Laboratory animal welfare in Europe and North America. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(40):17-25.

Pasetto R, Benedetti M, Fazzo L, Iavarone I, Trinca S, Comba P. Impatto sanitario nei siti inquinati: caratterizzazione epidemiologica e ruolo delle ipotesi a priori. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(50):22-36.

Patriarca V, Fagnani C, Di Lonardo A, Pulciani S, Stazi MA, ed. Registro Nazionale Gemelli: istituzione, linee di ricerca, procedure generali e strumenti operativi di gestione. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(55).

Patriarca V. Acquisizione dei dati tramite lettura ottica: il sistema OCR. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(55):24-27.

Perra A. Sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia). Valutazione. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(30):32-36.

Perra A. Uso dei dati di sorveglianza. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(30):11-15.

Petrini C. Aspetti di etica delle banche biologiche: tutela della persona nell'allestimento e uso di una biobanca. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(55):28-33.

Petrini C. Cronache di bioetica 2007: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(52).

Petrini C. Humans and their environment: ethical aspects. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(40):85-94.

Pirastu R, Marinaccio A, Pasetto R. Residenza in prossimità di industrie petrolchimiche: componente ambientale e occupazionale del rischio cancerogeno. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(50):189-196.

Proietti E, Maccalli C, Rosenber SA, Robbins PF. Identification of new tumor-associated antigens and their usage for new therapeutic strategies based on the combination of chemotherapy and immunotherapy for colorectal cancer patients. *Rapporti ISTISAN*. 2007;06(50):31-35.

Reyneri A, Pietri A, Causin R, Brera C, Vanara F, Costa E. Campionamento dei molini a mais italiani per la ricerca delle fumonisine nei prodotti della trasformazione industriale. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(37):51-56.

Roazzi P, Di Benedetto C. DSpace: considerazioni su una possibile integrazione con programmi proprietari. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(12):75-77.

Salmaso S. Sistema di sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia). Premessa. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(30):vii.

Salvia A, Rossini A, Balice MP, Terziani S, Guaglianone E, Donelli G. Microrganismi multiresistenti negli ospedali di riabilitazione: l'esperienza della Fondazione Santa Lucia di Roma. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(54).

Santilio A, Roberti F, Attard Barbini D, Dommarco R. Prodotti fitosanitari: orientamenti su limiti massimi di residui e relativa valutazione del rischio. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(49).

Sanzini E. Il ruolo dell'Istituto Superiore di Sanità nell'applicazione dei regolamenti. *Rapporti GSISR*. 2007;207:65-75.

Scafato E, Ghirini S, Gandin C, Galluzzo L, Martire S, Parisi N. Consumo di alcol. *Rapporto Osservasalute 2007. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2007;53-57.

- Scaravelli G, Vigiliano V, Bolli S, Mayorga JM, Fiaccavento S, Bucciarelli M. Procreazione medicalmente assistita: risultati dell'indagine sull'applicazione delle tecniche nel 2003. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(48).
- Semproni M, Cataldo C. *Pseudomonas aeruginosa* come causa di infezioni associate alle piscine. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(11):55-63.
- Settimi L, Davanzo F, Marcello I. Sistema nazionale di sorveglianza delle intossicazioni acute da antiparassitari: osservazioni effettuate nel 2005. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(51).
- Soggiu ME, Bastone A, Vollono C, Masciocchi M, Rago G, Sellitri C, Galati F. Studio su comportamenti e abitudini alimentari dei cittadini ferraresi. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(03).
- Stazi MA. Registro Nazionale Gemelli: istituzione, linee di ricerca, procedure generali e strumenti operativi di gestione. Introduzione. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(55):1-2.
- Toccaceli V. Dalla conservazione del materiale biologico per il singolo studio all'allestimento di una banca biologica: aspetti legali e spunti di riflessione etica. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(55):34-39.
- Toni F. Statistics of open access periodicals. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(12):46-50.
- Torre M, De Angelis S. Epidemiologia dei rischi fisici nelle piscine. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(11):36-47.
- Trinca S, Demaria M, Cossa L, Cadum E, Comba P. Valutazione del rischio ambientale in provincia di Vercelli. Seconda Parte. Indagine epidemiologica. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(15):33-137.
- Valsecchi S, Censi F, Bartolini P. Methods for the evaluation of the ventricular mechanical dyssynchrony: state of the art. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(47).
- Vanacore N, Galeotti F. Effetti sul sistema nervoso dell'esposizione ambientale a neurotossine. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(50):183-188.
- Vella S. European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases (EDCTP): adozione dell'articolo 169 del Trattato dell'Unione. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(27):79-81.
- Venerosi A, Vitale A. Application of the "3RS" model in biomedical experimentation: the case of the study of the neurobehavioural toxicity effects after developmental exposure to antiretroviral agents. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(40):6-16.
- Violante N, Petrucci F, Costantini S, Ciprotti M, D'Ilio S, Senofonte O. Monitoraggio biologico dei metalli pesanti. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(50):93-102.
- Vitale A, Laviola G, Manciooco A, Adriani W, ed. Course Human and non-human animals interaction: contextual, normative and applicative aspects. Istituto Superiore di Sanità. December 18-19, 2006. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(40).
- Vitale A, Manciooco A. Ethological indicators of the well-being of non-human primates. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(40):26-34.
- Viti V. Assicurazione di qualità in radioterapia. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(29):1-2.
- Zijno A, Crebelli R, D'Errico MR, Dogliotti E. Indicatori di effetto precoce e di suscettibilità genetica per il rischio cancerogeno in relazione alla contaminazione ambientale. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(50):110-119.
- Zona A, Bruno C. Sorveglianza epidemiologica e sanitaria in siti inquinati da amianto. *Rapporti ISTISAN*. 2007;07(50):197-208.

ATTI DI CONGRESSO

Achene L, Lucentini L, Ottaviani M. Strategie di prevenzione e controllo delle contaminazioni chimiche negli acquedotti. In: Beltrami M, Baudo R, ed. *Workshop Ecotossicologia, chimica, microbiologia: dal laboratorio alle applicazioni on-line. Atti*; 29 novembre 2007; Milano. CNR - ISE; 2007. p. 3-10.

Agostinelli E, Arancia G. Bovine serum amine oxidase, spermine and lysosomotropic compounds in therapeutic implications. In: *Convegno Nuove veicolazioni farmacologiche e piattaforme tecnologiche per la diagnosi e terapia di tumori e malattie cronico-degenerative. Abstracts*; 6-7 dicembre 2007; Napoli. 2007. p. 73-74.

Ammendolia MG, Marchetti M, Superti F. Bovine lactoferrin inhibits the entry and intercellular spread of herpes simplex type 1 in GMK cells. In: *8. International Conference on Lactoferrin: Structure, Function & Applications. Program & Abstracts*; October 21-25, 2007; Nice. Unité de glycobiologie structurale et fonctionnelle UMR du CNRS; 2007. p. 45.

Antoniella E, Rodomonte A, Bertocchi P, Bartolomei M, Gaudiano MC, Manna L, Valvo L. Thermal and mechanical stability studies of the hydrate form of diclofenac sodium (DSH) in the solid state. In: *12. International Meeting on Recent Developments in Pharmaceutical Analysis (RDPA 2007). Abstract book*; September 23-26, 2007; Island of Elba. 2007. p. 104.

Appelgren EC, Luzi P, ed. *Convegno L'integrazione di archivi elettronici per l'epidemiologia e la sanità pubblica: finalità e metodi. Istituto Superiore di Sanità, Roma 17-18 maggio 2007. Riassunti. ISTISAN Congressi. 2007. 07(C2).*

Arancia G. Autophagy-mediated chemosensitizing effect of the plant alkaloid voacamine on multidrug resistant cells. In: *4. Annual Symposium Pharmacological Strategies to Overcome Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. Abstracts*; November 19-20, 2007; Certosa di Pontignano. 2007.

Arancia G. Meccanismi di farmacoresistenza delle cellule tumorali: studio dell'attività chemiosensibilizzante di sostanze naturali. In: *17. Incontro scientifico annuale del Gruppo di studio di diagnostica ultrastrutturale SIAPEC-IAP. Atti*; 16-17 marzo 2007; Teramo. Teramo; 2007. p. 25-26.

Artegiani B, Labbaye C, Torrerì P, Quaranta MT, Ramoni C, Ceccarini M, Petrucci TC, Macioce P. L'interazione con iBRAF suggerisce un nuovo ruolo della distrobrevina nel differenziamento neuronale. In: *Meeting dell'Associazione di biologia cellulare e del differenziamento. Evoluzione, sviluppo e medicina rigenerativa. Abstracts*; 4-6 maggio 2007; Roma. Roma; 2007. p. 1-2.

Artegiani B, Labbaye C, Torrerì P, Quaranta MT, Ramoni C, Ceccarini M, Petrucci TC, Macioce P. The association with the HMG-domain protein iBRAF suggests a new role for dystrobrevin in neuronal differentiation. In: *9. Convegno della Federazione italiana scienze della vita (FISV). Atti*; 26-29 settembre 2007; Riva del Garda. 2007. p. D03.01.

Artegiani B, Labbaye C, Torrerì P, Quaranta MT, Ramoni C, Ceccarini M, Petrucci TC, Macioce P. β -dystrobrevin interaction with iBRAF: a new role for dystrobrevin in neuronal differentiation. *ISTISAN Congressi. 2007. 07(C8):5.*

Aureli F, Ciardullo S, Coni E, Lucchetti D, Raggi A, Rufo G, Cubadda F. Arsenic speciation in edible As-accumulating gastropods by LC-ICP-MS and ESI-MS-MS. In: *2007 European Winter Conference on Plasma Spectrochemistry. Abstracts*; February 18-23, 2007; Taormina. 2007. p. 7-8.

