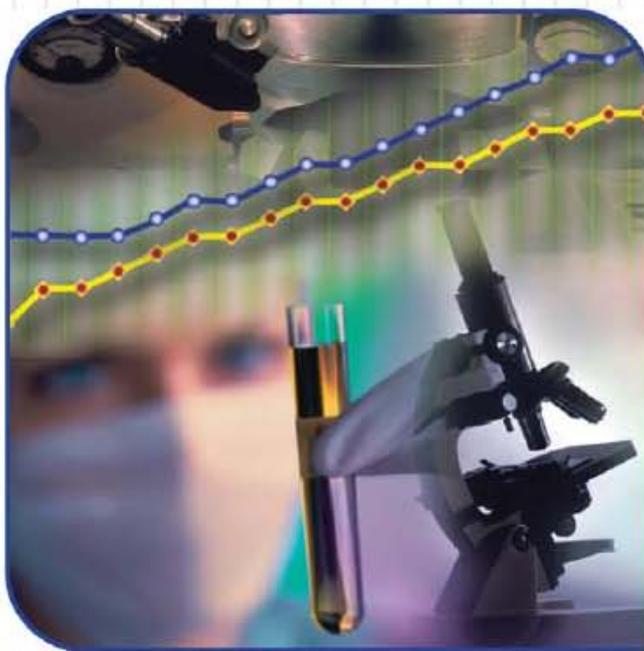




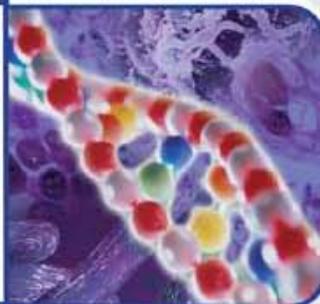
Rapporti

ISTISAN

10/17



Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità
sui risultati dell'attività svolta nel 2009



ISSN 1123-3117

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità
sui risultati dell'attività svolta nel 2009**

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

10/17

Istituto Superiore di Sanità

Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2009.

2010, x, 514 p. Rapporti ISTISAN 10/17

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 2010. A conclusione si riportano in elenco le pubblicazioni prodotte nel 2009.

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 2009.

2010, x, 514 p. Rapporti ISTISAN 10/17 (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 2010 programmes. Finally, a list of publications produced in 2009 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 2009*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (Rapporti ISTISAN 10/17).

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 2010

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.....	9
Attività in relazione al Piano Sanitario Nazionale.....	10
Accordi di collaborazione.....	16
Politica della ricerca in ISS.....	17
Attività di controllo, prevenzione, consulenza.....	23
Attività di formazione.....	27
Trasferimento tecnologico dei risultati della ricerca e relative applicazioni nel settore della sanità pubblica.....	37
Attività internazionali.....	42
Parte 2	
ATTIVITÀ DI DIPARTIMENTI, CENTRI E SERVIZI	49
Dipartimento di Ambiente e connessa prevenzione primaria	51
Reparto Ambiente e traumi.....	53
Reparto Antiparassitari.....	53
Reparto Bioelementi e salute.....	53
Reparto Cancerogenesi sperimentale e computazionale.....	54
Reparto Chimica tossicologica.....	54
Reparto Epidemiologia ambientale.....	54
Reparto Epidemiologia molecolare.....	55
Reparto Esposizione e rischio da materiali.....	55
Reparto Igiene dell'aria.....	55
Reparto Igiene delle acque interne.....	56
Reparto Igiene degli ambienti di vita.....	56
Reparto Meccanismi di tossicità.....	56
Reparto Qualità ambientale ed ittiocoltura.....	57
Reparto Qualità degli ambienti acquatici e delle acque di balneazione.....	57
Reparto Sostanze e preparati pericolosi.....	57
Reparto Suolo e rifiuti.....	58
Reparto Tossicologia genetica.....	58
Dipartimento di Biologia cellulare e neuroscienze	59
Reparto Applicazioni cliniche delle terapie biologiche.....	61
Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative.....	63
Reparto Clinica diagnostica e terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale.....	64
Reparto Imaging molecolare e cellulare.....	68
Reparto Immunoregolazione.....	69
Reparto Immunoterapia sperimentale.....	72

Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso.....	74
Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare.....	76
Reparto Neurobiologia molecolare.....	78
Reparto Neurologia sperimentale.....	82
Reparto Neuroscienze comportamentali.....	84
Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia.....	85
Reparto Terapia genica e cellulare.....	87
Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare.....	90
Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica.....	92
Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche.....	92
Reparto Cellule staminali ed endotelio.....	93
Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi.....	94
Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche.....	95
Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate.....	96
Reparto Lipidi ed arteriosclerosi.....	97
Reparto Metodologie trasfusionali.....	98
Reparto Oncologia medica.....	99
Reparto Oncologia molecolare.....	100
Dipartimento del Farmaco.....	102
Reparto Farmaci antitumorali.....	108
Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping.....	110
Reparto Farmacogenetica, farmacoresistenza e terapie sperimentali.....	110
Reparto Farmacologia biochimica e unità di coordinamento dell'attività di consulenza tecnico-scientifica.....	112
Reparto Farmacologia dei processi degenerativi e dell'invecchiamento.....	113
Reparto Farmacologia del sistema nervoso centrale.....	114
Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus.....	115
Reparto Farmacologia molecolare e cellulare.....	115
Reparto Farmacologia per la salute del bambino e della donna.....	116
Reparto Farmacologia pre-clinica.....	117
Reparto Farmacopea e qualità dei medicinali.....	118
Reparto Medicine complementari, naturali e tradizionali. Sicurezza dei prodotti cosmetici.....	119
Reparto Qualità dei farmaci di origine chimica.....	119
Reparto Ricerca clinica e farmacologia sperimentale.....	121
Dipartimento di Malattie infettive, parassitarie ed immunomediate.....	122
Reparto Epatiti virali.....	123
Reparto Epidemiologia.....	125
Reparto Immunità antinfettiva.....	126
Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche.....	127
Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche.....	129
Reparto Malattie immunomediate.....	130
Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali.....	131
Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale.....	132
Reparto Malattie virali e vaccini attenuati.....	132
Reparto Malattie virali e vaccini inattivati.....	133
Reparto Micosi superficiali e sistemiche.....	133
Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica).....	134
Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare.....	136
Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica.....	140
Reparto Alimentazione.....	140
Reparto Alimentazione, nutrizione e salute.....	141
Reparto Contaminanti chimici negli alimenti.....	141
Reparto Dietetica.....	141
Reparto Invecchiamento legato all'alimentazione.....	142
Reparto Malattie da prioni e patologia comparata delle malattie infettive emergenti degli animali.....	142
Reparto Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana.....	142
Reparto Microrganismi e tecnologie alimentari.....	142

Reparto Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina.....	143
Reparto Pericoli microbiologici connessi agli alimenti	143
Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche.....	144
Reparto Tossicologia alimentare e veterinaria.....	144
Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti	144
Reparto Zoonosi virali	144
Dipartimento di Tecnologie e salute	146
Reparto Biofisica delle radiazioni ionizzanti e fisica biomedica	156
Reparto Bioingegneria cardiovascolare	157
Reparto Biomateriali e biosistemi.....	157
Reparto Biomeccanica e tecnologie riabilitative.....	157
Reparto Dosimetria delle radiazioni e difetti radioindotti.....	158
Reparto Fisica e tecnologia nucleare per la salute	158
Reparto Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali.....	159
Reparto Modelli di sistemi complessi ed applicazioni alla stima dei rischi	159
Reparto Patologia infettiva ultrastrutturale	159
Reparto Radiazioni non ionizzanti.....	159
Reparto Radioattività e suoi effetti sulla salute.....	160
Reparto Tecnologie fisiche in Biomedicina.....	160
Reparto Ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali	160
Reparto Valutazione e qualità delle tecnologie biomediche	161
Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro HIV/AIDS	162
Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo	166
Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia	167
Reparto Patogenesi dei retrovirus	167
Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani	167
Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione).....	168
Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute	169
Reparto Epidemiologia clinica e linee guida	178
Reparto Epidemiologia dei tumori.....	180
Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari	181
Reparto Epidemiologia delle malattie infettive.....	185
Reparto Epidemiologia genetica.....	188
Reparto Farmacoepidemiologia	189
Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva.....	198
Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti	200
Reparto Salute mentale.....	209
Ufficio di Statistica.....	212
Centro nazionale delle sostanze chimiche	217
Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio	219
Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele.....	220
Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche.....	221
Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici	223
Reparto Prodotti biologici.....	226
Reparto Vaccini batterici	227
Reparto Vaccini virali.....	228
Centro Nazionale Malattie Rare	230
Reparto Farmaci orfani	232
Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici	233
Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione	233
Reparto Test genetici	233
Organismo di valutazione e accreditamento	235
Reparto Attività tecnico scientifica.....	238
Reparto Formazione e comunicazione.....	238
Reparto Valutazione e accreditamento	238

Centro Nazionale Sangue	239
Area comunicazione e formazione	243
Area giuridico-amministrativa	244
Area sanitaria	244
Centro Nazionale Trapianti	246
Area analisi e valutazione statistiche	248
Area medica	248
Area organizzazione, comunicazione e relazioni istituzionali	249
Area sistema informativo trapianti	249
Servizio biologico e per la gestione della sperimentazione animale	250
Settore Biologico	253
Settore Sperimentazione animale	254
Servizio informatico, documentazione, biblioteca ed attività editoriali	255
Settore I - Informatica	263
Settore II - Documentazione	263
Settore III - Biblioteca	263
Settore IV - Attività Editoriali	264
Uffici della Presidenza	265
Segreteria del Presidente	265
Ufficio per le Relazioni Esterne	267
Ufficio Stampa	268
Ufficio organi collegiali	270
Unità di bioetica	270
Direzione Generale	272
Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali	276
Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche	289

Parte 3

PROGETTI SPECIALI	303
Accordo di collaborazione Italia-USA	305
Malattie rare	305
Oncologia	307
Progetti tra Istituto Superiore di Sanità e National Institutes of Health	308
Accordo ISS-Novartis (ex Chiron) per lo sviluppo di un vaccino combinato contro l'HIV/AIDS	310
Accordo tra ISS e <i>National Library of Medicine</i> (NLM): formazione medica e servizi sanitari	311
AIDS <i>Vaccine Integrated Project</i> (AVIP)	312
Archivi sostanze e preparati pericolosi	315
Attività corrente per la produzione di farmaci cellulari innovativi e promozione della ricerca clinica basata su protocolli di immunoterapia sperimentale	317
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	320
Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I	322
Banca di campioni biologici	324
Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia	327
Controllo dei dispositivi medici	329
Coordinamento della rete di epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei Paesi dell'area del Mediterraneo (Sud Europa, Balcani, Medio Oriente e Nord Africa): la rete EPISOUTH	331
<i>Establishment of quality assurance for detection of highly pathogenic bacteria of potential bioterrorism risk</i>	335
<i>EU Joint Action: health examination survey</i>	335
<i>European AIDS Treatment Network</i> (NEAT)	338
<i>European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases</i> (EDCTP)	339
Il sistema di sorveglianza PASSI	341
Il volo di Pègaso	345
Incidenti in ambienti di civile abitazione	346

Laboratori di riferimento nazionali e internazionali.....	348
Lotta al doping sportivo.....	354
OKkio alla SALUTE.....	355
Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia.....	357
Osservatorio su Fumo, Alcol e Droga.....	359
Ottimizzazione dei percorsi procedurali e per la riorganizzazione delle attività di certificazione dei dispositivi medici dell'ISS ai sensi delle direttive comunitarie.....	361
Prevenzione dei rischi della radiazione ultravioletta.....	363
Prodotti fitosanitari.....	364
Progetto ERA (Epidemiologia e Ricerca Applicata) studio della mortalità evitabile e dei ricoveri ospedalieri.....	366
Progetto europeo: strategie neuro protettive per la sclerosi multipla – NeuroproMiSe.....	369
Programma di informazione e comunicazione a sostegno degli obiettivi del programma GUADAGNARE SALUTE.....	371
Programma nazionale di ricerca e di intervento sull'AIDS.....	374
Programma nazionale per la sorveglianza delle infezioni batteriche gravi in ambito comunitario e ospedaliero.....	376
Programma Oncotecnologico.....	377
Registro nazionale AIDS (RAIDS).....	379
Registro nazionale degli assuntori di ormone della crescita.....	381
Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori.....	383
Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC).....	386
Registro nazionale della legionellosi.....	389
Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate.....	390
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.....	393
Registro nazionale gemelli.....	394
Registro nazionale malattie rare.....	398
Progetto SARS.....	400
Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta-SEIEVA.....	401
Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA).....	403
Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo.....	405
Sperimentazione cliniche di vaccini contro l'HIV/AIDS.....	407
Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP).....	410
Sviluppo di modelli murini speciali (SCID, KNOCK-OUT e Transgenici) per lo svolgimento di progetti di ricerca di interesse sanitario.....	412
Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net).....	415
Trial clinici di Fase II/III per la terapia dei tumori con l'inibitore della proteasi di HIV Indinavir.....	416
Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio.....	418
Valutazione degli esiti in relazione a interventi di cardiocirurgia.....	419
Valutazione degli esiti in relazione a trapianti.....	421
Valutazione degli indicatori di processo e di risultato del Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita.....	423
Valutazione sui rischi da esposizione a interferenti endocrini.....	426

Parte 4

ELENCO DELLE PUBBLICAZIONI	429
Articoli di rivista.....	431
Monografie e contributi in monografie.....	483
Rapporti tecnici.....	489
Atti di congresso.....	505

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
SPVSA	Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare
TES	Tecnologie e salute

Centri

CNAIDS	Centro Nazionale AIDS per la patogenesi e vaccini contro l'HIV/AIDS
CNE (o CNESPS)	Centro Nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute
CNMR	Centro Nazionale Malattie Rare
CRIVIB	Centro per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici
CSC	Centro nazionale sostanze chimiche
CNS	Centro Nazionale Sangue
CNT	Centro Nazionale Trapianti
ORL	Organismo di valutazione e accreditamento (ex Organismo di Riconoscimento dei Laboratori)

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'ISS è sottoposto alla vigilanza del Ministero della Salute, prima denominato Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Per comodità si farà riferimento al Ministero con l'unica dizione di Ministero della Salute, in quanto esso è stato nuovamente istituito con la Legge 13 novembre 2009, n. 172, entrata in vigore il 13 dicembre 2009.

L'anno 2009 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 (AO), essa è attestata dalle più di 920 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, cinque Centri Nazionali e un Organismo di valutazione e accreditamento 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 immunomediata; Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare; Tecnologie e salute.

Ad essi si aggiungono cinque 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 delle sostanze chimiche, il Centro Nazionale per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici, il Centro Nazionale Malattie Rare. 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 2009 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 24/1/2003) 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 hanno determinato importanti trasformazioni nella sanità italiana.

È quindi naturale che anche il Piano Sanitario Nazionale (PSN) 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 sono 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).
- Decreto Presidente ISS 9 gennaio 2008: Modifica al decreto 30 dicembre 2005, recante: "Modifica dell'allegato A 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 la determinazione delle dotazioni organiche dell'ISS
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 21 del 25 gennaio 2008).
- DPR 29 dicembre 2007: Autorizzazione alla stabilizzazione del personale non dirigenziale in servizio a tempo determinato, a norma dell'articolo 1, comma 519, della Legge n. 296 del 2006, con l'autorizzazione alle stabilizzazioni mediante assunzione a tempo indeterminato
(*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 44 del 21 febbraio 2008).

- Decreto Presidente ISS 26 giugno 2008: 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 malattie rare (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 157 del 7 luglio 2008).
- Decreto Presidente ISS 15 luglio 2008: Integrazione al decreto 24 gennaio 2003, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti, con l'istituzione dell'Organismo di valutazione ed accreditamento (*Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 179 dell'1 agosto 2008).
- Decreto Presidente ISS 6 marzo 2009: Modifiche ed integrazioni al decreto 24 gennaio 2003 e successive modificazioni e integrazioni, recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto superiore di sanità, contenente l'organizzazione della direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali, della direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche e, nell'ambito della Direzione generale, l'istituzione e l'organizzazione dell'Unità di gestione tecnica, patrimonio immobiliare e tutela della sicurezza e salute dei lavoratori (*Gazzetta Ufficiale – Serie generale* n. 66 del 20 marzo 2009)
- DL.vo 27 ottobre 2009 n. 150: Attuazione della Legge 4 marzo 2009, n. 15, in materia di ottimizzazione della produttività del lavoro pubblico e di efficienza e trasparenza delle pubbliche amministrazioni: (09G0164), con l'istituzione di un Organismo indipendente di valutazione che sostituisce il servizio di controllo interno. (*Gazzetta Ufficiale – Supplemento ordinario* n. 197 del 31 ottobre 2009)

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.

A fine 2007, poi, è entrato in vigore il nuovo Programma d'azione comunitaria in materia di salute 2008-2013. Il Programma dovrebbe contribuire a una migliore conoscenza della prevenzione, della diagnosi e del controllo delle malattie principali (malattie cardiovascolari, disturbi neuropsichiatrici, tumori, malattie dell'apparato digerente, malattie dell'apparato respiratorio, disturbi degli organi sensoriali, malattie muscolo-scheletriche, diabete mellito), e a una migliore informazione in materia.

Gli obiettivi principali del Programma consistono in:

- Migliorare la sicurezza sanitaria dei cittadini;
- Promuovere la salute al fine di favorire la prosperità e la solidarietà;
- Generare e diffondere conoscenze sulla salute.

Per quanto riguarda il primo obiettivo, saranno compiuti interventi per proteggere i cittadini dalle minacce alla salute, tra cui attività volte a rafforzare la capacità a livello nazionale e comunitario di far fronte a minacce di qualunque natura. In questo obiettivo rientreranno anche azioni nei settori della sicurezza dei pazienti, degli infortuni e incidenti, nonché la legislazione comunitaria relativa a sangue, tessuti e cellule e il regolamento sanitario internazionale.

Per quanto riguarda il secondo obiettivo, saranno compiuti interventi per favorire un invecchiamento sano e attivo e contribuire a superare le disparità, ponendo l'accento in modo particolare sui nuovi Stati membri. Tra questi interventi vi saranno quelli finalizzati alla promozione della cooperazione tra sistemi sanitari per questioni sanitarie transfrontaliere.

Relative ad esempio alla mobilità dei pazienti e dei professionisti della salute. Saranno comprese anche azioni sui determinanti della salute, quali l'alimentazione, l'alcol, il fumo e il consumo di droga, così come la qualità dell'ambiente fisico e sociale.

Per quanto riguarda il terzo obiettivo, infine, saranno compiuti interventi ai fini dello scambio di conoscenze e pratiche ottimali nei settori ai quali la Comunità può apportare un reale plusvalore mediante la condivisione delle competenze di diversi paesi, come nel caso delle malattie rare o per quanto concerne i problemi transfrontalieri connessi alla cooperazione tra sistemi sanitari. Gli scambi riguarderanno anche gli aspetti sanitari legati al genere e la salute dei bambini. Saranno inoltre trattate altre problematiche di interesse comune per tutti gli Stati membri, come la salute mentale. Il terzo obiettivo comprenderà, infine, interventi atti ad estendere un sistema comunitario di vigilanza sanitaria e a mettere a punto indicatori e strumenti, nonché sistemi di divulgazione delle informazioni ai cittadini in forma comprensibile e facilmente consultabile, ad esempio attraverso il portale della salute.

Datata 19 febbraio 2009 è stata pubblicata la Risoluzione del Parlamento europeo sulla salute mentale che in primo luogo accoglie positivamente il Patto europeo per la salute mentale e il benessere e il riconoscimento della salute mentale e del benessere quale priorità d'azione fondamentale; e in secondo luogo sostiene con vigore l'invito alla cooperazione e alla promozione dell'azione tra le istituzioni dell'Unione europea, gli Stati membri, le autorità regionali e locali e le parti sociali nei cinque ambiti prioritari, per la promozione della salute mentale e del benessere della popolazione:

- prevenzione della depressione e del suicidio;
- salute mentale tra i giovani e nell'ambito dell'istruzione;
- salute mentale sul luogo di lavoro;
- salute mentale degli anziani;
- lotta alla stigmatizzazione e all'esclusione sociale.

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 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'aumentata responsabilità delle Regioni nell'attuare i principi generali dettati dal Governo in materia di salute pubblica.

Il PSN 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 intramoenia: il modello dei *Collaborating Center* della Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, 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 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 dell'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 Educazione Continua in Medicina (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 del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali 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 del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, 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 del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, 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 PSN.

– *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 e di BCN 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 dei medici di medicina generale (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 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 Sindrome Acuta Respiratoria Severa (*Severe Acute Respiratory Syndrome*, 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 Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare (SPVSA), attuata attraverso numerosi progetti di ricerca riguardanti ad esempio gli organismi geneticamente modificati (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 SPVSA, 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 SPVSA, soprattutto attraverso la lotta contro le zoonosi e le malattie infettive emergenti degli animali come scrapie ed encefalopatia spongiforme bovina (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.

L'incertezza del quadro finanziario in materia sanitaria ha suggerito il differimento al triennio 2010-2012 del nuovo PSN già previsto per il triennio 2009-2011. Si è però dato avvio al processo concertativo che, sulla base di quanto previsto dal Nuovo Patto per la salute, dovrà portare al PSN 2010-2012.

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 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 IRCCS, gli Istituti Zooprofilattici Sperimentali (IZS), le Università e altre istituzioni. Tali collaborazioni rappresentano l'elemento trainante della ricerca sanitaria e assicurano il rapido trasferimento dei risultati a livello 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 (MAE) 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.

Sempre nel campo dell'oncologia significative e impegnative sono state le attività del Dipartimento di BCN 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.

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 (*Human Immunodeficiency Virus*) 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 della BSE, lo stesso ceppo virale che causa la variante umana della malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ): 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 (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 2009.

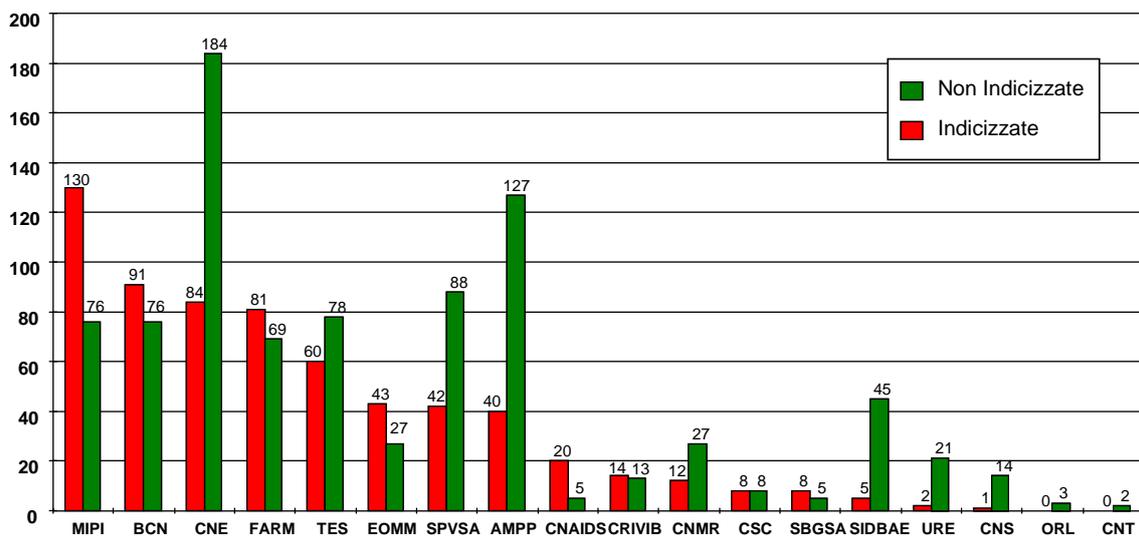


Figura 1. Numero di pubblicazioni prodotte nel 2009 suddivise per struttura

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).

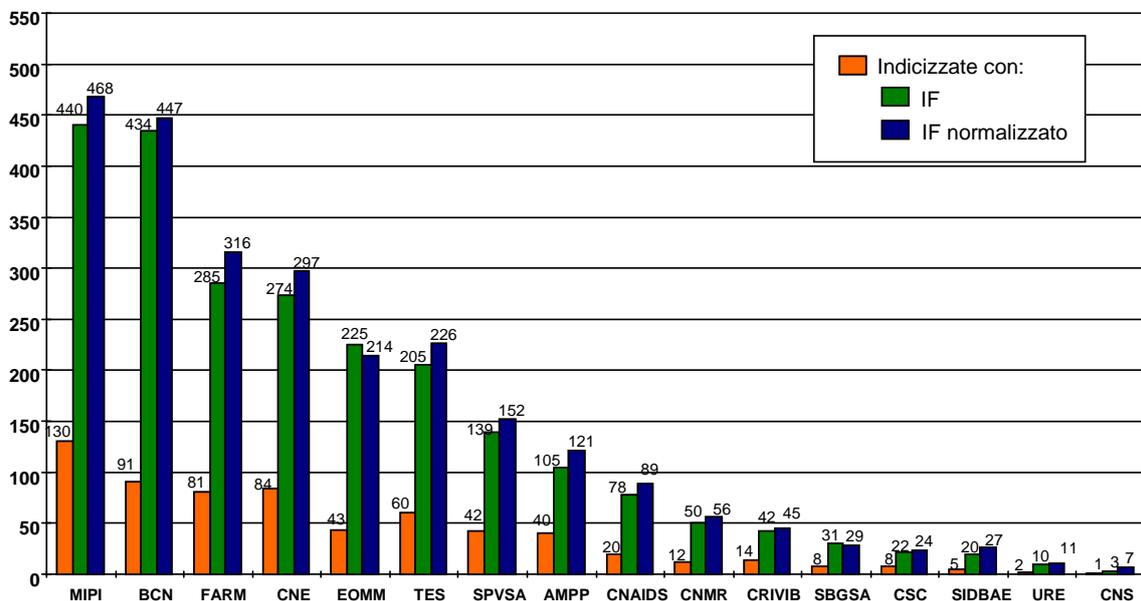


Figura 2. Pubblicazioni 2009 indicizzate con i valori di IF e IF normalizzato per struttura

L'andamento delle pubblicazioni ISS con IF negli anni 2000-2009 è riportato in Figura 3.

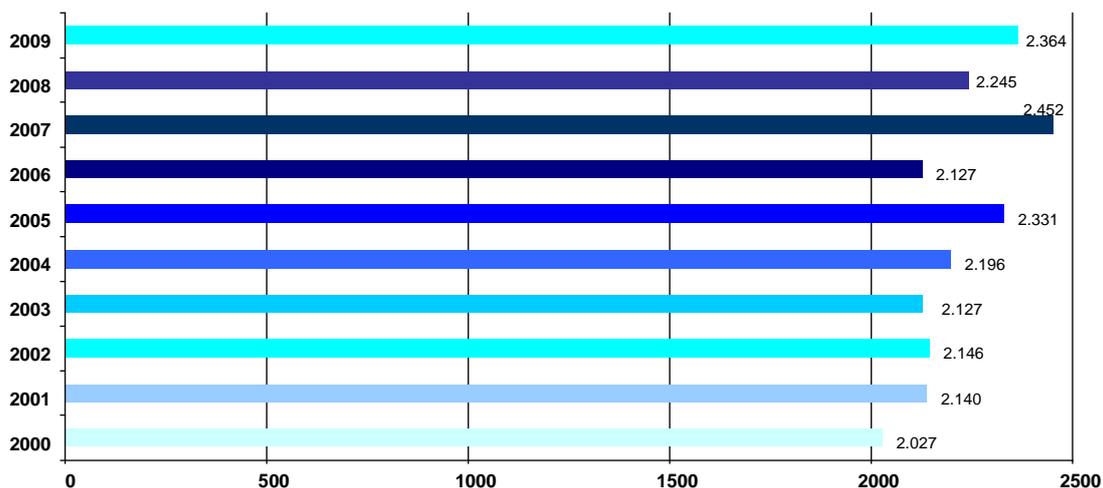


Figura 3. IF totale delle pubblicazioni dei ricercatori dell'ISS dal 2000 al 2009

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 (Figure 4 e 5), alcune volte anche in conseguenza alla partecipazione di esperti ISS a commissioni, gruppi di studio, gruppi di lavoro, ecc. (Figura 6).

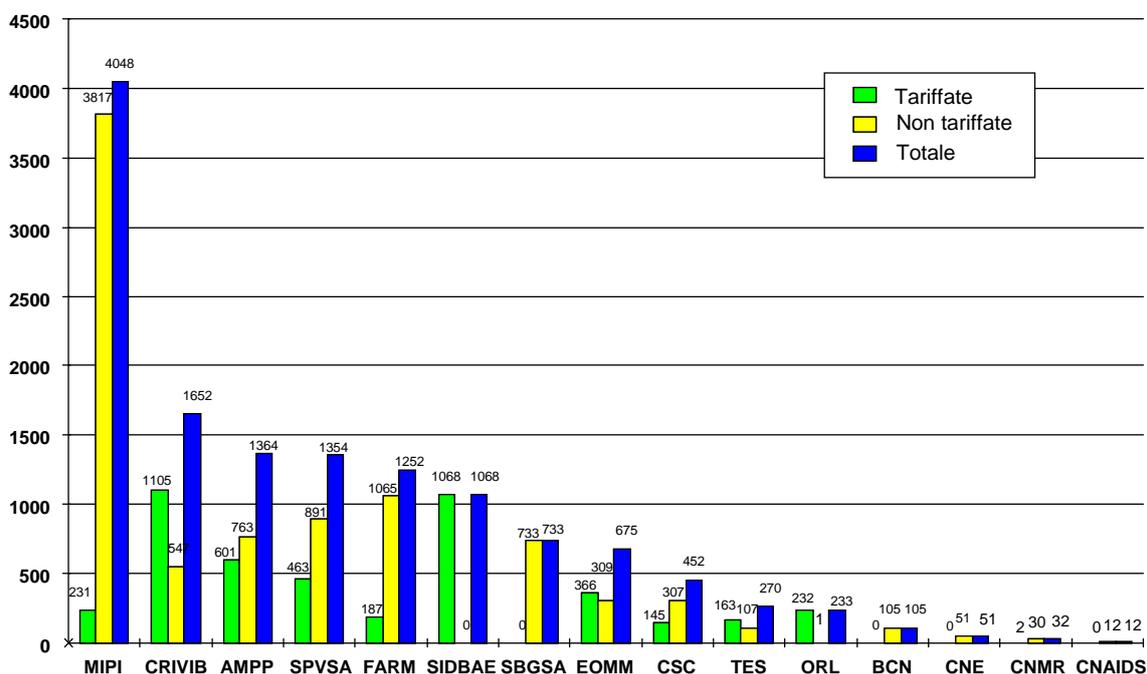


Figura 4. Controlli, valutazioni e pareri effettuati dall'ISS divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

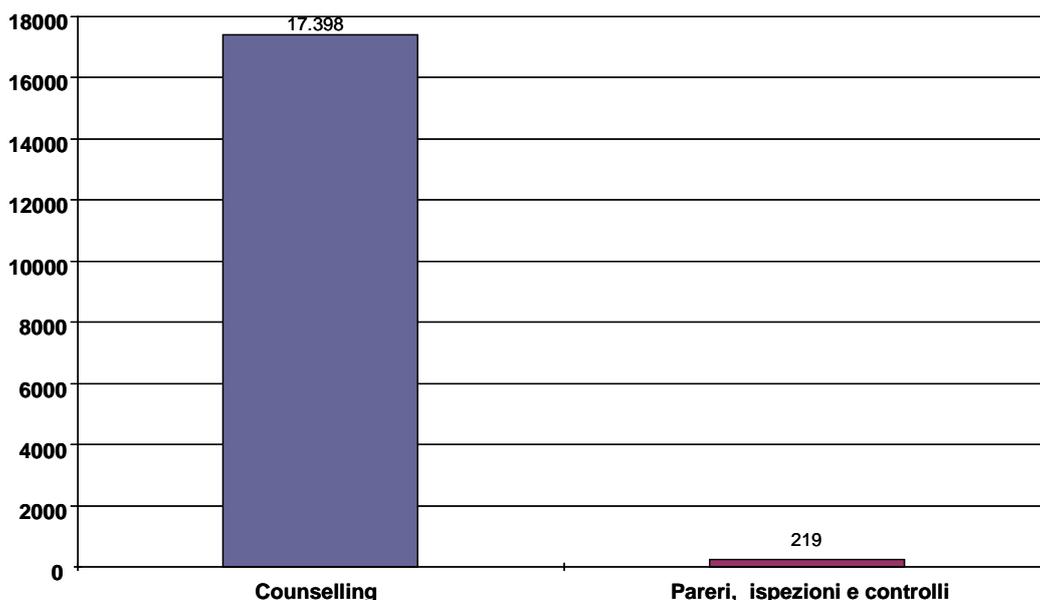


Figura 5. Controlli, valutazioni e pareri effettuati dal Centro Nazionale Trapianti

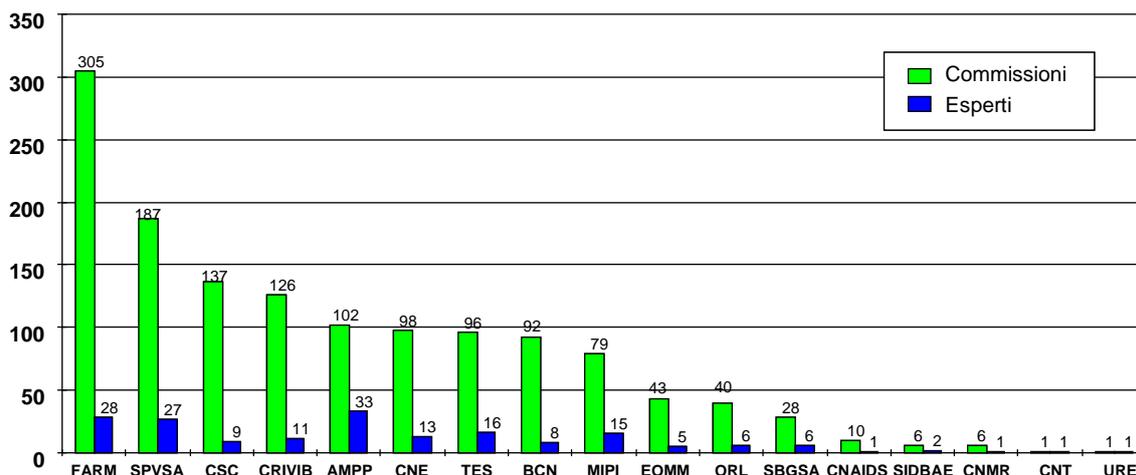


Figura 6. Esperti dell'ISS per Commissioni, Gruppi di studio, Sopralluoghi, ecc. divisi per Dipartimenti, Centri e Servizi

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 Multitratamento 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).

L'ISS coordina anche 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.

Il 2008 è stato un anno cruciale per l'Istituto e per tutto il Paese. L'emergenza dei rifiuti in Campania ha attratto molta attenzione per cercare di risolvere un problema scottante da vari punti di vista da quello sanitario a quello ambientale, da quello politico a quello sociale. Gli sforzi congiunti del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, dell'ISS, della Regione Campania e di tutti gli altri attori coinvolti hanno portato all'elaborazione di un "Piano di intervento operativo sulla salute per l'emergenza rifiuti in Campania", nel quale sono state

individuare tre principali linee di attività: i) la corretta informazione al pubblico su eventuali rischi per la salute derivanti dall'accumulo dei rifiuti e del loro smaltimento; ii) l'aggiornamento permanente degli operatori sanitari; iii) il monitoraggio di salute, ambiente e alimenti. Il problema dei rifiuti in Campania ha richiesto interventi di carattere straordinario anche durante tutto il 2009.

Nell'estate del 2008 si è vissuta anche l'emergenza provocata dall'insorgenza, nella Regione Emilia-Romagna e in Veneto, di alcuni casi umani di meningo-encefalite da *West Nile Virus* (WNV). Il WNV è stato isolato per la prima volta in Uganda, nel distretto del West Nile, da cui prende il nome, nel 1937. La circolazione del virus nell'ambito territoriale delle Regioni coinvolte è stata confermata dalla segnalazione di casi negli equidi e nei volatili; anche in questo caso l'Istituto ha messo a disposizione un team di ricercatori epidemiologi, virologi e parassitologi per le opportune indagini da condurre *in loco*.