Babsa S, Falcone E, Ruggeri FM, Prosperi S, Lavazza A, ed. *II Workshop nazionale di virologia veterinaria Diagnostica ed epidemiologia delle infezioni virali degli animali. Facoltà di Medicina*

veterinaria, Università degli studi di Bologna, Ozzano Emilia (Bologna) 7-8 giugno 2007. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C3).

Bella A, Seyler T, Galetta P, Rizzo C, Luzzi I, Caprioli A, Scavia G, Lana S, Ciofi Degli Atti ML. Valutazione di Enter-net Italia ed evoluzione del sistema. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):19-20.

Belli M. Radiobiological data and radiation quality. In: Colautti P, Moro D, ed. *Discussion Seminar about Radiation Quality Assessment in Hadrontherapy. Proceedings*; 30-31 ottobre 2006; Legnaro. Legnaro: Istituto Nazionale di Fisica Nucleare; 2007.

Benvegnù S, Bucalossi C, Torreri P, Macchia G, Macioce P, Petrucci TC, Ceccarini M. Dysbindin, the product of the DTNBP1 gene associated to schizofrenia susceptibility and mutated in HPS7 syndrome, interacts with dystrobrevin: possible involvement in intracellular trafficking and signalling. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):16.

Berlutti F, Superti F, Frioni A, Rossi G, Ammendolia MG, Pantanella F, Siciliano R, Valenti P. Could lactoferrin be useful to counteract Burkholderia cenocepacia lung infection in cystic fibrosis patients? In: *8. International Conference on Lactoferrin: Structure, Function & Applications. Program & Abstracts*; October 21-25, 2007; Nice. Unitè de glycobiologie structurale et fontionelle UMR du CNRS; 2007. p. 43.

Bertocchi P, Bartolomei M, Rodomonte A, Antoniella E, Gaudiano MC, Manna L, Valvo L. Physico-chemical characterisation and intrinsic dissolution studies of a trihydrate form of diclofenac sodium: comparison with the isolated forms. In: *12. International Meeting on Recent Developments in Pharmaceutical Analysis (RDPA 2007). Abstract book*; September 23-26, 2007; Island of Elba. 2007. p. 105.

Bianchi F, Minichilli F, Pierini A, Bianca S, Calzolari E, Scarano G, Tenconi R, Taruscio D. Epidemiologia di malformazioni congenite sensibili all'acido folico in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):5-6.

Bilei S, Caprioli A, Lana S, Luzzi I, Ricci A, ed. VI Workshop nazionale Enter-net Italia Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Le tossinfezioni alimentari: sorveglianza e controllo. Roma 17-18 maggio 2007. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1).

Bocca B, Forte G, Violante N, Paoletti L, De Berardis B, Petrucci F, Senofonte O. Quantificazione di metalli sensibilizzanti in leghe utilizzate in bigiotteria e loro rilascio nel sudore artificiale. In: *20. Congresso nazionale di chimica analitica. La chimica analitica per gli ambienti e gli alimenti. Riassunti*; 16-20 settembre 2007; S. Martino al Cimino. 2007. p. 111.

Boggi R, Ercole A, Luzzi I, Gnesivo C, Loffredo M, Bilei S, Argentieri M, Corda B. Case report su evento epidemico di tossinfezione alimentare: importanza della collaborazione tra istituzioni. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):22.

Bonadonna L, Briancesco R, Della Libera S. Hygienic quality of Italian swimming pools and occurrence of protozoa. In: *2. International Pool and Spa Conference. Abstracts*; March 14-16, 2007; Munich. 2007. p. 38.

Bonadonna L, Cataldo C, Semproni M. Applicazione di un metodo rapido per la determinazione di microrganismi in acque destinate al consumo umano. In: Beltrami M, Baudo R, ed. *Workshop Ecotossicologia, chimica, microbiologia: dal laboratorio alle applicazioni on-line. Atti*; 29 novembre 2007; Milano. CNR - ISE; 2007. p. 55-60.

Bonadonna L, Donati G, Gagliardi L, De Orsi D. Il PaO nei prodotti cosmetici per protezione solare. In: *12e. Giornate CID. Derivati tensioattivi. Proceedings*; 14-15 giugno 2007; Trieste. 2007.

Bonadonna L, Donati G. The Italian legislation on swimming pools. In: 2. *International Pool and Spa Conference. Abstracts*; March 14-16, 2007; Munich. 2007. p. 17.

Boniglia C, Bortolin E, Onori S. Valutazione dell'incidenza del trattamento con radiazioni ionizzanti di erbe e spezie di importazione. In: Coisson JD, Arlorio M, Martelli A, ed. 6. *Congresso nazionale di chimica degli alimenti. Atti*; 7-10 novembre 2006; Alba. 2007. p. 808-812.

Branchi I, Alleva E. Early enrichment shapes adult mouse social patterns: a cooperative role for neurotrophines. In: 39. *Annual General Meeting of the International Behavioral Neuroscience Society Meeting. Abstracts*; June 12-16, 2007; Rio de Janeiro. 2007. p. 66.

Branchi I, D'Andrea I, Fiore M, Di Fausto V, Aloe L, Alleva E. Early social environment shapes adult brain NGF and BDNF levels and social and emotional behaviour in mice. In: *Depression: brain causes - body consequences. Abstracts*; April 2-3, 2007; London. 2007.

Brera C, Debegnach F, Prantera E, Pannunzi E, Faleo S, De Santis B. HPLC determination of ochratoxin A in wine and evaluation of intake by Italian population. In: 3. *International Symposium on Recent Advances in Food Analysis. Book of abstracts*; November 7-9, 2007; Prague. 2007. p. 257.

Brescianini S, Medda E, Stazi MA, Grandolfo M. Studio dell'associazione fra acido folico e gravidanza gemellare. Recall bias, identificazione della popolazione bersaglio e numerosità campionaria: un'indagine pilota. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):7.

Bucalossi C, Benvegnù S, Torreri P, Macchia G, Macioce P, Petrucci TC, Ceccarini M. Interaction between dysbindin and dystrobrevin: possible involvement in intracellular trafficking and signalling. In: 9. *Convegno della Federazione italiana scienze della vita (FISV). Atti*; 26-29 settembre 2007; Riva del Garda. 2007. p. D12.03.

Cammarano RR, Della Seta M. A review of new Web tools for citation analysis and their impact on research. In: Torres-Salinas D, Moed HF, ed. 11. *International Conference of the International Society for Scientometrics and Informetrics (ISSI 2007). Proceedings, Vol 2*; June 25-27, 2007; Madrid. Madrid: Spanish Research Council. Centre for Scientific Information and Documentation; 2007. p. 836-837.

Canese R, Podo F, De Milito A, Iessi E, Spada M, Cesolini A, Fais S. In vivo pH measurements by 31P MRS in subcutaneous melanoma tumors in SCID mice: effect of proton pump inhibitors. In: *Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB. Proceedings*; May 19-25, 2007; Berlin. 2007. p. 2905.

Carbone G, Barreca F, Mancini G, Pauletti G, Salvi V, Vanacore N, Salvitti C, Ubaldi F, Sinibaldi L. Modello di assistenza domiciliare per le demenze: esperienza in una azienda sanitaria della regione Lazio. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C7):5-6.

Cardone F, Parchi P, Zanusso G, Monaco S, Tagliavini F, Pocchiari M. Development of new diagnostic approaches for transmissible spongiform encephalopathies. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):25-26.

Caroli S, Crea A, Curatella B, Aureli F, Ciardullo S, Coni E, Raggi A, Cubadda F. Determinazione di platino (libero e totale) in plasma murino mediante FI-ICP-MS per lo studio dei profili farmacocinetici dell'associazione cisplatino-sabarubicina. In: 20. *Congresso nazionale di chimica analitica. La chimica analitica per gli ambienti e gli alimenti. Riassunti*; 16-20 settembre 2007; S. Martino al Cimino. 2007. p. 94-95.

Castiglia D, Castori M, Floriddia G, D'Alessio M, El Hachem M, Colombi M, Taruscio D, Salerno P, Zambruno G. Efficient molecular diagnostics and guidelines for rare genodermatoses affecting epithelial adhesion. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):27.

Ceccarini A, Falcone MA, Ferrari P. NLM Italian MeSH translation: revision and expansion. A changing future. In: *EAHIL Workshop 2007. Pathways to New Roles: the Education, Training and Continuing*

Development of the Health Library & Information Workforce. Proceedings; September 12-15, 2007; Krakow. 2007.

Cerone R, De Felice M, Di Lauro R, Medda E, Persani L, Tartaglia M, Taruscio D, Tonacchera M, Olivieri A. Development of an epidemiological and molecular integrated approach for the prevention of congenital hypothyroidism: a model for other diseases. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):28-29.

Chiricosta L, Da Cas R, Maggini M. Uso dei farmaci per il diabete in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C9):25.

Ciccaglione AR, Marcantonio C, Bruni R, Tritarelli E, Costantino A, Tataseo P, Rapicetta M. Microarray analysis of liver cells containing a full-length hepatitis C virus replicon. In: *17. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Abstracts*; March 31-April 3, 2007; Munich. 2007. p. S406.

Ciofi Degli Atti ML, Rizzo C, Seyler T, Galetta P, Lana S, Bella A. Sorveglianza delle tossinfezioni alimentari: evoluzione dei sistemi di notifica. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):3-4.

Ciofi Degli Atti ML. Sorveglianza delle tossinfezioni alimentari: evoluzione dei sistemi di notifica. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):3-4.

Cirillo G, Bacchi M, Caroli D, Galetta P, Manuppella A, Molina M, Ortali F, Staffolani M, Stenico A. Isolamenti di Salmonella sp. da fonti ambientali: dati 2005-2006. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):8-9.

Cirulli F, Branchi I, Francia N, Aloe L, Alleva E, Suomi SJ. Early experiences affect brain plasticity and behavioral development: data from rodents and non-human primates. In: *37. Annual Meeting of the Society for Neuroscience. Abstracts*; November 3-7, 2007; San Diego. 2007.