L'anno 2009, però, oltre ad essere caratterizzato da una serie di fenomeni che rientrano nelle attività di sorveglianza routinaria, ha determinato un *surplus* di attività di sorveglianza, controllo e ricerca, dovuto all'insorgenza della pandemia influenzale da virus A/H1N1. A questo proposito, è da sottolineare come il Dipartimento di MIPI e il CNESPS abbiano occupato un posto di particolare rilievo nel contrasto all'epidemia. In particolare, le attività del MIPI hanno incluso l'esecuzione di test di conferma diagnostica, il coordinamento dei laboratori regionali, il monitoraggio delle resistenze ai farmaci antivirali e delle mutazioni di significato clinico o epidemiologico, nonché la partecipazione alle decisioni di sanità pubblica nell'ambito dell'unità di crisi del Ministero della Salute. Inoltre il CNESPS ha provveduto alla predisposizione di scenari di diffusione della pandemia influenzale, alla sorveglianza in corso di pandemia degli accessi ai Pronto Soccorsi e alla sorveglianza speciale delle ospedalizzazioni e dei decessi da virus A/H1N1; ha provveduto anche al monitoraggio delle coperture vaccinali per la vaccinazione pandemica. La visibilità del MIPI, del CNESPS, e di conseguenza dell'ISS, è stata elevata, sia in ambito scientifico che in ambito mediatico in questa emergenza.

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 MCJ, 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 può vantare una consolidata e apprezzata esperienza nel campo della formazione continua nel settore della sanità pubblica. Tale attività 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 MAE tramite corsi per manager sanitari dei Paesi in via di sviluppo, emergenti e in transizione. Negli anni '90 e dall'anno 2000, sono stati organizzati corsi master o di specializzazione universitaria su tematiche quali: il management sanitario, lo sviluppo delle risorse umane, la promozione della salute, gli stili di vita salutari, la prevenzione di malattie croniche e altri temi di rilevanza in sanità pubblica. Alcuni di questi percorsi si sono avvalsi anche delle moderne tecnologie di formazione a distanza (FAD).

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, di consueto, pianificate su base annuale e, unitamente alle esigenze di formazione del personale dell'SSN, si basano sull'attività di ricerca dei Dipartimenti e dei Servizi tecnici dell'Istituto come pure si avvalgono del contributo di organismi internazionali, di altre istituzioni di ricerca e di associazioni professionali.

Le attività formative sono caratterizzate dall'approccio interdisciplinare 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) e alle attuali tecnologie disponibili di FAD.

Quando opportuno e sostenibile, le attività di formazione vengono anche erogate in sedi decentrate, solitamente presso strutture dell'SSN o Università con il fine di avvicinare l'*expertise* le conoscenze dell'ISS al territorio. Alternativamente si istituisce un processo di formazione "a cascata", ove responsabili regionali o di strutture dell'SSN operanti in varie Regioni italiane, vengono adeguatamente formati per replicare i percorsi formativi nelle proprie sedi di appartenenza.

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 Master 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.

Nell'anno 2008 sono stati ripresi i contatti con la WHO (Quartier Generale di Ginevra) per riattivare un Centro Collaborativo presso l'URE dedicato a specifici temi e progetti di formazione continua in sanità pubblica a livello nazionale e internazionale.

L'Istituto ha direttamente promosso e realizzato specifici corsi di formazione del personale delle aziende sanitarie, allo scopo di approfondire principi e metodi finalizzati alla progettazione, realizzazione e valutazione di progetti didattici. L'esperienza consolidata in questo ambito si è sviluppata anche in termini di attenzione ai problemi della didattica quale disciplina, ponendo le basi per l'uso di un linguaggio e di modelli di analisi comuni nella formazione.

In questo settore l'Istituto si avvale di metodi didattici innovativi, tra i quali figura preminentemente il PBL (*Problem-Based Learning*), un approccio metodologico solidamente acquisito dall'ISS che, per diversi anni, ha ricoperto il ruolo di centro collaborativo WHO relativamente all'apprendimento per problemi nella formazione delle professioni sanitarie (*WHO Collaborating Centre for Problem-Based Learning in Health Professions Education*). Nell'ambito delle iniziative di lotta all'AIDS disposte dalla Legge 135/1990, l'Istituto è stato incaricato dall'apposita Commissione nazionale di formare il personale dei reparti di ricovero per malattie infettive e degli altri reparti di cura per malati di AIDS.

L'attività svolta dall'Istituto ha sollevato l'attenzione scientifica internazionale e ha procurato all'ente un coinvolgimento da protagonista nella stesura delle linee guida WHO per la formazione alla lotta e al controllo della diffusione dell'infezione da HIV. Inoltre, la Comunità Europea ha invitato l'Istituto a divenire centro di collaborazione CEE per la formazione in materia di AIDS e tossicodipendenze, e AIDS e scuola.

L'attuale veste giuridica dell'ISS quale ente di diritto pubblico dotato di autonomia scientifica, organizzativa, amministrativa e contabile (DPR n. 70 del 20/1/2001) prevede, tra le quattro funzioni principali, quella della formazione, unitamente alla ricerca, alla sperimentazione e al controllo in materia di salute pubblica. Ne consegue che le attività di formazione hanno assunto in questi anni 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 indicò la formazione tra le strategie utili all'attuazione dei processi di cambiamento e riorganizzazione dell'SSN.

L'attività formativa dell'ISS è stata, da allora, 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 successiva (DPR 484/97 e DL.vo 229/1999), il PSN 1998-2000 e il PSN 2002-2004 ha identificato 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 allora 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 intende completare l'offerta formativa nazionale, 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 stata la seguente:

- DL.vo 502/92, art. 7;
- DPR 484/97, art. 4, art. 7;
- DL.vo 229/1999, 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).

Le scelte programmatiche dell'ISS

Nell'impostazione che l'ISS ha inteso 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 287/1999 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 possono 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 ha ormai costruito 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 continua ad 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 è configurata è, anche dal punto di vista strategico, un importante valore aggiunto a supporto di un progetto veramente nazionale, per superare 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 continuo cambiamento, 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 soddisfacenti 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 introdotto sperimentato nel corso degli anni, sia a livello nazionale che internazionale.

I metodi innovativi citati sono stati ovviamente 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'Unione Europea 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 futuro.

La missione formativa dell'ente

L'obiettivo che l'ISS si è posto in questi anni 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 stato per diversi anni Centro collaborativo della WHO per la formazione di risorse umane in sanità. Il Centro ha organizzato 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"), successivamente 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 stati 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 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 practice* 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 (*Towards Unity for Health*, TUFH), l'adesione all'Associazione delle Scuole di Sanità Pubblica europee (*Association of Schools of Public Health in the European Region*, ASPHER), 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 dalle unità operative si configurano 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 potrà sviluppare come descritto nel riquadro nella pagina seguente.

L'offerta formativa prevede un *core curriculum* costituito da moduli obbligatori, che forniscono le conoscenze fondamentali sui temi della sanità pubblica, e da moduli specialistici che consentono di esplorare in dettaglio aspetti inerenti alle 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.

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.

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.

Questo assetto formativo è stato parzialmente sperimentato con successo nel biennio 2007-2008 con percorsi modulari di corsi FAD organizzati in convenzione con l'Università LUM di Bari. Nel 2009-2010 inoltre è stata avviata una collaborazione con la Libera Università di Castellanza (LIUC) e con la Federazione delle associazioni dei dirigenti ospedalieri internisti (FADOI) per l'implementazione di un Master biennale sulla *Clinical Governance*. La componente FAD ad alta interazione, con la presenza di aule virtuali per permettere la massima cooperazione tra i piccoli gruppi in apprendimento sulla "Continuità Assistenziale" è stata sviluppata e coordinata dall'URE.

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 aggiunta di moduli regionali, comunque fruibili a scopo di documentazione o di benchmarking da cui derivare e aggiornare le best practices tecniche e gestionali da parte di tutti gli utenti della Scuola, secondo modalità di accesso che verranno regolamentate in modo da garantire la sostenibilità anche economico-finanziaria della Scuola stessa.

Nell'anno 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 stata allora resa 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 (altrimenti detti corsi dipartimentali). La programmazione per l'anno 2007 è stata ricondotta alle procedure e alla modulistica certificate previste per le attività di ricognizione, controllo e validazione delle proposte di corsi e convegni. Lo scopo di gestire secondo la norma ISO 9001:2000 tutti i corsi (istituzionali e dipartimentali) e tutti i convegni (istituzionali e dipartimentali) è stato, sperimentato nell'anno 2007 e pienamente raggiunto nell'anno 2008. Nell'anno 2009 si è proceduto ad aggiornare il sistema secondo la nuova norma ISO 9001:2008.

Il campo di applicazione del sistema di gestione della qualità è, per l'anno 2010, formulato come segue: "Progettazione, organizzazione, gestione ed erogazione di convegni e 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."

Come di consueto, la documentazione di sistema è stata continuamente accessibile a tutto il personale dell'Istituto tramite apposita cartella condivisa nel sito intranet dell'ISS nella pagina dedicata all'URE.

Per la formazione a distanza è stata ulteriormente perfezionata e aggiornata la piattaforma (di tipo open source) che è stata integrata con la strumentazione e il parco hardware necessari. Nel corso dell'anno 2008 è stato dato inizio alla sperimentazione per l'erogazione di corsi in modalità sincrona (aula virtuale).

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, Libera Università di Castellanza), si è proceduto a riorganizzare i moduli didattici esistenti in percorsi formativi che sono stati effettivamente erogati nel 2008 come corsi di perfezionamento universitari e dotati dei relativi Crediti Formativi Universitari (CFU).

Nel corso dell'anno 2009-10 è stato erogato un primo corso semestrale ad alta interazione e in modalità sincrona (aula virtuale) avvalendosi della metodologia del PBL, inserito nel percorso biennale di un Master di secondo livello in Governo clinico per la Medicina Interna, in collaborazione con FADOI e con l'Università Carlo Cattaneo (LIUC).

La preparazione dei contenuti del corso su "La continuità assistenziale" è stata richiesta a esperti del settore: figure professionali dell'SSN individuati in base a criteri di pertinenza con i temi trattati e a criteri geografici regionali. Ai docenti esperti che hanno aderito sono state fornite linee guida per la preparazione dei materiali. Quanto prodotto (problema contenente le aree di stimolo per l'individuazione degli obiettivi di apprendimento, bibliografia, sitografia, materiali di lettura e tutorial) è stato valutato in base a criteri di pertinenza, fruibilità e attualità. Con l'intento di arricchire ulteriormente i materiali didattici da utilizzare nei corsi FAD, sono stati prodotti una serie di file multimediali realizzati filmando le presentazioni dei docenti alle quali, in fase di post-produzione, sono state affiancate le diapositive del docente imprimendo così un notevole dinamismo alla fruizione nella fase di studio individuale. Sono state aggiunti inoltre interviste al termine di ognuno dei quattro moduli sviluppati: Il distretto, le cure a domicilio, il monitoraggio a distanza, il *case management*.

Il corso, semestrale, in ottemperanza alla letteratura, è stato sviluppato considerando la metodologia di formazione mista (residenziale e a distanza). Dopo un periodo annuale di percorso residenziale tenutosi in sede fisica determinata, i partecipanti sono stati invitati a due giornate di formazione residenziale per definire le caratteristiche del corso FAD e visualizzare le caratteristiche della piattaforma. Sono stati suddivisi quindi in piccoli gruppi (cinque) e hanno iniziato il percorso formativo a distanza, seguiti da un facilitatore per gruppo. I gruppi in base alle possibilità lavorative dei partecipanti si sono potuti avvalere di una modalità di fruizione: asincrona, caratterizzata da alta interazione tra i partecipanti (unità bisettimanali) e dal continuo supporto e stimolo del facilitatori, oppure di una modalità di interazione con aula virtuale.

L'incontro in aula virtuale (unità bisettimanali) ha previsto un primo momento formativo di discussione con individuazione di obiettivi specifici di apprendimento per ogni gruppo a inizio settimana cui fa seguito al termine della settimana successiva un'ulteriore sessione di aula virtuale caratterizzata dalle presentazioni individuali delle soluzioni del problema proposto nella prima seduta e di seguito una discussione di gruppo per giungere ad una soluzione condivisa. I partecipanti durante le due settimane sono in contatto quotidiano tramite forum dedicato e chat. Ogni unità prevede sia per i gruppi in sincrono che per quelli in asincrono l'individuazione da parte dei partecipanti di materiale di lettura che grazie a votazioni di gruppo è scelto come materiale di lettura comune. Una valutazione tra pari delle soluzioni individuali è inoltre utilizzata per individuare la presentazione da cui partire per giungere, previo successive integrazioni, alla soluzione condivisa.

Ai partecipanti è offerto il supporto puntuale dei materiali preparati dai docenti esperti, solo al termine del lavoro di gruppo salvaguardando in tal modo l'integrità della metodologia PBL.

Il corso, che è stato offerto a 33 partecipanti, è ora in svolgimento. È stata eseguita una prima valutazione concernente i primi due dei quattro moduli previsti e il monitoraggio di processo, a oggi, fa rilevare discreti risultati di profitto, di partecipazione e di gradimento.

Nel corso del 2009 sono stati nuovamente attivati i tre corsi di perfezionamento rispettivamente su tematiche di: prevenzione e promozione della salute, management e programmazione sanitaria e gestione delle Aziende sanitarie. Il corsi semestrali offerti sono stati seguiti da 25 partecipanti. I partecipanti divisi in piccoli gruppi di apprendimento sono stati

seguiti da un facilitatore per corso che ha stimolato la partecipazione e l'interazione nel gruppo di lavoro anche richiedendo la produzione di una soluzione bisettimanale da esporre ai colleghi per ciascun partecipante durante l'intero percorso formativo.

Il gruppo in formazione è stato monitorato durante il percorso formativo attraverso un questionario di gradimento *in itinere*, un'intervista e un questionario di gradimento terminale per valutare elementi positivi e criticità dei corsi offerti. Dei 25 partecipanti iscritti 14 hanno concluso il percorso formativo (56% degli iscritti). Il costo di partecipazione è stato di 1.100,00 euro a partecipante.

L'URE ha continuato a fornire consulenza tecnica e didattica ad altri centri dell'Istituto, In particolare è stato fornito supporto al Centro Nazionale Malattie Rare per il corso online relativo alla promozione dell'utilizzo dell'acido folico in gravidanza. Il corso finanziato dal Ministero della Salute è stato proposto con metodologia PBL a bassa interazione, online per tre mesi. Il numero d'iscritti al corso propedeutico è stato pari a 1.310 unità di cui 654 (50% degli iscritti) hanno portato a termine il corso con successo ricevendo i crediti ECM previsti. Il gruppo di formazione dei formatori creato per seguire il corso tra il personale dei centri di formazione aziendali delle ASL della Regione Marche, ha espresso un parere favorevole rispetto all'esperienza implementata.

Il Ministero della Salute si è espresso favorevolmente a proposito di ulteriori programmazioni dei corsi prodotti anche in base agli esiti lusinghieri raccolti dalla sperimentazione degli anni precedenti ed al relativo livello di gradimento dei partecipanti. A questo proposito, anche in base alla conduzione di queste positive sperimentazioni l'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS), organo competente al riguardo, ha attivato a partire dal 28 gennaio 2010 la possibilità di effettuare le richieste di accreditamento Provider, limitate, al momento, alla Formazione a Distanza per la Formazione Continua in Medicina.

Per quanto concerne la tradizionale formazione residenziale dell'ISS, nell'anno 2009 sono stati organizzati 114 corsi residenziali, per un totale di 1.427 partecipanti. Le entrate generate dai corsi su fondi di bilancio (Cap. 140) hanno recuperato, grazie alle quote di iscrizione, il 75,62% di quanto impegnato.

Per l'attività convegnistica, l'ISS ha organizzato 56 manifestazioni con un'affluenza di 3.450 partecipanti. Le entrate generate dai convegni su fondi di bilancio (Cap. 131) hanno recuperato, grazie alle quote di iscrizione, il 42,65% di quanto impegnato.

Sempre nel corso del 2009 è stata attivata sperimentalmente una modalità di valutazione della ricaduta formativa sul lavoro, altrimenti nota come follow-up. I 30 partecipanti di un corso ISS hanno prodotto, a sei mesi di distanza dall'evento formativo, un questionario di autovalutazione sul cambiamento professionale e organizzativo consequenziale alle conoscenze e alle capacità acquisite durante il corso. I dati raccolti a fine anno saranno analizzati a inizio 2010 e discussa l'estensione a tutti i corsi ISS della metodologia sperimentale di follow-up applicata nel 2009.

Per tutte le attività di sviluppo, aggiornamento e coordinamento della funzione formativa e di divulgazione scientifica, l'URE ha mantenuto diretti contatti 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 2009, 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, ASL n. 6 Friuli Occidentale,

Regione Marche; Aziende sanitarie locali e Ospedaliere di varia collocazione geografica; università pubbliche – Sapienza, Tor Vergata – e private – LUISS, C. Cattaneo di Castellanza).

L'accordo quadro attivato nel 2008 con la Scuola Internazionale dell'Ambiente e dello Sviluppo Sostenibile (SIASS, costituita tra l'Agenzia Regionale di Sanità della Regione Toscana, l'Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale della Toscana, l'Associazione Medici per l'Ambiente e la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale) ha per oggetto la collaborazione tecnico-scientifica tra le due parti per predisporre percorsi formativo-informativi nell'ambito delle tematiche concernenti la relazione tra salute e ambiente con lo scopo di promuovere la conoscenza delle evidenze scientifiche disponibili sull'impatto sanitario dell'inquinamento ambientale e trasferire adeguati strumenti di intervento agli operatori sanitari e ambientali, decisori e *stake-holder* coinvolti nella gestione delle attività in oggetto. Nell'anno 2009 è stata presentata la bozza del primo accordo di convenzione per un percorso di formazione dei Medici di Medicina Generale della Regione Toscana su tematiche ambientali: l'attivazione del corso è programmata per l'anno 2010.

La convenzione attivata nel 2008 tra ISS e IZS di Brescia per la formazione manageriale del Dirigente di Struttura Complessa Veterinaria in applicazione del DPR 484/97, ha prodotto nel 2009 la presentazione del progetto presso alcune Regioni italiane per un'attivazione a livello nazionale o regionale come previsto dal DPR 484/97.

Sempre nel 2009 l'URE ha attivato una collaborazione con il Centro Nazionale Malattie Rare per il percorso formativo finanziato dall'AIFA relativo ai farmaci orfani e l'accessibilità al trattamento delle malattie rare. È stato disegnato un percorso formativo offerto in quattro edizioni per quattro aree geografiche diverse: Centro, Sud, Nord Est e Nord Ovest. L'attivazione della prima edizione è prevista per il gennaio 2010.

La sede ISS situata 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 e convegni in ossequio alle procedure di certificazione. Si è dato inizio alla sperimentazione di un sistema informatico di prenotazione e gestione delle aule.

Si è inoltre sperimentato il sistema informatico di registrazione delle presenze (dedicato ai convegni) dotato di appositi badge a lettura elettronica che – con relativi hardware e software – predisponga gli appositi tabulati e la reportistica. Dopo l'esperienza svolta nel 2008 si sta procedendo ad adattare il software affinché possa più appropriatamente soddisfare le esigenze delle manifestazioni congressuali dell'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 sia 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 brevettuali 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 105 domande di brevetto/brevetti di cui 15 depositati nel 2009 e 38 in co-titolarità con altre istituzioni di ricerca nazionali e internazionali, 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 preventive e terapeutiche 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 CNAIDS 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 nella sperimentazione clinica di fase I e ciò ha consentito e incoraggiato l'avvio, nel luglio del 2008, dello studio terapeutico di fase II in soggetti asintomatici sotto trattamento HAART. I risultati ottenuti ad oggi con il candidato vaccinale terapeutico, su circa 84 soggetti trattati, sostanziano i dati incoraggianti ottenuti nella sperimentazione clinica di fase I e sono alla base all'ampliamento dello studio ad un totale di 160 soggetti; ulteriori studi clinici sono in fase avanzata di pianificazione in Sudafrica con il sostegno del Ministero degli Esteri; infine, uno studio clinico per un candidato vaccinale ad uso preventivo basato sulla combinazione di Tat con la proteina Env è stato recentemente approvato dalla "Commissione per l'accertamento dei requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione" dell'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 Norme di buona fabbricazione (*Good Manufacturing Practice, GMP*) 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.

– *Terapie innovative del trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti*

Nel corso del 2009 sono stati compiuti passi in avanti nella ricerca di terapie innovative per il trattamento dei serbatoi latenti di HIV in soggetti infetti e sono stati estesi a livello internazionale domande di brevetto che rivendicano l'uso di combinazioni innovative per tale uso.

– *Tecnologie oncologiche*

- *biomarker* per uso diagnostico e terapeutico a titolarità congiunta con prestigiose istituzioni di ricerca pubblica statunitensi, quali gli NIH e la *George Mason University*, e coprenti nuovi antigeni per il carcinoma del colon, mammella, prostata e polmone;

- 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.
 - monoclonali ad uso diagnostico e terapeutico per vari tipi di tumori solidi.
- *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 vaccini specifici per le infezioni da *Candida Albicans* e altri patogeni fungini d'interesse per la salute della donna e per soggetti immunodepressi;
 - uno studio clinico di fase I con un vaccino contro la proteina SAP 2 di *Candida Albicans* è stato iniziato in donne affette da infezioni vaginali refrattarie al trattamento con i farmaci antifungini attualmente in commercio;
 - ulteriori studi sono in preparazione (IND stage) per diversi approcci vaccinali e terapeutici contro infezioni fungine;
 - una terapia innovativa basata un sistema di trasporto e rilascio di inibitori delle proteasi in forma di nanoparticelle (Np) che incapsulano il principio attivo antiparassitario e presentano, coniugato sulla superficie, un anticorpo specifico contro protozoi del genere *Cryptosporidium*.
- *Tecnologie per malattie e disordini del sistema nervoso*
- l'uso della proteina *Cytotoxic Necrotizing Factor 1* (CNF1), tossina prodotta da *Escherichia Coli*, scoperta per la prima volta proprio in Istituto negli anni '80, per la terapia del dolore infiammatorio, il trattamento di disordini cognitivi e di memoria e per la terapia della a sindrome di Rett, una grave patologia neurologica, che colpisce prevalentemente soggetti di sesso femminile;
 - 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; uno studio di fase I/II in pazienti affetti da melanoma è in corso di svolgimento ed un secondo studio di fase I/II in pazienti affetti da osteosarcoma è stato recentemente completato con buoni risultati; ulteriori studi preclinici sono in fase di pianificazioni con nuove combinazioni comprendenti l'uso di inibitori della pompa protonica;
 - uso degli inibitori della trascrittasi inversa in oncologia; uno studio di fase II in pazienti affetti da tumore alla prostata è in fase avanzata di svolgimento e ulteriori studi di fase I per il tumore del pancreas, la sindrome mielosplastica e il linfoma negli anziani sono in corso in corso di svolgimento o di avanzata pianificazione;
 - uso degli inibitori delle proteasi in oncologia; uno studio di fase II è stato completato in pazienti affetti da sarcoma di Kaposi e uno studio di fase I è in preparazione in pazienti suscettibili di tumore del collo dell'utero;

- uso del fattore di crescita delle cellule staminali quale co-trattamento protettivo contro gli effetti nocivi del trattamento con chemioterapici;
- uso della tossina colerica per il trattamento della sindrome dell'intestino irritabile; uno studio di fase II è in corso di completamento in pazienti affetti da malattia di Chron.

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 *milestone* 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:

- la consistenza totale del portafoglio brevetti ISS, compresi quelli depositati in co-titolarità o direttamente dai ricercatori in proprio è di 105 famiglie in fase attiva di prosecuzione nazionale e/o internazionale; nel corso del 2009 sono stati depositati quindici nuovi brevetti, e razionalizzato il portafoglio eliminando quei brevetti / domande di brevetto datati, o in territori poco interessanti commercialmente o di difficile trasferimento all'industria;
- il 30% circa dei brevetti sono stati collocati in ambito industriale; il risultato è significativo considerando che la percentuale media di licenze negoziate da istituzioni di ricerca statunitensi ed europee non supera il 20%;
- il portafoglio brevetti ISS è stato inserito in cinque database consultabili online, presentato in eventi internazionali di partnering, e promosso con azioni di marketing diretto e via email (newsletter trimestrali e alert mensili) verso le top 50 pharma e 100 biotech;
- nel 2009 sono proseguiti gli eventi di "Partnering B2B", 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;
- infine, nella seconda metà del 2009, è stato aggiornato il portale brevetti ISS ed è stata predisposta una brochure illustrante la *pipeline* dei brevetti ISS e il relativo stadio di sviluppo;
- nel corso del 2009 sono state esplorate quattro opportunità di *spin-off* per tecnologie sviluppate in ISS;
- collaborazioni interistituzionali di ricerca o per la gestione di brevetti a titolarità congiunta con altri enti (NIH, *George Mason University of Maryland*, *Institut National de la santé et de la recherche médicale* – Inserm, *German Research Centre for Biotechnology* – GBF, *The Jenner Institute*, Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile – ENEA, Università degli Studi di Palermo, Università degli Studi di Siena, Università degli Studi di Firenze, *Yale University*, *Columbia University*, *l'institut national de la recherche agronomique* – INRA, ecc.) sono attualmente in essere o concluse;

- collaborazioni di ricerca “alla pari” con l’industria inclusa la Big Pharma (Pfizer, Astrazeneca, Eli Lilly, Sigma Tau), con titolarità congiunta dei risultati e delle proprietà intellettuali;
- oltre un centinaio di consorzi europei, alcuni coordinati dall’ISS, di cui circa 20 nel nuovo VII programma quadro; per ognuno è stato revisionato l’accordo consortile in relazione alle proprietà intellettuali; per i consorzi coordinati dall’ISS sono state poste in essere azioni di gestione per le fasi di reporting alla commissione e gestione degli affari consortili;
- nel corso del 2009 sono stati incassati diritti di licenza da Novartis, *Structural Biophysics Laboratory* (SBL)/NIH, George Mason, Bayer e sono stati conclusi accordi con Bayer, Novartis, Sigma Tau, *Ceres Nanosciences*, e *Theranostics Health*;
- centinaia di accordi di trasferimento materiali (*Material Transfer Agreement* – MTA) e di confidenzialità a difesa delle informazioni trasferite sono stati predisposti e/o revisionati;
- infine il sostegno ai grandi progetti, in particolare il progetto MAE per il Sudafrica, e BioCIRT (terapie innovative cellulari), d’importanza strategica per l’ISS.

La ripartizione percentuale tra le diverse attività delle azioni poste in essere nel corso del 2009 è illustrata dalla Figura 7.

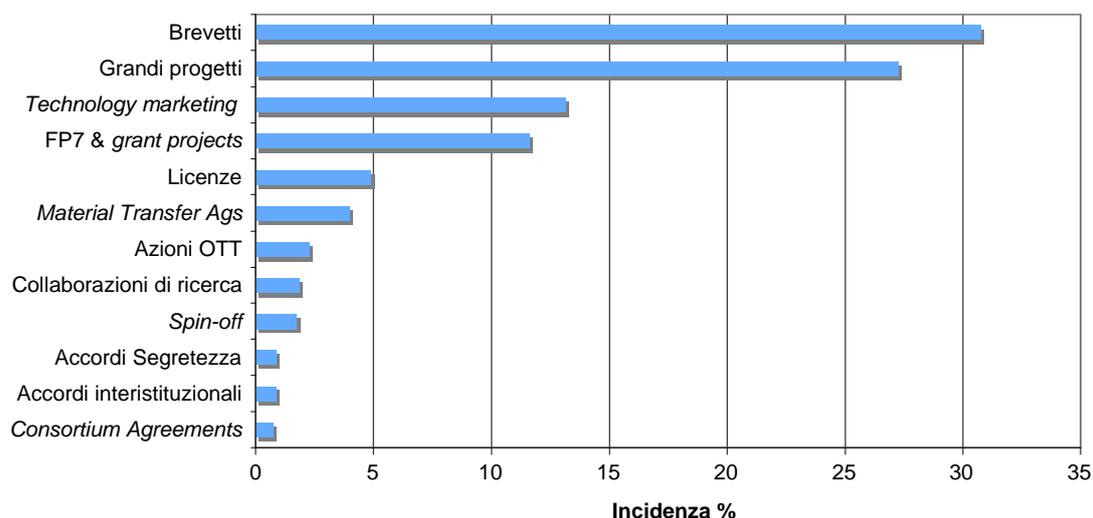


Figura 7. Incidenza % delle singole attività 2009 (totale 8718 Azioni)

I risultati raggiunti, l’imponente volume di azioni, ma soprattutto le forti potenzialità ancora inesplorate, 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 (*Intellectual Property & Industrial Liaison Management*), 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.

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 *Business to Business* (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 *skill & capacity* di ISS; il potenziamento delle capacità di marketing remoto e diretto del portafoglio brevetti e delle *skill & capacity*.

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 *royalty* che negli anni futuri possa dare un contributo significativo al finanziamento della ricerca ISS e all'autofinanziamento dell'ufficio di collegamento industriale.

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 (UN) 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 – Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico, 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 2009 hanno riguardato le seguenti aree:

- *Progetti di cooperazione con Paesi in transizione e Paesi in via di sviluppo*
 - Sono continuate, a seguito della proroga accordata al 30 giugno 2009, le attività relative al programma di assistenza tecnica "Supporto allo sviluppo organizzativo del Centro di Riabilitazione di Bengasi" in Libia, con il coinvolgimento di IRCCS di altissima specializzazione, in modo da garantire un adeguato trasferimento di tecnologie e conoscenze, ottimizzando anche la proiezione regionale del centro. È stato effettuato un training formativo dal 21 giugno al 30 giugno 2009 presso l'IRCCS Centro Neurolesi "Bonino Pulejo" di Messina di cinque unità di personale medico e paramedico che ha permesso al personale libico di tornare al centro di Bengasi con le conoscenze necessarie all'utilizzo ottimale delle attrezzature in loro possesso. Le attività e il successo dei risultati del progetto in termini di competenze e abilità acquisite dal personale libico sono stati discussi durante la conferenza finale del 30 giugno 2009 dal Responsabile

Scientifico del progetto per l'IRCCS, Prof. Placido Bramanti, e la delegazione libica che ne hanno stabilito, altresì, i percorsi di sostenibilità.

- Relativamente al Programma italo-egiziano per la remissione del debito (*Italian-Egyptian Debt for Development Swap Program*), nel corso del 2009 si è instaurata la fase di negoziazione tra l'ambasciata italiana e il Ministero della Cooperazione Internazionale per dare esecutività all'accordo di collaborazione siglato lo scorso anno finalizzato al rinnovamento della mission e al rafforzamento delle competenze del *Medical Research Institute* (MRI) di Alessandria. In particolare il progetto fornirà il supporto tecnico-scientifico al fine di costituire presso l'MRI una struttura di salute pubblica in grado di sostenere il Ministero della Salute e della Popolazione egiziano e il Governatorato di Alessandria nell'opera di monitoraggio e attuazione delle politiche sanitarie e nell'implementazione della seconda fase della riforma sanitaria in atto nel Paese.
- Sono proseguite nel corso del 2009 le attività inerenti all'accordo di cooperazione bilaterale a finanziamento MAE-Direzione Generale per la Cooperazione allo Sviluppo (DGCS) firmato nel 2008 per il sostegno al rinnovamento tecnico-scientifico e strutturale della Facoltà di Medicina di Monrovia in Liberia. Il supporto alla struttura del *Dogliotti Medical College* rientra tra le priorità definite dalla Presidentessa del Paese africano per la formazione e la riqualificazione del personale sanitario del Paese al momento ridottissimo a causa dei 14 anni di guerra civile conclusasi nel 2003. Il Progetto ha visto nel corso del 2009 la partenza di una missione di personale esperto DCGS, supportata dal personale dell'URE, deputata alla stesura di un programma rinnovato di attività. Sono state individuate in base a criteri predefiniti le figure professionali che si occuperanno in loco di implementare il progetto nella figura del capo progetto e della figura di supporto del logista-amministratore con missione breve. L'inizio missione è previsto per gennaio 2010.
- Si è garantito il supporto alla commissione di valutazione dei Progetti tecnico-scientifici nell'ambito degli accordi bilaterali tra Italia e Israele.
- A conclusione del corso realizzato nel 2008 "*Training and capacity building on avian flu for Iraqi technicians*" su richiesta della Presidenza del Consiglio dei Ministri dell'Iraq tramite Ambasciata italiana a Bagdad all'ISS che ha visto la partecipazione di nove veterinari iracheni alla attività formativa presso strutture dell'ISS e l'Istituto Zooprofilattico delle Venezie di Padova, la parte irachena ha inoltrato richiesta all'ISS per uno *study tour* sulle stesse tematiche trattate dal corso. Pertanto nel 2009 è stato programmato lo svolgimento dello *study tour* nelle strutture di eccellenza italiane per un gruppo di professionisti iracheni in tema di aggiornamento tecnico-scientifico sull'influenza aviaria ma è stato sospeso a causa della pandemia da H1N1. Si prevede di dare seguito alla collaborazione con le autorità sanitarie irachene realizzando il percorso formativo nel corso dell'anno 2010.

Nel corso del 2009 è stato riattivato il rapporto di collaborazione con la WHO, in particolare con il Dipartimento di *Human Resources for Health* di Ginevra. È stata organizzata una serie di videoconferenze in cui sono state discusse le possibilità di collaborazione diretta su progetti internazionali di *capacity building* attivate dalle due parti.

- È stata sottoposta al network *Towards Unit for Health* (TUFH), di cui l'ISS è membro dal 2000, la candidatura per organizzare la conferenza annuale del TUFH su temi inerenti alla *capacity building* e la formazione del personale sanitario per l'anno 2011. Sono in fase di negoziazione alcune possibilità di collaborazione per la promozione del network attraverso la rivista mensile (*Education for Health*) e la newsletter mensile (*The network-Newsletter*).

- Il 19 gennaio 2009 si è svolta con piena soddisfazione la conferenza conclusiva delle attività concernenti 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 co-finanziato dal Ministero della Salute italiano e dal locale Ministero per la Ricerca Scientifica e Tecnologica, che è stato pienamente realizzato completando le proprie attività in base ai protocolli condivisi. Le attività hanno avuto il contributo della Sapienza Università di Roma, l'AIFA e del Dipartimento di Scienze Farmaceutiche dell'Università di Firenze in relazione a farmaci di Medicina Tradizionale Cinese selezionati dalla *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*, controparte cinese del progetto.
 - Nell'ambito dell'Accordo di Cooperazione Scientifica e Tecnologica fra Italia e Cina, il Comitato Congiunto italo-cinese ha inserito il Programma “*Good Clinical Practice* per un *trial* multicentrico sull'agopuntura per il trattamento degli effetti collaterali della chemioterapia” fra i Progetti di Grande Rilevanza nel Programma Esecutivo di Cooperazione Scientifica e Tecnologica tra Italia e Cina per gli anni 2010-2012, firmato a Roma il 23 novembre 2009.
 - Sempre su incarico del MAE, l'ISS ha elaborato un documento illustrativo delle attività di cooperazione scientifica e tecnologica tra l'ISS e i Paesi latino-americani.
 - Si è garantita la partecipazione dell'ISS alle riunioni organizzate dal MAE per il coordinamento della cooperazione scientifica e tecnologica tra Italia e Venezuela, tra Italia e Canada e per il consiglio Italia-Brasile di cooperazione economica, industriale, finanziaria e per lo sviluppo.
- *Cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati*
- Sono proseguite le attività di studio e scambio di ricercatori, 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 (Quebec, Canada). In particolare il progetto prevede la sperimentazione in modalità FAD (o mista) di alcune metodologie didattiche innovative di tipo induttivo (es. PBL) già attive presso le due Istituzioni. Per l'anno 2009 sono proseguiti con successo i progetti iniziati lo scorso anno relativi al Master Internazionale a struttura modulare con doppio percorso di specializzazione per la formazione biomedica e manageriale e alla “banca dati didattica” per la condivisione del materiale didattico prodotto dai due Istituti e finalizzato alla creazione di moduli formativi e casi studio.
 - Con il supporto finanziario dell'Istituto Fogarty-NIH (USA) e del MAE per progetti di particolare rilevanza e competitività in ambito scientifico, è proseguita la 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 dell'anno 2009 l'URE ha lavorato alla selezione e alla presentazione di proposte nell'ambito delle Gare finanziate dalla Commissione Europea per l'esecuzione delle attività di aiuto ai Paesi Terzi sulla base delle linee strategiche prioritarie definite in ambito internazionale. L'URE ha inoltre preparato anche proposte finanziate da altre istituzioni pubbliche europee. In particolare, la preparazione di tali proposte ha portato all'assegnazione dei seguenti contratti quadro: EuropeAid/127054/C/SER/multi Lot 8: *Health* per la fornitura di servizi nell'esclusivo interesse dei Paesi Terzi beneficiari dell'aiuto della Commissione Europea e SANCO/2008/01/055 Lot 1: *Public Health* per la fornitura di servizi per la salute pubblica e dei consumatori.

Le Figure 8-12 danno una visione d'insieme delle attività di collaborazione internazionale nei diversi continenti.

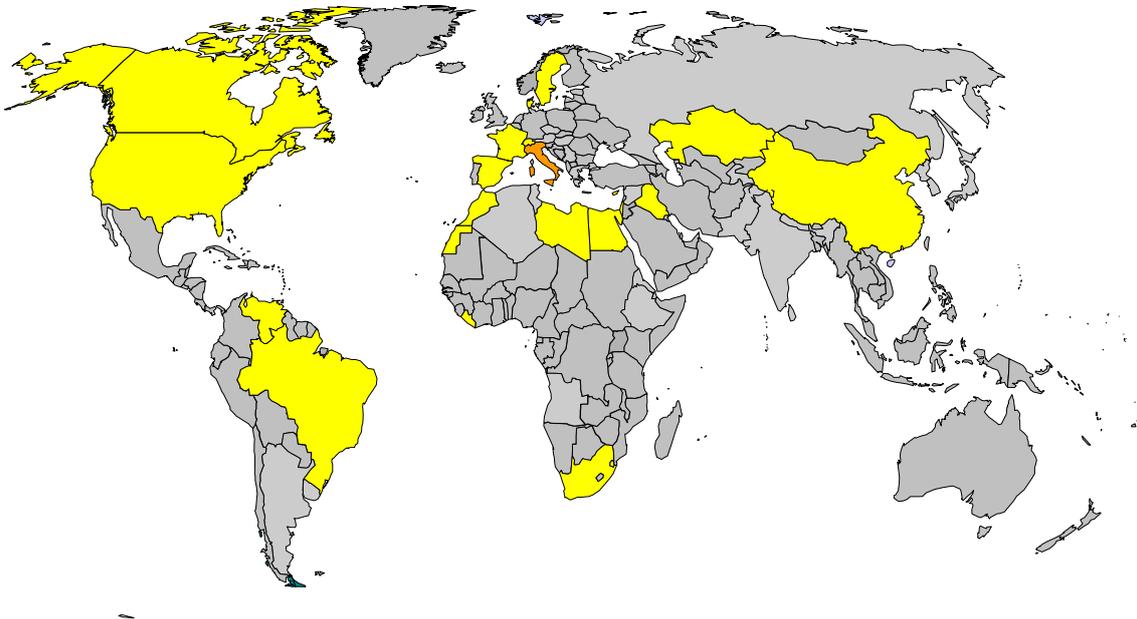


Figura 8. Paesi con cui l'ISS intrattiene rapporti formali (istituzionalizzati) di cooperazione scientifica e tecnologica, ovvero di assistenza tecnica

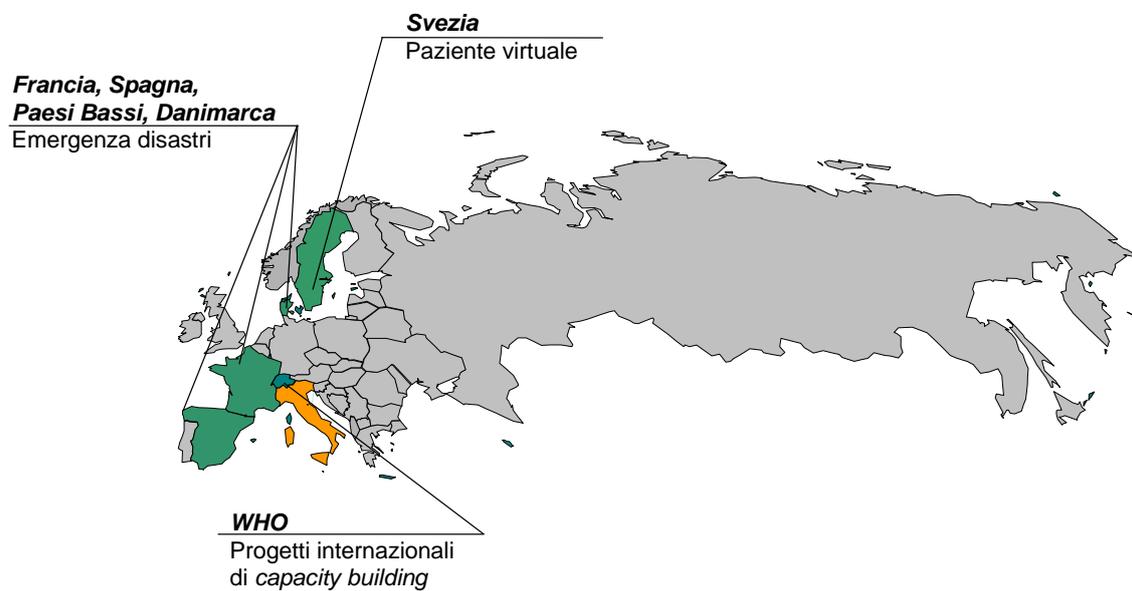


Figura 9. Paesi europei presso i quali l'ISS conduce progetti collaborativi

Canada

Scambio di ricercatori, Didattica innovativa, Malattie infettive

USA

Laboratorio congiunto: salute mentale; scambio di ricercatori, malattie infettive, geriatria, malattie cardiovascolari, malattie rare, radioprotezione, tumori, formazione e didattica

Venezuela

Tecnologie ospedaliere, immunologia, trapianti

Brasile

Tavolo di cooperazione

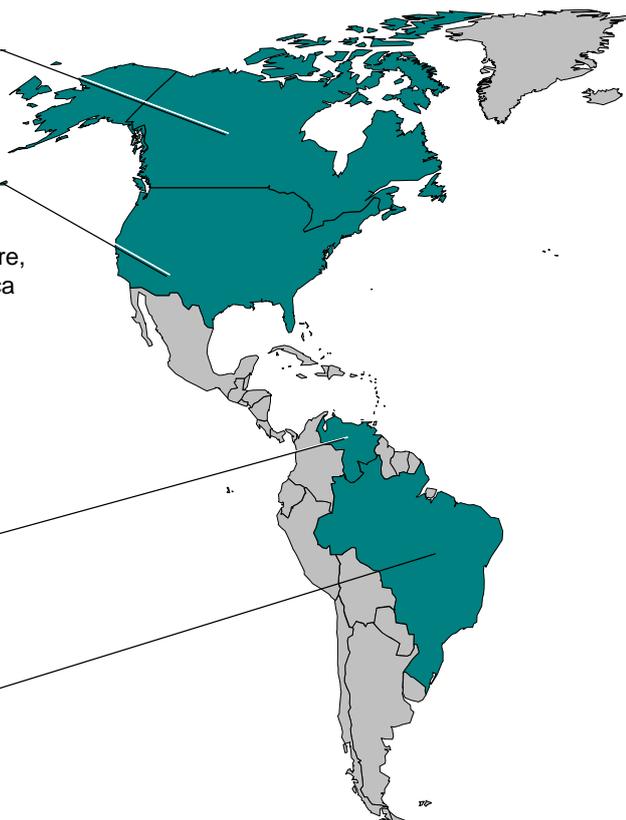


Figura 10. Paesi dell’America presso i quali l’ISS conduce progetti collaborativi

Kazahstan

Cooperazione intergovernativa italo-kazaka

Cina

Medicina non convenzionale

Israele

Emergenza disastri
Valutazione e monitoraggio R&S

Iraq

Capacity building
Influenza aviaria

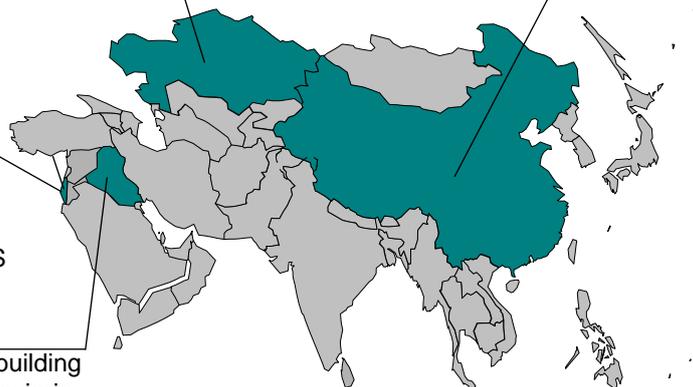


Figura 11. Paesi dell’Asia presso i quali l’ISS conduce progetti collaborativi

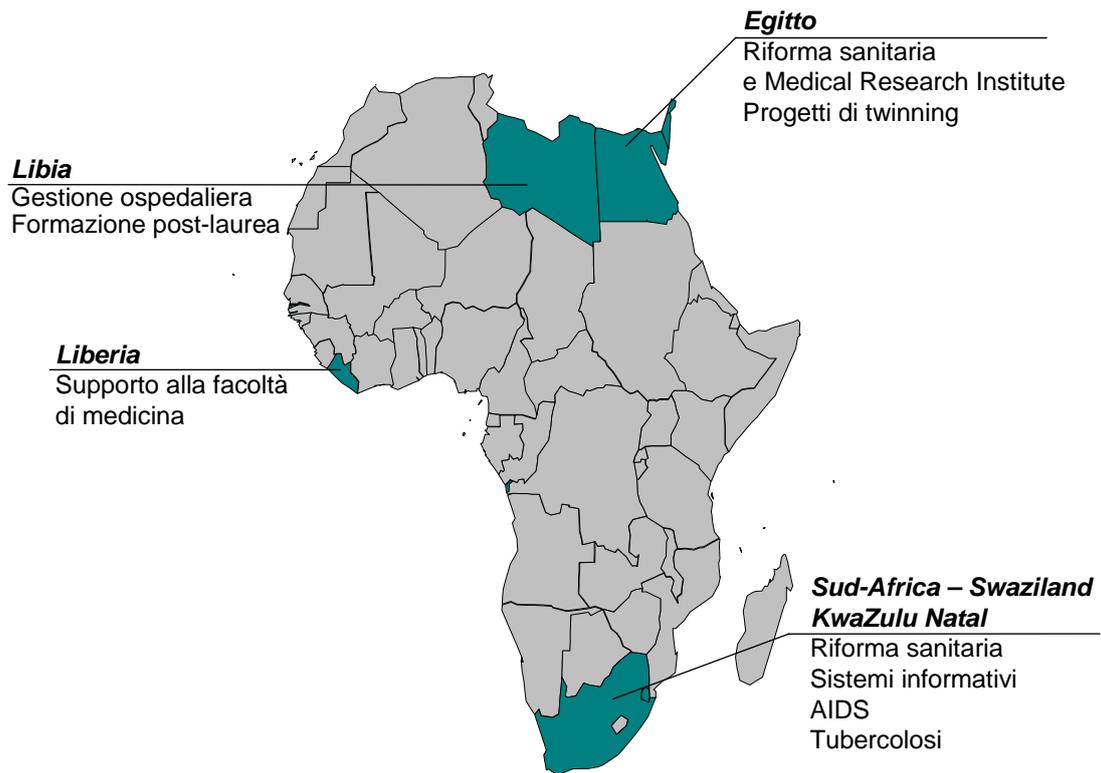


Figura 12. Paesi dell’Africa presso i quali l’ISS conduce progetti collaborativi

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 e 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. Idrocarburi Policiclici Aromatici, IPA; "diossine", PoliCloroBifenili, PCB; perfluorurati persistenti; 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, fibre e nanomateriali; 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 (in particolare saggi *in vitro* e modellistica QSAR – *Quantitative Structure Activity Relationships*); 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) 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, di formazione attraverso la promozione e attuazione di corsi e di 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, l'Organizzazione del Trattato Nord Atlantico [*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 di attività connesse al Laboratorio Comunitario di Riferimento per gli elementi Chimici in Alimenti d'Origine Animale 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 consiste in valutazioni dei fascicoli tecnici di prodotti e di documentazione di sistema. Viene svolta inoltre attività ispettiva presso i fabbricanti di dispositivi medici.

Il Dipartimento, per le sue caratteristiche, interviene spesso e in maniera non prevedibile in situazioni di emergenza ambientale e ove si presentino problematiche di tipo tossicologico.

Tutta l'attività svolta comporta partecipazioni a commissioni, riunioni nazionali e internazionali, ispezioni, partecipazioni a convegni e congressi e a corsi di formazione attiva e passiva. Nel corso di ogni anno vengono prodotti pareri, elaborati di servizio e numerose pubblicazioni e svolti progetti di ricerca.

Resoconto attività 2009

Nel 2009 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 le diverse competenze presenti nel Dipartimento.

È continuata la realizzazione del Programma Strategico Nazionale “Ambiente e Salute” inerente al rischio per la salute nei siti inquinati. È continuata, inoltre, l'attività prevista dalla convenzione con il Dipartimento della Protezione Civile inerente al rischio sanitario nelle emergenze ambientali.

Una rilevanza di carattere nazionale ha continuato ad avere 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.

Più in generale è stata svolta intensa attività di supporto per i Ministeri e gli organismi competenti in relazione alla bonifica dei siti contaminati.

Sono stati svolti studi di biomonitoraggio inerenti al rilevamento di metalli pesanti (es. Progetto PROBE, Progetto SEBIOREC) e contaminanti organici persistenti (diossine, PCB, ecc.) (es. Progetto SEBIOREC Valle del Sacco, area di Brescia) nella popolazione italiana o in gruppi particolari.

Il Laboratorio Comunitario di Referenza (*Community Reference Laboratory*) dell'ISS (CRL-ISS) svilupperà e validerà un metodo analitico per la determinazione dell'alluminio negli alimenti di origine animale; è inoltre programmato uno studio preliminare per la speciazione dell'arsenico, con particolare riferimento alle sue forme inorganiche.

Sempre nell'ambito degli interventi nel settore della contaminazione ambientale si è dato un forte contributo alla 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 (es. cianotossine).

Sono state formulate monografie di principi attivi di biocidi e valutazioni tossicologiche di principi attivi e presidi fitosanitari.

Diversi esperti del Dipartimento hanno contribuito ai pareri elaborati in sede *European Food Safety Authority* – EFSA. Attività di ricerca e controllo sono state svolte nel settore della sicurezza alimentare.

Sono state condotte indagini su prodotti di largo consumo. Anche in funzione di segnalazioni di prodotti irregolari destinati alla prima infanzia è stato svolto un sistematico controllo nei giocattoli. Numerosi accertamenti sono stati effettuati nell'ambito del sistema EU d'allerta rapido RAPEX.

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, e 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. Nell'ambito della rete nazionale TEF (Tumori Eredo-Familiari) sono state identificate le cause di comportamenti difettivi di alcune varianti del gene della riparazione del DNA MUTYH presenti in pazienti affetti da poliposi familiare.

Particolare interesse è stato rivolto agli incidenti sulle strade (è stato completato il Progetto ULISSE), in casa (SINIACA) e sugli sci (sistema SIMON) 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 marcature CE dei dispositivi medici ha portato alla certificazione di numerose Aziende sia per quanto riguarda i sistemi di qualità che le certificazioni di prodotti.

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 dell'SSN;
- 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 dell'SSN.

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 (Particelle Totali Sospese– PTS/contaminanti organici persistenti, *Persistent Organic Pollutants* – POP) in matrici varie;
- definizione di procedure analitiche *ad hoc* (es. rilevamento di biomarker);
- analisi di policlorobifenili (PCB), policloro-dibenzo-p-diossine (PCDD), e dibenzofurano policlorurato (PCDF) in alimenti di 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 disrupter*) 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 Agenzia per la protezione dell'ambiente e per i servizi tecnici (APAT) ora Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale (ISPRA) - Agenzia Regionale Protezione Ambiente (ARPA).

Reparto Epidemiologia molecolare

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

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

Reparto Esposizione e rischio da materiali

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

Reparto Igiene dell'aria

Il Reparto svolge le seguenti attività:

- studio e valutazione di inquinanti dell'aria a maggiore impatto per la salute umana, con particolare attenzione a: materiale 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 riuso, 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 di *Global Positioning System* (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 mutagenica 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 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 PSN, quali le malattie nervose e mentali, le malattie endocrino-metaboliche ad elevato impatto socio-sanitario e dell'età evolutiva, le malattie genetiche rare e i tumori, includendo lo sviluppo di nuove terapie antitumorali, inclusa la sperimentazione sui 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 circa 80. 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 *Bovine Spongiform Encephalopathy* (BSE) 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* a risonanza magnetica (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 sul ciclo cellulare e sul controllo dell'apoptosi; studi di immunoregolazione finalizzati all'identificazione del ruolo di citochine e chemochine nella regolazione dell'immunità innata e acquisita; studi sui meccanismi molecolari di alcune malattie neurodegenerative. Ugualmente significative e impegnative sono le attività del Dipartimento nell'attivazione e conduzione di studi clinici, quali quello di fase 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 recente convegno nazionale di ACC organizzato in Istituto, insieme all'impegno a livello internazionale per la promozione di un'iniziativa di ERA-NET per la ricerca oncologica in Europa, 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 2009

L'attività di ricerca, intervento e formazione nel 2009 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, i tumori, incluso lo sviluppo di tecniche di *imaging* di rilevante impatto sanitario per la diagnosi e monitoraggio della crescita neoplastica e 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). Diversi sono stati i risultati particolarmente significativi delle ricerche condotte nel 2009. A titolo soltanto esemplificativo, si possono citare alcuni contributi di considerevole rilevanza per le possibili implicazioni e prospettive diagnostiche, terapeutiche e di intervento sanitario. Tra questi, si segnalano alcuni studi finalizzati alla comprensione della patogenesi di alcune malattie neurodegenerative o comportamentali (es. autismo) utilizzando sia modelli cellulari *in vitro* sia modelli animali, come pure gli studi su nuovi biomarcatori della MCJ. La ricerca di marcatori dell'infezione da EBV nelle lesioni infiammatorie della sclerosi multipla 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. Nel settore dell'immunoregolazione e dell'immunoterapia sperimentale sono state generate nuove conoscenze sui meccanismi di azione di citochine e chemochine e nuovi protocolli di terapia cellulare basata sull'uso di cellule dendritiche. Ugualmente importanti sono stati i risultati conseguiti nel settore della neurobiologia molecolare e cellulare, per quanto riguarda la comprensione di meccanismi alla base della patogenesi di alcune malattie degenerative, come pure nel settore della medicina rigenerativa, delle malattie associate a disfunzioni immunologiche e della terapia dei tumori.

In aggiunta, 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 ACC. In particolare, l'impegno per l'attivazione di tali progetti, il cui rendiconto annuale è stato presentato in un convegno nazionale di ACC organizzato in Istituto (21 febbraio 2010), insieme all'impegno a livello internazionale per la promozione di un'iniziativa nazionale nell'ambito della medicina traslazionale, hanno rappresentato alcune attività caratterizzanti del Dipartimento nel 2009.

I progetti di ricerca in corso, con numerose collaborazioni nazionali e internazionali, sono circa 80. Tra questi vi sono lo studio dei processi patogenetici della malattia di Alzheimer e altre malattie neurodegenerative e alcune malattie rare; lo studio della vulnerabilità psicofisica allo stress; lo studio di disordini e patologie dello sviluppo neurocomportamentale umano in età evolutiva; gli studi sulla MCJ e sindromi correlate; lo studio della fisiopatologia dello stress ossidativo nelle malattie degenerative; lo studio del ciclo cellulare e dei meccanismi di crescita e regressione dei tumori mediante tecniche di *imaging* e spettroscopia a risonanza magnetica

nucleare; gli studi nel settore dell'immunoregolazione, dell'immunoterapia sperimentale e dello sviluppo di nuovi farmaci; gli studi su malattie endocrino-metaboliche.

Nel corso del 2009, sono state ulteriormente sviluppate tecnologie per la preparazione di cellule dendritiche autologhe mediante metodiche messe a punto nel Dipartimento, che nel 2010 saranno prodotte nell'"officina farmaceutica" FaBioCell e utilizzate in uno studio clinico di fase I in pazienti oncologici. È stato inoltre avviato uno studio clinico di fase II di chemio-immunoterapia in pazienti con melanoma in collaborazione con l'Istituto Regina Elena di Roma. 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), della ricerca clinica (ECRIN) e delle biobanche (BBMRI).

Descrizione dei Reparti

Reparto Applicazioni cliniche delle terapie biologiche

Il Reparto di Applicazioni cliniche delle terapie biologiche nasce nell'aprile 2008 con l'intento di promuovere la ricerca e l'applicazione in ambito clinico di strategie terapeutiche basate sull'uso di prodotti biologici di nuova generazione. In particolare, il Reparto si occupa prevalentemente di immunoterapia dei tumori senza tralasciare le possibili implicazioni che gli sviluppi delle conoscenze in questo ambito potrebbero avere anche su altre patologie (infettive, degenerative o autoimmuni).

L'intento è di mettere a frutto le conoscenze precliniche e cliniche elaborate dai propri ricercatori e di collaborare con altre istituzioni di ricerca e con istituzioni cliniche per promuovere la realizzazione nell'uomo di nuovi protocolli terapeutici e valutarne gli effetti e l'efficacia. Le tematiche da sviluppare riguarderanno l'uso di citochine, cellule dendritiche (DC) e di linfociti in combinazione o meno con agenti chemioterapici e, eventualmente, altri farmaci, per potenziare le risposte immunitarie contro i tumori.

Il reparto ha, inoltre, il compito specifico di mantenere costantemente aggiornate le conoscenze nel settore delle bioterapie sia attraverso un'attività di *horizon scanning* che di ricerca attiva in modelli animali e nell'uomo per disegnare, coordinare e monitorare studi clinici di immunoterapia e più in generale di bioterapia con il fine ultimo di fornire *proof of concept* per l'applicazione clinica di terapie biologiche.

Non ultimo, l'*expertise* dei ricercatori del Reparto sarà messo a disposizione dell'Istituto e dell'accademia per la comprensione e il superamento dei problemi tecnici e regolatori che rendono difficile l'applicazione e la diffusione delle bioterapie.

In questo primo anno sono stati avviati studi sperimentali sia di tipo preclinico che clinico con l'intento di integrare le conoscenze derivanti dalla ricerca di base con quelle necessarie allo sviluppo clinico di nuove strategie terapeutiche antitumorali.

– Studi preclinici

Tra i vari studi preclinici avviati, i seguenti si trovano in fase conclusiva:

- Studio comparativo, mediante tecniche di *microarray*, del profilo dei messaggeri indotti da diversi agenti chemioterapici aventi o meno effetto promuovente la risposta immune antitumorale nel topo. Terminata la parte di valutazione degli effetti biologici *in vivo*, è stata ultimata la raccolta dei campioni di tessuto per l'estrazione degli mRNA da analizzare sui *chip* per *microarray*.

- Studio dell'effetto di agenti chemioterapici sul potenziamento della risposta immunitaria innata e adattativa nel topo. È stata terminata la raccolta dei campioni, l'estrazione degli mRNA e l'ibridazione su *chip* per *microarray*. È in fase conclusiva l'analisi dei dati e la stesura del report scientifico per la pubblicazione su una rivista internazionale.
 - Studio della maturazione delle cellule dendritiche durante lo sviluppo neonatale nell'uomo. La raccolta dei campioni di cellule di cordone ombelicale è terminata. Le analisi sui preparati freschi, a differenza di quelle sui preparati congelati, mostra una risposta alla stimolazione con interferon alfa anche in questo tipo di cellule molto immatura.
 - Analisi, mediante *microarray*, della modulazione dell'espressione genica in cellule mononucleate del sangue periferico (*Peripheral Blood Mononuclear Cell*, PBMC) di pazienti trattati con ciclofosfamide. La raccolta dei campioni da pazienti trattati in ionoterapia con ciclofosfamide si è conclusa. Si prevede di procedere al processamento dei campioni a partire dalla prossima estate.
 - Caratterizzazione fenotipica e costruzione di anticorpi monoclonali verso l'antigene tumore associato COA-1 espresso nel carcinoma del colon-retto. È stato preparato un pannello di anticorpi monoclonali contro la proteina COA-1 ricombinante. Lo screening, mediante una tecnica ELISA messa a punto espressamente allo scopo, mette in evidenza la presenza della proteina in alcuni pazienti di colon carcinoma. Prosegue il lavoro di raccolta e di screening di ulteriori sieri da pazienti con cancro al colon retto (CRC).
 - Studio dell'effetto immunomodulante della ciclofosfamide e dei suoi derivati sulle cellule dendritiche di topo e sull'induzione di apoptosi immunogenica nel tessuto tumorale al fine di valutare l'effetto combinato dei chemioterapici sull'innescamento e il potenziamento della risposta immunitaria antitumorale. Lo studio è in fase conclusiva e il manoscritto relativo in fase di preparazione.
- *Studi clinici*
- Studio di fase I/II per la valutazione dell'efficacia di un vaccino peptidico contro antigeni di melanoma in associazione a chemioterapia (Dacarbazina). La fase di preparazione dello studio si è conclusa. Sono stati acquistati i vaccini ed è cominciato il trattamento dei primi pazienti. Per facilitare l'arruolamento è stata organizzata una conferenza stampa con diffusione della notizia di inizio dello studio a livello nazionale ed è stato pubblicato un sito web dedicato (www.iss.it/tria).
 - Valutazione dell'effetto di *epitope spreading* in pazienti vaccinati con peptide di Melan A- Mart-1 in combinazione a trattamento con Dacarbazina. Il lavoro è stato concluso ed è stato inviato per la pubblicazione su riviste scientifiche internazionali.
 - Coordinamento del progetto "Rete nazionale per studi clinici e di strutture GMP per le bioterapie dei tumori" per Alleanza contro il Cancro in cui si svolge anche una parte relativa alla standardizzazione di metodi per il monitoraggio immunologico di pazienti sottoposti a immunoterapia antitumorale. L'attività di coordinamento è continuata ed è stata esposta al recente report meeting tenutosi in ISS.
- *Attività istituzionali*
- Valutazione di protocolli clinici di immunoterapia di pazienti oncologici.
 - Coordinamento del programma ACC2 "Rete nazionale per studi clinici e di strutture GMP per le bioterapie dei tumori".

- Coordinamento del progetto “Applicazioni della chemioterapia alla rimodulazione della risposta immune antitumorale: studio dei meccanismi e *proof of concept* nell’uomo”, Programma 3 del Progetto Straordinario Oncologia 2006.

Reparto Biomarcatori nelle patologie degenerative

L’attività dell’anno 2009 ha riguardato:

- Radicali e *signalling* cellulare
Il trattamento di eritrociti umani con perossinitrito stimola il consumo di glucosio attivando due distinte vie metaboliche, la glicolisi e la via dei pentoso fosfati. La proteina nef di HIV attiva il *signalling* cellulare in cellule monocitarie promuovendo la formazione del radicale superossido tramite la fosforilazione e l’attivazione della subunità p47phox dell’enzima NADPH ossidasi mediata da alcune chinasi (fosfoinositide-3-chinasi e Src). Abbiamo indagato la capacità di una classe di molecole naturali (i conopeptidi, costituenti il veleno delle lumache marine del genere *Conus*) di agire come antiossidanti e detossificare i radicali liberi. Ad es. il conopeptide *Contryphan* è un biocatalizzatore che lega il rame e ha attività simile alla superossido dismutasi.
- Fattori responsabili dell’alterata omeostasi linfocitaria nelle malattie del sistema immunitario
Una profonda disregolazione del compartimento T cellulare è stata dimostrata in pazienti affetti da sclerodermia. La correlazione individuata tra difetti dei linfociti T e parametri clinici suggerisce l’utilizzo di alcuni dei parametri cellulari studiati come marcatori prognostici e possibili bersagli terapeutici. Considerato il ruolo chiave svolto dagli estrogeni nel modulare la risposta immunitaria, l’espressione e la funzione dei recettori per gli estrogeni sono stati caratterizzati nelle cellule del sistema immunitario. La presenza di recettori intracellulari e di superficie è stata dimostrata nelle differenti popolazioni linfocitarie. Lo studio suggerisce la necessità di una standardizzazione delle procedure analitiche impiegate nell’analisi di questi recettori. Si è concluso uno studio inerente alle reazioni di ipersensibilità ritardata al Bosentan, un antagonista del recettore per l’endotelina-1 utilizzato nel trattamento di pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare.
- Apoptosi e autofagia in cellule tumorali
Studi *in vitro* su linee cellulari umane di melanoma metastatico hanno dimostrato che la pirimetamina (PR, inibitore della diidrofolato riduttasi) è in grado di modulare il processo autofagico sensibilizzando le cellule tumorali all’apoptosi. Sono in corso ulteriori studi *in vitro* su differenti linee tumorali per verificare la capacità della PR di modulare il processo autofagico favorendo la risposta tumorale a farmaci proapoptotici.
- Ruolo di biomarcatori di disfunzione endoteliale e di produzione di ossido nitrico (NO)
È stato valutato il ruolo di *Asymmetric-Dimethyl-Arginine* (ADMA) e del peptide Apelina come biomarcatori predittivi di aterosclerosi o danno vascolare in diverse patologie e durante le terapie farmacologiche. I livelli serici di ADMA e Apelina sono stati valutati rispetto ad altri biomarker di funzionalità cardiovascolare (dilatazione flusso mediata dell’arteria brachiale, spessore carotideo medio-intimale, ecocolor doppler dei vasi epiaortici) in patologie croniche o rare: Artrite Reumatoide (AR), Lupus e. sistemico, Churg-Strauss e Kawasaki aventi in comune una compromissione, precoce o tardiva, dell’apparato cardiaco e vascolare. In soggetti affetti da AR si sta valutando, mediante tecniche di citofluorimetria se, attraverso la modulazione di NO, ci fosse una modulazione della produzione in circolo dei precursori delle cellule endoteliali.

- Danno genetico nella senescenza replicativa cellulare
La possibilità, recentemente acquisita grazie ai nostri studi, di riattivare la proliferazione di cellule senescenti ha permesso di analizzare con metodi citogenetici le aberrazioni cromosomiche presenti in queste cellule. Il cariotipo di fibroblasti umani senescenti riattivati mediante RNAi per gli inibitori del ciclo cellulare (CKI) p21 o p16 è stato confrontato con quello delle medesime cellule in condizioni di presenescenza o quiescenza. L'indagine ha mostrato importanti variazioni qualitative e quantitative fra le prime e i gruppi di controllo.
- Biomarcatori della MCJ
La ricerca di biomarcatori diagnostici per la MCJ è stata condotta mediante spettrometria di massa delle proteine su campioni di plasma provenienti da pazienti affetti da MCJ, da malattia di Alzheimer e da controlli sani. La ricerca ha evidenziato un gruppo di sette proteine presenti nel plasma dei pazienti affetti da MCJ in misura marcatamente più elevata (3-15 volte) rispetto a entrambi i gruppi di controllo. Tali proteine costituiscono nel loro insieme un potenziale *pattern* diagnostico e suggeriscono meccanismi di patogenesi suscettibili di indagine.
- *Telethon Proteomics Service*
Grazie a un finanziamento Telethon, la “*facility* di proteomica” dell’ISS, un gruppo di interesse interdipartimentale informale di cui fa parte il Reparto, si è costituita in servizio per i ricercatori finanziati da Telethon. La *facility* ha fornito servizi a ricercatori Telethon delle aree romana e napoletana, con ottima soddisfazione degli utenti.
- Medicina rigenerativa
La capacità di indurre o accelerare la proliferazione cellulare può essere sfruttata in medicina rigenerativa, tanto *in vitro* quanto *in vivo*. In vista di potenziali applicazioni, abbiamo dimostrato che la riattivazione proliferativa di cellule quiescenti mediante sottrazione del CKI p21 non produce nelle cellule danno rivelabile mediante misurazione della fosforilazione dell’istone H2AX, *comet assay*, test di mutagenesi su HPRT e analisi citogenetica. I risultati indicano che la riattivazione mediata dalla sottrazione di CKI è innocua nel medio termine e utilizzabile a fini terapeutici. La sottrazione di CKI è stata applicata *in vivo* al muscolo scheletrico intatto o danneggiato da cardiotoxina mediante infezione con virus adeno-associati veicolanti appropriati shRNA. I dati preliminari mostrano chiaramente che la proliferazione di cellule muscolari mononucleate può essere efficientemente riattivata in entrambe le condizioni in esame, senza indurre rilevabile infiammazione e con notevole aumento della cellularità complessiva del tessuto. Di particolare interesse è la riattivazione proliferativa e l’aumento di numero di cellule satellite, responsabili della manutenzione e della riparazione del muscolo scheletrico.

Reparto Clinica diagnostica e terapia delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale

L’attività dell’anno 2009 si è concentrata su:

- Miglioramento dei criteri diagnostici delle encefalopatie spongiformi umane
La classificazione delle diverse forme di encefalopatie spongiformi umane è essenziale per la corretta e tempestiva identificazione dei casi, con evidenti ricadute per la diagnosi differenziale con patologie trattabili e per ottemperare alle necessarie misure sanitarie. Gli studi condotti in collaborazione con altri gruppi inseriti nella rete di sorveglianza della malattia hanno permesso di proporre nuovi parametri di riferimento per la corretta

formulazione dell'ipotesi diagnostica per la MCJ sporadica e per la gestione delle malattie da prioni umane. Abbiamo inoltre lavorato sull'affinamento delle tecniche diagnostiche sia valutando l'utilità della ricerca di specifiche proteine liquorali nelle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (*Transmissible Spongiform Encephalopathy* – TSE) genetiche umane che esaminando gli approcci genomici e proteomici attuali per lo studio della patogenesi e lo sviluppo di nuovi test diagnostici per queste malattie. Si è inoltre provveduto alla valutazione della RM cerebrale nelle fasi pre-cliniche di malattia in un modello murino di TSE sperimentale.