Cirulli F, Francia N, Capone F, Aloe L, Suomi SJ, Alleva E. Early risk factors for neuropsychiatric diseases: comparative approaches to investigate interactions between genes and environment. In: *16. Annual Meeting of the International Behavioral Neuroscience Society. Abstracts*; June 12-16, 2007; Rio de Janeiro. 2007. p. 63.

Clerici F, Vanacore N, Elia A, Spila Alegiani S, Pomati S, Da Cas R, Raschetti R, Mariani C. Memantina e demenza di Alzheimer moderata-severa: uno studio osservazionale. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C7):7.

Colucci M, D'Ambrosio A, Pugliese O, Boirivant M, Quintieri F. Induction of regulatory cells by bacterial products: exploiting the old bugs to our advantage. In: *Identifying T Cell Subset Phenotype and Function: Alpha/Beta, Gamma/Delta, Regulator, Helper, NK & Cytotoxic T Cells (Euroscicon Meeting). Abstracts*; March 16, 2007; Welwyn Garden City. 2007.

Colucci M, Maione F, Margheriti F, Di Giannuario A, Pieretti S. Formyl peptide receptor (FPR) in pain transmission and control: a contribution from FPR +/- mice. In: *33. Congresso nazionale della Società italiana di farmacologia (SIF). Abstracts*; 6-9 giugno 2007; Cagliari. 2007.

Comba P. Distribuzione spaziale di indicatori di esposizione ambientale e sua integrazione con gli archivi elettronici di interesse epidemiologico. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C2):9.

Conti S, Mennini FS, Minelli G, Palazzo F, Ricciardi A. Avoidable mortality in Italy. In: *Journal of epidemiology and community health*; September 12-14, 2007; Cork. London: British Medical Association; 2007. p. A7.

Corrain C, Arcangeli G, Fasolato L, Manfrin A, Rossetti E, Piazzini E, Mioni R, Pavoni E, Losio MN, Sanavio G, Suffredini E, Croci L. Molluschi lamellibranchi: influo dei fattori ambientali sulla contaminazione virale. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):30.

Cotichini R, D'Ippolito C, Toccaceli V, Meucci S, Locuratolo N, Tango F, Facchini R, Tafaro L, Ferrari D, Masciulli R, Stazi MA. Famiglie longeve residenti nel Comune di Roma: accertamento, arruolamento e partecipazione al progetto europeo "GEHA" (Genetics of Healthy Aging). In: *31. Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). L'epidemiologia dell'invecchiamento. Abstracts*; 17-19 ottobre 2007; Ostuni. 2007. p. 114.

Cozzi L, Suffredini E, Ciccaglioni G, Croci L. Influence of salinity on biochemical profiles of *V. alginolyticus*, *V. cholerae* and *V. parahaemolyticus* isolates. In: *Vibrio 2007. Abstract book*; November 28-December 1, 2007; Paris. 2007. p. 58.

Croci L, Cozzi L, Ciccaglioni G, Volpe G, Cotroneo E, Moscone D, Palleschi G. Development of a multi-enzyme biosensor for okadaic acid based on PP2A inhibition. In: *3. International Workshop on Biosensors for Food Safety and Environmental Monitoring. Abstracts*; October 18-20, 2007; Fez. 2007. p. 52.

Croci L, Hervio-Heath D, Suffredini E, Lozach S, Joubrel R, Pedro S, Santos M. *Vibrio*, an important human pathogen: new detection methods. In: *4. SEAFOODplus Conference. Book of Abstracts*; June 4-6, 2007; Bilbao. 2007. p. 34.

Curti M, Aceti A, Fruttini L, Garau L, Motta S, Piccinin R, Querini R, Simone D, Toni F. The management of bibliographic documents in the network of the Italian institutions for biomedical research (BIBLIOSAN): organizing documents and teaching organization. In: *EAHIL Workshop 2007. Pathways to New Roles: the Education, Training and Continuing Development of the Health Library & Information Workforce. Proceedings*; September 12-15, 2007; Krakow. 2007.

Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. XVI Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 10-11 dicembre 2007. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C9).

Dalla Pozza M, Sartor A, Scavia GSGM, Babsa S, Busani L. Workshop nazionale di epidemiologia veterinaria. Epidemiologia veterinaria: nuovi strumenti per lo studio delle malattie. Abano Terme, 13-14 settembre 2007. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C5).

D'Ancona F, Rizzo C, Alfonsi V, Ciofi Degli Atti ML, Micronet Group. Micronet an Italian automatized laboratory based surveillance and early warning system for infectious diseases. In: *17. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Abstracts*; March 31-April 3, 2007; Munich. 2007.

D'Ancona F, Rizzo C, Gamberini S. Automatic microbiological laboratory based surveillance: the Micronet Project. In: *The International Educational Networking Forum for Health, Telemedicine and Health ICT (Med-e-Tel). Abstracts*; April 18-20, 2007; Luxembourg. 2007. p. 72-73.

Davanzo F, Settimi L, Carbone P, Sesana F, Dimasi V, Bissoli M, Ferruzzi M, Borghini R, Giarratana T, Travaglia A, Assisi F, Moro P, Manfrè S, Severgnini P, Rebutti I, Pirina A, Della Puppa T, Urbani E, Figà Talamanca I. Esposizioni pericolose a farmaci tra gli anziani: osservazioni preliminari del Centro Antiveleni di Milano. In: *31. Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). L'epidemiologia dell'invecchiamento. Abstracts*; 17-19 ottobre 2007; Ostuni. 2007. p. 70.

Davanzo F, Settimi L, Carbone P, Sesana F, Roazzi P, Di Masi V, Bissoli M, Ferruzzi M, Borghini R, Giarratana T, Travaglia A, Assisi F, Manfrè S, Nori F, Moro PA, Severgnini P, Rebutti I, Pirica A, Della Puppa T, Urbani E. Caratterizzazione delle esposizioni pericolose a farmaci: osservazioni effettuate dal centro antiveleni di Milano. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C9):30-31.

D'Avenio G, Grigioni M, Orefici G, Creti R. A software tool for typing strains via tandem repeats analysis. In: *EMBO Workshop Molecular Biodiversity and DNA Barcode. Abstracts Book*; May 17-19, 2007; Rome. 2007. p. 47.

- De Angelis C, Guerra AS, Onori S, Soriani A. Energy dependence of Alanine dosimeters in radiotherapy photon and electron beams. In: *15. International Conference on Solid State Dosimetry (SSD). Book of Abstracts*; July 8-13, 2007; Delft. 2007. p. 325.
- De Angelis C, Guerra AS, Onori S, Soriani A. Energy dependence of alanine dosimeters in radiotherapy photon and electron beams. In: *15. International Conference on Solid State Dosimetry (SSD). Book of Abstracts*; July 8-13, 2007; Delft. 2007. p. 325.
- De Angelis G, Badavi FF, Blattnig SR, Cloudsley MS, Singleterry RC, Wilson JW. Time-dependent models for the radiation environment of planet Mars. In: *1. International Conference on the Exploration of Phobos and Deimos. Abstracts*; November 5-8, 2007; Moffett Field. 2007. p. 12.
- De Angelis S, Medda E, Fazzini C, Stoppioni V, Ciatti R, Capalbo M, Parlato G, Marasco O, Rotondi D, Olivieri A. Valutazione dello stato di iodocarenza nella regione Marche e nella regione Calabria sulla base dei valori di TSH neonatale (anni 2004-2005). In: *1. Congresso dell'Associazione italiana della tiroide (AIT). Abstracts*; 29-30 novembre, 1° dicembre 2007; Ancona. 2007.
- De Castro P, Poltronieri E, Carattoli A, Granata O. Educating authors of biomedical publications to the benefits of OA journals. In: *EAHIL Workshop 2007. Pathways to New Roles: the Education, Training and Continuing Development of the Health Library & Information Workforce. Proceedings*; September 12-15, 2007; Krakow. 2007.
- De Giacomo M, Onori R, Lopardo R, De Santis B, Miraglia M. Round-up ready soybean: traceability along processing chain. In: *3. Annual Meeting Traceability: Perspectives from Science, Supply Chain and the Consumers. Book of Abstracts*; April 26-27, 2007; Limenas Hersonissou. 2007. p. 121-123.
- De Milito A, Lozupone F, Canese R, Marino M, Scotlandi K, Podo F, Fais S. Novel experimental approaches for investigation on new therapies against rare human bone tumours. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):35.
- De Santis P, Tolli R, Luzzi I, Scaramella L, Colonna D, Di Giampietro G, Marrocco MG, Bilei S. Indagine retrospettiva sulla presenza di stipiti di salmonella 4, [5],12:I-, isolati da uomo, alimenti ed animali negli anni 1995-2007, nelle regioni Lazio e Toscana. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):34.
- Declich S, Dente MG, Fabiani M, Gnesotto R, Putoto G, Simon Soria F, Barboza P, Kojouharova M, Vorou R, Episouth Network. EpiSouth: creation of a network for communicable disease control in Southern Europe and Mediterranean countries. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2007). Abstracts*; October 18-20, 2007; Stockholm. 2007.
- Del Basso Orsini PMA, Calciano S, Fabi F. Gender differences in nitric oxide production by inducible nitric oxide synthase in cytokine-stimulated rabbit carotid arteries. In: *33. Congresso nazionale della Società italiana di farmacologia (SIF). Abstracts*; 6-9 giugno 2007; Cagliari. 2007. p. 70.
- Delia D, Pichierri P, Bignami M, Chessa L. Genotype/phenotype analysis of neurodegenerative and aging-prone syndromes caused by mutations in the DNA damage response/repair pathway. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):36.
- D'Errigo P, Tosti ME, Fusco D, Perucci CA, Badoni G, Seccareccia F. Uso dell'approccio gerarchico nella valutazione delle performances delle cardiocirurgie italiane. In: *6. Congresso nazionale della Società italiana di biometria (SIB). Atti*; 20-22 giugno 2007; 2007.
- Di Giannuario A, Colucci M, Maione F, Mascolo N, Pieretti S. Anticonvulsant effects of orphanin FQ on seizures induced by pentylentetrazole. In: *33. Congresso nazionale della Società italiana di farmacologia (SIF). Abstracts*; 6-9 giugno 2007; Cagliari. 2007.

Di Pasquale S, Croci L, Paniconi M, De Medici D, Toti L. Applicazione del calicivirus felino come controllo di processo nella determinazione del virus dell'epatite A in molluschi tramite real-time PCR. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):36.

Di Stasi AMM, Mallozzi C, Macchia G, Ceccarini M, Camerini S, Crescenzi M, Petrucci TC. Tyrosine modification of synaptic proteins induced by peroxynitrite affects protein-protein interactions and neuronal signalling. In: 5. *International Conference on Peroxynitrite and Nitrogen Reactive Species. Abstracts*; September 2-6, 2007; Montevideo. 2007. p. 94.

Dionisi AM, Filetici E, Benedetti I, Arena S, Owczarek S, Luzzi I. Epidemiologia molecolare di salmonella enterica sierotipo enteridis e typhimurium in Italia, negli anni 2003-2006. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):37.

Donelli G, Francolini I, Romoli D, Guaglianone E, Piozzi A, Ragnath C, Kaplan JB. Staphylococcus epidermidis biofilm growth on polyurethanes is inhibited by the synergistic action of Dispersin B and cefamandole nafate. In: 4. *ASM Conference on Biofilms. Abstracts*; March 25-29, 2007; Quebec City. 2007. p. 179.

Donelli G, Francolini I. Novel strategies to control biofilm formation on medical devices. In: 4. *ASM Conference on Biofilms. Abstracts*; March 25-29, 2007; Quebec City. 2007. p. 179.

Dragone R, Frazzoli C, Mantovani A, Campanella L. Il biosensore respirometrico per l'identificazione di dosi critiche ed indici di meccanismi di tossicità dei metalli: applicazione ai metalli del gruppo del platino. In: 7. *Workshop on Pharmaco-Bio-Metallics (Biomet7). Atti*; 26-28 ottobre 2007; Palermo. 2007. p. 73.

D'Ugo E, Kondili L, Canitano A, Catone S, Giuseppetti R, Gallinella B, Palmieri G, Orobello S, Argentini C, Rapicetta M. Rapid insurgence of a viral-resistant mutant in WHV chronically infected woodchucks treated with lamivudine and a PRE-S/S CHO-derived hepatitis B virus vaccine. In: 17. *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Abstracts*; March 31-April 3, 2007; Munich. 2007. p. S506.

Fabi F, Coletta T, Lorenzini P, Del Basso Orsini PMA. Gender-differences in NO and EDHF modulation of vascular reactivity in rabbit mesenteric artery. In: 33. *Congresso nazionale della Società italiana di farmacologia (SIF). Abstracts*; 6-9 giugno 2007; Cagliari. 2007. p. 69.

Fabiani M, Nattabi B, Ayella EO, Opio AA, Musinguzi J, Calleja Jesus M GM, Ranghiasi A, Declich S. Evaluating the use of HIV prevalence data from a programme for the prevention of HIV vertical transmission for surveillance purposes in Uganda. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2007). Abstracts*; October 18-20, 2007; Stockholm. 2007.

Falbo V, Florida G, Salvatore M, Tosto F, Censi F, Taruscio D. The Italian external quality assessment in genetic tests: development of a web-based system. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):42.

Fattibene P, De Coste V, Güttler A, Ivanov D, Shishkina E, Wieser A. EPR dose response of incisor teeth. In: 15. *International Conference on Solid State Dosimetry (SSD). Book of Abstracts*; July 8-13, 2007; Delft. 2007. p. 48.

Fattibene P, De Coste V, Güttler A, Ivanov DV, Shishkina E, Wieser A. EPR dose response of incisor teeth. In: 15. *International Conference on Solid State Dosimetry (SSD). Book of Abstracts*; July 8-13, 2007; Delft. 2007. p. 48.

Fattibene P, De Coste V, La Civita S, Onori S. Analysis of sources of uncertainty on the EPR signal amplitude of irradiated tooth enamel. In: 15. *International Conference on Solid State Dosimetry (SSD). Book of Abstracts*; July 8-13, 2007; Delft. 2007. p. 299.

- Fattibene P, Trompier F, Onori S. Ionizing radiation retrospective dosimetry by CW-EPR. In: *GIRSE-ARPE First Joint Meeting (GIRSE07). Proceedings*; September 30-October 3, 2007; Vietri sul Mare. 2007.
- Fenicia L, Anniballi F, De Medici D, Delibato E, Lonati D, Locatelli C. Rare diseases: infant botulism. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):43-44.
- Ferrara R, Sellitri C, Galati F, Della Seta M. "May I help you?"... how an integrated online service can meet user expectations. In: *EAHIL Workshop 2007. Pathways to New Roles: the Education, Training and Continuing Development of the Health Library & Information Workforce. Proceedings*; September 12-15, 2007; Krakow. 2007.
- Filetici E, Owczarek S, Dionisi AM, Luzzi I. Caratterizzazione fenotipica e molecolare di ceppi di *Y. enterocolitica* isolati da fonti diverse. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):37-38.
- Fioravanti R, Graziani C, Ricci A, Tozzoli R, Caprioli A, Morabito S. Sviluppo di un metodo per la ricerca di salmonella enterica in insaccati freschi di suino tramite real-time PCR. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):39.
- Floridia G, Censi F, Foschini MP, Falbo V, Taruscio D. Comparative genomic hybridization in campioni paraffinati di tumori delle ghiandole salivari. In: *10. Congresso nazionale SIGU. Abstracts*; 14-16 novembre 2007; Montecatini Terme. 2007.
- Floridia G, Censi F, Foschini MP, Falbo V, Taruscio D. Salivary gland tumours: comparative genomic hybridization in paraffine-embedded samples. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):48.
- Franciosa G, Scalfaro C, Maugliani A, Superti F, Ammendolia MG, Aureli P. Truncated internalin and biofilm forming ability among clinical isolates of *Listeria monocytogenes*. In: *16. International Symposium on Problems of Listeriosis (ISOPOL XVI). Abstracts*; March 20-23, 2007; Savannah. 2007.
- Francolini I, Piozzi A, Ruggeri V, Guaglianone E, Donelli G. Functionalized polyurethanes releasing rifampin/cefamandole and polyethylen glycol able to prevent bacterial colonization and the emergence of resistant strains. In: *4. ASM Conference on Biofilms. Abstracts*; March 25-29, 2007; Quebec City. 2007. p. 167.
- Frank C, Rufini S, Merlo D, Biagini G, D'Arcangelo G. A novel pharmacological approach and identification of peripheral cellular biomarkers in Niemann-Pick C disease patients. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):49-50.
- Fuochi PG, Alberti A, Bortolin E, Corda U, La Civita S, Onori S. Preliminary characterization of PSL, and TL properties of irradiated NaCl. A comparative study of NaCl of different origin. In: *15. International Conference on Solid State Dosimetry (SSD). Book of Abstracts*; July 8-13, 2007; Delft. 2007. p. 186.
- Gabbianelli M, Morsilli O, Massa A, Pasquini L, Cianciulli P, Testa U, Peschle C. Stimulation of erythropoiesis and fetal hemoglobin reactivation induced by stem cell factor in human β -thalassemia. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):51.
- Galeotti F, Izzicupo F, Raschetti R, Vanacore N. Quali evidenze disponibili nella gestione integrata delle demenze. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C7):12.
- Galetta P, Dionisi AM, Owczarek S, Filetici E, Benedetti I, Luzzi I, Partecipanti della rete Enter-net Italia. Salmonelle tifoidee segnalate al sistema enter-net Italia. Analisi retrospettiva, anni 2000-2006. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):43.

Gallo T, di Bartolo I, Binkin N, Ruggeri FM, Zuliani M. Un episodio di tossinfezione da norovirus in un ristorante in provincia di Udine, dicembre 2005. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):46.

Galluzzo L, Ghirini S, Gandin C, Mariotti S, Farchi G, Scafato E, ILSA Working Group. Stato civile e situazione di convivenza come predittori di mortalità nel follow-up a 10 anni della coorte di ultrasessantacinquenni ILSA (Italian Longitudinal Study on Aging). In: *31. Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). L'epidemiologia dell'invecchiamento. Abstracts*; 17-19 ottobre 2007; Ostuni. 2007. p. 110.

Gandin C, Galluzzo L, Ghirini S, Farchi G, Scafato E, Gruppo IPREA. La fase preclinica della demenza. Risultati preliminari dello studio I.P.R.E.A. (Progetto Italiano sull'Epidemiologia della malattia di Alzheimer). In: *31. Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). L'epidemiologia dell'invecchiamento. Abstracts*; 17-19 ottobre 2007; Ostuni. 2007. p. 74.

Gasparini M, Masciarelli G, Vanacore N, Ottaviani D, Salati E, Talarico G, Lenzi GL, Bruno G. Abilità costruttive nella demenza frontotemporale e nella malattia di Alzheimer: studio descrittivo. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C7):14.

Gasparini M, Spadaro L, Talarico G, Vanacore N, Antinucci L, Lenzi GL, Bruno G. Disturbi del comportamento e stress del caregiver: studio descrittivo a 18 mesi. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C7):13.

Gatta G, Capocaccia R, Ciccolallo L, Sowe S. Surveillance of rare cancers in Europe. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):54.