- **Terapia sperimentale**
In questo ambito abbiamo svolto studi per valutare l'efficacia di farmaci noti per ritardare la comparsa dei sintomi in modelli animali non testati in precedenza, e abbiamo analizzato i problemi metodologici legati alla impostazione di *trial* clinici nell'uomo.
- **Ricerca di fattori endogeni o esogeni diversi dalla proteina prionica (PrP) coinvolti nell'eziopatogenesi delle TSE**
La struttura dell'agente infettante e i fattori coinvolti nella cascata patogenetica sono in larga parte sconosciuti. Gli studi che abbiamo effettuato su modelli animali di TSE hanno permesso di dimostrare che un gruppo relativamente ampio di fattori proteici (tra cui ApoE, Cam kinasi, proteine del citoscheletro) si associano alla PrP^{TSE} e potrebbero avere un ruolo per la formazione dell'infettività.
- **Meccanismo di trasporto dell'agente infettivo dalla periferia al Sistema Nervoso Centrale (SNC)**
In seguito ad infezione per vie periferiche, gli agenti delle TSE penetrano nelle terminazioni nervose locali e vengono trasportati verso l'SNC, dove avviene la replicazione e la produzione delle lesioni neuropatologiche. Utilizzando due modelli animali di TSE abbiamo studiato la via di trasporto dell'agente dopo somministrazione intranasale di un ceppo di scrapie e abbiamo verificato il coinvolgimento dei muscoli dopo somministrazione orale di un ceppo adattato di BSE. Queste ricerche hanno permesso di ridimensionare il possibile ruolo della via intranasale nella trasmissione dell'infezione e viceversa, hanno mostrato che i muscoli (in particolare il tessuto linfatico associato) sono possibili vettori di infettività.
- **Basi molecolari di amiloidogenesi della PrP^{TSE}**
Si ritiene che la struttura primaria della PrP influisca sulla propensione della proteina ad assumere la conformazione patologica e ad aggregare in fibrille amiloidee. Il lavoro svolto in questo anno ha consentito di dimostrare che in pazienti eterozigoti per la mutazione R208H o della V210I della PrP entrambi gli allotipi della proteina sono in grado di trasformarsi e precipitare sotto forma di amiloide con una costante prevalenza dell'allotipo mutante.
- **Identificazione e caratterizzazione di ceppi circolanti in Italia di TSE umani e animali**
La caratterizzazione biologica dei ceppi infettanti è fondamentale per comprendere i rapporti tra le diverse forme di TSE umane e animali. Nell'ambito del Network di eccellenza europeo Neuroprion abbiamo avviato e stiamo per concludere una serie di studi su ceppi umani associati a forme atipiche.
- **Studi sulla rimozione dell'infettività da prioni nel sangue e nei plasmaderivati**
I casi di trasmissione dell'infezione da forma variante di MCJ attraverso emazie concentrate e, recentemente, attraverso il fattore VIII hanno reso ancor più urgente lo sviluppo di sistemi per minimizzare il rischio di trasmissione delle TSE umane per via trasfusionale. In questo ambito, abbiamo proseguito e concluso alcuni dei progetti avviati

negli anni scorsi in collaborazione con la *Pall Corporation* e la *LFB Biotechnologies*. Questi studi hanno permesso di valutare l'efficacia dei sistemi di rimozione dei prioni per filtrazione mediante una preparazione di infettività solubile e non aggregata sviluppata nel nostro laboratorio. Ciò suggerisce che i margini di sicurezza offerti da questi dispositivi di rimozione sono inferiori a quanto visto sinora.

- Analisi dei geni coinvolti nella patogenesi della malattia di Alzheimer (MA)
 - Geni coinvolti nella g-secretasi. In questo anno è continuata la collaborazione con il centro di Neurogenetica di Lamezia (Progetto Calabria). Nel corso dell'anno si sono raccolti i campioni ematici di pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer (*Alzheimer Disease* – AD) sia in forma sporadica (SAD) che familiare (FAD) provenienti da un'Unità Valutativa Alzheimer (UVA) della Sapienza Università di Roma e da un'UVA dell'Università di Sassari. Ad oggi sono stati raccolti circa 300 campioni di soggetti affetti da MA e 300 soggetti neurologicamente sani, utilizzati come gruppo di controllo. Dopo aver predisposto un modello di consenso informato per i soggetti reclutati, adottando tutte le misure per la salvaguardia della loro privacy, si è proseguito con l'estrazione del DNA dai campioni di sangue prelevati. Quindi abbiamo iniziato ad analizzare alcuni componenti della g-secretasi, come possibili fattori di suscettibilità per l'AD (polimorfismi e/o alterazioni nucleotidiche): Nicastrina, PEN2 e PSEN1. In particolare, l'analisi genetica della nicastrina ha portato all'individuazione di diversi polimorfismi silenti e intronici, la cui distribuzione non varia tra la popolazione di controllo e quella dei pazienti affetti, con la sola eccezione di un aplotipo formato da due mutazioni silenti e una variante intronica (c.636A@G, c.747C@T e IVS10-5C@G) sull'introne 6 (+18 C>G), ereditate come un unico aplotipo e in completo in *linkage disequilibrium* fra loro. È stato effettuato uno screening genetico di questi polimorfismi con metodica PCR/RFLP che ha consentito di individuare che le frequenze dell'aplotipo studiato variano a seconda della provenienza dei campioni. Infatti, restringendo la nostra analisi genetica ai soli pazienti provenienti da una unità valutativa del Nord Sardegna, abbiamo individuato una frequenza dell'aplotipo della nicastrina molto elevata nei soggetti AD ad insorgenza precoce (16,6% vs 6,0% p<0,001) e nei soggetti FAD rispetto ai relativi controlli (9,4% vs 6,0% p<0,001), che non è stata invece rilevata nei pazienti provenienti dalla Regione Lazio. Apparentemente, quindi, la presenza di questo *cluster*, in soggetti affetti da AD familiare ad insorgenza precoce, sembrerebbe aumentare il rischio di sviluppare la patologia, specificatamente, nei pazienti di origine sarda. Tale dato potrebbe quindi far ipotizzare che il polimorfismo identificato possa esercitare un effetto modificatore sullo sviluppo della malattia d'Alzheimer, alterando le sue caratteristiche fenotipiche. L'analisi genetica sul gene della PEN-2, ha rilevato la presenza di un polimorfismo (IVS2+17G/C) localizzato nell'introne 2 del gene che sembra mostrare un'associazione significativa con i casi ad insorgenza precoce di malattia d'Alzheimer. Infatti, i risultati ottenuti evidenzerebbero che per tali soggetti il genotipo C/C è un fattore di rischio circa tre volte maggiore rispetto ai soggetti portatori del genotipo G/G.
 - Geni coinvolti nel metabolismo della β -amiloide. Lo studio viene svolto nell'ambito del Progetto Strategico con l'Istituto C. Besta. Durante il corso dell'anno abbiamo continuato ad implementare la raccolta di campioni ematici di pazienti SAD, FAD e controlli neurologicamente sani provenienti da alcune UVA del Lazio. In questo ambito abbiamo continuato sia ad effettuare la ricerca di mutazioni note per l'Alzheimer di tipo familiare e a raccogliere i dati fenotipici per effettuare l'analisi genotipo-fenotipo attraverso la ricostruzione dei pedigree familiari.

- Studio di parametri biochimici in fluidi biologici di pazienti Alzheimer. Nel corso dell'anno abbiamo implementato la raccolta di plasma di pazienti affetti da AD e relativi controlli per analizzare i livelli di b-amiloide e progranulina mediante saggio ELISA. Successivamente, una volta analizzato il genotipo dell'ApoE, si è proseguito con uno studio di correlazione fra parametri genetici, biochimici e clinici per individuare possibili marcatori biologici, utili per la diagnosi precoce di demenza.
- Modelli cellulari per lo studio dei meccanismi eziologici delle demenze
Nel corso dell'anno è proseguita l'attività sperimentale relativa all'allestimento di modelli cellulari per lo studio dei meccanismi patogenetici delle demenze, mediante l'uso di linee cellulari stabilizzate (neuroblastomi e neurogliomi umani) e fibroblasti provenienti da biopsie cutanee di pazienti AD. Gli studi condotti sono stati volti a stabilire: i) la relazione tra danno cellulare, sperimentalmente indotto, e i profili di espressione di alcuni geni coinvolti nella malattia di Alzheimer e/o FTD (presenilina, progranulina); ii) le alterazioni morfologiche e biochimiche che caratterizzano i processi di degenerazione cellulare (ipossia, stress ossidativo) coinvolti nelle demenze. È quindi stata avviata una nuova fase sperimentale mirata ad interferire sulle dinamiche i) e ii) sia mediante approcci di silenziamento genico, che attraverso trattamenti chimici con attività nota (es. antiossidanti, perturbanti dell'omeostasi del calcio, statine).
- Caratterizzazione di modelli animali sviluppati per lo studio della malattia di Alzheimer
Grazie all'individuazione, da parte del nostro gruppo, di una mutazione sul gene della PSEN2 (A85V) in una famiglia di origine sarda, è stato allestito un modello di topo transgenico in grado di esprimere questa mutazione, in collaborazione con il Mario Negri di Milano. A questo proposito è stato allestito un programma congiunto per lo studio dell'espressione della presenilina 2 umana mutata nei distretti cerebrali e sistemici murini, analizzati ad intervalli temporali definiti (tre mesi), durante l'intero arco di vita dei topi transgenici. Per tale scopo è stata avviata un'opportuna pianificazione per la riproduzione della colonia che garantisca un numero congruo di animali da analizzare, sia per effettuare un'analisi a livello trascrizionale che a livello traduzionale. I risultati ottenuti mostrano che durante i primi sei mesi di vita gli animali transgenici esprimono la presenilina 2 esogena sia, nel sistema nervoso centrale (in particolare nella regione dell'ippocampo e nei bulbi olfattivi), sia in alcuni tessuti sistemici (con la massima espressione riscontrabile negli organi del polmone e del fegato). L'analisi istochimica effettuata sui distretti cerebrali non ha ancora evidenziato la presenza di placche amiloidi tipiche del fenotipo della malattia, peraltro, non attese nelle fasi più precoci di vita del modello animale. Sempre nell'SNC non sono ancora evidenziabili fenomeni di degenerazione neurale. Lo studio prosegue attraverso l'analisi degli animali durante il naturale processo di invecchiamento.
- Valutazione del rischio di trasmissione iatrogena di malattie neuro-amiloidosi.
Nell'ambito di questo progetto (ancora in corso) e in collaborazione con il *Commissariat à l'Energie Atomique*, Fontenay-aux-roses, Francia, si è provveduto a caratterizzare la cinetica di accumulo di amiloide Ab in topi transgenici con la mutazione APP^{swe}/PS1^{dE9}.
- Studio delle vie metaboliche comuni tra malattie neurodegenerative: modelli animali
Lo studio delle basi molecolari delle patologie neurodegenerative è importante per la comprensione dei fenotipi clinici e per la progettazione di nuovi farmaci mirati. La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è stata a lungo considerata una malattia dei motoneuroni superiori e inferiori. Tuttavia, recentemente, si è sviluppato un crescente interesse nella comprensione delle relazioni tra SLA e alterazione dei meccanismi che

regolano i processi cognitivi. A questo riguardo è stato osservato che circa un terzo dei pazienti SLA presenta una disfunzione cognitiva. Lo studio condotto ha cercato di comprendere le possibili vie comuni tra SLA e malattia di Alzheimer. Infatti, un legame possibile è ipotizzato da alcuni autori che hanno osservato la presenza di un'alta concentrazione di amiloide nei neuroni del midollo spinale, oltre che nella cute di pazienti SLA. Lo studio ha mostrato che esiste un'aumentata espressione di alcuni geni (APP, BACE 1) legati alla produzione di amiloide, nel modello murino di SLA (topi transgenici SOD1 G93A), suggerendo un possibile ruolo di questi fattori anche nella patologia SLA.

- *Trial* clinico randomizzato sulla terapia con sali di litio nella SLA
L'ISS ha avviato un *trial* clinico randomizzato sulla terapia con sali di litio nella SLA al quale partecipano 20 centri italiani (IRCCS, centri universitari e ospedalieri). La sperimentazione rappresenta uno studio clinico multicentrico di fase III, randomizzato, e controllato in doppio cieco a due bracci. L'obiettivo principale dello studio è quello di valutare il profilo di efficacia e sicurezza dei sali di litio in combinazione con il riluzolo nel trattamento della SLA.

Reparto *Imaging* molecolare e cellulare

Secondo le linee programmatiche del Piano Triennale 2009-2011, le attività del Reparto nel 2009 sono state principalmente finalizzate alla identificazione di nuovi indicatori di diagnosi e prognosi e alla caratterizzazione di *endpoint* farmacologici in patologie tumorali e neurodegenerative, utilizzando approcci integrati di *imaging* molecolare e cellulare, come base per la possibile realizzazione di percorsi innovativi di medicina traslazionale. Le ricerche si sono articolate in tre aree principali di ricerca.

- *Oncologia Sperimentale*
 - Identificazione mediante analisi comparativa di profili spettrali MRS (Spettroscopia in RM) e di profili di espressione genica del significato diagnostico e prognostico di alterazioni del ciclo della fosfatidilcolina (PC) come indicatori di progressione tumorale nel carcinoma ovarico e mammario (linee cellulari e cellule isolate da paziente; xenotrapianti di tumori umani in topi immunodeficienti; campioni chirurgici isolati da pazienti a storia clinica nota; lesioni tumorali *in vivo* nella paziente).
[Collaborazioni con Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano (INT); IRCCS Policlinico San Donato (PSD)].
 - Ruolo di fosfolipasi PC-specifiche nella down-modulazione della espressione in membrana e riciclo di HER2 in cellule di carcinoma mammario e ovarico overesprimenti HER2.
 - Ruolo della inibizione di fosfolipasi PC-specifiche sul differenziamento cellulare di cellule di carcinoma mammario.
 - Relazioni tra ciclo della PC e *cell signalling* mediato dall'asse CXCL12/CXCR4, ai fini di identificare nuovi meccanismi di controllo del processo di metastatizzazione di cellule tumorali
[Collaborazioni con IRCCS Istituto Tumori Pascale, Napoli].
 - Studi MRI sull'effetto del blocco farmacologico dei recettori metabotropici del glutammato in modelli di glioma.
[Collaborazioni con Istituto NEUROMED e Sapienza Università di Roma].
 - Caratterizzazione mediante MRS *in vivo* del microambiente tumorale (pH) in: i) xenotrapianti di melanoma murino in topi C57 trattati con inibitori delle pompe

protoniche [collaborazioni con il Dipartimento Farm, ISS]; ii) impianti sottocutanei di cellule eritroleucemiche di *Friend* nel topo, per lo sviluppo di un protocollo sperimentale di applicazione della chemioterapia alla rimodulazione della risposta immune antitumorale.

– *Diagnostica oncologica*

Sono stati consolidati i risultati di uno studio nazionale, osservazionale, prospettico e non randomizzato (ISS-HIBCRIT, 2000-2008) per l'analisi comparativa dell'accuratezza diagnostica di metodi di mammografia, ecografia e risonanza magnetica a contrasto dinamico nella diagnostica precoce di tumore mammario in donne ad alto rischio genetico-familiare. Questo studio è stato condotto presso 18 Centri italiani (501 donne arruolate, 1592 sessioni diagnostiche multimodali; 3,2 round/donna; 52 casi di tumore). È stato inoltre attivato sul territorio nazionale un Network di sorveglianza multimodale di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario, basato sull'uso integrato di consulenza genetica, visita senologica, mammografia, ecografia e MRI a contrasto dinamico. Il Network, tuttora in espansione, attualmente comprende 31 Centri e utilizza criteri e protocolli concordati a livello nazionale per l'arruolamento delle donne a rischio e i percorsi di sorveglianza diagnostica. In tale contesto, è stata realizzata in ISS una infrastruttura informatica per la raccolta centralizzata (in forma anonima) dei dati di arruolamento e i dati di screening e follow-up [collaborazioni con SIDBAE-Servizio Informatico ISS].

– *Malattie neurodegenerative e neurocomportamentali*

È stato condotto uno studio MRI/MRS su alterazioni biochimiche indotte in ratti adulti da stress ripetuto e randomizzato indotto durante l'adolescenza. È stato avviato uno studio di *imaging* farmacologico mediante *imaging* a risonanza magnetica (Ph-MRI) su ratti adulti trattati con un agonista misto per i recettori 5Ht1a e 5Ht7 della serotonina e con un antagonista selettivo per il recettore 5Ht 7. È stato inoltre avviato uno studio preliminare di fattibilità per l'identificazione di nuovi *biomarker* dell'evoluzione della malattia di Alzheimer mediante analisi dei profili spettrali di risonanza magnetica nucleare (*Nuclear magnetic resonance* – NMR) di campioni sierici e PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*) da pazienti [Collaborazioni con IRCCS San Raffaele Pisana, Roma]. Collaborazioni con altri Reparti e Dipartimenti ISS:

Caratterizzazione mediante metodi NMR del *signalling* in eritrociti umani dopo esposizione a gastrasmittitori; espressione e localizzazione subcellulare di una proteina mutata coinvolta nella patogenesi della sindrome di Noonan e di Leopard [Collaborazioni con Dipartimento EOMM, ISS]; distribuzione cellulare della proteina 14-3-3 *wild type* e delle sue isoforme mutate in *Giardia duodenalis* [Collaborazioni con Dipartimento MIPI, ISS]; studio sull'influenza dell'infezione da *Mycobacterium Tuberculosis* sulla funzione delle cellule dendritiche e sul ruolo delle diverse popolazioni di cellule dendritiche nel controllo dell'infezione da micobatterio sia nell'uomo che in modelli murini.

Reparto Immunoregolazione

L'attività del Reparto nel 2009 ha avuto come obiettivo principale lo studio dei meccanismi molecolari e cellulari che regolano la risposta immunitaria e il ruolo di loro possibili alterazioni nella patogenesi di malattie infettive, neoplastiche, infiammatorie e autoimmuni.

– *Studi sul ruolo delle interazioni di HIV-1 con cellule dell'immunità innata nella patogenesi dell'AIDS*

Gli studi precedentemente condotti sugli effetti immunomodulatori delle interazioni precoci di HIV-1 con monociti/macrofagi e cellule dendritiche (DC) sono stati estesi all'analisi di:

- attivazione di fosfolipasi C fosfatidilinositolo specifiche (PI-PLC) innescata dall'interazione della glicoproteina di superficie gp120 di HIV-1 con il co-recettore CCR5 in macrofagi umani e suo ruolo nella produzione di CCL2;
- meccanismi molecolari CCL2-mediati coinvolti nella modulazione della replicazione di HIV-1 in monociti/macrofagi;
- recettori cellulari coinvolti nelle interazioni iniziali di HIV-1 con monociti/macrofagi e DC e loro ruolo nell'attivazione di vie di trasduzione del segnale correlate all'instaurarsi dell'infezione e/o alla sua modulazione;
- profili di espressione di microRNA modulati dall'interazione iniziale della gp120 con DC;
- alterazioni HIV-indotte dell'interazione reciproca DC-linfociti T gamma delta.

I risultati ottenuti hanno evidenziato il coinvolgimento di membri della famiglia di fosfolipasi C-fosfoinositide specifiche (PI-PLC), in particolare dell'isoforma beta 1, nella cascata di eventi HIV-indotta che porta alla produzione della CCL2 in macrofagi. Dati preliminari sembrano inoltre indicare l'esistenza di una connessione tra recettori *Toll-like* (TLR), in particolare TLR2 e 4 e la risposta di macrofagi alla gp120 in quanto il pretrattamento con anticorpi che bloccano questi recettori inibisce la produzione di fattori solubili, quali la CCL2, indotta da gp120. In queste cellule, l'importante ruolo della CCL2 endogenamente espressa o HIV-indotta nella patogenesi dell'AIDS è stato ulteriormente evidenziato dall'osservazione che la CCL2 endogena modula l'espressione di membri della famiglia APOBEC, fattori dell'ospite importanti per la resistenza/suscettibilità all'infezione da HIV-1, in monociti/macrofagi. Inoltre, dati preliminari suggeriscono che la CCL2 HIV-indotta possa essere responsabile della ridotta produzione di IL-12, fisiologicamente indotta a seguito dell'interazione tra cellule T gamma delta e DC. Abbiamo inoltre osservato che l'interazione iniziale della gp120 con le DC determina variazioni rilevanti nei profili di espressione di microRNA, importanti fattori di regolazione dell'espressione genica. Infine, abbiamo collaborato ad uno studio volto a caratterizzare gli effetti della gp120 in cellule epatiche stellate e il loro ruolo nell'induzione di fibrosi epatica a rapida progressione osservata nelle co-infezioni HIV-HCV (Bruno, *et al. Gut* 2009).

Gli studi riguardanti il ruolo di CCL2 nella biologia del macrofago e nel controllo della replicazione di HIV-1 sono stati discussi in un seminario tenuto dalla Dott.ssa Fantuzzi presso il Centro Ricerche della Angelini R&D.

– *Studi sul ruolo di mediatori solubili e recettori per il riconoscimento di patogeni (PRR) in macrofagi e cellule dendritiche nella regolazione della risposta immunitaria*

Gli studi precedentemente condotti sul ruolo di fattori solubili e agonisti di PRR nel differenziamento e attività funzionali di monociti/macrofagi e DC sono stati finalizzati a definire il ruolo di:

- diverse combinazioni di agonisti di TLR sulla produzione di citochine/chemochine, sull'induzione di risposte T specifiche e sul profilo di espressione di microRNA in monociti/macrofagi e DC;
- specifiche citochine (*Granulocyte macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF e IFN tipo I) nel differenziamento e nell'attivazione di monociti/macrofagi e DC.

I risultati ottenuti hanno dimostrato l'esistenza di un circuito regolatorio, innescato dal riconoscimento di diverse combinazioni di ligandi TLR in DC, volto ad assicurare la polarizzazione ottimale Th1 mediante la produzione bilanciata di IL-12 e CCL2 (Del Cornò, *et al. Blood* 2009). Studi paralleli condotti in monociti/macrofagi evidenziano la capacità di agonisti TLR e/o loro combinazioni di modulare in modo differenziazione-dipendente la produzione di altre chemochine, quali la CCL1, e suggeriscono l'esistenza di altri circuiti di regolazione attraverso i quali chemochine endogenamente espresse possono avere un ruolo nella risposta secretoria ad agonisti di TLR. Abbiamo inoltre definito il profilo di espressione di microRNA in DC immature e dopo attivazione, identificando i microRNA differenzialmente espressi dopo trattamenti combinati con agonisti TLR potenzialmente coinvolti nel circuito regolatorio IL-12/ CCL2 (Del Cornò, *et al. Blood* 2009). Per definire ulteriormente il ruolo del GM-CSF nel differenziamento delle DC umane è in corso un'analisi globale dei microRNA modulati, nelle DC generate con solo GM-CSF rispetto alle DC classiche, sia nelle prime fasi del differenziamento che in seguito ad attivazione mediata da TLR. Inoltre, in collaborazione con la Sapienza Università di Roma abbiamo condotto studi volti a definire i meccanismi molecolari che sottendono alla regolazione IFN-mediata dell'attività fagocitica del macrofago. I risultati ottenuti suggeriscono un ruolo di specifici microRNA in questo fenomeno.

– *Studi sull'utilizzo della tecnologia degli RNA interferenti per la manipolazione della risposta immune mediata dalle DC*

Nel corso di quest'anno abbiamo proseguito la caratterizzazione delle conseguenze fenotipiche e funzionali del silenziamento di STAT3 nelle DC, con particolare attenzione al suo ruolo nella produzione di citochine e attivazione di risposte T specifiche dopo stimolazione con ligandi di TLR. Oltre alla già osservata diminuzione della capacità delle DC STAT3-silenziate di produrre la citochina anti-infiammatoria IL-10, abbiamo evidenziato una loro aumentata capacità di produrre IL-12, IL-6 e TNF- α . L'alterato rapporto tra IL-12 e IL-10 suggerisce che le DC silenziate per STAT3 possano esibire una maggiore capacità di indurre risposte Th1. Allo scopo di ottenere una caratterizzazione globale delle conseguenze funzionali del silenziamento di STAT3, abbiamo di recente effettuato esperimenti di microarray per definire il profilo di espressione di mRNA e micro RNA in risposta a diversi stimoli, sia proinfiammatori che tollerogenici (ligandi dei TLR, IL-6 e vitamina D3).

– *Studi sull'attività immunomodulatoria della Vitamina D3 e della lattoferrina bovina*

Nell'ambito del filone di ricerca volto a caratterizzare le molecole effettrici e i meccanismi coinvolti nell'orientamento della risposta immune verso l'attivazione o la tolleranza, abbiamo continuato a studiare gli effetti di due sostanze naturali, la Vitamina D3 e la lattoferrina bovina (bLf) sulle funzioni delle DC. Nell'ambito di questi studi abbiamo recentemente osservato un potente effetto della vitamina D3 sulla produzione di CCL2 e IL-6, entrambi potenziali mediatori solubili della sua attività tollerogena sulle DC. Siamo attualmente studiando il meccanismo molecolare alla base di questa azione ed estendendo questi studi a cellule isolate da pazienti affetti da sclerosi multipla. Riguardo agli studi sull'attività immunoregolatoria della bLf, i risultati ottenuti indicano che questa molecola attiva nel monocita un "pathway di tolleranza" che in presenza di GM-CSF e IL-4 porta al differenziamento di DC incapaci di attivare una risposta linfocitaria in risposta a ligandi dei TLR. L'ulteriore approfondimento di tali studi ha evidenziato che lo stato di tolleranza indotto dalla bLf coinvolge l'attivazione di STAT3 ed è dipendente dalla produzione di IL-6.

- *DC-ATLAS*
Nell'ambito del network di eccellenza DC-THERA, finanziato dalla Commissione Europea, abbiamo partecipato all'iniziativa DC-ATLAS, un progetto integrato di immunologia e bioinformatica nato per applicare un approccio di biologia dei sistemi allo studio della DC. Abbiamo contribuito all'iniziativa curando la via di traduzione del segnale innescata dalla stimolazione del TLR3.
- *Studi sul ruolo del tessuto adiposo nella regolazione dell'infiammazione e della risposta immune*
Sono state messe a punto le condizioni per l'isolamento e la caratterizzazione di cellule del sistema immunitario da biopsie di grasso omentale di individui normopeso, sovrappeso e obesi allo scopo di identificare alterazioni funzionali di DC di rilevanza nell'insorgenza dell'infiammazione e nelle disfunzioni immunologiche osservate nei pazienti obesi. Si sta inoltre valutando la capacità di componenti bioattivi del cibo di prevenire o migliorare alterazioni immunologiche e infiammazione inappropriata, definendo gli effetti di acidi grassi a diverso grado di saturazione, polifenoli e loro metaboliti sullo sviluppo, fenotipo, funzione, espressione genica delle cellule immuni isolate dall'omento e parallelamente delle DC derivate da monociti del sangue periferico.

Reparto Immunoterapia sperimentale

L'attività di ricerca nell'anno 2009 si è focalizzata su:

- Studi di caratterizzazione di DC umane generate da monociti del sangue periferico in presenza di GM-CSF e IFN-alfa (IFN-DC), secondo il metodo oggetto del brevetto US N. 09/845 042, con particolare riferimento a:
 - l'analisi del ruolo dello *scavenger receptor* LOX-1 come segnale mediato da IFN-alfa nell'assunzione di cellule apoptotiche e nella presentazione dell'antigene;
 - lo studio dell'espressione di micro-RNA (collaborazione con Dipartimento MIPI, ISS e con Sapienza Università di Roma);
 - lo studio della modulazione di microRNA dopo infezione di IFN-DC con *Mycobacterium tuberculosis*;
 - lo studio della modulazione del differenziamento e delle attività funzionali di IFN-DC, over-esprimenti IRF-8 o IRF-1 o silenziate per detti geni (collaborazione con Dipartimento MIPI, ISS);
 - la dimostrazione che le IFN-DC, in presenza di opportuni stimoli o dopo assunzione di corpi apoptotici derivati da linee tumorali o linfociti del sangue periferico (*Peripheral Blood Lymphocytes* – PBL autologhi, sono in grado di indurre il *priming* e l'espansione di linfociti T CD4 *naïve* autologhi non solo verso una potente risposta TH1 ma anche verso una risposta TH17;
 - lo studio comparativo nelle IFN-DC rispetto a DC di riferimento della compartimentalizzazione intracellulare di antigeni esogeni assunti mediante endocitosi recettore mediata (ovalbumina) o macropinosi (proteina strutturale NS3 di HCV); e dei processi intracellulari che mediano il fenomeno della *cross-presentation*.
- Studi pre-clinici per la valutazione dell'efficienza di IFN-DC come adiuvanti cellulari di vaccini terapeutici contro il cancro o infezioni croniche gravi:

- valutazione della capacità di IFN-DC pulsate con la proteina E7 di papilloma virus umano (*Human Papilloma Virus* – HPV) 16 o VLP-E7 (*Virus-like-particles* recanti la proteina E7 di HPV 16) di evocare *in vitro*, in seguito al *priming* di linfociti T autologhi derivati da donatori sani, così come *in vivo* (nel modello xeno-chimerico “hu-PBL-SCID”) una risposta immune di tipo cellulare specifica per E7. I risultati ottenuti hanno mostrato che: i) le IFN-DC sono in grado di indurre una risposta immune di tipo TH1, e che: ii) il sistema delle *Virus Like Particle* (VLP) appare particolarmente efficiente, in quanto, pur veicolando quantità ridottissime di proteina E7, è in grado di indurre risposte immuni di entità paragonabile a quelle ottenute con quantità standard di proteina E7;
 - valutazione della capacità di IFN-DC pulsate con la proteina idiopica VK3-20 (come tale o coniugata con KLH), espressa da linfomi e leucemie a cellule B umani, di indurre una risposta immune cellulare *in vitro* così come una risposta immune, umorale e cellulare, *in vivo* nel modello “hu-PBL-SCID”. I risultati hanno evidenziato una efficiente risposta CD8 e una risposta CD4 prevalentemente orientata verso il tipo TH1, confermando la capacità della VK3-20 di indurre una buona risposta di tipo cellulare, particolarmente se coniugata con la KLH.
- Studi in modelli murini delle attività funzionali di DC e del loro controllo da parte dei fattori di trascrizione IRF-1 e IRF-8, regolati dal sistema IFN di tipo I (IFN-I):
- analisi del ruolo di IFN-I nel controllo dell’*uptake* di antigeni tumorali in DC e loro presentazione a linfociti CD8+ ;
 - studio della crescita, e della sua modulazione da parte di farmaci epigenetici selezionati, di cellule di melanoma B16 in topi IRF-8 KO;
 - studio del ruolo di IRF-8 e delle popolazioni di DC da esso controllate nell’infezione da *Mycobacterium tuberculosis* e in strategie vaccinali per la tubercolosi (TB), in collaborazione con l’Università La Cattolica, Roma;
 - studio della capacità adiuvante di IFN-I e del ruolo degli antigeni Pst-1 e HBHA in protocolli vaccinali per TB [collaborazione con l’Institut Pasteur de Lille, Francia, con il *LIONEX Diagnostics & Therapeutics GmbH*, Braunschweig, Germania, con il MIPI, ISS, con la Stockholm University, Sweden];
 - studio del ruolo di cellule dendritiche e del sistema IFN-I nell’attività antitumorale del chemioterapico ciclofosfamide;
 - ruolo di IRF-8/IRF-1 nella regolazione del differenziamento di DC e del *cross-talk* con cellule T regolatorie (collaborazione con MIPI, ISS);
 - ruolo delle DC nel modello allergenico con CupA-1 (collaborazione con MIPI, ISS).
- Studi preclinici per la valutazione del ruolo del *cancer testis antigen* BORIS:
- caratterizzazione di epitopi immunogenici di BORIS mediante uso di topi HHD transgenici;
 - studio dell’attività di farmaci epigenetici (apicidina, depsipeptide) combinati con il docetaxolo in linee di carcinoma mammario: analisi dell’apoptosi immunogenica e modulazione di BORIS.
- Progetti afferenti al Laboratorio di Ricerca dei *Microarray* (LaRiM):
- validazione e controllo dei chip umani (34,580 70mer oligos della banca genomica umana della Operon Version 3.0);

- completamento del progetto “New therapeutics selective for TNF receptor subtypes and humanized animal models” (collaborazione nell’ambito di un *Integrated Project* FP6,);
 - completamento del progetto “Development of a novel approach in hazard risk assessment of reproduction toxicity by a combination and application of in vitro, tissue and sensor technologies” (collaborazione nell’ambito di un *Integrated Project* FP6 EC);
 - studio di profili di espressione genica in linee cellulari da carcinoma renale trattate con farmaci utilizzati in studi clinici (in collaborazione con l’Istituto Pascale, Napoli).
- Attività di collaborazione basate sulla sperimentazione in topi SCID (*Severe Combined Immuno-Deficiency*) immunodeficienti, ospitati e manipolati da personale tecnico del reparto specificamente addestrato e qualificato negli stabulari a livello di sicurezza P3 gestiti dal Reparto stesso.
- Attività relative al laboratorio GMP per la produzione di farmaci cellulari FaBioCell. Completamento della convalida del metodo di produzione delle IFN-DC, mediante l’impiego del separatore cellulare Elutra al fine di ottenere un prodotto cellulare in condizioni GMP e quindi idoneo all’uso clinico. Tale convalida ha consentito di completare il dossier per la richiesta di ispezione all’AIFA di FaBioCell. L’ispezione, avvenuta a maggio, pur avendo avuto esito favorevole per quanto riguarda la struttura e una parte delle procedure, ha tuttavia riscontrato alcune deviazioni che hanno richiesto ulteriori attività di implementazione di alcuni metodi e sistemi di controllo. Tali attività sono state svolte ed è attesa, nel 2010, l’ispezione di follow-up che dovrebbe portare alla completa autorizzazione alla produzione di farmaci cellulari presso FaBioCell. Parallelamente è stato anche svolto un programma di studio della stabilità delle IFN-DC, come richiesto dalle GMP.

Reparto Malattie infiammatorie e demielinizzanti del sistema nervoso

Nel corso del 2009, sono proseguite le attività di ricerca e di coordinamento scientifico di progetti nazionali e internazionali da parte di diversi membri del Reparto.

- Progetto Speciale finanziato dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla: Coinvolgimento del virus di Epstein-Barr nella eziopatogenesi della sclerosi multipla: da “se” a “come”. Nel 2009 sono proseguiti gli studi in collaborazione con i gruppi afferenti al progetto (Ospedale S. Andrea, Istituto Neurologico C. Mondino di Pavia, IRCCS Fondazione S. Lucia, Sapienza Università di Roma, UK *MS Tissue Bank* presso l’*Imperial College* London) mirati a chiarire il ruolo dei linfociti B e dell’EBV nella eziopatogenesi della SM attraverso una analisi più estesa e accurata della presenza di RNA e proteine virali, delle risposte immunologiche virus-specifiche e di marcatori biologici nel sangue periferico, nel fluido cerebrospinale e in tessuto cerebrale post-mortem da pazienti con SM.
- Progetto finanziato dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla: “Meccanismi molecolari coinvolti nell’effetto rimielinizzante del fattore di necrosi tumorale (*Tumor Necrosis Factor* – TNF): espressione e attività funzionale del recettore 2 del TNF in oligodendrociti, astrociti e microglia”. L’analisi delle vie di segnalazione indotte dall’attivazione del recettore del TNF di tipo 2 (TNFR2) in cellule microgliali, mediante la tecnica dei *microarray*, ha portato all’identificazione di diversi fattori con attività anti-

infiammatoria e neuroprotettiva la cui induzione dopo attivazione del TNFR2 è stata validata con tecniche di RT-PCR quantitativa ed ELISA. Lo studio della regolazione dell'asse TNF/TNFR2 da parte di stimoli pro-infiammatori ha contribuito inoltre a definire il ruolo di questo *pathway* nel controllo dell'attivazione microgliale (manoscritto sottomesso per la pubblicazione alla rivista *Molecular & Cellular Neuroscience*).