Gaudiano MC, Di Maggio A, Rodomonte A, Antoniella E, Bertocchi P, Manna L, Bartolomei M, Alimonti S, Valvo L. A single LC method for the screening of counterfeit and sub-standard antibiotics. In: *12. International Meeting on Recent Developments in Pharmaceutical Analysis (RDPA 2007). Abstract book*; September 23-26, 2007; Island of Elba. 2007. p. 103.

Gherardi G, Monaco M, Camilli R, D'Ambrosio F, D'Ancona F, Manganelli R, Dicuonzo G, Pantosti A. Pneumococcal invasive isolates of non-vaccine serotypes in Italy, 1999-2003 (pre-vaccine era). In: *17. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Abstracts*; March 31-April 3, 2007; Munich. 2007.

Ghirini S, Gandin C, Galluzzo L, Farchi G, Scafato E, Gruppo IPREA. Il consumo di alcol nell'anziano in Italia. Risultati preliminari dello studio I.P.R.E.A. (Progetto Italiano sull'Epidemiologia della malattia di Alzheimer). In: *31. Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). L'epidemiologia dell'invecchiamento. Abstracts*; 17-19 ottobre 2007; Ostuni. 2007. p. 75.

Giambi C, Barale A, Rapicetta M, Chionne P, Marchisio M, Montù D, Ciofi Degli Atti ML. Waning of HBV immune response after Hexavalent vaccines administration. In: *Vaccine congress. Abstract book*; December 9-11, 2007; Amsterdam. 2007.

Gianfranceschi MV, D'Ottavio MC, Gattuso A, Aureli P. Distribuzione di sierotipi e pulsotipi fra ceppi di *Listeria monocytogenes* raccolti nell'ambito del programma "Listernet Italia" (2002-2005). *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):47.

Grandolfo M, Baldi F, Brescianini S, Mantovani A, Taruscio D. Neural tube defects and folic acid: an integrated, evidence-based approach to primary prevention in the Italian context. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):58.

Grandolfo M. Offerta attiva di counselling sulla prevenzione dei difetti del tubo neurale. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):18.

Grandolfo M. Offerta attiva di counselling sulla prevenzione dei difetti del tubo neurale. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):18.

Graziani C, Busani L, Ricci A, Mancin M, Lucarelli C, Owczarek S, Caprioli A, Luzzi I. Resistenza agli antimicrobici in ceppi di *Salmonella typhimurium* isolati da infezioni umane e da fonti animali negli anni 2002-2006. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):49.

Graziani C, Cerquetti M, Parisi G, Tomei F, Fioravanti A, Tozzoli R, Corrò M, Battisti A, Morabito S, Luzzi I, Caprioli A. Presenza di geni di virulenza in ceppi di *Escherichia coli* di origine umana e aviaria resistenti e sensibili alla ciprofloxacina. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):50.

Graziani C, Fioravanti R, Tozzoli R, Corrò M, Caprioli A, Morabito S. Geni di virulenza e resistenza agli antibiotici in *Escherichia coli* isolati da polli e tacchini con colibacillosi e regolarmente macellati. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):51-52.

Greco D, Nuccetelli C, Risica S, Vellucci L. Un possibile caso di contaminazione da polonio 210 in Italia. In: *AIRP Convegno nazionale di radioprotezione. Sicurezza e qualità in radioprotezione. Atti*; 1-3 ottobre 2007; Vasto Marina. 2007.

Guandalini E, Esposito A, Lucchetti D, Fabrizi L, Coni E. L'impiego di eritromicina in acquacoltura: tempi di deplezione e di sospensione per le trote. In: *13. Convegno nazionale della Società italiana di patologia ittica (SIPI). Atti*; 26-28 ottobre 2006; Abano Terme. 2007. p. 52.

Hammer DS, Maggiorella MT, Federico MPM, Titti F, Ensoli B. Implications of HIV-1 Tat and Nef in B cell functions and dysfunctions in a preclinical model of HIV-1 infection. In: *7. Congresso nazionale della Società italiana di virologia. Abstract book*; 24-26 Giugno 2007; Orvieto. 2007. p. 63.

Iavicoli I, Bocca B, Carelli G, Caimi S, Fontana L, Petrucci F, Alimonti A. Biomonitoring of wistar rats subchronically exposed per os to very low levels of palladium. In: *7. International Symposium on Biological Monitoring in Occupational & Environmental Health. Abstracts*; September 10-12, 2007; Beijing. 2007. p. 80.

Iorio E, Ricci A, Pisanu ME, Canese R, Di Vito M, Rozera C, Spada M, Belardelli F, Mezzanzanica D, Canevari S, Podo F. Detection by 1H MRS of altered phosphatidylcholine metabolism in human ovarian cancer cells. In: *Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB. Proceedings*; May 19-25, 2007; Berlin. 2007. p. 2911.

Khatri ML, Di Muccio T, Gramiccia M. Cutaneous leishmaniasis in north-western Yemen: a clinicoepidemiology study and *Leishmania* species identification by PCR-restriction fragment length polymorphism analysis. In: *21. World Congress of Dermatology. Book one. Abstracts*; September 30 - October 5, 2007; Buenos Aires. 2007. p. 167.

La Rosa G, Pourshaban M, Iaconelli M, Fontana S, Di Grazia A, Muscillo M. Typing and quantification of adenoviruses in estuarine, bathing waters and sewages. In: *7. National Congress of the Italian Society of Virology. Abstracts*; June 24-26, 2007; Orvieto. 2007. p. 23.

Lalle M, Bavassano C, Cecchetti S, Fratini F, Pozio E. Phosphorylation and polyglycylation of *Giardia duodenalis* 14-3-3 homolog affect the differentiation of trophozoites into cysts. In: *2. International Giardia and Cryptosporidium Conference. Abstracts*; May 13-18, 2007; Morelia-Michoacan. 2007.

Lalle M, Fratini F, Bavassano C, Cecchetti S, Crescenzi M, Pozio E. Cyst formation in *Giardia duodenalis* is affected by phosphorylation and polyglycylation of 14-3-3 homolog protein. In: *18. Molecular Parasitology Meeting. Abstracts*; September 15-20, 2007; Woods Hole. 2007. p. 239C.

Lefaire C, Paganini Fioratti M, Risica S. La rete Europea EAN (European ALARA Network). In: *AIRP Convegno nazionale di radioprotezione. Sicurezza e qualità in radioprotezione. Atti*; 1-3 ottobre 2007; Vasto Marina. 2007.

Lemma T, Degan P, Calcagnile AS, Narciso L, Stefanini M, D'Errico MR, Dogliotti E. Is there a role of oxidative DNA damage in Cockayne syndrome? *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):66.

Leopardi P, Marcon F, Caiola S, Siniscalchi E, Zijno A, Crebelli R. Il polimorfismo della metilene-tetraidrofolato-reduttasi 677C T e l'interazione con acido folico e riboflavina. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):22-23.

Leopardi P, Marcon F, Caiola S, Siniscalchi E, Zijno A, Crebelli R. Il polimorfismo della metilene-tetraidrofolato-reduttasi 677C T e l'interazione con acido folico e riboflavina. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):22-23.

Loizzo A, Taruscio D, Nisticò L, Vichi M, Beghi E, Chiò A, Campana G, Campanella C, Conti S, Costa L, Cotichini R, D'Alfonso S, Leone M, Logroscino G, Loizzo S, Fortuna A, Masocco M, Mazzini L, Nasuelli N, Petrini C, Salerno P, Spampinato S, Toccaceli V, Vanacore N. Proposal for an integrated approach to rare diseases: a study between basic laboratory models and clinical epidemiology in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):67-68.

Loizzo S, Guarino I, Galletta G, Fortuna A, Loizzo A, Spampinato S, Campana G, Capasso A, Franconi F. Post-natal repeated mild stress induces changes in brain NAD(P)H recycling in adult male mice: role of the opioid system. In: 33. *Congresso nazionale della Società italiana di farmacologia (SIF)*. Abstracts; 6-9 giugno 2007; Cagliari. 2007.

Loizzo S, Loizzo A, Capasso A, Loizzo A. Use of herbal products in children: risks and benefits. In: 33. *Congresso nazionale della Società italiana di farmacologia (SIF)*. Abstracts; 6-9 giugno 2007; Cagliari. 2007.

Lucarelli C, Graziani C, Busani L, Dionisi AM, Owczarek S, Villa L, Ricci A, Caprioli A, Luzzi I. Salmonella enterica sierotipo typhimurium: un nuovo clone multiresistente emergente in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):59.

Luzzi I, Galetta P, Dionisi AM, Filetici E, Benedetti I, Arena S, Owczarek S, Lana S, Bella A, Scavia G, Rizzo C, Seyler T, Minelli F, Marziano ML, Graziani C, Ciofi Degli Atti ML, Caprioli A. Enter-net: sorveglianza delle infezioni da patogeni enterici: risultati dell'attività 2005-2006. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):5.

Maione F, Colucci M, Bisio A, Romussi G, Pieretti S, Di Giannuario A, Bonito MC, Mascolo N. Central effects of a new secoisopimarane diterpenoid from aerial parts of *Salvia cinnabarina*. In: 33. *Congresso nazionale della Società italiana di farmacologia (SIF)*. Abstracts; 6-9 giugno 2007; Cagliari. 2007.

Malchiodi Albedi F, Matteucci A, Frank C, Domenici MR, Balduzzi M, Paradisi S, Carnovale-Scalzo G, Scoria G. Neuroprotective activity of curcumin in vitro models of neurodegeneration. Its potential as a therapeutic tool against neurodegeneration. In: 1. *Collaborative Meeting on Phytomedicine. Proceedings*; May 11-13, 2007; Ascona. 2007. p. 32-33.

Malorni W, Viora M, Minetti M, Del Principe D. Biochemical and cellular real-time biomarkers of diagnostic and prognostic value in the management of Kawasaki's and Henoch-Schonlein purpura diseases. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):71.

Mangiacotti M, Bortolin E, Onori S, Chiaravalle A. Dosimetria di alimenti irradiati, contenenti ossa, con tecnica ESR. In: Coisson JD, Arlorio M, Martelli A, ed. 6. *Congresso nazionale di chimica degli alimenti. Atti*; 7-10 novembre 2006; Alba. 2007. p. 264-267.

Mangiacotti M, Bortolin E, Onori S, Chiaravalle A. Identification and dosimetry of irradiated beef containing bones, using ESR technique. In: *GIRSE-ARPE First Joint Meeting (GIRSE07)*. *Proceedings*; September 30-October 3, 2007; Vietri sul Mare. 2007.

Mantovani A, Baldi F. Nuovi aspetti per la valutazione del rischio di una assunzione eccessiva di acido folico. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):25.

Mantovani A, Baldi F. Nuovi aspetti per la valutazione del rischio di una assunzione eccessiva di acido folico. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):25.

Mantovani A, La Rocca C, Luconi M, Faustman EM, Lorenzetti S, Maggi M, Tait S. The Bladder Extrophy-Epispadias Complex and exogenous risk factors: the BLADE project. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):73-74.

Mantovani A. Aspetti analitici metodologici emergenti nella determinazione di folati nel siero. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):28.

Marianelli C, Graziani C, Santangelo C, Xibilia M T, Imbriani A, Amato R, Neri D, Cuccia M, Rinnone S, Di Marco V, Ciuchini F. Caratterizzazione genotipica di ceppi di *Brucella* isolati da casi di brucellosi umana in Sicilia. In: *4. Congresso Regionale SIBIoC - Sezione Sicilia. Genomica e proteomica: realtà e prospettive nell'applicazione diagnostica. Materiale didattico*; 24-26 ottobre 2007; Catania. 2007.

Marianelli C, Graziani C, Santangelo C, Xibilia M T, Imbriani A, Amato R, Neri D, Cuccia M, Rinnone S, Di Marco V, Ciuchini F. Epidemiologia molecolare della Brucellosi in Sicilia. In: *9. Congresso nazionale della Società italiana di diagnostica di laboratorio veterinaria (SIDiLV). Volume degli atti*; 14-16 novembre 2007; Roma. 2007. p. 189-190.

Marianelli C, Martucciello A, Tarantino M, Alfano D, Iovane G, Galiero G. Comparazione tra tecniche microbiologiche e molecolari per lo screening di *Brucella* spp. in campioni di latte di bufala. In: *9. Congresso nazionale della Società italiana di diagnostica di laboratorio veterinaria (SIDiLV). Volume degli atti*; 14-16 novembre 2007; Roma. 2007. p. 187-188.

Mariotti S, Galluzzo L, Scafato E, Franzo A. Quota dell'impatto di mortalità e disabilità attribuibile alla popolazione anziana per la cardiopatia coronarica, l'ictus e il diabete, in Italia. In: *31. Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). L'epidemiologia dell'invecchiamento. Abstracts*; 17-19 ottobre 2007; Ostuni. 2007. p. 78.

Marta I, Morgia P, Scotti R, Nicolini L, Bestetti G, Papacchini M. Biomass production from *Rhodococcus* sp. strain able to metabolize naphthalene: optimization of the growth conditions. In: *2. International Conference on Environmental, Industrial and Applied Microbiology (BioMicro World 2007). Book of Abstracts*; November 28 - December 1, 2007; Seville. 2007. p. 595.

Martinelli S, Torrieri P, Tinti M, Stella L, Bocchinfuso G, Flex E, Grottesi A, Palleschi A, Cesareni G, Gelb BD, Castagnoli L, Petrucci TC, Tartaglia M. Diverse mechanisms underlie the invariant occurrence of the T42A, E139D, I282V and T468M SHP2 amino acid substitutions causing Noonan and Leopard syndromes. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):79.

Martire A, Tebano MT, Domenici MR, Popoli P. The metabotropic glutamate 5 (mGlu5Rs) and the adenosine A2A receptors (A2ARs) oppositely modulate CB1-induced reduction of synaptic transmission in the rat striatum. In: *33. Congresso nazionale della Società italiana di farmacologia (SIF). Abstracts*; 6-9 giugno 2007; Cagliari. 2007.

Medda E, Anastasio A, Canzano S, Correr A, D'Addio F, Natale A, Pascarella C, Pascarella S, Roberti M, De Angelis S, Rotondi D, Mantovani A, Olivieri A. Aumentato rischio di ipotiroidismo nei lavoratori agricoli: possibile ruolo dell'esposizione a pesticidi. In: *1. Congresso dell'Associazione italiana della tiroide (AIT). Abstracts*; 29-30 novembre, 1° dicembre 2007; Ancona. 2007.

Medda E, Anastasio A, Canzano S, Correr A, D'Addio F, Natale A, Pascarella C, Pascarella S, Roberti M, De Angelis S, Rotondi D, Nisticò L, Mantovani A, Olivieri A. Thyroid diseases in agricultural workers: an epidemiological study from electronic patient records in general practice. In: *Joint Meeting of*

the Society for Social Medicine and the International Epidemiological Association (European Federation) Poster Abstracts; September 12-14, 2007; Cork. 2007. p. 47.

Medda E, Fagnani C, Giubilei F, Bianchi V, De Carolis A, Sepe-Monti M, Rotondi D, D'Ippolito C, Meucci S, Stazi MA. Componente genetica e ambientale delle capacità cognitive negli anziani: evidenze da uno studio su coppie di gemelli italiani. In: *31. Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia (AIE). L'epidemiologia dell'invecchiamento. Abstracts*; 17-19 ottobre 2007; Ostuni. 2007. p. 79.

Medda E, Olivieri A, Fazzini C, De Angelis S, Rotondi D, Stazi MA, Study Group for Congenital Hypothyroidism. The Italian national register of infants with congenital hypothyroidism: from surveillance to genetic epidemiology. In: *Joint Meeting of the Society for Social Medicine and the International Epidemiological Association (European Federation) Poster Abstracts*; September 12-14, 2007; Cork. 2007. p. 48.

Menniti Ippolito F, Bolli M, Da Cas R. Studio multicentrico sulla sicurezza dei farmaci in pediatria. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C9):51-52.

Menniti Ippolito F, Mazzanti G, Santuccio C, Moro PA, Firenzuoli F, Calapai G, Valeri A, Raschetti R. Sorveglianza delle sospette reazioni avverse da prodotti di origine naturale. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C9):53-54.

Merler S, Ajelli M, Jurman G, Furlanello C, Rizzo C, Bella A, Massari M, Ciofi Degli Atti ML. Modeling influenza pandemic in Italy: an individual based approach. In: *Convegno intermedio 2007: rischio e previsione. Atti*; 6-8 giugno 2007; Venezia. Padova: CLEUP; 2007.

Merler S, Rizzo C, Ajelli M, Massari M, Scalia Tomba G, Furlanello C, Ciofi Degli Atti ML. Modelling preventive measures during an influenza pandemic in Italy: a real time simulation strategy. In: *6. Options for the control of Influenza VI. Abstract Book*; 17-23 June, 2007; Toronto. Toronto; 2007. p. 59.

Minoia C, Bocca B, Ronchi A, Forte G, Pino A, Finozzi E, Catenacci G, Conti ME, Alimonti A. Reference values of 47 trace elements in whole blood, serum and urine by DRC-ICP-MS and SF-ICP-MS in two Italian population groups from Lombardia and Lazio regions. In: *7. International Symposium on Biological Monitoring in Occupational & Environmental Health. Abstracts*; September 10-12, 2007; Beijing. 2007. p. 50.

Minoia C, Sottani C, Mantovani A. Aspetti analitici e metodologici emergenti nella determinazione di folati nel siero. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):28.

Molinari A. The multidrug transporter P-glycoprotein: a novel mediator of melanoma invasion? In: *4. Annual Symposium Pharmacological Strategies to Overcome Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy. Abstracts*; November 19-20, 2007; Certosa di Pontignano. 2007.

Mosca M, Boniglia C, Carratù B, Giammarioli S, Nera V, Sanzini E. Determination of phaseolamin from kidney bean (*Phaseolus vulgaris*): an α -amylase inhibitor in dietary supplements. In: *3. International Symposium on Recent Advances in Food Analysis. Book of abstracts*; November 7-9, 2007; Prague. 2007. p. 412.

Mullins N, O' Flanagan D, Pastore Celentano L, Salmaso S, Lévy-Bruhl D, VENICE Working Group. Exploring vaccination programmes in European countries-How many doses do we give our children? Results from Venice Project. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2007). Abstracts*; October 18-20, 2007; Stockolm. 2007.

Muscillo M, Pourshaban M, Fontana S, Di Grazia A, Iaconelli M, La Rosa G. Detection and quantification of noroviruses in environmental samples by newly designed nested PCR assays and

Taqman Real-Time RT-PCR. In: 7. *National Congress of the Italian Society of Virology. Abstracts*; June 24-26, 2007; Orvieto. 2007. p. 19.

Napolitani F, Rafti V, Quagliata A, Pacchierini R. Could “blended teaching” be the successful way of educating in a multi-tasking, multi-media and multi-faceted society? A positive experience at the Italian National Institute of Health. In: *EAHIL Workshop 2007. Pathways to New Roles: the Education, Training and Continuing Development of the Health Library & Information Workforce. Proceedings*; September 12-15, 2007; Krakow. 2007.

O’ Flanagan D, Lévy-Bruhl D, Pastore Celentano L, O’ Flanagan D, Salmaso S, VENICE Working Group. Decision making process on the introduction of human papillomavirus (HPV) vaccine into national immunisation programmes in Europe: results of the VENICE survey. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2007). Abstracts*; October 18-20, 2007; Stockolm. 2007.

Olivieri A, ed. Convegno Ipotiroidismo congenito in Italia. Istituto Superiore di Sanità, Roma 6 luglio 2007. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C4).