- Progetto finanziato dall'ELA *Fondation de Recherche*, Francia: *Pathophysiological role of MLC1, a protein involved in megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC)*. Al fine di comprendere il ruolo fisiologico della proteina MLC1 e il suo coinvolgimento nella leucoencefalopatia megalencefalica, una rara leucodistrofia ad esordio infantile, sono proseguiti gli studi biochimici per la caratterizzazione delle interazioni tra MLC1 e proteine del complesso del distroglicano in colture di astrociti. Contemporaneamente, la ricerca di nuovi interattori proteici di MLC1 mediante tecniche di *pull-down* e *two-hybrid system* ha portato all'identificazione di cinque nuove proteine quali putativi interattori di MLC1. L'interazione di MLC1 con una delle nuove proteine, che per il suo ruolo fisiologico potrebbe essere coinvolta nella patogenesi della MLC, è stata caratterizzata in dettaglio con esperimenti di biochimica, immunofluorescenza e microscopia elettronica. È stato inoltre avviato uno studio in collaborazione con l'Ospedale Bambino Gesù di Roma per verificare l'ipotesi che alterazioni nella localizzazione e/o espressione di MLC e di molecole ad essa associate possano essere evidenziate in cellule ematiche e in tessuto muscolare prelevato da pazienti affetti da MLC. Risultati preliminari indicano che cellule derivate dal sangue di pazienti con MLC possono rappresentare un utile modello patologico per lo studio della malattia, essendo la proteina MLC1 espressa e localizzata nei monociti/macrofagi di controllo in modo simile a quanto osservato negli astrociti.
- Ex art. 56 Legge 289/2002. Progetto Ministero della Salute. *Innovative approaches to the study of induction/repair of DNA oxidative damage in models of neurodegenerative diseases: molecular basis and identification of possible therapeutic targets*. Nel corso del 2009, sono stati selezionati e caratterizzati i tessuti cerebrali patologici nei quali verrà analizzata l'espressione dell'enzima hMTH1 coinvolto nel controllo del livello di ossidazione del DNA.
- Progetto ITALIA-USA – Area F: *Immunopathology and imaging of multiple sclerosis lesions*. In collaborazione con il *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)/NIH*, è proseguito uno studio combinato di neuropatologia e risonanza magnetica (a 7 Tesla) in tessuto cerebrale *post-mortem* da pazienti con SM proveniente dall'NIH al fine di correlare le immagini ottenute in risonanza con i dati di istopatologia e immunoistochimica. Ad oggi sono stati caratterizzati blocchi cerebrali da due diversi pazienti e sono state riscontrate delle interessanti correlazioni tra immagini ottenute alla risonanza magnetica, *pattern* di demielinizzazione e attivazione immunitaria.
- *EU COST Action Neurinfnet "Inflammation in Brain Disease"*. Il Reparto ha contribuito alle attività di questa *COST Action* in qualità di vice-coordinatore del management committee e di leader del Workgroup "*Triggers*" promuovendo e organizzando incontri e iniziative didattiche, in parte in collaborazione con il Progetto Integrato NeuroproMiSe.
- Ricerca finalizzata 2007: Programma strategico: "Patogenesi, diagnosi e terapia della sclerosi multipla alla luce di ipotesi emergenti sul ruolo di alterate interazioni tra geni e ambiente nello sviluppo della malattia". L'ISS ha svolto attività di coordinamento e di ricerca inerenti al progetto in collaborazione con 12 gruppi di ricerca italiani con l'obiettivo di creare un network integrato di ricerca clinica sulla SM. Il programma è strutturato in quattro progetti che interagiscono sulla traccia di modelli patogenetici emergenti. Il progetto capofila "Eziologia e immunopatogenesi" esplora il

coinvolgimento nella SM dell'EBV e di elementi retrovirali, e i processi di attivazione immunitaria cronica. Nel progetto "Genetica ed epidemiologia" viene studiata l'associazione tra rischio di sviluppare la SM e geni che regolano la risposta immunitaria, e vengono effettuate indagini epidemiologiche su possibili associazioni tra SM, infezioni e malattie allergiche. Il progetto "Marcatori biologici e diagnosi" si avvale di piattaforme tecnologiche avanzate per individuare nel sangue e nel liquor dei pazienti con SM indicatori molecolari e funzionali di fasi precoci e avanzate della malattia. Il progetto "Terapia" si propone di identificare i trattamenti a migliore rapporto beneficio/rischio e beneficio/costo tra quelli in uso nell'SSN, di valutare l'efficacia e la tossicità di nuovi trattamenti per le forme maligne e progressive di SM, e di possibili terapie anti-herpesvirus. Nell'ottobre del 2009 è stato organizzato a Roma un meeting al quale hanno partecipato tutte le unità operative e nel quale sono stati discussi i risultati ottenuti e presentati programmi di sviluppo e integrazione delle attività di ricerca.

Reparto Metabolismo ed endocrinologia molecolare e cellulare

L'attività di ricerca nell'anno 2009 è stata diretta alla individuazione dei principali fattori di rischio e allo studio dei meccanismi molecolari e cellulari coinvolti nell'eziopatogenesi di patologie endocrino-metaboliche di particolare rilievo socio-sanitario.

– Ipofunzione tiroidea

L'attività di ricerca relativa alla individuazione dei principali fattori di rischio per l'ipotiroidismo congenito (IC), che ancora oggi rappresenta la più frequente endocrinopatia dell'infanzia, è stata focalizzata alla identificazione sul territorio di aggregati comunali (*cluster*) con eccessi significativi di IC e malformazioni congenite (MC), al fine di consentire la verifica dell'esistenza di fattori di rischio di carattere ambientale comuni ai due eventi patologici. La ricerca ha preso spunto da un nostro precedente studio che ha dimostrato un aumentato rischio di malformazioni a carico del cuore, del tubo neurale, dell'occhio e di malformazioni multiple nella popolazione di ipotiroidei congeniti rispetto alla popolazione generale. Inoltre, l'accertata origine multifattoriale della patologia, il basso tasso di concordanza osservato tra i gemelli e l'elevato rischio di ricorrenza di IC tra i fratelli dei casi affetti reclutati nel Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti, hanno suggerito l'importanza dei fattori di rischio ambientali che, agendo su un background genetico suscettibile, contribuiscono in maniera importante all'eziologia della patologia. I dati del Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti relativi al periodo 1995-2003 sono stati confrontati con i dati raccolti dal Registro Toscano Difetti Congeniti (RTDC) e dal Registro dell'Emilia-Romagna (Indagine Malformazioni congenite Emilia-Romagna – IMER). Entrambi i registri presentano una copertura della sorveglianza delle nascite regionali quasi totale (95%) e rappresentano un valido modello di studio idoneo alla verifica delle nostre ipotesi.

L'analisi bayesiana condotta sui casi di IC ha permesso di identificare *pattern* spaziali nel territorio italiano dovuti ad una forte eterogeneità non casuale. Inoltre, i risultati ottenuti con l'analisi di *clustering* hanno messo in evidenza che in Toscana sono presenti 12 aggregati di comuni con eccessi di MC tra i diversi gruppi selezionati, posizionati in diverse province della Regione. Tra questi *cluster* si evidenzia un aggregato di 20 comuni con un eccesso di cardiopatie congenite statisticamente significativo (234 casi a fronte di 175 attesi, $p=0,007$) situato nella stessa zona dove è stato identificato un *cluster* di IC. In particolare, si nota un eccesso sia di IC che di MC statisticamente significativo nel comune di Prato. Anche in Emilia-Romagna si osservano numerosi *cluster* con eccessi di MC; tra questi *cluster* si evidenzia un primo aggregato di comuni con un eccesso di schisi

orali statisticamente significativo (12 casi a fronte di 1,48 attesi, $p=0,006$) contenuto nella stessa zona dove è stato identificato un *cluster* di IC e un secondo aggregato con un eccesso di MC del sistema nervoso centrale, anche se non statisticamente significativo, contenuto nella stessa zona dove è stato identificato un *cluster* di IC (10 casi a fronte di 1,8 attesi). Appare evidente che la sovrapposizione di alcuni *cluster* per IC e MC individuata nelle due Regioni analizzate supporta l'ipotesi che fattori di rischio ambientali comuni possano svolgere un ruolo nell'eziologia dei due eventi patologici considerati.

Nell'ambito della linea di ricerca relativa agli effetti sulla funzione tiroidea dell'esposizione ad "Interferenti Endocrini", si è concluso lo studio su modello *in vivo* finalizzato a verificare gli effetti a breve e lungo termine sulla funzione tiroidea dovuti all'esposizione pre- e post-natale a etilentiourea (metabolita tireostatico dei pesticidi Etilenbisditiocarbammati largamente utilizzati in agricoltura). A tale scopo sono state impiegate dosi di esposizione comparabili a quelle rilevate nella popolazione generale. I risultati ottenuti hanno dimostrato che, nonostante le basse dosi utilizzate, effetti tireostatici sono rilevabili sia durante la gravidanza che nella generazione F1 in età adulta (PND60-70). È inoltre proseguito lo studio di tipo epidemiologico finalizzato alla valutazione, nella popolazione generale, del possibile ruolo dell'esposizione a pesticidi (esposizione attraverso l'alimentazione) nell'eziologia delle patologie tiroidee. Si è conclusa la prima fase di reclutamento dei campioni rappresentativi della popolazione rurale e urbana del comune di Maddaloni, un'area della provincia di Caserta caratterizzata da attività agricole intensive. Su tutti i soggetti finora reclutati sono stati valutati i marcatori di esposizione, e di effetto. I risultati preliminari ottenuti hanno messo in evidenza una correlazione negativa tra valori urinari di pesticidi e valori sierici degli ormoni tiroidei ovvero, all'aumentare dell'esposizione diminuiscono le concentrazioni sieriche di T3, FT3 e T4. Tale effetto sembra essere particolarmente evidente nelle donne.

– Complicanze vascolari del diabete

L'attività di ricerca nel campo delle complicanze del diabete è stata focalizzata sullo studio dei meccanismi patogenetici alla base del danno retinico diabetico, sia sul versante vascolare che su quello neurogliale, mediante l'utilizzo di modelli sperimentali *in vitro*, *in vivo* ed *ex vivo*.

In particolare sono state studiate alterazioni di specifiche molecole di segnale correlate al sistema renina-angiotensina a livello retinico, indotte dal *milieu* diabetico. I risultati di questo studio hanno evidenziato il ruolo di questo sistema nell'attivazione dei segnali di sopravvivenza neuronale, evidenziando la necessità di stabilire le fasi di sviluppo del danno retinico in corso di diabete al fine di attuare un più efficace approccio terapeutico.

Sono in corso studi che valutano il ruolo del *Pigmented-Epithelial Derived Factor* (PEDF) nella patogenesi del danno retinico diabetico, di cui è descritto il ruolo nel danno vascolare diabetico, ma che, in virtù delle sue azioni anti-ossidante e neuroprotettiva, potrebbe avere un ruolo anche nel danno gliale. Risultati preliminari ottenuti in modelli sperimentali tissutali e cellulari mostrano la capacità del PEDF di ridurre l'attivazione gliale indotta dal *milieu* diabetico.

Sono in corso studi che valutano le alterazioni di molecole coinvolte nella risposta immunitaria innata e nell'infiammazione (*Toll-Like Receptor*) nel danno micro vascolare e neurogliale retinico, in collaborazione con il *Medical College of Georgia* (GA-USA). Risultati preliminari dimostrano un'aumentata espressione e attività di TLR-4 in modelli *in vitro*, *in vivo* di danno retinico da diabete e in retine umane diabetiche *post-mortem*.

È in corso la messa a punto di una metodica, applicabile nella pratica clinica, di valutazione dei livelli di prodotti derivanti dall'eccesso di glicazione non enzimatica, gli *Advanced Glycation End-Product* (AGE), che rappresentano una delle alterazioni

metaboliche determinate dall'iperglicemia che sono state messe in relazione con le complicanze diabetiche. Risultati preliminari mostrano che la tecnica consente di determinare i livelli di AGE caratterizzati dall'emissione di fluorescenza e che nell'uomo, gli AGE fluorescenti circolanti correlano con il grado di controllo metabolico solo nei pazienti diabetici tipo 1 con retinopatia, suggerendone una possibile applicazione come marker specifico di danno retinico legato all'iperglicemia.

Prosegue la 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, con l'organizzazione di riunioni e del congresso annuale sul tema della prevenzione delle complicanze del diabete.

– Attività di sorveglianza

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 e dell'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia.

In particolare, i dati raccolti nel Registro Nazionale degli Ipotiroidei Congeniti (periodo 1999-2005) hanno consentito di stimare un'incidenza pari a 1:2.036 nati vivi, confermando un trend in aumento della patologia che solo in parte però, può essere spiegato dalla riduzione del *cut off* del TSH allo screening. Inoltre, sebbene le differenze di incidenza in alcune Regioni del Nord siano molto evidenti, è stato comunque confermato un gradiente di incidenza Nord-Sud con valori più bassi al Nord (1:3.588) rispetto al Centro (1:2.113) e al Sud (1:1.911).

Per ciò che riguarda l'attività di monitoraggio della iodoprofilassi in Italia, e grazie alla collaborazione con i Centri di Screening della Regione Lombardia, Marche e Calabria, sono stati analizzati i dati relativi ai valori di TSH allo screening, quale marcatore biologico dello stato di iodocarenza di una popolazione, dei nati in queste Regioni nel 2004, ovvero precedentemente all'introduzione della iodoprofilassi nel nostro Paese (Legge del 21 marzo 2005), e nel 2008 (n. = 194.511). L'analisi ha messo in evidenza che complessivamente in Italia permane un'invariata situazione di lieve carenza iodica, confermando la necessità di supportare ulteriormente la campagna d'informazione per l'utilizzo del sale iodato presso la popolazione.

L'attività condotta nell'ambito del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita ha portato allo sviluppo della scheda di segnalazione web da utilizzare, in base alla normativa vigente, per la comunicazione, al Registro stesso e alle autorità regionali, delle prescrizioni di ormone somatotropo.

Reparto Neurobiologia molecolare

L'attività di ricerca durante l'anno 2009 si è concentrata su:

– Malattie neurodegenerative

- Sono proseguiti gli studi sul ruolo del complesso della proteina chinasi DNA-dipendente (DNA-PK), una serina/treonina chinasi essenziale per il riparo delle rotture a doppio filamento del DNA, nella degenerazione neuronale e nella plasticità sinaptica. Recentemente è stato riportato che l'attività di riparo e i livelli proteici di DNA-PKcs sono fortemente ridotti nei reperti autoptici cerebrali di pazienti affetti da AD. Questa e altre osservazioni, nel loro insieme, consentono di ipotizzare un coinvolgimento del complesso della DNA-PK nei processi patologici che sottendono

l'AD e, conseguentemente, delineano la DNA-PKcs come un potenziale biomarcatore per la diagnosi e per il monitoraggio della progressione della malattia.

A tale scopo, è stata effettuata un'analisi preliminare dei livelli proteici e di RNA messaggero della DNA-PKcs nelle cellule (cellule mononucleari derivanti dal sangue periferico – PBMC) derivanti dai pazienti AD reclutati presso le strutture di lungodegenza e le Residenze Sanitarie Assistenziali (RSA) del gruppo TOSINVEST Sanità. I risultati ottenuti nel nostro laboratorio indicano una riduzione dei livelli della DNA-PKcs nei lisati cellulari di cellule PBMC nei pazienti AD. Tuttavia, l'alta variabilità dei risultati ottenuti, non ha consentito il raggiungimento della significatività statistica. È quindi attualmente in corso l'arruolamento di un numero più ampio di pazienti (e relativi soggetti di controllo) al fine di limitare le variazioni quantitative della proteina oggetto del presente studio.

- Al fine di valutare se la riduzione dei livelli proteici della DNA-PKcs osservata nella corteccia di pazienti AD possa essere almeno in parte responsabile della riduzione della plasticità neuronale osservata in modelli animali di AD, sono stati effettuati esperimenti per analizzare la *Long Term Potentiation* (LTP), correlato elettrofisiologico dei processi di apprendimento e memoria, in topi mutanti per la DNA-PKcs (SCID) e in topi di controllo. Poiché l'analisi dei fenomeni di plasticità sinaptica ippocampale ha dimostrato che la LTP è compromessa nei topi SCID, sono in corso esperimenti volti ad identificare l'interazione diretta della DNA-PKcs con molecole chiave per il corretto funzionamento delle attività sinaptiche.

- Il danno del DNA è stato ampiamente evidenziato in diversi processi patologici, comprese le malattie neurodegenerative. In particolare, le rotture a doppio filamento del DNA (*Double-strand break* – DSB) costituiscono un evento cruciale nella morte neuronale associata a molte malattie neurodegenerative, tra le quali l'AD. Il principale meccanismo attraverso il quale i neuroni riparano i DSB, il più letale tra i danni al DNA, è rappresentato dalla riparazione per ricombinazione non omologa (*Non-Homologous End-Joining* – NHEJ), che è mediata dal complesso della DNA-PK.

Diverse evidenze sperimentali suggeriscono che il virus Herpes Simplex di tipo 1 (HSV-1) è in grado di inattivare i componenti della NHEJ. In particolare, in alcuni tipi cellulari la proteina virale ICP0 media la degradazione via proteasomi della DNA-PKcs ed è stato riportato che HSV-1 replica più efficientemente in cellule deficitarie per Ku70 o DNA-PKcs, indicando che la attivazione della NHEJ ha un effetto inibitorio sulla replicazione virale.

Sulla base di queste evidenze, abbiamo ipotizzato che l'infezione da HSV-1 danneggi le cellule neuronali attraverso la riduzione dell'attività della DNA-PK. Tale riduzione potrebbe infatti alterare i meccanismi di riparo del DNA e il conseguente accumulo di danno al DNA contribuirebbe al processo di neurodegenerazione.

I risultati da noi ottenuti hanno dimostrato che l'infezione da HSV-1 induce l'accumulo di gammaH2AX, noto marcatore del danno al DNA, nella cromatina neuronale in maniera dipendente dal tempo di infezione e dalle m.o.i. (*multiplicity of infection*) di virus utilizzate, specificamente nelle cellule infettate rispetto a cellule di controllo. Inoltre, risultati preliminari mostrano che l'attività chinasi della DNA-PKcs è modulata dall'infezione suggerendo una possibile alterazione della NHEJ nei neuroni in seguito ad infezione da HSV-1.

- Lo studio sui modelli *in vitro* di retinopatia diabetica hanno mostrato che nelle fasi precoci di esposizione al milieu diabetico, il sistema Renina-Angiotensina (RAS) è attivato ma non si accompagna a segni di danno neuronale. È invece presente attivazione gliale che però non è in relazione con l'attivazione di RAS.

- È proseguito lo studio dell'attività neuroprotettiva della curcumina, focalizzato sulla sua attività antieccitotossica. I risultati mostrano che la neuroprotezione si basa sull'aumentata espressione e attività della subunità 2A del recettore acido N-metilico-D-aspartico (NMDA), che a sua volta è correlabile alla fosforilazione della chinasi calcio-calmodulina-dipendente di tipo II (CaMKII).
 - Lo studio sulla neurotossicità della proteina amiloide calcitonina (CT) si è focalizzato sul ruolo del recettore NMDA nella neurotossicità indotta da oligomeri di CT. I risultati mostrano che la neurotossicità non è mediata da un'attivazione del recettore, ma dalla formazione di pori nella membrana permeabili al calcio.
 - Lo studio della tossicità degli aminoacidi a catena ramificata (*Branched-chain amino acids* – BCAA) su colture neuronali primarie di ippocampo e corteccia ha mostrato che la neurotossicità dei BCAA è regionale, essendo presente nella corteccia ma non nell'ippocampo, che è in relazione alla stimolazione del recettore NMDA, essendo bloccata dall'MK801 e che dipende dalla presenza degli astrociti.
 - Sono state studiate le implicazioni funzionali delle modifiche indotte da un insulto ossidativo a carico di proteine delle vescicole sinaptiche. Abbiamo osservato che il perossinitrito (potente ossidante prodotto dalla reazione tra ossido nitrico e superossido) induce la fosforilazione e la nitratura di specifiche tirosine del dominio citoplasmatico della sinaptofisina (SYP), una proteina integrale delle vescicole sinaptiche. In terminali sinaptici isolati (sinaptosomi), preparati da cervello di ratto adulto, la forma fosforilata della SYP, ma non la forma nitrata, stimola l'attività della src chinasi mediante l'interazione diretta con il dominio Src Homology 2 (SH2). La regione codificante l'estremità C-terminale della SYP (aa 219-307) è stata espressa come proteina fusa alla glutatione-S-transferasi (GST) ed è stata utilizzata sia per gli studi di *binding* con il dominio SH2 sia per le interazioni con le proteine del complesso SNARE (*SNARE Receptor*). Mediante spettrometria di massa (MALDI-TOF) sono state identificate nel dominio C-terminale della SYP due tirosine fosforilate (Y263 e Y273) e una tirosina nitrata (Y250). La presenza di fosfotirosine o di nitrotirosine potrebbe determinare cambiamenti nelle interazioni della SYP con altri componenti delle vescicole sinaptiche e delle proteine coinvolte nella formazione dei complessi macromolecolari che regolano il rilascio e la fusione delle vescicole sinaptiche.
 - È in corso uno studio sull'espressione della disbindina, una proteina coinvolta nel trasporto intracellulare e nella biogenesi di organelli, in modelli animali fisiologici e patologici.
- Malattie Rare
- Sono proseguiti gli studi sulla malattia Niemann-Pick di tipo C (NPC) dove la mutazione del gene NPC1 porta all'accumulo di colesterolo e sfingomieline negli endosomi. Questa caratteristica è associata non solo con l'accumulo di grovigli neurofibrillari nel cervello, ma anche con la presenza di neurodegenerazione e deficit cognitivi, le cui cause sono ancora poco definite. I risultati da noi ottenuti hanno dimostrato una riduzione dell'induzione/mantenimento del potenziamento a lungo termine (LTP) nella regione CA1 delle fettine di ippocampo dei topi NPC^{-/-}, che riproducono molte delle caratteristiche cliniche della patologia umana compresi i deficit cognitivi, indicando una possibile alterazione dell'espressione dei recettori coinvolti nella modulazione della trasmissione sinaptica.
 - Sono proseguiti gli studi dei meccanismi molecolari attivati dallo stress ossidativo mediante l'analisi dell'attività di specifiche tirosina chinasi della famiglia src e di fosfotirosina fosfatasi coinvolte nella funzionalità recettoriale glutammatergica (NMDA,

AMPA) e nella regolazione delle interazioni tra proteine associate ai recettori per gli amminoacidi eccitatori alle densità postsinaptiche. Come modello di studio è stato utilizzato il ceppo transgenico SOD1/G93A che esprime la SOD1 mutata nella posizione 93 (SOD1-G93A) considerato il modello sperimentale più simile alla SLA di tipo familiare umano. Gli esperimenti sono stati effettuati utilizzando sinaptosomi preparati dalla corteccia motoria e dal midollo spinale dei topi SOD1-G93A in fase avanzata o presintomatica. I risultati ottenuti hanno evidenziato: i) un aumento dell'attività chinasica di src pari al 30% nella corteccia motoria e al 40% nel midollo spinale nei topi SOD1/G93A rispetto ai topi controllo (WT) e WT SOD1(+) (il modello di controllo che over-esprime la SOD1 umana non mutata); ii) una diminuzione dell'attività chinasica di lyn (un altro membro della famiglia di src) del 30% nella corteccia motoria e del 50% nel midollo spinale nei topi SOD1/G93A rispetto ai SOD1(+); iii) riduzione del 20-30% dell'attività delle fosfatasi in tirosina nella corteccia e nel midollo spinale dei topi SOD1/G93A. Risultati analoghi sono stati ottenuti utilizzando colture primarie di neuroni preparati da corteccia dei topi SOD1-G93A. Nella corteccia dei topi SOD1/G93A è stata osservata, inoltre, una maggiore fosforilazione in tirosina di alcuni substrati di src come la subunità NR2B del recettore NMDA, la PLCgamma1 e la PYK2.

- È proseguito lo studio del ruolo fisiologico e patologico di MLC1, una proteina coinvolta nella patogenesi della Leucoencefalopatia Megalencefalica con Cisti sottocorticali (MLC), una malattia genetica rara. Lo screening di una libreria di cDNA da cervello umano attraverso la tecnica del doppio ibrido nel lievito ci ha permesso di identificare diverse proteine partner di MLC1. Nel corso del 2009 abbiamo caratterizzato l'interazione del dominio amino-terminale di MLC1 con la subunità beta 1 della Na/K ATPasi, *in vitro* e in colture cellulari.
- Cellule staminali e studi sul differenziamento neuronale
 - Sono proseguiti gli studi sulla ricerca di fattori in grado di controllare gli eventi di sopravvivenza, differenziamento e proliferazione di cellule staminali neurali e tumorali. In particolare abbiamo studiato il ruolo della Timosina beta4, un piccolo peptide capace di influenzare i delicati equilibri di polimerizzazione dell'actina citoscheletrica, nella crescita e nelle proprietà tumorigeniche di cellule staminali tumorali isolate da pazienti affetti da colon carcinoma. I nostri studi hanno mostrato che la Tb4 è generalmente sovraespressa in tali cellule e una riduzione dei suoi livelli di espressione, utilizzando una strategia antisense mediata da trasduzione lentivirale, ha consentito una significativa diminuzione della crescita e delle proprietà tumorigeniche delle cellule staminali tumorali sia *in vitro* che *in vivo*. In particolare, *in vivo*, l'effetto di riduzione della Tb4 ha ridotto la capacità di formazione e di crescita della massa tumorale in topi immunodeficienti. Nel complesso, i nostri studi suggeriscono che la modulazione dei livelli di Tb4 può rappresentare una nuova strategia terapeutica per il trattamento del colon carcinoma.
 - Studio e caratterizzazione dell'interazione tra beta-distrobrevina, una componente del complesso associato alla distrofina (DPC) nel sistema nervoso, e alcune proteine appartenenti alla famiglia delle *HMG-domain protein*: BRAF35 e iBRAF. Nel corso del 2009 abbiamo ottenuto evidenze che suggeriscono che la distrobrevina, attraverso la sua interazione con iBRAF e BRAF35, potrebbe costituire un importante componente di complessi sia attivatori che repressori cruciali nei processi di differenziamento neuronale. Abbiamo inoltre messo in evidenza un'interazione diretta, *in vitro*, tra le proteine HMG, BRAF35 e iBRAF, e un'isoforma corta della distrofina particolarmente abbondante nel cervello, la Dp71.

Reparto Neurologia sperimentale

Attività di ricerca anno 2009:

- 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:
 - recettori purinergici P2Y in colture microgliali: sono proseguiti gli studi volti ad individuare se a diversi fenotipi microgliali sia associata una differente espressione e funzionalità dei recettori P₂Y₁ e P₂Y₁₂. I risultati ottenuti nel corso di quest'anno, hanno messo in luce che l'espressione di entrambi i recettori e la capacità migratoria, derivante dalla loro attivazione con il nucleotide ADP, sono associati ad un fenotipo di "attivazione alternativa" (cellule microgliali stimulate con la citochina anti-infiammatoria TGF-beta) In cellule microgliali caratterizzate da un fenotipo di "attivazione classica" (stimolazione con LPS) invece sia l'espressione dei recettori P₂Y₁ e P₂Y₁₂ che la capacità migratoria vengono fortemente inibite. Nel complesso questo studio suggerisce che la modulazione dei recettori purinergici da parte di citochine e mediatori dell'infiammazione rappresenta un importante meccanismo di controllare della risposta microgliale. I risultati sono oggetto di un lavoro scientifico in corso di valutazione (De Simone, *et al. Journal of Neurochemistry, submitted*)
 - recettori nucleari PPAR-gamma, in oligodendrociti: nel proseguimento degli studi riguardanti il ruolo del recettore nucleare PPAR-gamma nella promozione della mielinizzazione in colture di oligodendrociti (Bernardo, *et al.* 2009), si è voluto approfondire in particolare il ruolo dei mitocondri nel controllo delle onde di Ca²⁺. A tale scopo si è utilizzata la tecnica del video-*imaging* con appropriate sonde per la misurazione del Ca²⁺ mitocondriale e del potenziale elettrico della membrana mitocondriale interna. Tali misurazioni hanno permesso di evidenziare un effetto depotenziante l'accumulo di Ca²⁺ nei mitocondri situati nel corpo cellulare in seguito a stimolazione del recettore PPARgamma (Visentin, *et al.* in preparazione). Per finalità inerenti allo stesso progetto è stata messa a punto la tecnica di misurazione dell'ATP, ed è in corso di perfezionamento la tecnica di quantizzazione dell'RNA da singola cellula.
 - recettori per l'acetilcolina di tipo muscarinico: sono proseguiti gli studi del ruolo di tali recettori nel controllo della sopravvivenza e proliferazione di precursori cellulari per gli oligodendrociti (OPC), in collaborazione con il Dipartimento di Biologia Cellulare e dello Sviluppo, Sapienza Università di Roma. I risultati ottenuti suggeriscono che alcuni sottotipi di recettori muscarinici (sottotipo M3), possono rappresentare un utile bersaglio farmacologico per promuovere l'espansione o il mantenimento di un pool di precursori oligodendrocitari proliferanti, indispensabile per un efficace processo di riemilizzazione. Allo stesso tempo l'attivazione selettiva di altri sottotipi (M2) sembra ridurre la sopravvivenza di OPC proliferanti e potrebbe rappresentare uno strumento per limitarne l'espansione in alcune forme di tumori cerebrali (De Angelis, *et al.* in preparazione).
- Omeostasi del Ca²⁺ e patologie neurodegenerative
Sono in corso studi riguardanti la relazione esistente fra l'omeostasi del Ca²⁺, lo stress ossidativo e la regolazione dell'espressione delle preseniline. I nostri risultati avvalorano l'ipotesi secondo la quale è il persistente innalzamento del Ca²⁺ citoplasmatico e non lo stress reticolare o ossidativo il fattore predominante nella regolazione differenziale dell'espressione delle PS1 e PS2. Un'ulteriore attività di ricerca riguarda la caratterizzazione dell'effetto dell'enzima MTH1, conosciuto per la sua capacità di

riparazione del danno ossidativo a DNA/RNA, in modelli *in vitro* di Huntington (linee espressioni Huntingtina mutata e/o tramite stress mitocondriale con acido 3 nitro propionico). Il nostro contributo al progetto comprende la misurazione dell'ATP, la valutazione di parametri mitocondriali quali captazione di Ca^{2+} e potenziale di membrana, la valutazione morfometrica della fissione mitocondriale (in collaborazione con il Dipartimento AMPP).

- Marcatori di danno infiammatorio e ossidativo in patologie neurologiche infiammatorie del neonato e dell'adulto
 - misurazione dei livelli di isoprostano e della capacità anti-ossidante totale nel plasma ottenuto dal sangue cordonale umano come indice di eventi di sofferenza fetale o perinatale, in collaborazione con il Dipartimento di Pediatria dell'Università di Padova. In particolare è stato condotto uno studio su un campione di 80 gemelli, dimostrando un aumento dei livelli di stress ossidativo nei neonati soggetti ad una restrizione di crescita fetale (Minghetti, *et al. Paediatric Research, submitted*);
 - misurazione dei livelli di acido urico e valutazione della capacità antiossidante, in aggiunta al dosaggio degli isoprostani e delle prostaglandine, in campioni di sangue e liquor da correlare a parametri clinici e strumentali (NMR e MRS) in pazienti con sclerosi multipla, in collaborazione con il Dipartimento di Neuroscienze, Sapienza Università di Roma (Greco, *et al. Report Meeting FISM*);
 - valutazione dei livelli di acido urico e della capacità anti-ossidante totale in relazione al declino cognitivo dei soggetti e a marcatori specifici della malattia di Alzheimer. La capacità antiossidante nel liquor e nel plasma è stata inoltre valutata in un gruppo di pazienti affetti da MCJ nelle forme sporadica e genetica; i risultati ottenuti suggeriscono una forte riduzione delle difese anti-ossidanti nei pazienti sia a livello cerebrale che periferico, ed in particolare un più evidente squilibrio tra cervello e periferia nella forma genetica (Minghetti, *et al.* in preparazione).
- Ruolo dell'infiammazione e dell'attivazione microgliale nella regolazione della neurogenesi

Nel corso di quest'anno, in collaborazione con il Dipartimento di Biologia Cellulare e dello Sviluppo, Sapienza Università di Roma, abbiamo consolidato gli studi riguardanti il ruolo della citochina interleuchina 1-alfa (IL-1alfa) nella regolazione del destino cellulare delle NSC ed esteso lo studio alla citochina IL-1beta, che condivide con la -1alfa gli stessi recettori. I risultati ottenuti confermano IL-1alfa quale importante modulatore del destino differenziativo delle NSC ed attribuiscono un ruolo marginale alla forma IL-1beta, nelle stesse condizioni sperimentali (Ajmone-Cat, *et al. J Neurochem, submitted*). Abbiamo inoltre valutato l'ipotesi che gli acidi grassi polinsaturi omega-3, in particolar modo l'acido docosaesaenoico (DHA), possano polarizzare la microglia verso un fenotipo anti-infiammatorio e pro-neurogenico. I nostri dati suggeriscono che il ruolo neuroprotettivo del DHA e delle diete arricchite in omega-3, riportato da numerosi studi, potrebbe essere riconducibile ad un'azione inibitrice dell'attivazione microgliale. Il DHA è infatti in grado di interferire con la via di segnalazione intracellulare della MAP chinasi p38 e l'attivazione del recettore nucleare PPAR-gamma. Il DHA riduce inoltre le proprietà anti-neurogeniche della microglia attivata, suggerendo un nuovo importante meccanismo attraverso il quale il DHA può favorire i processi neuroprotettivi cerebrali (Ajmone-Cat, *et al.* in preparazione).
- Modelli animali per lo studio dei fattori predisponenti ai processi di neurogenerazione
 - È stato completato lo studio sui fattori di protezione dallo stress ossidativo in un modello animale (topi p66shc^{-/-}); i risultati, che suggeriscono che una maggiore

- resistenza allo stress ossidativo sia un importante determinante della longevità, sono stati recentemente pubblicati (Berry, *et al. Exp. Gerontology, in press*).
- Studio sui fattori di rischio per le malattie neurodegenerative quali l'ipertensione arteriosa, in collaborazione con il Neuromed (Pozzilli, Isernia). Le ricerche hanno dimostrato il ruolo funzionale dell'infiammazione nei processi neurodegenerativi indotti da ipertensione (Carnevale, *et al. submitted*).
 - Sono stati completati gli studi sul ruolo dello stress ossidativo e dell'attivazione microgliale in un modello funzionale di morbo di Parkinson (lesione bilaterale con 6OH-dopamina), in collaborazione con il Dipartimento Farm, prevista dal programma di ricerca ex art. 56/2004. I risultati sono stati oggetto di una pubblicazione scientifica (Branchi, *et al.* 2009).

Reparto Neuroscienze comportamentali

Il Reparto di Neuroscienze comportamentali è stato istituito nel 2004 su un impianto istituzionale del 1990. L'attività scientifica copre un vasto spettro di tematiche di tipo psicobiologico, con particolare enfasi su aspetti ontogenetici e su terapie innovative.

Il Direttore del Reparto, oltre a coordinare direttamente e di concerto vari progetti di ricerca, è attualmente Presidente della Società Italiana di Etologia (<http://w3.uniroma1.it/sie/>), nell'ambito della quale promuove un indirizzo verso temi di psichiatria biologica. È inoltre membro della commissione per la ricerca dell'Accademia Nazionale dei Lincei (<http://www.lincoi.it/>). Uno dei ricercatori del Reparto partecipa regolarmente a commissioni di Dottorato internazionali, e alla formazione di studenti dottorali e post-doc italiani e stranieri, sono in via di perfezionamento le procedure per l'ottenimento di un brevetto legate a terapie innovative per la cura della sindrome di Rett in collaborazione con un gruppo del Dipartimento del Farmaco. Un altro ricercatore del Reparto è membro di un *topical team* ESA sulla pianificazione di esperimenti con modelli animali in ambiente microgravitazionale. Il Reparto partecipa a regolari programmi nazionali e internazionali di valutazione scintometrica e di trasformazione strutturale e funzionale di istituzioni scientifiche nazionali e internazionali.

L'attività di formazione è tradizionalmente vivace. Ospita regolarmente studenti tesisti ed ERASMUS e dottorandi da vari Paesi europei, oltre a organizzare, su base settimanale, seminari formativi aperti a un limitato numero di uditori esterni. Alcuni studenti di un liceo scientifico romano trascorrono regolarmente un breve stage formativo.

Un impegno importante riguarda il perfezionamento delle linee guida nazionali e internazionali (OCSE) per la biologia del comportamento e vari aspetti di bioetica applicata. Il Reparto esercita più di recente una costante azione d'indirizzo per le attività di *pet-therapy* in Italia. Effettua regolare attività di espressione di pareri sulle richieste di autorizzazione in deroga, secondo il DL.vo 116/1992 sull'impiego degli animali nella sperimentazione biomedica per roditori e primati. Quest'anno 2009, di discussione della nuova Direttiva Europea, ha visto il Reparto impegnato a livello nazionale e internazionale nella duplice attività di coordinamento a livello europeo (soprattutto per la Primatologia), anche finalizzato al progetto EATRIS, e di promozione della cultura delle "3 R" a livello nazionale.

Sono attivi (FP6) i progetti europei INTELLIMAZE (<http://www.intellimaze.eu/forum/>), STARFLAG (<http://angel.elte.hu/starling/>) e ERARE-EuroRETT ([http://www.iss.it/neco](http://www.iss.it/neco;); sezione "ERARE-EuroRETT").

Ulteriori informazioni sulle tematiche di ricerca e didattiche sono disponibili sul sito internet "NeCo": "<http://www.iss.it/neco/>".

Nel 2009 sono proseguite le ricerche tradizionali riguardanti l'analisi dei fenomeni di stress e *coping* (esteso ad ambienti estremi quali 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 studi su modelli murini transgenici (sindrome di Rett, corea di Huntington, autismo infantile, Sindrome da deficit di attenzione e iperattività – *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*, ADHD), anche in collaborazione con gruppi di ricerca intramurali, nazionali e internazionali. Infine, lo studio dei fattori di rischio presenti durante l'adolescenza ha ulteriormente caratterizzato specifici elementi psicobiologici responsabili di *pattern* comportamentali devianti e di accentuata vulnerabilità (sostanze di abuso incluso l'alcol).

Sono proseguite le ricerche sul ruolo patogenetico esercitato da ambienti caratterizzati da elementi fisici o sociali tali da modificare l'SNC e il comportamento nell'adulto, dove i livelli di espressione del Fattore di crescita dei nervi (*Nerve growth factor* – NGF) e del *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) variano in funzione di esperienze precoci. Tali ricerche riguardano anche pazienti affetti da disturbi dell'umore e da varie patologie a carattere depressivo, soprattutto la depressione c.d. atipica.

È stata ultimata l'attività di standardizzazione delle tecniche automatizzate per la caratterizzazione fenotipica di ceppi murini mutanti e transgenici. Si sono ulteriormente estese le attività mirate a migliorare le condizioni di benessere psicofisico negli animali da esperimento (roditori e primati) e 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: 28-29 maggio seconda edizione del corso: "La salute della donna e del bambino: aspetti clinici e sperimentali dell'esposizione all'alcol"; 18-19 novembre 2009 seconda edizione del corso: "Terapie e Attività Assistite in Italia: attualità, prospettive e proposta di linee guida"; *Exploratory Workshop* organizzato in ISS: 23-24 ottobre 2009 "The adolescent brain: New insights from clinical and animal model", sponsorizzato dalla *European Science Foundation*, ESF), 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.

Il sito istituzionale ha preso ulteriore consistenza, in particolare per la *pet-therapy* e la formazione universitaria e post-universitaria. Si sono intensificate attività finalizzate a ottenere fondi da Agenzie nazionali e internazionali, e la formulazione di pareri su temi di sanità pubblica sia per malattie dell' SNC e del comportamento (inclusa l'ADHD e sindrome di Rett, una malattia rara), sia per temi di veterinaria e di conservazione della biodiversità. È stata inoltre depositata una domanda di brevetto per "Uso di tossine che attivano le Rho GTPasi per il trattamento e/o la prevenzione della sintomatologia associata alla sindrome di Rett (RTT)".

Reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia

L'attività sperimentale del Reparto è incentrata sullo sviluppo di modelli di rischio neurotossicologico e neuroendocrino, riferibili ad aspetti di salute pubblica di notevole impatto a livello europeo e mondiale, in particolare per quanto riguarda: i) il ruolo dei fattori ambientali e la loro interazione con il background genetico nella eziologia dei disordini comportamentali e psichiatrici in età evolutiva e nella vulnerabilità a patologie neurodegenerative in età adulta e nell'invecchiamento, e ii) i rischi per la salute materno-infantile rappresentati dagli agenti chimici con attività di interferenti endocrini. Al nuovo Reparto sono presenti competenze consolidate in biostatistica che consentono l'estensione dell'attività sperimentale condotta su modelli animali ai dati clinici ed epidemiologici ottenuti attraverso il monitoraggio di popolazioni a rischio nell'ambito di progetti nazionali e transnazionali (azione concertata

europea HENVINET e progetto ISS/CDC su effetti metilmercurio nei vaccini; collaborazioni con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, e con l'IRCCS Stella Maris di Pisa) e la collaborazione a registri per patologie neuropsichiatriche in età evolutiva (ADHD). L'attività istituzionale del Reparto consiste nella valutazione delle pratiche di autorizzazione in deroga alla sperimentazione animale, e più in generale in attività volte ad adeguare a livello nazionale gli standard di *animal care* per la riduzione delle condizioni stressanti o dolorose per il soggetto animale sperimentale. Tali competenze vengono anche impiegate per contributi alla rielaborazione della legislazione europea in merito, soprattutto nell'ambito del progetto EATRIS.

L'attività sperimentale del Reparto nell'anno 2009 si è incentrata sullo sviluppo di modelli di rischio neurotossicologico e neuroendocrino, riferibili ad aspetti di salute pubblica di notevole impatto a livello europeo e mondiale, quali i disturbi comportamentali e psichiatrici in età evolutiva e i rischi per la salute materno-infantile rappresentati dagli agenti chimici con attività di interferenti endocrini. Le ricerche hanno riguardato in particolare:

- il ruolo dei fattori ambientali e la loro interazione con il background genetico nella eziologia e nella vulnerabilità a disturbi del neurosviluppo, e a patologie neurodegenerative in età adulta e nell'invecchiamento attraverso: i) la valutazione degli effetti di esposizione a basse dosi al pesticida organofosforico clorpirifos su parametri comportamentali (comportamenti sociali) e neuroendocrini (livelli dei neuropeptidi ipotalamici, funzionalità tiroidea, attività aromatasica); ii) lo studio del ruolo protettivo della idrolasi hMTH1 nella neurodegenerazione (corea di Huntington) e nei processi di senescenza indotti da stress ossidativo, tramite la caratterizzazione neurocomportamentale di un modello murino transgenico con elevata espressione di hMTH1.
- lo sviluppo e la validazione di modelli preclinici originali di disturbi del neuro sviluppo (es. quadri autistici e sindromi correlate) anche finalizzati alla messa a punto di interventi terapeutici. È stata effettuata una comparazione tra i ceppi murini BTBR T⁺tf/J (modello putativo di autismo) e C57BL/6J per la valutazione: i) delle capacità cognitive (riconoscimento di stimoli sociali e non sociali e test di evitamento) a cui sono stati associati studi elettrofisiologici relativi alla plasticità ippocampale; ii) delle alterazioni nella comunicazione sociale misurata mediante analisi qualitativa e quantitativa delle vocalizzazioni ultrasoniche emesse durante interazioni sociali tra adulti; iii) della reattività comportamentale a vocalizzazioni preregistrate in un test di *playback*. È stato inoltre analizzato il fenotipo comportamentale di un modello murino della sindrome di Rett (una malattia rara del neuro sviluppo che rientra nello spettro autistico) e gli effetti di una dieta arricchita con colina su tale modello sperimentale.

L'attività sperimentale condotta su modelli animali è stata affiancata dalla partecipazione a progetti nazionali e transnazionali con carattere clinico/epidemiologico (azione concertata europea HENVINET; collaborazione a registri per patologie neuropsichiatriche in età evolutiva (ADHD); partecipazione al comitato di valutazione degli effetti avversi (*Data and Safety Monitoring Board* – DSMB) nell'ambito del progetto “ELIOS” relativo all'impiego dei Sali di litio nella SLA; collaborazione con IRCCS quali l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, e lo Stella Maris di Pisa).

L'attività istituzionale del Reparto è consistita nella valutazione delle pratiche di autorizzazione in deroga alla sperimentazione animale, e più in generale in attività volte ad adeguare a livello nazionale gli standard di *animal care* per la riduzione delle condizioni stressanti o dolorose per il soggetto animale sperimentale. Tali competenze sono state impiegate per contributi alla rielaborazione della legislazione europea in merito, soprattutto nell'ambito del progetto EATRIS (*Working Group 2* del WP8 a responsabilità ISS) relativamente ai temi

della sperimentazione e del benessere animale nell'ambito di infrastrutture europee per la medicina traslazionale.

Infine, in seguito all'organizzazione e partecipazione al Convegno "Autismo e Sindromi correlate", che si è svolto in ISS il 16 marzo 2009, sono state avviate attività volte alla creazione di un sito web istituzionale sull'autismo, e alla creazione di una rete interdipartimentale che riunisce le competenze presenti in ISS su questo problema.

Sono proseguite le attività di formazione dirette al personale dell'SSN e a studenti universitari e postuniversitari e agli studenti delle scuole superiori con un progetto mirato alla diffusione della cultura scientifica (Finanziamento MUR n. Q28).

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-1^{low}). È stata identificata una regolazione alternativa del gene GATA-1 nella milza indicando una possibile interazione microambiente cellula staminale.
- 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 stata identificata un'alterazione della regolazione in cellule derivata da pazienti affetti da P. Vera. È stata identificata la presenza del recettore R2 di TRAIL sulla superficie degli eritroblasti e l'assenza delle altre isoforme e del ligando.
- La proteina Nef di HIV-1 nel controllo dell'attività della NADPH (*Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) ossidasi
La proteina Nef di HIV-1 occupa un ruolo primario nella patogenesi e nell'evoluzione dell'AIDS interferendo con l'attività delle cellule del sistema immunitario innato. Recentemente abbiamo dimostrato che Nef è in grado di indurre la fosforilazione e la migrazione in membrana della subunità citosolica della NADPH ossidasi p47^{phox} mediante l'attivazione di alcune chinasi della famiglia Src (Hck, Lyn e c-Src) e della PI3K.
- 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 cinque corsi per gli addetti alla produzione di prodotti medicinali avanzati svoltosi in ISS.
- 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 2008 nella preparazione di una relazione sulla situazione e nella programmazione di attività supporto della rete. Una di queste si è concretizzata nella stesura di un modello di consenso informato standard per la donazione di campioni biologici per ricerca presentato al Comitato Misto della Presidenza del Consiglio per l'adozione e la pubblicazione.

L'attività programmata 2009 ha riguardato:

- Cellule staminali e differenziamento
Il modello animale della mielofibrosi umana mediata dalla mutazione GATA1-low è stato ulteriormente caratterizzato. Una regolazione alternativa del gene GATA-1 nelle cellule staminali emopoietiche è stata identificata che risulta in una nicchia alternativa a quella midollare. L'incrocio con topi ko per mpl hanno identificato un ruolo per GATA-1 nella

regolazione del differenziamento delle cellule mastocitarie, implicando questo gene nelle patologie dermatologiche di natura infiammatoria.

Sono stati approfonditi i meccanismi di controllo della proliferazione eritroide terminale allo scopo di identificare i fattori che limitano il numero totale di cellule eritroidi ottenibili da progenitori circolanti e le metodologie per la conservazione mediante criopreservazione di precursori eritroidi da utilizzare come sorgenti alternative di prodotti per medicina trasfusionale. Il ruolo dei trasportatori specifici e aspecifici di cofattori *in vitro* è stato analizzato insieme a quello dei lipidi e alla formulazione di terreni umanizzati per la produzione di cellule clinicamente utilizzabili.

Il ruolo di *Tumor necrosis factor Related Apoptosis Inducing Ligand* (TRAIL) e delle altre molecole che inducono apoptosi in altri tipi cellulari hanno funzioni ambivalenti sui progenitori / precursori eritroidi. Abbiamo analizzato gli effetti di TRAIL su eritroblasti primari ottenuti coltivando *in vitro* progenitori umani in condizioni tali da amplificarne sostanzialmente il numero TRAIL, anche in forme legate alla superficie di membrane, risulta inattivo nella induzione di apoptosi *in vitro* su eritroblasti sia adulti sia neonatali. La presenza o assenza di fattori di crescita con *Stem Cell Factor* (SCF) o Eritropoietina non cambia la mancanza di effetto di TRAIL indicando che gli eritroblasti sono resistenti alla induzione di apoptosi mediata da questa citochina. La presenza o assenza di steroidi come i glucocorticoidi o gli estrogeni che sono in grado di modificare il rapporto fra divisioni proliferative e differenziative non ha alcuna influenza sulla azione di TRAIL indicando la presenza di meccanismi alternativi della regolazione della proliferazione in queste cellule.

Ulteriori studi hanno dimostrato che i recettori dei glucocorticoidi interagiscono con il *pathway* di trasmissione del segnale mediato dall'eritropoietina attraverso STAT5 e possibilmente attraverso una interazione diretta delle forme citoplasmatiche e associate alla membrane dei recettori per i glucocorticoidi e il recettore dell'eritropoietina.

Network delle strutture GMP. La progressione dei corsi di formazione e informazione per queste strutture è continuata. Si è tenuta una riunione a margine della riunione del NIBIT a Siena per definire le necessità e le forme di una associazione delle strutture pubbliche GMP in corso di costruzione o di autorizzazione. La definizione di tale gruppo coordinato dall'ISS è in corso.

Network RIBBO. La partecipazione del network di biobanche oncologiche RIBBO alla infrastruttura europea BBMRI è stata formalizzata sotto la coordinazione dell'ISS. RIBBO ha partecipato ad uno dei prototipi europei in risposta al Bando dell'FP7. È proseguita l'opera di standardizzazione dei dati ed è iniziato il trasferimento dei dati sui campioni conservati nelle Biobanche di RIBBO al database presso l'ISS.

Le attività per i progetti di infrastruttura internazionale EATRIS e BBMRI sono continuate con l'impegno diretto di vari membri del reparto per la partecipazione a vari Workgroup di questi progetti in quanto l'ISS risulta come coordinatore della partecipazione italiana.

- I progetti sul metabolismo lipidico sono proseguiti in accordo con gli schemi di lavoro prefissati
 - *Insulin Resistance and Coronary Disease: insights into inflammation, thrombosis and metabolic syndromes*
 - Sviluppo delle lesioni vascolari nell'arteriosclerosi: interazione tra processi metabolici e infiammatori e le lipoproteine aterogene. Studio sui meccanismi cellulari e molecolari alla base del ruolo aterogenico dei trigliceridi e del colesterolo trasportati dai *remnant* dei chilomicroni

- Studio della risposta infiammatoria e del metabolismo dell'acido arachidonico nei neutrofili di pazienti con Fibrosi Cistica (FC)
 - Effetti dell'Olio di semi di Canapa sul rapporto tra omega-3 e omega-6 nelle membrane cellulari e sul profilo infiammatorio in pazienti con Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote con o senza trattamento di *low density lipoprotein* (LDL) aferesi verso soggetti normolipidemici.
- Ruolo di Nef
- La risposta dei macrofagi umani ai patogeni in individui affetti da HIV-1: ruolo della proteina Nef nell'insorgenza delle infezioni opportunistiche.
- Questo progetto sarà sviluppato studiando il ruolo di Nef nella risposta macrofagica all'infezione sia da *Mycobacterium Tuberculosis* (MTb) che da *Salmonella typhimurium*. Tra le diverse attività di Nef vi è la modificazione del traffico intracellulare di importanti molecole coinvolte nel sistema immunitario, tra cui le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I (MHC I) e II (MHC II), CD4, CD28 e DC-SIGN. Questi processi sono mediati dall'interazione di Nef con diversi domini molecolari, al fine di indirizzare molecole del sistema immunitario a compartimenti lisosomiali. MTb e *S. typhimurium*, dopo l'invasione, sfruttano il sistema endolisosomiale per sopravvivere e proliferare all'interno dell'ospite. Lo studio delle analogie dei meccanismi molecolari utilizzati da Nef, MTb e *S. typhimurium*, caratterizzati dall'interazione dinamica con il sistema endolisosomiale, potrebbe aiutare ad identificare nuovi target farmacologici, capaci di debellare infezioni opportunistiche gravi in pazienti affetti da HIV-1. Per questi esperimenti abbiamo utilizzato linee cellulari U937 esprimenti Nef *wild type* (U937/Nef) e alcuni suoi mutanti difettivi per l'interazione con proteine del sistema endolisosomiale. Esperimenti preliminari hanno inaspettatamente mostrato che cellule esprimenti Nef *wild type* sono capaci di ridurre significativamente i livelli di infezione, attività soppressa in presenza dei mutanti di Nef.
- Assistenza in ambito citofluorimetrico nell'acquisizione, purificazione e analisi di campioni cellulari per gruppi sia interni che esterni al Dipartimento di BCN.

DIPARTIMENTO DI EMATOLOGIA, ONCOLOGIA E MEDICINA MOLECOLARE

Il Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare svolge attività di ricerca nel campo dei tumori, delle malattie del sangue e delle cellule staminali, come anche in alcune aree delle neuroscienze, della genetica e della medicina cardiovascolare. La ricerca che viene svolta all'interno del Dipartimento è mirata a capire i meccanismi che controllano la crescita, la maturazione e la morte cellulare in condizioni normali e nel corso di malattie. Durante queste ricerche una speciale attenzione è rivolta allo sviluppo di nuove terapie, che sono particolarmente importanti nel caso delle malattie ematologiche e oncologiche a causa della loro diffusione e dell'elevato impatto socio-sanitario.

Nel Dipartimento medici e biologi lavorano fianco a fianco per comprendere i processi che portano le cellule staminali a formare cellule mature specializzate, come quelle che formano il sangue, i muscoli e il sistema nervoso. Infatti la comprensione di questi processi potrà portare in futuro ad utilizzare le cellule staminali per riparare i tessuti danneggiati o per sostituire organi colpiti da malattie. Nel campo delle cellule staminali una particolare area di ricerca è rappresentata dallo studio delle cellule staminali neoplastiche, che sono state recentemente indicate come responsabili dello sviluppo dei tumori e della resistenza alle terapie antineoplastiche. Altri progetti di ricerca all'interno del Dipartimento sono dedicati allo studio delle nefropatie e di malattie genetiche rare, quali le talassemie, le malattie lisosomiali e la sindrome di Noonan.

Un importante settore di ricerca è costituito dalla genomica e dai microRNA, piccoli geni non codificanti che inibiscono la sintesi di specifiche proteine e che sono alla base di numerosissimi processi fisiologici e patologici.

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 Oncotecnologico e i Programmi Italia-USA sulla Oncoproteomica e sui microRNA.

Infine, il Dipartimento partecipa ad una serie di valutazioni di enorme importanza per la sicurezza dei cittadini. Tra queste, ricordiamo la sorveglianza delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione, il controllo delle nuove terapie nel settore emato-oncologico e le verifiche di qualità su sangue ed emoderivati. In futuro i ricercatori del Dipartimento di Ematologia, oncologia e medicina molecolare continueranno a impegnarsi per approfondire e comprendere questi e altri argomenti, con la speranza di sviluppare terapie efficaci per un numero sempre maggiore di patologie.

Resoconto attività 2009

Nel corso del 2009 il Dipartimento ha concentrato la propria attività di ricerca principalmente sullo studio delle cellule staminali, sul ruolo dei microRNA nella tumorigenesi e nel differenziamento ematopoietico, e sui meccanismi molecolari sottostanti alcune malattie genetiche dello sviluppo. Particolare rilievo è stato dato ai potenziali sviluppi terapeutici delle ricerche svolte, con un approccio "traslazionale" ossia volto a produrre risultati facilmente trasferibili alla clinica.

Nel campo delle cellule staminali, è proseguita l'attività di isolamento e caratterizzazione molecolare di popolazioni staminali da tumori solidi, attività grazie alla quale sono state poste le basi per la creazione di una biobanca di cellule staminali tumorali presso l'Istituto. In particolare, sulle cellule staminali tumorali di colon e polmone sono state identificate terapie innovative basate sull'uso di nuovi farmaci molecolari usati da soli o in associazione con la chemioterapia. Inoltre, sono stati messi a punto saggi di screening di farmaci su popolazioni di cellule staminali tumorali e, mediante analisi di fosfoproteomica, è stata verificata l'attendibilità e la riproducibilità dei modelli tumorali murini ottenuti mediante inoculo delle cellule staminali tumorali, punto di partenza per successive sperimentazioni precliniche. Sul fronte delle cellule staminali normali, una parte dell'attività si è focalizzata sulle cellule stromali mesenchimali e in particolare sul loro ruolo nella patogenesi di malattie croniche intestinali. Inoltre, su cellule staminali di cordone sono stati condotti esperimenti di amplificazione *in vitro* volti a superare le attuali limitazioni al loro impiego nei trapianti, ed è stato ottimizzato un sistema di coltura grazie al quale è possibile ottenere cellule endoteliali ed emangioblasti, ossia una popolazione cellulare capace di generare sia cellule ematopoietiche che endoteliali.

Nell'area dedicata ai microRNA (miR), l'attività 2009 si è concentrata sull'analisi del ruolo del *cluster* miR 15-16 nel tumore della prostata con la scoperta di un sinergismo tra la perdita dei suddetti miR e l'overespressione del miR21, e sul ruolo dei miR-221/-222 nel melanoma attraverso l'identificazione di nuovi target e la valutazione *in vivo* degli effetti antitumorali del trattamento con oligomeri antagomir-221 e -222. Ancora, in collaborazione con gli Istituti Ortopedici Rizzoli, è stato avviato uno studio sul ruolo dei miR nei sarcomi con particolare attenzione alla regolazione del sistema *insulin-like growth factor receptor* (IGF-IR). Infine, è stato studiato il ruolo di alcuni miR nel controllo del differenziamento emopoietico, con la definizione di *loop* regolativi che hanno potenziale rilevanza in vari tipi di processi tumorali. Al crocevia tra i due campi di indagine, sono stati condotti screening per *microarray* di miR su cellule staminali di carcinoma del colon e di glioblastoma, e studi funzionali grazie alla produzione di costrutti adatti a silenziare o overesprimere i miR d'interesse nelle relative popolazioni staminali.

Quanto alle malattie genetiche dello sviluppo, gli studi condotti nel corso del 2009 hanno portato alla scoperta di tre nuovi geni (SHOC2, NRAS e BRAF) implicati, quando mutati, nella sindrome di Noonan e in condizioni cliniche ad essa correlate. Inoltre, sono stati elucidati i meccanismi patogenetici della sindrome di Gaucher causata da deficit di saposina C (Sap C) e sono in corso esperimenti volti a verificare la possibilità di correggere l'alterazione metabolica tipica di questa sindrome mediante l'impiego della proteina Sap C ricombinante.

Un'ulteriore area di ricerca è stata dedicata allo studio del ruolo degli esosomi, microvescicole rilasciate dalle cellule nell'ambiente extracellulare, nella progressione tumorale. In particolare, è stato sviluppato un sistema di marcatura fluorescente che rende possibile valutare il flusso di tali vescicole tra cellule separate da filtri permeabili, ed è stata dimostrata la capacità degli esosomi di trasferire "informazioni" da una cellula all'altra, meccanismo che si è dimostrato rilevante nel processo tumorigenico del melanoma.

Infine, in campo ematologico è stato completato lo studio sull'azione del farmaco ABT-737 su cellule di pazienti con policitemia vera ed è stato portato a termine uno studio sul ruolo dei geni Notch nell'eritropoiesi.

Nell'ambito dell'attività istituzionale, il Dipartimento ha effettuato la valutazione di dossier inerenti a farmaci emoderivati, emesso pareri tecnico-scientifici di competenza, svolto indagini specialistiche su alcune anemie ereditarie incluse fra le malattie rare, e ha effettuato il controllo di oltre 360 lotti di emoderivati, con un incremento del 5% di lotti analizzati rispetto al 2008.

Descrizione dei Reparti

Reparto Biochimica e biologia molecolare clinica

Nel 2009 si è avviato il progetto di ricerca “Screening nei donatori di sangue per la presenza del deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) e di sferocitosi ereditaria e valutazione della lesione da conservazione delle emazie per trasfusione normali e con difetto congenito” che si propone di effettuare uno screening sui donatori afferenti alla Unità Operativa Complessa (UOC) di Immunoematologia e Medicina TrASFusionale del Policlinico Umberto I di Roma. Lo studio ha le finalità di effettuare: i) uno studio di prevalenza del deficit di G6PD e della sferocitosi ereditaria nei donatori di sangue, ii) una caratterizzazione dei difetti molecolari nei donatori positivi, iii) una valutazione della lesione da conservazione nei concentrati di emazie di donatori sia normali che portatori di deficit di G6PD, caratterizzati per tipo di variante molecolare, o portatori di *trait* sferocitico.

In questo periodo sono stati avviati i due screening per l'individuazione dei portatori di deficit di G6PD, mediante determinazione dell'attività enzimatica con pHmetria differenziale, e dei portatori di difetto di membrana mediante test di fragilità osmotica. Sono stati analizzati circa 1.000 donatori, e sono stati trovati soggetti positivi per i quali sono state avviate le indagini di conferma e caratterizzazione del difetto molecolare. Sono stati inoltre analizzati i preparati di emazie per trasfusione di donatori normali e con deficit di G6PD per valutare le modificazioni reologiche e morfologiche dei globuli rossi, le anomalie strutturali della membrana cellulare e le alterazioni delle capacità metaboliche e ossido-riduttive eritrocitarie indotte dalla conservazione.

L'attività istituzionale del Reparto riguarda il Controllo di Stato dei medicinali emoderivati albumina, fattori della coagulazione, inibitori plasmatici e plasma inattivato prima dell'immissione in commercio (Decreto 31 marzo 2008) con il rilascio di un certificato valido in tutti i Paesi membri dell'UE nell'ambito dello *European Network of Official Medicines Control Laboratories* (OMCL).

Il Reparto di Biochimica e biologia molecolare clinica, in qualità di OMCL italiano per gli emoderivati, partecipa all'attività di certificazione di standard e preparazioni di riferimento internazionali in collaborazione con lo *European Directorate for the Quality of Medicines* (EDQM). Nell'ambito dell'attività istituzionale il Reparto svolge indagini specialistiche che riguardano alcune anemie ereditarie incluse tra le Malattie Rare (DM 18/5/2001 n. 279), in particolare dovute a deficit di enzimi eritrocitari (glucosio-6-fosfato deidrogenasi, piruvato chinasi) e a difetti della membrana del globulo rosso (sferocitosi ed ellissocitosi ereditarie) su richiesta di Centri ospedalieri afferenti all'SSN, tra cui i Centri di Riferimento e Presidi della Rete Regionale delle Malattie Rare.

Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche

Nell'anno 2009 il Reparto Biotecnologie oncologiche ed ematologiche ha concentrato la propria attività sullo studio delle cellule staminali tumorali e del ruolo dei microRNA nella tumorigenesi, con particolare attenzione ai potenziali sviluppi terapeutici delle ricerche condotte.

Nel campo delle cellule staminali tumorali, il personale del Reparto ha proseguito nell'attività di isolamento e caratterizzazione molecolare di popolazioni staminali da tumori solidi (tumori del colon, polmone, mammella, ovaio, stomaco, melanomi e glioblastomi), formando la base per una futura biobanca di cellule staminali tumorali. Le cellule staminali di

carcinoma del colon e di glioblastoma sono attualmente impiegate per studi di espressione e funzione dei miR, studi che vengono condotti attraverso screening per *microarray* dei livelli di espressione di miR nei suddetti tumori e successive analisi funzionali. Sulle cellule staminali tumorali di colon e polmone sono inoltre in corso ricerche volte alla messa a punto di terapie innovative, dirette all'eliminazione del compartimento staminale neoplastico. In particolare, nell'ambito dell'attività 2009, sono state scoperte potenziali terapie mirate basate sull'uso di inibitori di *Polo-like kinasi 1* (colon), di inibitori di Bcl-2/Bcl-XL (polmone) e di combinazioni chemioterapia-inibitori di Chk1 (polmone) (Francescangeli F, *et al.*; Zamparelli G, *et al.*; Bartucci M, *et al.*, manoscritti in preparazione). Tali potenziali terapie si trovano attualmente in fase di sperimentazione preclinica presso il Reparto al fine di saggiarne l'efficacia su modelli di xenotrapianti murini ottenuti mediante l'impianto di cellule staminali tumorali umane.

Nell'area più specificamente dedicata ai microRNA, l'attività 2009 del Reparto si è concentrata sull'analisi del ruolo di miR 15-16 nel tumore della prostata (come proseguimento delle ricerche recentemente pubblicate da Bonci D, *et al.* "The miR-15a/miR-16-1 cluster controls prostate cancer by targeting multiple oncogenic activities" *Nat Med.* 2008) scoprendo inoltre un sinergismo tra la perdita dei suddetti miR e l'overespressione di miR21, un microRNA frequentemente amplificato durante la trasformazione neoplastica. Il risultato di questo sinergismo porterebbe a una maggiore aggressività e potenzialità metastatica dei tumori prostatici, come sembra confermato da studi *in vivo* recentemente condotti nel nostro laboratorio (Bonci D, *et al.* manoscritto in preparazione).

Una ulteriore area di attività è stata dedicata all'avanzamento tecnologico delle procedure di ricerca nel campo oncologico. In particolare, sono state effettuate analisi di fosfoproteomica per verificare l'attendibilità e la riproducibilità di xenotrapianti murini ottenuti da cellule staminali tumorali (Signore M, *et al.* manoscritto in preparazione), sono stati sviluppati vettori lentivirali di ultima generazione per l'espressione e il silenziamento specifico di microRNA e sono stati messi a punto saggi di screening di farmaci mirati su popolazioni di cellule staminali tumorali.

Infine, in campo ematologico è stata completato lo studio sull'azione del farmaco ABT-737 su cellule di pazienti con Policitemia Vera (Zeuner A, *et al.* Activity of the BH3 mimetic ABT-737 on polycythemia vera erythroid precursor cells. *Blood.* 2009), è stato portato a termine uno studio sul ruolo dei geni Notch nell'eritropoiesi (Zeuner A, *et al.* manoscritto sottomesso) ed è stato aperto un nuovo filone di ricerca sull'attività di programmazione del differenziamento ematopoietico svolta dal gene Akt.

Reparto Cellule staminali ed endotelio

L'attività di ricerca è stata focalizzata sulle cellule stromali mesenchimali. Abbiamo recentemente isolato e caratterizzato gli osteoprogenitori o periciti CD146+ da midollo osseo di donatori normali. Le cellule CD146+ rappresentano la frazione multipotente delle cellule stromali mesenchimali, dato che una singola cellula CD146+ è capace di generare *in vivo* osso e nicchia ematopoietica quando trapiantata nel topo. Sulla base delle caratteristiche fenotipiche e funzionali di queste cellule, inizialmente isolate da midollo osseo, siamo stati successivamente in grado di riconoscerle e isolarle da polpa dentaria, tonsilla, fegato fetale, amnios, ileo e colon normali o sede di malattia di Crohn. A dispetto di una identità fenotipica, definita mediante 44 antigeni di superficie, si stanno definendo differenze significative sul profilo del differenziamento e della espressione degli HOX nelle mesenchimali di differente origine tissutale. Parallelamente cominciamo ad evidenziare differenze del trascrittoma e delle funzioni immunomodulatorie. Abbiamo inoltre ottimizzato la loro funzione di supporto dell'ematopoiesi inducendone il differenziamento osteoblastico. Le cellule stromali mesenchimali vengono attualmente utilizzate in studi clinici sperimentali di fase II e fase III sulla base delle loro

caratteristiche immunomodulatorie (malattia del trapianto contro l'ospite, *Graft Versus Host Disease* – GVHD, *Crohn's disease*, *type I diabetes*, *multiple sclerosis*, *septic shock*), antiapoptotiche e rigenerative (*heart infarction*, *chemo/radioprotection*) e differenziative (*tendon*, *meniscus*, *cartilage and bone regeneration*). Riteniamo che l'utilizzo in clinica di queste cellule, nonostante i promettenti risultati e la assenza di tossicità acuta riportati ad oggi, sia prematura in assenza di una precisa comprensione meccanicistica e funzionale delle stesse. In particolare siamo interessati allo studio della funzione immunomodulatoria da esse esercitata e in particolare al loro ruolo nella patogenesi delle malattie croniche intestinali (*Inflammatory Bowel Disease* – IBD) come la malattia di Crohn, in rapido aumento nei Paesi altamente civilizzati. La nostra interpretazione sull'effetto positivo esercitato dal loro utilizzo sistemico nella malattia di Crohn è che le mesenchimali intestinali vadano incontro ad esaurimento numerico o funzionale e risultino quindi insufficienti a mantenere localmente adeguati livelli di tolleranza immunitaria. Siamo parallelamente interessati alla definizione della *microRNA signature* caratteristica delle cellule mesenchimali normali e patologiche. A questo proposito il miR204/211 neutralizza il mRNA di RUNX2, trascritto osteogenico, permettendo il differenziamento condrogenico e adipogenico, che risulta eccessivo nelle aree infiammatorie croniche del Crohn, dove avvolge le aree compromesse venendo definito *creeping fat*. È stato individuato un sistema di coltura ed espansione degli emangioblasti, rarissime cellule staminali capaci di generare sia cellule ematopoietiche, che endoteliali. Infine, nell'ambito dello studio sieroproteomico, sono state individuate molecole con valenza diagnostica nel melanoma.

Reparto Emoglobinopatie ed ematopoiesi

Un ruolo chiave del complesso c-kit/miR 221-222 è stato dimostrato nell'ambito dello studio sui meccanismi cellulari e molecolari alla base dello *switch* perinatale dell'emoglobina umana (HbF→HbA). In particolare, i risultati ottenuti indicano che lo *switch* emoglobinico è correlato alla diminuzione perinatale e post-natale dell'espressione del recettore c-kit a sua volta regolata, almeno in parte, dall'aumentata espressione dei miR-221/222. Nell'ambito, invece, degli studi sulla riattivazione della sintesi di HbF nell'adulto, in collaborazione con l'Unità Talassemici dell'Ospedale Sant'Eugenio di Roma, abbiamo effettuato uno studio *in vivo* e *in vitro* utilizzando un protocollo clinico basato sulla somministrazione di talidomide in un caso compassionevole di b-talassemia intermedia non trasfondibile. I risultati preliminari ottenuti durante i primi dieci mesi di trattamento sono altamente incoraggianti e aprono la strada a futuri *trial* clinici di fase I e II.

Per quanto riguarda il progressivo sovraccarico di ferro negli organi, tipico della b-talassemia, è iniziato lo studio dell'espressione di alcuni geni legati al metabolismo del ferro (in particolare, la ferroportina e il *Growth differentiation factor 15* – GDF15) durante il differenziamento eritroide *in vitro* di progenitori b-talassemici trattati o meno con SCF e/o talidomide. Sulla base dei risultati preliminari ottenuti finora, l'SCF induce una marcata down-regolazione di entrambi i geni mentre la talidomide diminuisce specificamente l'espressione del GDF15 riportandola ai valori osservati nei progenitori normali.

È proseguito lo studio dei meccanismi alla base della differenziazione megacariocitaria e in particolare della poliploidizzazione, in quanto collegata alla formazione di piastrine. Queste ultime, oltre ad essere conosciute come mediatori primari nell'emostasi e nella trombosi, sono coinvolte nel processo infiammatorio e giocano un ruolo attivo sia nell'immunità innata che acquisita. Recentemente è stato dimostrato che le piastrine esprimono molecole, quali CD40L e il suo recettore CD40 e TLR, strettamente legate all'attività delle cellule immunitarie. L'espressione della proteina di membrana CD40L o il suo rilascio nella forma solubile (sCD40L) da parte delle piastrine sembra essere correlato alla loro attivazione e alti livelli di

sCD40L sono stati trovati nel siero di pazienti con infiammazioni acute o croniche. Sono stati avviati studi per analizzare l'espressione di tali molecole sia nei megacariociti che nelle piastrine e il loro coinvolgimento sull'attività piastrinica nei disordini cardiovascolari e nei pazienti talassemici che sono caratterizzati da uno stato cronico ipercoagulativo e aumentato rischio trombotico.