Onori S, De Coste V, Fattibene P. EPR dose response of dentin. In: 15. *International Conference on Solid State Dosimetry (SSD). Book of Abstracts*; July 8-13, 2007; Delft. 2007. p. 300.

Ottaviani M, Bonadonna L, Citti G. Acque destinate al consumo umano: problematiche relative all’applicazione del decreto 31/2001. In: 42. *Congresso nazionale della Società italiana igienisti (SITI). La prevenzione per la promozione della salute e l’integrazione dei popoli. Atti*; 27-30 ottobre 2006; Catania. 2007. p. 179-181.

Paganini Fioratti M, Magro L, Nuccetelli C, Risica S, Simeoni C, Torri G, Trevisi R. Remediation interventions in Italian industrial sites contaminated with NORM from the phosphate industry: law provisions, criteria and methods. In: 5. *International Symposium on Naturally Occurring Radioactive Materials (NORM). Proceedings*; March, 19-22 2007; Seville. International Atomic Energy; 2007.

Paizis G, Leoni A, Mosello P, Santini E, Della Seta M, Pizzarelli S, Cassone A, Donatelli I. Avian flu: information provided by means of an audiovisual training programme. In: *EAHIL Workshop 2007. Pathways to New Roles: the Education, Training and Continuing Development of the Health Library & Information Workforce. Proceedings*; September 12-15, 2007; Krakow. 2007.

Palumbo G, Mattarei M, Vichi M, Salvaterra L, Tomasi M, Leoncini L, Mercurio A, Morosini P. Disturbi mentali gravi e rapporti col SSM in una zona montana del Trentino. In: 8. *Congresso nazionale della Società italiana di epidemiologia psichiatrica. La salute mentale nella popolazione. Analisi dei bisogni e governo clinico. Abstracts*; 25-27 ottobre 2007; Firenze. Firenze; 2007. p. 83.

Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, et al., Pogna EA, Pantaleoni F, Petrangeli V, Tartaglia M. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and Leopard syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):88.

Pantaleoni F, Zampino G, Carta C, Neri C, Cobellis G, Vasta I, Pogna EA, De Feo E, Delogu A, Sarkozy A, Atzeri F, Selicorni A, Rauén KA, Cytrynbaum CS, Weksberg R, Dallapiccola B, Ballabio A, Gelb BD, Neri G, Tartaglia M. Diversity, parental germline origin and phenotypic spectrum of de novo HRAS missense change in Costello syndrome. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):89.

Pavoni E, Losio N, Zanardini N, Fallacara F, Suffredini E, Croci L, Arcangeli G, Boni P. Norovirus in prodotti della pesca e vegetali della IV gamma; sei anni di monitoraggio. In: 9. *Congresso nazionale della Società italiana di diagnostica di laboratorio veterinaria (SIDiLV). Volume degli atti*; 14-16 novembre 2007; Roma. 2007. p. 11-12.

Petrini C. Il problema del consenso informato nella pratica clinica e nella sperimentazione con soggetti affetti da demenza. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C7):32-33.

Petrucci F, Bocca B, Violante N, Paoletti L, De Berardis B, Senofonte O, Forte G, Cristaudo A. Contenuto e rilascio di Ni e di altri metalli potenzialmente sensibilizzanti presenti nelle leghe per bigiotteria. In: 7. *Congresso nazionale della Società italiana di dermatologia allergologica professionale e ambientale (SIDAPA)*; 8-10 novembre 2007; Modena. 2007. p. 133.

Petrucci TC, Ricci E, Brancaccio A, Macioce P, Ceccarini M. Role of the dystrophin-associated glycoprotein complex in limb-girdle and congenital muscular dystrophies: from molecular pathophysiology to potential therapy (7DR1). *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):93-94.

Pieretti S, Colucci M, Di Giannuario A, Maione F, Giovannoni MP, Biancalani C, Dal Piaz V. Analgesic effects of new pyridazinone derivatives. In: 33. *Congresso nazionale della Società italiana di farmacologia (SIF). Abstracts*; 6-9 giugno 2007; Cagliari. 2007.

Pintor A, Armida M, Pezzola A, Popoli P. The agonist of metabotropic glutamate 5 receptors CHPG inverts the effects of DHK (a blocker of glial glutamate uptake): an in vivo microdialysis study. In: 33. *Congresso nazionale della Società italiana di farmacologia (SIF). Abstracts*; 6-9 giugno 2007; Cagliari. 2007.

Poltronieri E, Ferrara R. Free on the Net: accessing digital research output with no barriers. In: 13. *Conference on Professional Information Resources (INFORUM 2007)*; May 22-24, 2007; Prague. 2007.

Ponzani V. Dalla rivista cartacea al blog: come cambia la letteratura professionale per l'aggiornamento del bibliotecario. In: 53. *Congresso nazionale dell'Associazione italiana biblioteche (AIB). Le politiche delle biblioteche in Italia: la professione. Roma, 18-20 ottobre 2006. Atti*; 18-20 ottobre 2006; Roma. Roma: Associazione Italiana biblioteche; 2007. p. 270-277.

Popoli P, Tebano MT, Potenza RL, Martire A, Pezzola A, Pepponi R, Domenici MR. Adenosine A2A receptors in the modulation of neurotrophic effects in physiologic and pathologic conditions. In: 33. *Congresso nazionale della Società italiana di farmacologia (SIF). Abstracts*; 6-9 giugno 2007; Cagliari. 2007.

Pourshaban M, La Rosa G, Iaconelli M, Muscillo M. Quantitative detection of enteroviruses in bathing waters by TaqMan reverse transcription (RT)-PCR assays. In: 7. *National Congress of the Italian Society of Virology. Abstracts*; June 24-26, 2007; Orvieto. 2007. p. 24.

Pulciani S, Luzi AM, Colucci A, De Mei B, Gallo P, Cattaneo C, Petrigliano R, Italian Patient's Associations for Rare Diseases, Taruscio D. Effective communication and counselling: improving listening in rare diseases. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):98-99.

Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Revisione sistematica sull'uso degli inibitori delle colinesterasi nel Mild Cognitive Impairment. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C7):35.

Raschetti R. L'integrazione di flussi informativi sanitari per la valutazione del rischio nell'ambito dei farmaci. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C2):6.

Ricceri L, De Filippis B, Perrone Capano C, Miano MG, Laviola G. X-linked or autosomal rare mental retardation syndromes: phenotypic analysis in transgenic mouse models. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):102.

Risica S. Il progetto PROTECT. In: *AIRP Convegno nazionale di radioprotezione. Sicurezza e qualità in radioprotezione. Atti*; 1-3 ottobre 2007; Vasto Marina. 2007.

- Rizzo C, Lunelli A, Pugliese A, Bella A, Manfredi P, Iannelli M, Ciofi Degli Atti ML, EPICO working group. Scenarios of diffusion and control of influenza pandemic in Italy. In: *6. Options for the control of Influenza VI. Abstract Book*; 17-23 June, 2007; Toronto. Toronto; 2007. p. 253-254.
- Rizzo C, Merler E, Lunelli A, Ayelli M, Pugliese A, Manfredi P, Scalia Tomba G, Bella A, Massari M, Furlanello C, Iannelli M, Ciofi Degli Atti ML. Different approaches for modelling preventive measures during an influenza pandemic in Italy. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2007). Abstracts*; October 18-20, 2007; Stockholm. 2007.
- Roazzi P, Settimi L, Davanzo F, Sesana F, Maccari F, Marchetti Spaccamela A. Messa a punto di un sistema informativo accessibile in rete per l'integrazione degli archivi informatici dei centri antiveleni operanti sul territorio nazionale. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C2):50.
- Rodomonte A, Bertocchi P, Antoniella E, Bartolomei M. How different methods of preparation can lead to different solid state properties for the same polymorphic structure: the case of diclofenac sodium trihydrate. In: *12. International Meeting on Recent Developments in Pharmaceutical Analysis (RDPA 2007). Abstract book*; September 23-26, 2007; Island of Elba. 2007. p. 246.
- Ropolo M, Degan P, Foresta M, D'Errico MR, Lasigliè D, Dogliotti E, Casartelli G, Zupo S, Poggi A, Frosina G. Oxidatively damaged DNA repair defect in Cockayne syndrome and its complementation by heterologous repair proteins. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):104.
- Rosato S, D'Errigo P, Seccareccia F, Manno V, Badoni G, Fusco D, Perucci CA. Empirically derived or pre-existing model in the evaluation of hospital performance? Comparison between the Italian CABG model and the EuroSCORE system. In: *8. Scientific Forum on Quality of Care and Outcomes Research in Cardiovascular Disease and Stroke*; May 9-11, 2007; Washington. 2007. p. e568.
- Ruggeri P, Spila Alegiani S, ed. Convegno Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 19 ottobre 2007. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C7).
- Ruspantini I, Chistolini P, Olivetti Belardinelli M. Spontaneous rhythm and serial correlations in a finger-tapping task. In: *15. Meeting of the European Society for Cognitive Psychology (ESCoP 2007). Proceedings*; August 29 - September 1, 2007; Marseille. 2007. p. 31.
- Russo G, Baliva G, Sampogna F, Taruscio D, Fiorilli M. Genetic and clinical aspects of rare lymphomas. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):105.
- Sagnelli E, Argentini C, Genovese D, Pisaturo M, Sagnelli C, Taffon S, Alteri C, Coppola N, Rapicetta M. Relationship between acute exacerbation of chronic hepatitis C (A-E-CHC) and virological evolution during the natural history of infection. In: *17. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Abstracts*; March 31-April 3, 2007; Munich. 2007. p. S544.
- Salerno P, Agazio E, Mantovani A, Taruscio D. Acido folico: analisi delle caratteristiche della popolazione e interventi di sanità pubblica. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):35-36.
- Salerno P, Agazio E, Mantovani A, Taruscio D. Acido folico: analisi delle caratteristiche della popolazione e interventi di sanità pubblica. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):35-36.
- Salvatore M, Pierannunzio D, Giannelli C, Trama A, De Angelis F, Cuomo A, Faranda D, Perucca I, Sanna MA, Ruggeri S, Turrini A, Ugolini G, Taruscio D. "Folati: Mattoni per la vita!": un progetto nelle scuole per la prevenzione dei difetti del tubo neurale attraverso la promozione dell'acido folico. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):37-38.
- Salvo F, Trama A, Salvatore M, Ruggeri S, Taruscio D. Promozione e diffusione della raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):39-40.