Per quanto riguarda la granulopoiesi, è stato analizzato il ruolo del fattore trascrizionale Ets-1 nel differenziamento granulocitario. L'analisi di espressione di Ets-1 sia a livello di RNA messaggero che di proteina ci ha indicato come questo fattore trascrizionale sia regolato negativamente durante la granulocitopoiesi, visto sia in colture unilinea a partire da progenitori ematopoietici umani (*Hemopoietic Progenetic Cell* – HPC) sia in modelli differenziativi *in vitro* quali le linee cellulari NB4 e HL60 indotte con ATRA o con DMSO. Abbiamo inoltre evidenziato come l'inibizione di Ets-1 oltre che a livello trascrizionale è regolata anche post-trascrizionalmente da fosforilazioni della proteina stessa che, variando la struttura tridimensionale, non è più in grado di esporre il dominio di legame al DNA, inibendo quindi la sua attività funzionale.

Infine, nell'ambito di progetti riguardanti la caratterizzazione di cellule staminali tumorali (*cancer stem cells* – CSC) umane, stiamo procedendo alla produzione e raccolta di un pannello di xenograft di CSC di colon, generati in topi NOD SCID. Il pannello prevede l'impiego di quattro popolazioni di CSC generate da pazienti diversi. Gli xenograft vengono fatti sviluppare in siti diversi che includono: sottocute, cervello, polmoni, milza, e metastasi epatiche. I campioni raccolti verranno sottoposti ad analisi molecolari e ad analisi proteomica al fine di individuare mediatori paziente-specifici e/o tessuto-specifici coinvolti nell'attecchimento e nello sviluppo dei tumori di colon. Stiamo inoltre per concludere la messa a punto di un modello di trapianto ortotopico di CSC di colon, mediante inoculo di CSC nella parete del cieco.

Reparto Fisiopatologia delle malattie genetiche

– Attività di ricerca

- Basi molecolari delle sindromi neurocardiofaciocutanee

L'attività di ricerca è stata principalmente rivolta alla comprensione delle cause molecolari sottostanti un gruppo di malattie genetiche dello sviluppo (sindromi neurocardiofaciocutanee) caratterizzate da cardiopatie congenite, malformazioni scheletriche, bassa statura e dismorfismi facciali. Gli studi condotti hanno portato alla scoperta di tre nuovi geni (SHOC2, NRAS e BRAF) implicati, quando mutati, nella sindrome di Noonan e in condizioni cliniche ad essa correlate. Gli studi sono stati rivolti anche alla comprensione del ruolo patogenetico delle mutazioni implicate in queste malattie dello sviluppo utilizzando diversi modelli *in vitro* e animali (modelli transgenici *D. melanogaster* e *C. elegans*) e alla caratterizzazione delle correlazioni genotipo-fenotipo con rilevanza clinica. Gli studi hanno permesso di identificare il primo esempio di modificazione cotraduzionale (miristilazione) aberrante di una proteina responsabile di una malattia dello sviluppo nell'uomo.

- Disregolazione funzionale della via di trasduzione del segnale JAK/STAT nella leucemogenesi

Gli studi sono stati diretti all'identificazione di nuovi eventi molecolari implicati nella disregolazione delle vie di trasduzione del segnale mediate dalle proteine JAK con potenziale ruolo nella leucemogenesi e alla caratterizzazione funzionale delle mutazioni di JAK1 recentemente identificate come evento somatico associato alle leucemie acute linfoblastiche.

- Studio dei meccanismi patogenetici della sindrome di Gaucher

Gli studi sono stati focalizzati sulla variante causata da deficit di saposina C (Sap C), l'attivatore fisiologico della glucosilceramidasi. È stato identificato un nuovo paziente con malattia di Gaucher dovuta a una delezione di sette residui aminoacidici della Sap C. Lo studio comparativo con altri tre pazienti portatori di differenti mutazioni puntiformi nella SapC, ha permesso di ipotizzare una relazione tra genotipo e fenotipo con riferimento ai sintomi neurologici. È stata inoltre evidenziata un'alterata autofagia nei fibroblasti dei suddetti pazienti. Attualmente sono in corso studi per stabilire i meccanismi alla base di tale disfunzione. Tali conoscenze potranno essere utilizzate per la scelta di un giusto trattamento terapeutico.

L'attività è stata inoltre rivolta alla produzione di Sap C ricombinante in *E. coli*. È stato utilizzato un nuovo e rapido metodo di purificazione che permette la rimozione del tag direttamente su colonna di affinità, mantenendone inalterate le proprietà biochimiche. La proteina ricombinante è stata utilizzata per studi di *uptake* in fibroblasti di pazienti con deficit di Sap C. Esperimenti preliminari hanno dimostrato che la proteina non solo viene endocitata, ma raggiunge anche i lisosomi, localizzazione intracellulare in cui la Sap C esplica la sua funzione. Successivi studi permetteranno di verificare se la proteina ricombinante è in grado di correggere l'alterazione metabolica in modelli cellulari con deficit di Sap C.

- Start-up della piattaforma tecnologica FLX *Genome Sequencer*

Nell'ambito di una collaborazione tecnico-scientifica tra i Dipartimenti di EOMM, BCN e MIPI, si è provveduto alla presa in carico della piattaforma tecnologica FLX *Genome Sequencer* (Roche) e a identificare e adeguare gli spazi d'Istituto per l'ottimale funzionamento della stessa (locata presso l'edificio 1, piano G, stanze 25 e 26). Sono state completate l'installazione e il collaudo dello strumento e la formazione di personale per la corretta gestione e uso della piattaforma. Si è inoltre provveduto, anche in collaborazione con il Centro Elaborazione Dati (CED), a garantire le infrastrutture e la strumentazione necessarie per l'assetto operativo della piattaforma. Nell'ambito delle attività di ricerca del Reparto programmate, a questa è stata infine accoppiata la piattaforma *NimbleGen Sequence Capture Array System* al fine di consentirne l'uso per progetti di sequenziamento su scala genomica ad alta processività.

Reparto Fisiopatologia delle malattie renali e patologie correlate

Nel corso del 2009, anche a causa della perdita fisiologica di persone storicamente inserite nel Reparto e all'allargamento ad altri ricercatori con propri campi di interesse, il Reparto, che tradizionalmente si è occupato di malattia renale cronica, ha esteso la propria attività verso diversi settori di interesse del Dipartimento. Il consolidamento delle attuali modifiche organizzative porterà alla ridefinizione della *mission* del Reparto ed eventualmente della sua denominazione.

Una linea di ricerca è stata dedicata all'approfondimento del ruolo dello stress ossidativo nello sviluppo della malattia cardiovascolare nel paziente nefropatico. In particolare, sono stati avviati studi *in vitro* per investigare i meccanismi biochimici alla base della relazione tra iperproduzione di specie ossidanti e iperomocisteinemia, noto fattore indipendente di rischio.

Un'altra linea di ricerca è stata dedicata allo studio dei meccanismi di azione che sottendono l'effetto pro-infiammatorio del dietilestilftalato, additivo di plastiche monouso utilizzate negli apparati per emodialisi. Abbiamo dimostrato che questa molecola è in grado di stimolare l'attivazione leucocitaria *in vitro*, un effetto che sembra ascrivibile alla interazione aspecifica

del plastificante con la membrana plasmatica e alle conseguenti modifiche delle proprietà biofisiche e nanostrutturali di quest'ultima.

L'attività del Reparto si è estesa allo studio di patologie tumorali, con particolare interesse verso il carcinoma polmonare. Il tumore al polmone costituisce una delle principali cause di mortalità neoplastica nella popolazione adulta e l'efficacia delle terapie attualmente disponibili risulta limitata e spesso soggetta all'insorgenza di recidive resistenti.

Al fine di sviluppare nuovi approcci terapeutici è di fondamentale interesse la caratterizzazione genetico-molecolare delle cellule tumorali e l'identificazione di nuovi possibili bersagli.

L'attività è volta alla caratterizzazione del ruolo dei microRNA nell'insorgenza e nello sviluppo del carcinoma polmonare. I microRNA sono molecole di piccole dimensioni che regolano l'espressione genica a livello post-trascrizionale e sono coinvolti in tutti i fondamentali processi biologici. Alterazioni nell'espressione di tali molecole sono correlate a numerose patologie, tra cui molte neoplasie. Il nostro studio ha permesso l'identificazione di microRNA coinvolti nella proliferazione incontrollata di cellule tumorali di polmone mediante uno screening di inibitori specifici. È attualmente in corso la sperimentazione *in vivo* e *in vitro* volta alla caratterizzazione del potenziale terapeutico di tali inibitori, anche in combinazione con i farmaci chemioterapici attualmente utilizzati nella cura del carcinoma polmonare.

In collaborazione con il Reparto di Tossicologia genetica del Dipartimento di AMPP è stata studiata l'influenza di micronutrienti e dello stile di vita sulla stabilità genomica in popolazioni umane. In tale ambito sono stati effettuati dosaggi di selezionati micronutrienti (folati, vitamina B12) in matrici biologiche di una popolazione di gemelli monozigoti con discordanti abitudini al fumo di tabacco. Un'altra linea di ricerca ha riguardato le modificazioni epigenetiche che intervengono durante il processo di cancerogenesi. In tale ambito è stata valutata l'influenza dell'esposizione ripetuta al furano sui livelli di metilazione del DNA nel fegato del topo B6C3F1, altamente suscettibile all'effetto epatocancerogeno della sostanza. Tale studio è stato condotto nell'ambito di un progetto europeo sul meccanismo di cancerogenesi del furano. L'attività in corso vede partecipazione a studi sull'integrità dei telomeri e sull'attività telomerasica nell'uomo in relazione a selezionati fattori di rischio.

Si è fornito inoltre supporto soprattutto agli altri Reparti del Dipartimento con lo svolgimento della attività di citofluorimetria sia analitica sia preparativa nell'ambito di una elevata percentuale dei progetti di ricerca attivi nel Dipartimento.

Dal punto di vista dell'attività istituzionale è stata espletata la valutazione di un protocollo di studio di fase I per conto della Commissione per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I (Comma C).

Reparto Lipidi ed arteriosclerosi

Il Reparto è fundamentalmente impegnato nella ricerca mirata a stabilire gli aspetti alla base del funzionamento e della struttura cellulare. In particolare, il Reparto si occupa: i) dello studio della specializzazione morfo-funzionale di alcuni comparti subcellulari, in special modo i microdomini delle membrane plasmatiche organizzate nella concertazione del segnale cellulare note come caveole; ii) dell'indagine della comunicazione cellula-cellula per mezzo della caratterizzazione di microvescicole secretive altamente fusogene e trasportatrici di molecole biologicamente rilevanti, gli esosomi; iii) della risposta strutturale e funzionale della cellula a stimoli di natura fisica, chimica e biologica.

I modelli cellulari utilizzati nelle suddette ricerche sono costituiti da linee cellulari continue stabilizzate *in vitro* di tipo convenzionale (*monolayer* di linee cellulari tumorali di melanomi,

coloretali, eritroleucemiche), nonché da sistemi tumorali multicellulari tridimensionali (sferoidi di differente istotipo).

Gli sferoidi tumorali rappresentano un modello sperimentale più vicino alla situazione *in vivo* poiché in essi le cellule sono disposte in un contesto tridimensionale e quindi sono caratterizzati da proprietà strutturali, proliferative e metaboliche che si avvicinano maggiormente ai tumori solidi *in vivo*. In particolare, l'uso di sferoidi tumorali ha consentito di valutare *in vitro* l'influenza esercitata dalla matrice extracellulare nella risposta a differenti dosi di radiazioni ionizzanti. Con lo scopo di ricreare *in vitro* ancora più strettamente l'eterogeneità del microambiente tumorale, gli stessi studi sono anche stati condotti avvalendosi di co-culture realizzate con sferoidi tumorali e fibroblasti umani primari. La risposta di sferoidi tumorali di diverso istotipo a radiazioni ionizzanti è stata inoltre valutata per mezzo dell'approccio metabolomico mediante la Risonanza Magnetica Nucleare Protonica ad alta risoluzione (1H-NMR). Questo approccio ha permesso di studiare simultaneamente molti aspetti della risposta e di rivelare nuove proprietà che sono tipiche di essa. Una particolare attenzione è stata rivolta alla identificazione di nuovi marker di *signalling* specifici del sistema di studio utilizzato. In questo contesto, molta attenzione è stata dedicata allo studio del ruolo svolto dagli esosomi rilasciati dagli sferoidi come meccanismo alternativo e/o complementare della trasduzione dei segnali intercellulari, soprattutto in riferimento all'effetto *bystander*. Gli studi di 1H-NMR sono stati affiancati da tecniche di *light-scattering* e da metodi biologici più tradizionali.

Nel Reparto vi è inoltre la possibilità di poter valutare sul modello murino knock out per la caveolina-1, l'importanza di questa proteina sull'organizzazione funzionale e strutturale di quella che è la maggior piattaforma conosciuta per il *cross-talk* e il *signalling* cellulare la caveola. Abbiamo sviluppato precise metodiche per l'isolamento di queste porzioni specializzate con o senza caveolina dai tessuti che maggiormente risentono della mancanza di caveolina (cardio-vascolare, polmonare e adiposo).

Per lo studio del traffico cellula-cellula degli esosomi la capacità di assorbimento degli acidi grassi contenenti fluorofori, in cellule che li trasformano in fosfolipidi permette di ottenere microvescicole fluorescenti. Questo tipo di marcatura rende possibile valutare il flusso naturale tra cellule separate da filtri (*transwell*) permeabili solo agli esosomi. Per quanto riguarda le cellule tumorali riteniamo questa metodologia utile nella studio della dinamica di trasmissione di esosomi che contengono molecole o associazioni di molecole segnale (eteroligomeri contenenti caveolina), mRNA e soprattutto elementi fortemente regolativi quali i microRNA ultimamente trovati essere coinvolti in vari tipi di tumore.

Reparto Metodologie trasfusionali

Le attività dell'anno 2009 hanno riguardato:

- Trapianto di cellule staminali/progenitori ematopoietici

Il trapianto di cellule ematopoietiche di cordone è una terapia oggi largamente utilizzata in pazienti che non dispongono di un donatore *sibling* HLA (*Human Leucocyte Antigens* – antigeni umani leucocitari) identico o in condizioni di urgenza. Esso presenta, però, alcune limitazioni dovute al basso numero di cellule staminali/progenitrici disponibili e al ritardo nella ricostituzione della componente piastrinica. L'obiettivo principale della ricerca è stato amplificare il numero di cellule staminali e dei progenitori megacariocitari da trapiantare.

Utilizzando la capacità dell'acido valproico (VPA), un anticonvulsivante largamente impiegato in clinica, di mantenere le cellule CD34+ allo stato di progenitore indifferenziato, sono state effettuate colture *in vitro* per l'amplificazione di questa popolazione. È stato utilizzato il modello di trapianto in topi NOD/SCID dopo

amplificazione delle cellule con citochine e in presenza di VPA. L'attecchimento, misurato come popolazione CD45+ nel midollo murino, è risultato sempre presente ma leggermente inferiore a quello ottenuto con cellule trattate con citochine in assenza di VPA. La maggiore staminalità delle cellule trattate con VPA è stata dimostrata *in vitro* dalla presenza di un maggior numero di colonie secondarie e da un attecchimento maggiore nei topi secondari. Per quanto riguarda la componente megacariocitaria, il trattamento delle cellule CD34+ con trombopoietina e VPA aumenta la quota di progenitori megacariocitari nel midollo di topo, dopo otto settimane dal trapianto, il numero di cellule umane positive al marcatore megacariocitario CD61 risulta aumentato rispetto al trapianto di cellule trattate con la sola trombopoietina.

– Registro Nazionale delle Coagulopatie Congenite (RNCC)

La terapia dei pazienti affetti da coagulopatie congenite si basa, essenzialmente, sull'infusione del fattore della coagulazione carente, che oggi, nel caso dell'emofilia, viene somministrato come fattore plasmatico altamente purificato o fattore ricombinante, mentre per le altre patologie più rare non è possibile disporre di prodotti specifici, ma si utilizzano concentrati o plasma.

L'RNCC, nato dalla collaborazione tra il Reparto di Metodologie trasfusionali (Dipartimento EOMM) e l'Associazione Italiana Centri Emofilia (AICE), permette di disporre di informazioni sulla prevalenza, sulle complicanze e sui trattamenti terapeutici delle coagulopatie congenite. Inoltre, essendo stato realizzato e migliorato attraverso l'esperienza dei sanitari, delle associazioni dei pazienti e delle istituzioni, esso rappresenta un modello di sorveglianza e gestione delle informazioni, che può essere utile anche per le altre malattie rare.

I dati relativi all'anno 2009, si riferiscono a 48/51 Centri Emofilia (CE), presenti sul territorio nazionale. Il totale dei pazienti è 7.891, incluse 323 portatrici di emofilia A e 108 di emofilia B. È stato condotto uno studio sui trattamenti terapeutici dei pazienti affetti da emofilia di tipo grave. Sono stati considerati i diversi approcci terapeutici, la somministrazione in profilassi e "a domanda" e l'utilizzo dei prodotti ricombinanti rispetto a quelli plasmaderivati. Le conclusioni dello studio hanno evidenziato come in Italia la profilassi sia utilizzata per la maggior parte della popolazione emofilica grave tra i 3 e i 20 anni e largamente usata anche dalla popolazione di età 20-40. La diffusione dei fattori ricombinanti supera largamente l'uso dei plasmaderivati.

Reparto Oncologia medica

Nell'area oncologica medica si rileva la necessità di promuovere lo sviluppo di nuove terapie mirate, sia nel quadro degli attuali trattamenti chemioterapici, sia per lo sviluppo di trattamenti mirati contro alterazioni molecolari oncospecifiche. Sul primo aspetto, sono continuati gli studi relativi alla 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 ha svolto e continuerà a svolgere l'attività laboratoristica, interagendo con i diversi Centri oncologici clinici coinvolti nel *trial* specifico. In questo settore di studi, il Reparto è anche attivamente implicato in studi miranti all'identificazione e caratterizzazione di cellule staminali tumorali a partire da carcinomi dell'ovaio e dell'utero: lo studio di queste cellule potrebbe portare all'identificazione di farmaci anti-tumorali particolarmente attivi contro questi tumori. Sul versante farmacogenomico, verranno proseguite le indagini sulle anomalie funzionali dei recettori dei fattori di crescita (es. IL-3, Flt3 ligando, *Vascular endothelial growth factor* – VEGF) nelle leucemie acute, con particolare enfasi rivolta allo studio di un possibile *cross-talk* fra i recettori

del VEGF e i recettori dell'IL-3 e del GM-CSF e fra il recettore della trombopoietina (c-mpl) e il recettore delle angiopoietine (Tie-2). Inoltre, in base alle risultanze degli studi di *microarray* oncologici e degli studi di oncoproteomica, verranno sviluppate le terapie anti-neoplastiche contro alterazioni molecolari specifiche dei diversi tipi di tumore (es. tirosinchinasi di recettori di fattori di crescita). In questo ambito stiamo caratterizzando il meccanismo d'azione di alcuni farmaci, la salinomicina e la nigericina, che sono risultati essere attivi contro popolazioni di *cancer stem cells*. Queste indagini di farmacogenomica verranno condotte dapprima *in vitro* e quindi in modelli preclinici *in vivo*. In parallelo vengono studiati nel Reparto alcuni farmaci anti-tumorali di recente identificazione (quali ad es., triterpeni sintetici, inibitori del proteosoma, inibitori del CXCR4) al fine d'identificare neoplasie sensibili a questi farmaci e di definirne il meccanismo d'azione. Il Reparto è inoltre implicato nello studio del ruolo svolto da alcuni microRNA nel controllo del differenziamento emopoietico, con la definizione di *loop* regolativi, in particolare quelli che coinvolgono CXCR4, che hanno anche potenziale rilevanza fisiopatologica. Vengono inoltre attivamente studiati microRNA coinvolti nel controllo del differenziamento eritroide, granulocitario, monocitario e megacariocitario normale, utilizzando modelli particolari di differenziazione emopoietica messi a punto nel nostro Dipartimento. Questi studi vengono estesi anche all'analisi delle possibili implicazioni di questi microRNA in vari tipi di processi tumorali, quali ad esempio le leucemie, il carcinoma della prostata, il cancro dell'ovaio e della mammella. In particolare, vengono studiati una serie di microRNA la cui espressione risulta essere alterata nel carcinoma dell'ovaio e che sembrano essere responsabili, almeno in parte, dell'attivazione neoangiogenetica osservata in questo tumore. Infine, altri studi hanno documentato che il recettore 2 della transferrina (TfR2) è un neoantigene tumorale, frequentemente ed altamente espresso in alcuni tumori (gliomi maligni e carcinomi del colon) e potrebbe, quindi, rappresentare un importante bersaglio terapeutico.

Reparto Oncologia molecolare

I progetti sviluppati nell'ambito del Reparto hanno come obiettivo principale l'analisi dei meccanismi molecolari coinvolti nel processo di oncogenesi con una particolare attenzione verso i microRNA, una famiglia di piccoli RNA regolatori non codificanti.

Nel melanoma, abbiamo già dimostrato il ruolo tumorigenico dei miR-221 e -222, in grado di regolare proliferazione e differenziamento cellulare attraverso la repressione di p27kip e il recettore c-kit. Abbiamo quindi approfondito il ruolo funzionale dei miR-221/-222 attraverso lo studio della regolazione trascrizionale e l'identificazione di nuovi target. È in corso la valutazione *in vivo* degli effetti antitumorali del trattamento con oligomeri antagomir-221 e -222.

Nello stesso pannello di melanomi abbiamo dimostrato che l'espressione del miR-126 è inversamente correlata alla progressione neoplastica e all'andamento dei miR-221/-222. Dati preliminari indicano una significativa funzione soppressiva del miR-126 che potrebbe svolgere il suo ruolo antitumorale attraverso una serie di target putativi comprendenti proteine antiapoptotiche (linfoma dei linfociti B del gene-2, *B cell lymphoma gene-2* – BCL2), fattori di crescita (Fattore di crescita dell'endotelio vascolare, *Vascular Endothelial Growth Factor* – VEGF), recettori per fattori di crescita (fattore di crescita di origine piastrinica, *Platelet Derived Growth Factor Receptor* – PDGFR), proteine coinvolte nella disseminazione tumorale (una specifica metalloproteasi, *Matrix MetalloProteinase* – MMP7).

Un secondo studio, nello stesso modello tumorale, analizza il ruolo degli esosomi (microvescicole rilasciate nell'ambiente extracellulare) nella progressione del melanoma e la capacità di queste vescicole nel trasferire molecole (RNA, microRNA e proteine) e "informazioni" da una cellula all'altra. I nostri dati hanno dimostrato la capacità degli esosomi

di trasferimento genico orizzontale. Esosomi rilasciati da un melanoma metastatico sono infatti in grado di aumentare la malignità di un melanoma primario in seguito a fusione delle membrane cellulari. Alcuni di questi aspetti verranno valutati anche su cellule staminali isolate da melanoma.

In collaborazione con gli Istituti Ortopedici Rizzoli nel 2009 è cominciato uno studio sul ruolo dei microRNA nei sarcomi con particolare attenzione alla regolazione del sistema IGF-IR. Dati preliminari hanno mostrato un interessamento dei miR-1e -133.

Un altro progetto nello studio dei microRNA è volto ad analizzare il ruolo svolto dal miR-10b nella soppressione dell'espressione dei suoi geni bersaglio. Lo studio si è focalizzato su otto linee di glioblastoma umano di grado III-IV, in alcune delle quali dati di letteratura hanno mostrato overespressione del miR-10b. In queste linee sono stati studiati tre geni (CDKN2A, CDK4 e CDK6) implicati nella regolazione del ciclo cellulare e potenziali bersagli dell'attività del miR-10b, dal punto di vista dell'integrità genomica, dell'espressione dei trascritti nelle sue isoforme e delle proteine codificate. È stato dimostrato che il gene CDKN2A è deletato in quattro delle linee studiate e dove presente la sua espressione è correlata con quella di CDK4. Inoltre in almeno una linea il gene CDKN2A potrebbe essere soggetto a inibizione dell'espressione proteica da parte del miR-10b.

Infine è in corso la caratterizzazione del programma genico responsabile della proliferazione e differenziamento di cellule staminali embrionali (cES) murine. In particolare sono stati analizzati i complessi trascrizionali della famiglia ATF (*Activating transcription factors*) /CREB (*cAMP response element binding*) sia nelle cES differenziate in senso neuronale che durante la mielogenesi di cervello di ratti neonati. Questi studi saranno estesi alle cellule staminali tumorali allo scopo di identificare il ruolo dei complessi ATF/CREB nell'oncogenesi.

Nel loro insieme questi studi possono fornire una base per la comprensione dei meccanismi molecolari alla base dell'oncogenesi, per l'identificazione di nuovi marker diagnostici, prognostici e eventuali bersagli terapeutici, particolarmente importanti nel caso di malattie ad elevato impatto socio-sanitario.

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 di 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 FARM esegue la valutazione dei dossier regolatori 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'Agenzia Europea del Farmaco (*European Medicines Agency*, EMA, Londra).

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, con un grande progetto sulla contraffazione dei medicinali (IMPACT), 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 (GMP). Il FARM 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 FARM 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; iii) la segreteria della Commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni di fase I, per le quali l'ISS è autorità competente nazionale.

Infine, il FARM è impegnato in una intensa attività di formazione degli operatori sanitari, in particolare su farmaci e terapie, e partecipa alla messa a punto di linee-guida e protocolli terapeutici oltre che svolgere studi su qualità della vita e farmacoeconomia. Con l'attività dei propri esperti partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali, compresi quelli relativi ai piani di intervento e alle iniziative socio-sanitarie per facilitare l'accesso a farmaci e alle terapie nei Paesi del sud del mondo (WHO, *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS – UNAIDS, Global Fund*).

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. Per incrementare la ricerca clinica nazionale pubblica il FARM 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 FARM 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 FARM 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 2009

Attività istituzionale

- 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;
- 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 regolativi di Procedure europee centralizzate e stesura dell'*Assessment Report* per l'immissione in commercio di un farmaco;
- Attività di valutazione dei dossier regolativi 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 regolativi;
- Attività di valutazione della parte chimico-farmaceutica dei dossier per l'autorizzazione alla sperimentazione clinica (Comma C);
- Espressione di pareri su linee guida EMEA nuove o in revisione;
- Coordinamento delle attività connesse alla registrazione dei presidi medico-chirurgici (disinfettanti) e valutazione della parte chimica dei dossier;

- Gruppo di lavoro sui farmaci contraffatti (IMPACT Italia) istituito con determinazioni AIFA del 4 aprile 2007 e del 30 aprile 2008 per sviluppare attività atte a contrastare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e collaborazione con organismi internazionali (WHO, CoE, EDQM);
- Gruppo di Lavoro Radiofarmaci dell’AIFA;
- Tavolo di lavoro con le istituzioni pubbliche (DG per la lotta alla contraffazione, Ufficio Italiano Brevetti e Marchi – UIBM, Ministero dello Sviluppo Economico);
- Attività di Segreteria tecnico-scientifica della Commissione per l’ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I;
- Consulenza e valutazione su problematiche, inerenti alla produzione, industriale e galenica, la sperimentazione e le autorizzazioni all’immissione in commercio di radio farmaci;
- Valutazione della sicurezza dei farmaci e di prodotti contenenti sostanze naturali di origine vegetale;
- Collaborazione con l’AIFA alle ispezioni di GMP di radio farmaci in accordo al DL.vo 219/2006 art. 53. comma 12;
- Attività valutativa relativamente al modulo IV (Non Clinica) del *Common Technical Document* (CTD) di prodotti medicinali nell’ambito della registrazione europea dei farmaci (EMA) secondo le procedure di Mutuo riconoscimento, Decentralizzate e Centralizzate, con stesura di “*Assessment Report Day 80*”;
- Attività valutativa relativamente al modulo IV (Non Clinica) di prodotti in registrazione nazionale (AIN) di natura chimica e vegetale in accordo alla procedura di Registrazione basata sull’impiego tradizionale dei medicinali di origine vegetale;
- Attività valutativa relativamente ai rapporti di valutazione degli *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD), cioè i dossier dei medicinali in investigazione in sperimentazione clinica di fase I ai sensi del DPR 70/2001 art. 2, comma 3, lettera c, del DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e DL.vo 200/2007 con stesura finale di una relazione per la Commissione;
- Coordinamento dell’attività relativa alla Banca Dati per il monitoraggio dei pazienti trattati in Italia con prodotti per terapia genica e cellulare somatica, in accordo al DM del 2 marzo 2004;
- Coordinamento dell’attività relativa al sito web sulla Sperimentazione clinica di fase I e delle interazioni con il sito dell’Osservatorio Nazionale della Sperimentazione Clinica dei medicinali istituito presso l’AIFA;
- Attività di emanazione di linee guida europee per lo sviluppo non clinico dei farmaci nell’ambito delle attività del gruppo tecnico dell’EMA (*Safety Working Party*, SWP) e dell’OECD *Test Guideline Program* e del Centro Europeo per l’Emissione 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;
- Emissione 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) e internazionale (EMA);
- Attività di controllo sperimentale, secondo procedure di qualità, delle reazioni avverse ai farmaci (verifica della presenza di sostanze istamino-simili, ipotensive) e della tossicità di preparazioni che hanno provocato effetti tossici anche gravi, di incerta eziologia (saggio di tossicità anormale secondo Farmacopea);
- Attività di consulenza richieste dall’Autorità Giudiziaria in merito a sostanze naturali in preparazioni erboristiche e medicinali;
- Valutazione di sicurezza dei preparati erboristici;

- Individuazione delle piante o delle sostanze naturali di origine vegetale presenti negli additivi per l'alimentazione animale usati a fini terapeutici;
- Sviluppo di metodologie chimiche e microbiologiche per la verifica della qualità e sicurezza dei prodotti cosmetici;
- Valutazione e redazione di pareri, in qualità di esperti per la parte chimico farmaceutica, sulla documentazione di qualità (*Module 3 – Quality*) allegata alle procedure di registrazione centralizzata, decentrata e di mutuo riconoscimento dei farmaci in ambito europeo (procedure di registrazione EMEA) e di registrazione nazionale (AIN);
- Analisi di revisione dei prodotti cosmetici;
- 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 alla revisione e pubblicazione della Farmacopea Ufficiale Italiana;
- Elaborazione di monografie connessa all'attività del Gruppo di Esperti 10A, 10C, 10B, 6 della Farmacopea Europea;
- 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;
- Accertamenti su farmaci di sospetta contraffazione reperiti da commercio clandestino o tramite Internet;
- Attività di controllo connesse alla Rete Europea dei Laboratori Ufficiali di Controllo dei Medicinali (EDQM-OMCL) relativamente ai farmaci chimici per uso umano.

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;
- 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 fra 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;
- Messa a punto e applicazione di tecniche di risonanza magnetica nucleare in ambito chimico e farmacologico;
- Revisione critica delle linee guida e della letteratura inerenti alla stima dell'incertezza di misura, accompagnata da studi pratici volti a determinare la trasferibilità delle metodiche esistenti all'attività istituzionale di controllo del FARM;
- Studi pre-clinici sull'effetto citotossico degli inibitori di pompa protonica nei confronti di linee cellulari e tumori umani. 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 cellulari responsabili della fase efferente dell'effetto anti-tumorale degli inibitori di pompa protonica;

- Studi clinici sull'effetto chemosensibilizzante degli inibitori di pompa protonica nei confronti di melanomi umani ed osteosarcomi in stadio avanzato;
- Studi clinici sull'effetto anti-neoplastico di alte dosi di inibitori di pompa protonica nei confronti di carcinomi della mammella e sarcomi resistenti alle terapie standard;
- 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. Identificazione di nuove oncoproteine legate al cannibalismo tumorale;
- Studi sul ruolo dell'eZRina nel favorire lo sviluppo di un fenotipo metastatico nei tumori umani;
- Studio di fosfatasi e chinasi regolatorie (FAP-1 e RAF-1) nella resistenza all'apoptosi mediata dai recettori di morte delle cellule tumorali;
- Studi sugli esosomi tumorali: messa a punto di un saggio per caratterizzare e quantificare gli esosomi nei liquidi corporei; studi sul ruolo patogenetico degli esosomi nella genesi delle metastasi; studi sulla composizione proteica e lipidica di esosomi rilasciati da vari tipi di tumore umano; Studi sugli esosomi rilasciati da linfociti B EBV infetti e la linfomi umani spontanei formati da PBL di donatori sani EBV+ in topi SCID;
- Studi su meccanismi di farmaco resistenza tumorale. Ruolo della connessione fra eZRina e p-glicoproteina nella *multi-drug resistance* (MDR) degli osteosarcomi umani. Ruolo della acidità tumorale nella resistenza intrinseca e acquisita dei tumori umani;
- Identificazione, caratterizzazione e valutazione bio-farmacologica di sostanze naturali da piante utilizzate nella medicina tradizionale dei Paesi in via di sviluppo;
- Sviluppo di metodi d'identificazione rapidi per la determinazione dei costituenti caratteristici, attivi o non (marker), in droghe vegetali utilizzate come materie prime di prodotti a base di piante;
- Sviluppo di modelli *in vitro* per l'analisi morfologico-ultrastrutturale degli effetti di sostanze naturali vegetali con possibile attività farmacologica;
- Analisi dei meccanismi di effetto/tossicità in modelli sperimentali non clinici *in vitro* e *in vivo*, tramite indagini sul sistema enzimatico di biotrasformazione metabolica, sul sistema nervoso colinergico;
- Studio delle sostanze naturali di origine vegetale: valutazioni fitochimico-analitiche degli estratti, caratterizzazione del meccanismo d'azione e delle cinetiche di inibizione enzimatica, con particolare attenzione a prodotti in grado di interagire con il sistema colinergico;
- Sviluppo di banche dati mediante differenti metodi computazionali e chemometrici che analizzano le proprietà chimico-fisiche delle molecole per correlarle a loro eventuali effetti avversi, con particolare riguardo agli effetti epatotossici;
- Partecipazione alle attività di Alleanza Contro il Cancro (prima rete italiana degli IRCCS oncologici) ed *European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine* (EATRIS), relativamente al dibattito sul modo in cui iniziative di vasta portata, che riguardano gli aspetti regolatori critici per gli studi clinici di fase I – “*First-in-Man*”, possono migliorare potenzialmente l'efficienza e la qualità della ricerca traslazionale e biomedica a livello internazionale;
- Produzione di anticorpi monoclonali per la diagnosi e terapia di tumori non responsivi al trattamento chemioterapico a causa di resistenza innata o acquisita mediante elevati livelli

- di espressione della MDR1-P-glicoproteina. Sperimentazioni pre-cliniche di anticorpi monoclonali umani in forma scFv legati a radionuclidi e linfochine;
- Sviluppo di biosimilari. Forma *Single-chain variable fragment* (scFv) umana di *Monoclonal antibody* (mAb) murini, chimerici e umanizzati attualmente in commercio con scadenza dei brevetti in tempi medio-brevi (Orthoclone – OKT3, Rituximab, Herceptin);
 - Immunoprofilassi di malattie infettive emergenti. Sviluppo di anticorpi monoclonali umani in forma di scFv da librerie fagiche anticorpali per la immunoterapia di malattie infettive emergenti (Co-SARS, influenza aviaria da H5N1);
 - Sviluppo di proteine di fusione ricombinanti costituite da anticorpi monoclonali umani co-espressi con chemochine e/o enzimi per attivazione loco regionale della risposta immune e/o di pro-farmaci;
 - Autofagia e apoptosi;
 - Individuazione di biomarker periferici genere-associati per fini diagnostici e prognostici;
 - Studio dei fattori cellulari di longevità;
 - Stress ossidativo e agenti antiossidanti;
 - 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;
 - Sintesi di molecole non peptidiche attive sul recettore della nociceptina;
 - 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 ligandi bivalenti capaci di discriminare tra forme dimeriche e monomeriche del recettore;
 - 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;
 - Studio dei determinanti biochimici della plasticità neuronale;
 - Espressione genomica comparativa nelle diverse fasi dello scompenso cardiaco sperimentale nel topo;
 - Effetto della mobilizzazione di cellule staminali indotta da G-CSF (fattore stimolante le colonie dei granulociti, *Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) sul rimodellamento e sulla funzione ventricolare del topo infartuato;
 - Profilo beneficio\rischio dei trattamenti farmacologici per la terapia delle patologie psichiatriche a maggior prevalenza e/o impatto in pediatria e adolescenza: ADHD, depressione maggiore, psicosi. Studio osservazionale di fase IV;
 - Studio di fase 2/*Proof of concept* sequenziale dose-risposta per valutare l'efficacia e la tossicità di un alcaloide vegetale in associazione a topotecan e doxorubicina nei gliomi e nel neuroblastoma refrattari metastatici pediatrici;
 - Utilizzo dei *patients reported outcome* come parametri di valutazione della salute e degli esiti di interventi sanitari nella ricerca e nella pratica clinica;
 - Studio NIA – Coorte di pazienti con infezione da HIV trattati con i nuovi farmaci antiretrovirali;

- NIAQoL – Nuovi Inibitori Anti-HIV / *Quality of Life* Valutazione d'efficacia dei nuovi regimi terapeutici antiretrovirali nel modificare gli elementi che influenzano la qualità della vita delle persone con infezione da HIV;
- Valutazione del potenziale immunogenico delle forme episomali di HIV-1;
- *The Eastern and southern Africa Research Network for Evaluation of Second Line Therapy in HIV infection: The EARNEST trial*;
- Studio dell'immunità mucosale nell'infezione da HIV;
- Effetti immunomodulanti della proteina Nef di HIV-1;
- Alcuni progetti di ricerca trasversali sono stati coordinati dalla Direzione del Dipartimento, in particolare:
 - La partnership internazionale con gli 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 Programma 1 di Alleanza contro il Cancro;
 - Il Progetto europeo *European and Developing Countries Clinical Trials Partnership* (EDCTP) per la ricerca clinica sulle tre malattie della povertà, AIDS, tubercolosi e malaria;
 - Il Progetto Strategico Salute della Donna e *Gender Medicine* (Co-finanziato 1% MinSan);
 - Il Progetto sullo studio dei determinanti genetici e molecolari della relazione tra invecchiamento e patologie cardiovascolari (Co-finanziato MinSan);
 - Il programma di Solidarietà con i Paesi in via di sviluppo (Esther).