Salvo F, Trama A, Salvatore M, Ruggeri S, Ugolini G, Taruscio D. Promozione e diffusione della raccomandazione per la riduzione del rischio di difetti congeniti in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):39-40.

Sbrenni S, Piazza T, Farinella E. L'utilizzo della tecnologia RFID e dello standard CCOW per la tracciabilità del paziente. In: 8. *Congresso nazionale di telemedicina ed informatica medica*. Atti; 13-15 dicembre 2007; Bari. 2007. p. 163-169.

Scalfaro C, Orefice L, Filetici E, Benedetti I. Analisi molecolare di ceppi di *Salmonella* sp. appartenenti a differenti sierotipi isolati da alimenti e casi clinici. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):72.

Scavia G, Escher M, Fioravanti A, Marziano ML, Minelli F, Caprioli A. Epidemiologia delle infezioni da *Escherichia coli* produttore di verocitotossina (VTEC) sierogruppo O26 in Italia: cosa è cambiato? *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):73.

Sebastiani G, Lispi L, Caranci N, Verdecchia A. L'uso integrato a livello individuale delle indagini ISTAT con le fonti sanitarie correnti. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C2):12.

Seccareccia F, Fusco D. I sistemi informativi per la valutazione comparativa degli esiti: il programma MATTONI-OUTCOME. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C2):7.

Senofonte O, Giordano R, Ciaralli L, Ciprotti M, Pino A, D'Amato M, Di Gregorio M, Costantini S, Carconi P, Gatti R, Palazzo S, Zoani C, Zappa G. Preparazione di materiali di riferimento e loro utilità nei circuiti interlaboratorio per i Laboratori Nazionali di Riferimento della UE. In: 4. *Congresso Metrologia & qualità*. Atti; 14-16 marzo 2007; Torino. 2007. p. 58-65.

Seyley T, Rota MC, D'Ancona F, Ciofi Degli Atti ML, Caleo GM, Pontrelli G, Scaturro M, Fontana S, Ricci ML. An 18-month community outbreak of legionellosis in Cesano Maderno, Italy. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2007)*. Abstracts; October 18-20, 2007; Stockholm. 2007.

Suffredini E, Montieri S, Ciccozzi M, Taglia F, Croci L. Use of *toxR* gene to discriminate phylogenetically closely related species as *V. parahaemolyticus* and *V. alginolyticus*. In: *Vibrio 2007*. Abstract book; November 28-December 1, 2007; Paris. 2007. p. 64.

Tandurella E, Tempera G, Condello M, Molinari A, Arancia G, Agostinelli E. Chloroquine in association with BSAO/spermine induces ultrastructural alterations in human tumor cells: a new approach in cancer therapy. In: *International Congress on Biogenic Amines: Biological and Clinical Perspectives*. Abstract; October 17-21, 2007; Catania. 2007. p. 155-156.

Tartaglia M, Pennacchio LA, Fodale V, Lepri FR, Dentici ML, Sarkozy A, Martinelli S, Carta C, Pantaleoni F, Petrangeli V, Cordeddu V, et al.. Activating mutations in *SOS1* cause a distinctive form of Noonan syndrome. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):119.

Taruscio D, Antoccia A, Azzalin G, Devito R, Di Masi A, La Rocca C, Lorenzetti S, Macino G, Magrelli A, Mantovani A, Maranghi F, Tanzarella C, Tosto F, Salvatore M, Tait S. Tackling rare diseases yet lacking diagnosis and/or prognosis: a pilot project integrating data collection and experimental studies. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8):120-121.

Taruscio D, Bianchi F, Minichilli F, Pierini A, Bianca S, Calzolari E, Scarano G, Tenconi R. Epidemiologia di malformazioni congenite sensibili all'acido folico in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):5-6.

Taruscio D, Falbo V, Floridia G, Censi F, Salvatore M, Tosto F. Il Controllo Esterno di Qualità dei test genetici dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS): risultati di cinque anni di attività. In: 10. *Congresso nazionale SIGU*. Abstracts; 14-16 novembre 2007; Montecatini Terme. 2007.

Taruscio D, Salvatore M, ed. Workshop annuale del Network italiano promozione acido folico per la prevenzione primaria di difetti congeniti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 5 ottobre 2007. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6).

Taruscio D, Salvatore M, ed. Workshop Rare Diseases and Orphan Drugs. Istituto Superiore di Sanità. Roma, November 7-8, 2007. Abstract book. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C8).

Taruscio D. Prevenzione dei difetti congeniti del tubo neurale (DTN): collaborazione fra Istituto Superiore di Sanità (Centro Nazionale Malattie Rare), Servizio Igiene Alimenti e Nutrizione e Società di gestione della ristorazione collettiva. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):45.

Tassinari R, Baldi F, Mantovani A. Interazioni tra acido folico e arsenico. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):44.

Tassinari R, Baldi F, Mantovani A. Interazioni tra acido folico e arsenico. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):44.

Tempera G, Tandurella E, Condello M, Arancia G, Agostinelli E. MDL 72527 potentiates cell death induced by spermine oxidation products on human cancer cells. In: *International Congress on Biogenic Amines: Biological and Clinical Perspectives. Abstract*; October 17-21, 2007; Catania. 2007. p. 157-158.

Titti F, Cafaro A, Fanales BE, Maggiorella MT, Caputo A, Ensoli B. Biocompatible anionic polymeric microparticles as promising delivery system for HIV/AIDS vaccine antigens. In: *25. Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS (NHPM 2007). Abstracts*; September 10-13, 2007; Monterey. 2007. p. 159.

Titti F, Ferrantelli F, Cafaro A, Maggiorella MT, Sernicola L, Schiavoni I, Olivieri E, Farcomeni S, Pavone Cossut MR, Srivastava IK, Barnett SW, Monini P, Ensoli B. Parenteral and mucosal immunization with Tat and ?V2-Env combined followed by mucosal SHIV challenge. In: *Workshop Mucosal Immunity and HIV/AIDS Vaccines. Abstracts*; October 28-30, 2007; Veyrier-du-Lac. 2007. p. 91.

Tozzi AE, Ravà L, Pastore Celentano L, Massari M, Ciofi Degli Atti ML. Determinants of age at pertussis disease in Europe. In: *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE 2007). Abstracts*; October 18-20, 2007; Stockholm. 2007.

Tozzoli R, Anjum M, La Ragione R, Caprioli A, Morabito S. Comparazione genomica di isolati di *Escherichia coli* 0157 mediante la tecnica dei microarray. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):79.

Trinca S, Cossa L, Comba P. Stima della prevalenza dell'asma mediante record-linkage tra flussi informativi sanitari correnti in alcune aree italiane. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C2):57.

Ugolini G, Andreoli P, Gerosa S, Spagnoli D, Cesari L, Valentini D, Taruscio D. Prevenzione dei difetti congeniti del tubo neurale (DTN): collaborazione fra Istituto Superiore di Sanità (Centro Nazionale Malattie Rare), Servizio igiene alimenti e nutrizione e società di gestione della ristorazione collettiva. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C6):45.

Valli MB, Staffolani M, Dionisi AM, Benedetti I, Arena S, Fisichella S. Tipizzazione molecolare di ceppi di *Salmonella enteritidis* isolati da casi sporadici umani. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C1):80.

Veronese I, Fattibene P, Cantone M, De Coste V, Giussani A, Onori S, Shishkina E. Correlation of EPR and TL measurements in various tooth components contaminated by SR-90. In: *15. International Conference on Solid State Dosimetry (SSD). Book of Abstracts*; July 8-13, 2007; Delft. 2007. p. 295.

Veschetti E, Ottaviani M. Impatto dei materiali metallici sulla qualità dell'acqua potabile distribuita in Italia. In: *Convegno Ricerca strategica per l'industria delle rubinetterie. Atti*; 22 novembre 2007; San Maurizio d'Opaglio. 2007.

Vigotti MA, Protti M, Colonna N, Romanelli A, Raciti M, Bonfanti M, Bellone G, Bianchi F, Petronio MG, Licitra G, Fazzo L, Comba P. Esposizione residenziale a campi elettromagnetici: un'applicazione dell'archivio integrato di dati epidemiologici. *ISTISAN Congressi*. 2007. 07(C2):58.

Volpe G, Cotroneo E, Moscone D, Croci L, Cozzi L, Palleschi G. A multi-enzyme biosensor for detection of okadaic acid. In: *3. International Symposium on Recent Advances in Food Analysis. Book of abstracts*; November 7-9, 2007; Prague. 2007. p. 247.

Von Hunolstein C, Giambi C, Barale A, Pinto ARF, Pezzella C, Marchisio M. Levels of specific antibodies to tetanus and Diphtheria toxoids, Haemophilus influenzae type b in children after 15 months from primary immunisation with two different hexavalent vaccines. In: *Vaccine congress. Abstract book*; December 9-11, 2007; Amsterdam. 2007. p. P112.

Wieser A, Fattibene P, Shishkina E, Bayankin S, De Coste V, Güttler A, Ivanov DV, Onori S. Assessment of performance parameters for EPR dosimetry with tooth enamel. In: *15. International Conference on Solid State Dosimetry (SSD). Book of Abstracts*; July 8-13, 2007; Delft. 2007. p. 49.

*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, luglio-settembre 2008 (n. 3)