Per quanto riguarda l'attività formativa, nell'anno 2009 il FARM ha organizzato convegni e corsi di formazione su temi strategici di sanità pubblica, per alcuni dei quali sono stati ottenuti crediti formativi ECM.

Descrizione dei Reparti

Reparto Farmaci antitumorali

Missione

- Identificare nuovi target terapeutici per farmaci anti-tumorali.
- Sviluppo di nuove strategie anti-tumorali basate sull'uso della acidità micro ambientale come target specifico per nuovi farmaci.
- Studi sul ruolo dell'alterazione della connessione membrana-citoscheletro nella refrattarietà dei tumori agli stimoli pro-apoptotici.
- Studio di meccanismi di resistenza farmacologica basati su caratteristiche specifiche del microambiente tumorale.
- Studio del potenziale patogenetico e del valore diagnostico degli esosomi tumorali.
- Studio di aree neglette dell'oncologia allo scopo di rivalutare alla luce delle nuove conoscenze meccanismi di omeostasi tumorale già identificati prima dell'avvento della biologia molecolare (e.g. effetto warburg).
- Sviluppo di modelli sperimentali pre-clinici per test sia *in vitro* che *in vivo* su nuove molecole anti-tumorali.

Attività di ricerca

- Studi sull'effetto antineoplastico degli inibitori di pompa protonica:

- Studi pre-clinici sull'effetto citotossico degli inibitori di pompa protonica nei confronti di linee cellulari e tumori umani. 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 cellulari responsabili della fase efferente dell'effetto anti-tumorale degli inibitori di pompa protonica.
- Studi clinici sull'effetto chemosensibilizzante degli inibitori di pompa protonica nei confronti di melanomi umani e osteosarcomi in stadio avanzato.
- Studi clinici sull'effetto anti-neoplastico di alte dosi di inibitori di pompa protonica nei confronti di carcinomi della mammella e sarcomi resistenti alle terapie standard.
- Ricerca di nuove molecole bersaglio per terapie antitumorali.
 - 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.
 - Identificazione di nuove oncoproteine legate al cannibalismo tumorale.
 - Studi sul ruolo dell'ezrina nel favorire lo sviluppo di un fenotipo metastatico nei tumori umani.
 - Studio di fosfatasi e chinasi regolatorie (FAP-1 e RAF-1) nella resistenza all'apoptosi mediata dai recettori di morte delle cellule tumorali.
- Studi sugli esosomi tumorali:
 - Messa a punto di un saggio per caratterizzare e quantificare gli esosomi nei liquidi corporei.
 - Studi sul ruolo patogenetico degli esosomi nella genesi delle metastasi.
 - Studi sulla composizione proteica e lipidica di esosomi rilasciati da vari tipi di tumore umano.
 - Studi sugli esosomi rilasciati da linfociti B EBV infetti e la linfomi umani spontanei formati da PBL di donatori sani EBV+ in topi SCID.
- Studi su meccanismi di farmaco resistenza tumorale.
 - Ruolo della connessione fra ezrina e p-glicoproteina nella MDR degli osteosarcomi umani.
 - Ruolo della acidità tumorale nella resistenza intrinseca e acquisita dei tumori umani.

Attività istituzionali e di controllo

- Valutazione di dossier di prodotti medicinali per la prima esposizione sull'uomo di terapie anti tumorali e anti infiammatorie.
- Sviluppo di linee guida e realizzazione di monografie nazionali e internazionali per la produzione, l'uso e la commercializzazione di farmaci anti-tumorali di varia origine.
- Autorizzazioni in deroga per l'uso di modelli animali per la sperimentazioni di vari presidi farmacologici.
- Partecipazione a commissioni AIFA per l'autorizzazione al commercio di farmaci anti-tumorali.

Altre attività

- Coordinamento e partecipazione a progetti di ricerca cooperativi italiani ed europei.
- Brevettazione di prodotti e farmaci anti tumorali.
- Attività didattiche nell'ambito di corsi universitari e corsi di formazione nella ricerca translazionale in oncologia.

- Attività di tutoraggio per l'espletamento di tesi sperimentali per il conseguimento di lauree e dottorati di ricerca in varie discipline.
- Valutazione dei profili scientifici e accademici per l'arruolamento e l'inquadramento del personale di ricerca e d'insegnamento in ambito nazionale e internazionale.
- Valutazione di progetti di ricerca in campo nazionale e internazionale.
- Valutazione di lavori scientifici sottomessi per la pubblicazione in numerose riviste scientifiche internazionali.

Reparto Farmacodipendenza, tossicodipendenza e doping

Missione

- Studiare e 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

- L'attività della UO si articola intorno allo sviluppo di modelli biotecnologici innovativi che consentano: i) di affrontare ricerche di rilevante impatto socio-sanitario, ii) la formazione di competenze scientifiche per la valutazione qualitativa di farmaci biotecnologici e di proteine ricombinanti terapeutiche, iii) di offrire un riferimento di alto livello per la costituzione di una *core facility* all'interno del Dipartimento.

Attività di ricerca

- Immunoterapia dei tumori
Produzione di anticorpi monoclonali per la diagnosi e terapia di tumori non responsivi al trattamento chemioterapico a causa di resistenza innata o acquisita mediante elevati livelli di espressione della MDR1-P-glicoproteina. Sperimentazioni pre-cliniche di anticorpi monoclonali umani in forma scFv legati a radionuclidi e linfocine.
- Sviluppo di biosimilari
Forma scFv umana di mAb murini, chimerici e umanizzati attualmente in commercio con scadenza dei brevetti in tempi medio-brevi (OKT3, Rituximab, Herceptin).
- Immunoprofilassi di malattie infettive emergenti
Sviluppo di anticorpi monoclonali umani in forma di scFv da librerie fagiche anticorpali per la immunoterapia di malattie infettive emergenti (Co-SARS, influenza aviaria da H5N1).
- Immunotargeting
Sviluppo di proteine di fusione ricombinanti costituite da anticorpi monoclonali umani co-espresi con chemochine e/o enzimi per attivazione loco regionale della risposta immune e/o di pro-farmaci.

Attività di controllo

- Armonizzazione EU dei requisiti di qualità e immuno-tossicologici degli anticorpi monoclonali ad uso umano.
- Valutazione dei requisiti di qualità e immuno-tossicologici di anticorpi monoclonali e farmaci di derivazione biotecnologica per la sperimentazione clinica di fase I.
- Sviluppo di sistemi *in vitro* (modelli cellulari) per studi tossicologici di farmaci di nuova sperimentazione.
- *Scientific advice* per ditte nazionali ed estere per lo sviluppo di anticorpi monoclonali per usi diagnostici e clinici.

Creazione di spin-off per lo sviluppo di farmaci biotecnologici:

- Offrire un punto di riferimento istituzionale per accogliere esigenze di piccole e medie imprese tese a rimodellare particolari aspetti normativi sulla sperimentazione clinica.
- Isolamento di scFv umani a pre-determinata specificità da librerie fagiche anticorpali.
- Anticorpi monoclonali chimerici e umanizzati mediante ricombinazione genica di anticorpi monoclonali murini.

Formazione

- Formare una nuova classe di esperti per la valutazione di farmaci da sperimentare per la prima volta sull'uomo. Capitalizzare il patrimonio di competenze degli esperti del Dipartimento creando un insegnamento in discipline medico-sanitarie di livello superiore.
- Caratterizzazione strutturale, funzionale e genica dei meccanismi di azione che influenzano l'efficacia dei farmaci, inclusa l'identificazione di agenti non-tossici capaci di accrescere l'efficacia e il metabolismo di vari composti farmaceutici.
- Caratterizzazione dei meccanismi cellulari in grado di acidificare l'ambiente cellulare e uso di inibitori specifici delle pompe protoniche al duplice scopo di chemiosensibilizzare i tumori umani e di usare la alcalinizzazione dell'ambiente tumorale come nuovo approccio anti-neoplastico.
- Caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base del cannibalismo tumorale e messa a punto di nuovi presidi terapeutici basati sull'inibizione dell'attività fagocitica delle cellule tumorali.
- Terapie antitumorali e dirette verso agenti infettivi e trasmissibili mediante anticorpi monoclonali somatici e ricombinanti. Modulazione del fenotipo MDR mediante l'uso di anticorpi monoclonali. Identificazione di composti terapeutici in grado di modulare le connessioni citoscheletriche alle proteine di membrana.
- Messa a punto e utilizzo di modelli tumore umano-topo SCID per test pre-clinici sulla efficacia di nuovi approcci terapeutici anti-tumorali, incluse immunoterapie adottive.
- Studio dei microbicidi come nuova strategia terapeutica per la prevenzione della trasmissione di malattie trasmesse sessualmente e utilizzo del modello uomo-topo SCID.

Attività istituzionali e di controllo

- Valutazione di dossier di prodotti di derivazione immuno/biotecnologia 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.

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

Missione

- Attività di Segreteria tecnico-scientifica della Commissione per l'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I.
- Consulenza e valutazione su problematiche inerenti alla produzione, industriale e galenica, la sperimentazione e le autorizzazioni all'immissione in commercio di radio farmaci.
- Studiare e valutare la sicurezza dei farmaci e di prodotti contenenti sostanze naturali di origine vegetale.
- Coordinamento dell'attività di consulenza tecnico scientifica, relativa agli aspetti di sicurezza, del Dipartimento.
- Attività di formazione sull'uso corretto dei prodotti medicinali e sugli strumenti per la loro registrazione.

Attività di ricerca

- Analisi dei meccanismi di effetto/tossicità in modelli sperimentali non clinici *in vitro* e *in vivo*, tramite indagini sul sistema enzimatico di biotrasformazione metabolica, sul sistema nervoso colinergico.
- Studio delle sostanze naturali di origine vegetale: valutazioni fitochimico-analitiche degli estratti, caratterizzazione del meccanismo d'azione e delle cinetiche di inibizione enzimatica, con particolare attenzione a prodotti in grado di interagire con il sistema colinergico.
- Sviluppo di banche dati mediante differenti metodi computazionali e chemometrici che analizzano le proprietà chimico-fisiche delle molecole per correlarle a loro eventuali effetti avversi, con particolare riguardo agli effetti epatotossici.
- Partecipazione alle attività di Alleanza Contro il Cancro (prima rete italiana degli IRCCS oncologici) ed EATRIS (*European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine*), relativamente al dibattito sul modo in cui iniziative di vasta portata, che riguardano gli aspetti regolatori critici per gli studi clinici di fase I – *First-in-Man*, possono migliorare potenzialmente l'efficienza e la qualità della ricerca traslazionale e biomedica a livello internazionale.

Attività istituzionali e di controllo

- Collaborazione con l'AIFA alle ispezioni di GMP di radio farmaci in accordo al DL.vo 219/2006 art. 53. comma 12.
- Organizzazione di seminari e partecipazione a Master volti ad illustrare l'attività ispettiva relativa alla certificazione dei centri sul territorio nazionale, per la conformità ai principi della BPL in accordo al DL 50 del 2007 e del Decreto del Ministro della salute del marzo 2008.
- Attività valutativa relativamente al modulo IV (Non Clinica) del *Common Technical Document* (CTD) di prodotti medicinali nell'ambito della registrazione europea dei

- farmaci (EMEA) secondo le procedure di Mutuo Riconoscimento, Decentralizzate e Centralizzate, con stesura di “*Assessment Report Day 80*”.
- Attività valutativa relativamente del modulo IV (Non Clinica) di prodotti in registrazione nazionale (AIN) di natura chimica e vegetale in accordo alla procedura di Registrazione Basata sull’impiego tradizionale dei medicinali di origine vegetale.
 - Attività valutativa relativamente ai rapporti di valutazione degli *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD), cioè i dossier dei medicinali in investigazione in sperimentazione clinica di fase I ai sensi del DPR 70/2001 art. 2, comma 3, lettera c), del DPR 439/2001, DL.vo 211/2003 e DL.vo 200/2007 con stesura finale di una relazione per la Commissione.
 - Coordinamento dell’attività relativa alla Banca Dati per il monitoraggio dei pazienti trattati in Italia con prodotti per terapia genica e cellulare somatica, in accordo al DM del 2 marzo 2004.
 - Coordinamento dell’attività relativa al sito web sulla Sperimentazione Clinica di fase I e delle interazioni con il sito dell’Osservatorio Nazionale della Sperimentazione Clinica dei medicinali istituito presso l’AIFA.
 - Attività di emanazione di linee guida europee per lo sviluppo non clinico dei farmaci nell’ambito delle attività del gruppo tecnico dell’EMEA (*Safety Working Party*, SWP) e dell’OECD *Test Guideline Program* e del Centro Europeo per la Convalida dei Metodi Alternativi (ECVAM), contribuendo all’emanazione di linee guida europee e internazionali.
 - Emissione 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.
 - Emissione 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) e internazionale (EMEA).
 - Attività di controllo sperimentale, secondo procedure di qualità, delle reazioni avverse ai farmaci (verifica della presenza di sostanze istamino-simili, ipotensive) e della tossicità di preparazioni che hanno provocato effetti tossici anche gravi, di incerta eziologia (saggio di tossicità anormale secondo Farmacopea).

Reparto Farmacologia dei processi degenerativi e dell’invecchiamento

La modulazione dei processi degenerativi a carico dei tessuti è una opzione nuova e importante per la farmacologia. Il Reparto si è sempre occupato di citopatologia e in particolare dei meccanismi che determinano sia alterazioni morfo-funzionali, ad esempio del citoscheletro e della contrattilità, che del destino cellulare, ad esempio la senescenza o, in alternativa, l’apoptosi. Lo studio di queste modificazioni cellulari che possono esitare nella attivazione del programma di morte sono infatti particolarmente rilevanti in quanto associate a moltissime patologie umane, specie quelle legate all’invecchiamento. È un aumento di questi processi che determina molte patologie degenerative, ad esempio neurodegenerative. Al contrario, la loro inibizione determina, o è associata, ad altre patologie come il cancro e l’AIDS. Su queste basi patogenetiche, la possibilità di influenzare e modulare farmacologicamente questi processi è quindi decisiva ed è tra le più importanti finalità della attuale ricerca di base e clinica nei dismetabolismi, nelle malattie dell’SNC, nel cancro e in molte patologie infettive, nonché nei processi degenerativi associati all’invecchiamento *per se*. Infine, questo tipo di indagini è stato recentemente considerato con successo anche per individuare, ad esempio nel sangue periferico, le alterazioni cellulari citopatiche, e le associate alterazioni plasmatiche, come bioindicatori diagnostici e prognostici (diagnostica molecolare). È interessante notare che le differenze di

genere, cioè la differenza maschi-femmine, sembra giocare un ruolo chiave in queste alterazioni e che lo sviluppo di una citopatologia e una farmacologia di genere sono oggi alla base della medicina finalizzata al miglioramento della appropriatezza delle cure e al miglioramento del risultato clinico. Le finalità del Reparto sono quindi legate allo studio dei meccanismi patogenetici e alla modulazione farmacologica dei processi degenerativi in patologia umana con particolare attenzione alle differenze di genere e alla appropriatezza delle cure.

Missione

- Studio delle differenze di genere nella patogenesi, diagnosi e trattamento delle malattie degenerative e cardiovascolari.
- Patogenesi delle malattie associate all'invecchiamento.
- Studiare i meccanismi di citotossicità, invecchiamento e degenerazione cellulare.
- Studiare le capacità di agenti chimici, biologici e farmacologici di interferire con i processi di degenerazione cellulare.

Attività di ricerca

- Autofagia e apoptosi.
- Individuazione di biomarker periferici genere-associati per fini diagnostici e prognostici.
- Studio dei fattori cellulari di longevità.
- Stress ossidativo e agenti antiossidanti.
- Citofarmacologia.

Attività istituzionale e di controllo

- Partecipazione ai lavori di organismi nazionali e internazionali.
- Partecipazione come esperti ai lavori di organismi nazionali e internazionali (EMEA).
- Procedure delle sperimentazioni cliniche sull'uomo con farmaci di nuova istituzione e con terapie innovative (DPR 754/94 – comma C).
- Autorizzazioni riguardanti la sperimentazione animale (in deroga agli articoli 8-9 del DL 116 del 21/1/1992).
- Commissione Terapia cellulare e somatica.
- Sede di Master in Medicina di Genere.

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.

Attività di ricerca

- Modulazione farmacologica dei fenomeni neurodegenerativi, con particolare riguardo alle malattie degenerative dello striato (morbo di Parkinson e corea di Huntington), alla sclerosi laterale amiotrofica e alla malattia di Alzheimer.
- Ruolo dei sistemi di trasmissione glutammatergico, dopaminergico, adenosinergico ed endocannabinoide nella funzionalità striatale in condizioni normali e patologiche.
- Studio dei meccanismi patogenetici delle malattie neurologiche e psichiatriche al fine di identificare nuovi target per lo sviluppo di strategie terapeutiche.
- Partecipazione a sperimentazioni cliniche (coordinamento di *Drug Safety Monitoring Board* per la valutazione degli eventi avversi).

Attività istituzionali e di controllo

- Segreteria della Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I.
- Pareri sull'autorizzazione alla sperimentazione clinica (parte non clinica e clinica).
- Pareri sull'autorizzazione alla sperimentazione animale.
- Pareri sull'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche con farmaci di nuova istituzione.
- Consulenza tecnico-scientifica per l'AIFA e per l'EMA.
- Valutazione di dossier regolatori relativamente a sicurezza ed efficacia dei farmaci.
- Partecipazione alla sottocommissione di Farmacovigilanza dell'AIFA.
- Partecipazione al *Pharmacovigilance Working Party* dell'EMA.
- *Scientific advice e assesment report* per l'EMA.

Reparto Farmacologia e terapia delle malattie da virus

Missione

- Effettuare la valutazione di farmaci e strategie terapeutiche per le malattie virali in studi clinici, di coorte e in progetti di farmacovigilanza, farmacoeconomia 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.
- Studiare le interazioni tra virus, trattamento e sistema immunitario.
- Effettuare la valutazione di strategie di trattamento e prevenzione delle malattie virali nei Paesi con risorse limitate.

Attività di ricerca

- Valutazione del potenziale immunogenico delle forme non integrate del virus HIV.
- Studio dell'immunità mucosale nell'infezione da 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.
- Studio clinico per la valutazione di strategie per la seconda linea di terapia per i pazienti con HIV nei Paesi con risorse limitate.
- Valutazione dei *Patient Reported Outcome* (PRO) 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.
- 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 ligandi bivalenti capaci di discriminare tra forme dimeriche e monomeriche del recettore.
- 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.

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; *College ter Beoordeling van Geneesmiddelen / Medicines Evaluation Board* – 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 plasticità neuronale.
- 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 plasticità neuronale.
- 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

- 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.
- Verificare la 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 alla 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.
- Accertamento sui requisiti dei prodotti farmaceutici di nuova istituzione.
- Accertamenti su farmaci di sospetta contraffazione reperiti da commercio clandestino o tramite Internet.
- 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

- Studio e identificazione strutturale di sostanze naturali vegetali, in particolare di metaboliti secondari da piante usate nelle medicine tradizionali, per lo sviluppo di nuovi farmaci o nuovi rimedi terapeutici e per individuare una rispondenza tra i principi attivi isolati e “il tradizionale uso medicinale”.
- Caratterizzazione chimica quali-quantitativa delle droghe vegetali usate come materie prime nei prodotti a base di erbe, tramite studi cromatografici dei loro componenti noti e non noti, per trovare una impronta digitale (*fingerprint*) identificativa della specie botanica allo studio.
- Valutazione qualitativa della sicurezza dei prodotti a base di erbe presenti sul mercato.
- Effettuare l’analisi sanitaria dei prodotti cosmetici.

Attività di ricerca

- Identificazione, caratterizzazione e valutazione bio-farmacologica di sostanze naturali da piante utilizzate nella medicina tradizionale dei Paesi in via di sviluppo.
- Sviluppo di metodi d’identificazione rapidi per la determinazione dei costituenti caratteristici, attivi o non (marker), in droghe vegetali utilizzate come materie prime di prodotti a base di piante.
- Sviluppo di modelli *in vitro* per l’analisi morfologico-ultrastrutturale degli effetti di sostanze naturali vegetali con possibile attività farmacologica.
- Valutazione di sicurezza dei preparati erboristici.
- Individuazione delle piante o delle sostanze naturali di origine vegetale presenti negli additivi per l’alimentazione animale usati a fini terapeutici.
- Sviluppo di metodologie chimiche e microbiologiche per la verifica della qualità e sicurezza dei prodotti cosmetici.

Attività istituzionali e di controllo

- Valutazione e controllo di piante, derivati e di prodotti medicinali a base di droghe vegetali e sostanze naturali, secondo le conoscenze scientifiche e le normative vigenti.
- Attività di consulenza richieste dall’Autorità Giudiziaria in merito a sostanze naturali in preparazioni erboristiche e medicinali.
- Valutazione e redazione di pareri, in qualità di esperti per la parte chimico-farmaceutica, sulla documentazione di qualità (*Module 3 – Quality*) allegata alle procedure di registrazione centralizzata, decentrata e di mutuo riconoscimento dei farmaci in ambito europeo (procedure di registrazione EMEA) e di registrazione nazionale (AIN).
- Formazione attiva come tutoraggio per l’espletamento di tesi sperimentali nel settore delle piante medicinali.
- Analisi di revisione dei prodotti cosmetici.

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 farmacosorveglianza.

- 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 fra 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.
- Messa a punto e applicazione di tecniche di risonanza magnetica nucleare in ambito chimico e farmacologico.
- Revisione critica delle linee guida e della letteratura inerenti alla 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 regolativi di Procedure Europee Centralizzate e stesura dell'*Assessment Report* per l'immissione in commercio di un farmaco.
- Attività di valutazione dei dossier regolativi 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 regolativi.
- Attività di valutazione della parte chimico-farmaceutica dei dossier per l'autorizzazione alla sperimentazione clinica (Comma C).
- Espressione di pareri su linee guida EMEA, nuove o in revisione.
- 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 e Commissioni: OMCL network; Commissione Consultiva del Farmaco Veterinario; Gruppo tecnico di lavoro ai sensi dell'art.7 DM 15 luglio 2004; Gruppo di lavoro sui farmaci contraffatti (IMPACT Italia) istituito con determinazioni AIFA del 4 aprile 2007 e del 30 aprile 2008 per sviluppare attività atte a contrastare il fenomeno della contraffazione farmaceutica in Italia e collaborazione con organismi internazionali (OMS, CoE, EDQM); Gruppo di Lavoro Radiofarmaci dell'AIFA; Tavolo di lavoro con le istituzioni pubbliche (DG per la

lotta alla contraffazione, Ufficio Italiano Brevetti e Marchi – UIBM, Ministero dello Sviluppo Economico).

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.
- Supporto per l'applicazione degli standard internazionali per la sperimentazione clinica.

Attività di formazione

- Formare gli operatori sanitari delle diverse discipline bio-mediche allo sviluppo e implementazione di studi sperimentali.
- Collaborare con le società scientifiche e gli IRCCS all'implementazione di eventi di formazione sul territorio nazionale.

DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, PARASSITARIE ED IMMUNOMEDIATE

Il Dipartimento ha la missione di combattere le malattie infettive e parassitarie da qualunque agente provocate, sia naturalmente che intenzionalmente, nonché di studiare le patologie da disregolazione del sistema immunitario. A tal fine, il Dipartimento è organizzato in 12 Reparti, in Servizi e in Segreterie, che svolgono un lavoro integrato e multidisciplinare. I risultati delle ricerche, eseguite anche attraverso numerose collaborazioni esterne, nazionali e internazionali, finanziate dall'ISS stesso ma soprattutto da Istituzioni extra-murali, sono messi a disposizione delle diverse istituzioni, dal Ministero della Salute alle altre autorità sanitarie nazionali e internazionali. Il MIPI si adopera affinché la lotta alle malattie infettive e parassitarie, alle allergie e ai fenomeni autoimmunitari sia sempre più qualificata dal punto di vista scientifico, e impostata sui rigorosi criteri della *evidence-based medicine*, alla luce dei più recenti progressi nella ricerca biomedica. Integrali e consequenziali alle attività di ricerca sono le attività di controllo, diagnosi, consulenza e pareri, nonché le attività di sorveglianza e conferma diagnostica. A tal proposito è opportuno sottolineare che all'interno del MIPI si trovano diversi Centri di Riferimento nazionali, sopranazionali e internazionali (in particolare della WHO e dello *European Centre for Disease Prevention and Control* – ECDC) 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 nell'ambito del Ministero della Salute e di organismi di sanità pubblica internazionali. Il Dipartimento esegue formazione interna ed esterna per i propri dipendenti e per soggetti di altre amministrazioni pubbliche o private. Il MIPI 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. In anni recenti il MIPI è stato particolarmente impegnato nell'identificazione di focolai epidemici causati da infezioni emergenti e riemergenti, contribuendo al controllo degli stessi. In particolare, si ricordano gli studi e gli interventi attuati nel settore delle infezioni in terapia intensiva, nell'epidemia comunitaria sostenuta da virus Chikungunya, e nel corso della recente ondata pandemica da virus dell'influenza A/H1N1.

Resoconto attività 2009

Nel 2009, sono proseguite tutte le attività di ricerca e di controllo già programmate dai vari Reparti del MIPI, nonché dai Centri di riferimento diagnostico e dalle reti di sorveglianza microbiologica, che hanno portato: i) al completamento delle ricerche e alla pubblicazione di un numero notevole di articoli su riviste con Impact Factor, ii) all'esecuzione di esami diagnostici, iii) alla conduzione di attività di sorveglianza, iv) all'elaborazione di pareri e/o consulenze.

Oltre alle ricerche programmate e incluse in progetti precedentemente elaborati, nel corso del 2009 si è fatto fronte con successo a interventi relativi a nuove epidemie causate da virus esotici (West Nile virus), che hanno richiesto attività di tipo diagnostico e di controllo, nonché la messa a punto di reti di sorveglianza eziologica. L'anno 2009, però, oltre ad essere caratterizzato da una serie di fenomeni che rientrano nelle attività di sorveglianza routinaria, ha determinato un *surplus* di attività di sorveglianza, controllo e ricerca, dovuto all'insorgenza della pandemia influenzale da virus A/H1N1. A questo proposito, è da sottolineare come il MIPI abbia occupato

un posto di particolare rilievo nel contrasto all'epidemia. In particolare, le attività dipartimentali hanno incluso l'esecuzione di test di conferma diagnostica, il coordinamento dei laboratori regionali, il monitoraggio delle resistenze ai farmaci antivirali e delle mutazioni di significato clinico o epidemiologico, nonché la partecipazione alle decisioni di sanità pubblica nell'ambito dell'unità di crisi del Ministero della Salute. La visibilità del Dipartimento, e di conseguenza dell'ISS, è stata elevata, sia in ambito scientifico che in ambito mediatico.

Durante il 2009 sono inoltre proseguiti gli studi e le ricerche sul fenomeno della virulenza batterica, virale, e parassitaria; i risultati di queste ricerche possono contribuire sia all'aumento delle conoscenze sulle malattie infettive umane, che alla loro diagnosi e terapia. Lo stesso dicasi per le ricerche sull'immunità antimicrobica e i vaccini, nonché sui fenomeni della disregolazione della risposta immunitaria.

Sempre nel corso dell'ultimo anno, sono stati eseguiti interventi e studi in Paesi in via di sviluppo, in particolare nell'area sub-Sahariana (es. Camerun), e sono state mantenute numerose relazioni e rapporti di ricerca e consulenza con questi e altri Paesi poveri di risorse. Sulla politica sanitaria per i migranti, il Centro Operativo AIDS e il Telefono Verde AIDS hanno svolto intensa opera di sorveglianza e *counseling* telefonico, anche attraverso l'implementazione di nuovi progetti di ricerca.

È continuata l'attività di ricerca sui Progetti speciali (dal bioterrorismo alle infrastrutture) e sono stati ottenuti successi nelle *application* per i nuovi Progetti europei del VII Programma Quadro. 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, infezioni nei pazienti immunocompromessi e zoonosi). Spiccano in questo contesto le attività di ricerca e sorveglianza virologica e batteriologica finanziate dal Centro di Controllo delle Malattie presso il Ministero della Salute. In particolare, le attività finanziate riguardano le grandi reti (es. "Influnet", "Arbonet", "Enternet", ecc.), attraverso le quali il MIPI coordina i laboratori regionali al fine di migliorare la qualità diagnostica e le attività di sorveglianza microbiologica.

Sono stati inoltre mantenuti costanti rapporti con le autorità sanitarie e di controllo internazionali, in particolare la 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 infine 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 complesso, pur nei limiti determinati dalle risorse finanziarie e dalle problematiche strutturali, il MIPI ha mostrato un'enorme capacità scientifica e di intervento, 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 Epatiti Virali ha svolto nel 2009 attività di ricerca sugli aspetti virologici e patogenetici delle infezioni da Virus epatitici attraverso l'utilizzazione di modelli sperimentali *in vivo* [*Woodchuck Hepatitis Virus (WHV)/Marmota monax*], di sistemi di espressione *in vitro* di proteine virali (repliconi, cloni infettivi) e di analisi filogenetica di isolati virali. La ricerca è particolarmente focalizzata all'identificazione dei meccanismi molecolari coinvolti

nell'insorgenza dell'infezione cronica e sue sequele, allo studio della variabilità virale e alle relative applicazioni nel settore della diagnostica, dei vaccini e dei composti ad attività antivirale.

Tali attività sono associate alla caratterizzazione biologica e molecolare dei differenti agenti virali (anche di recente identificazione) e di varianti virali ed a valutazioni epidemiologiche e sulla profilassi, prevenzione e terapia delle infezioni da Virus dell'Epatite. I relativi studi hanno incluso specifiche indagini, su scala nazionale, in Italia e, in collaborazione, in Paesi in via di sviluppo (particolarmente Paesi africani).

Sono stati effettuati Controlli di Stato di vaccini anti-epatite B e anti-epatite A, ivi incluso l'esame dei relativi dossier tecnici.

Su richiesta dell'AIFA (Ministero del Lavoro, Salute e Politiche Sociali) sono state espletate valutazioni di documentazioni tecniche su vaccini, prodotti biologici ed emoderivati.

Su richiesta della Direzione Generale Farmaci e Dispositivi Medici (Dipartimento dell'Innovazione, Ministero del Lavoro, Salute e Politiche Sociali) sono stati effettuati controlli di laboratorio ed esami di documentazioni tecniche per kit e reagenti diagnostici.

Su richiesta di strutture del SSN sono state eseguite determinazioni diagnostiche relative ad infezioni di virus dell'epatite.

Le attività di ricerca sono svolte sulla base della pluriennale collaborazione instaurata con vari gruppi nazionali operanti nei settori della ricerca sulla biologia, clinica e terapia e sulla diagnosi delle infezioni da virus dell'epatite, ivi inclusi i gruppi partecipanti a precedenti progetti nazionali.

In particolare le ricerche sono state inserite nell'ambito delle seguenti linee:

- "Studio di modelli sperimentali *in vivo* e *in vitro* per le ricerche sulla replicazione e patogenesi di virus dell'epatite e per la valutazione di antivirali e terapie combinate con vaccini" con gli obiettivi specifici:
 - Sviluppo di terapie antivirali e vaccinali combinate per il controllo e l'eradicazione dell'infezione cronica da hepadnavirus e virus Delta anche attraverso il modello animale della *Marmota monax*.
 - Valutazione di sostanze o composti antivirali, possibili candidati per la cura dell'infezione cronica da virus dell'epatite C, con l'utilizzazione di nuovi sistemi di replicazione *in vitro*.
- "Caratterizzazione virale ed epidemiologia delle infezioni da virus epatitici" con gli obiettivi specifici:
 - Studio di agenti virali associati ad epatiti anche di recente caratterizzazione (infezioni da nuovi virus, varianti virali e infezioni occulte). Valutazione del ruolo nell'evoluzione patologica con particolare riferimento alla presenza di infezioni multiple.
 - Studi di caratterizzazione genomica e analisi filogenetica di virus dell'epatite ivi inclusi i virus di più recente caratterizzazione (*Hepatitis E Virus* – HEV).
 - Studio delle modificazioni molecolari e di espressione genica nell'epatocarcinogenesi da HBV e HCV;
 - Studio dell'evoluzione dei *pattern* epidemici (particolarmente alle infezioni da HAV e HEV) anche conseguenti a modificazioni di comportamenti e spostamenti di popolazioni.

I risultati che sono stati oggetto di pubblicazione hanno riguardato, nell'ambito degli studi sul modello sperimentale *Marmota monax*, valutazioni precliniche di un immunocomplesso costituito da anticorpi anti-HBs e particella virale WHV (oggetto del brevetto n. gb06114962.9 del 2007) in protocolli terapeutici che includeranno la contemporanea somministrazione di vaccini e antivirali.

Nell'ambito degli studi sui sistemi di replicazione in vitro dell'HCV: l'identificazione nella struttura della proteina di superficie E1 di una specifica regione coinvolta durante il ciclo di replicazione nel processo di fusione virale, e inoltre nell'ambito di studi includenti analisi in *microarray* di un gruppo di geni costantemente modulati in differenti sistemi di repliconi di HCV.

Nell'ambito della caratterizzazione virale ed epidemiologica delle infezioni da virus dell'epatite, l'attività di caratterizzazione virale e diagnostica è stata particolarmente focalizzata allo studio di infezioni da virus dell'epatite A e dell'epatite E in particolari gruppi di popolazioni quali omosessuali e individui sottoposti a detenzione in Istituti Carcerari italiani. Sono stati osservati elevati tassi di diffusione dell'infezione da HAV e HEV.

Sono stati inoltre studiati episodi epidemici di infezione da HAV in particolari ambiti di situazioni di rischio (distribuzione alimentare, popolazione di omosessuali).

Le ricerche nell'ambito dello studio delle infezioni da virus dell'epatite B e C sono state particolarmente focalizzate all'identificazione di specifici *pattern* di variabilità genomica insorgenti in relazione alla presenza di coinfezioni con particolare riferimento alle evoluzioni virali in pazienti HIV positivi sottoposti a terapie.

Le attività istituzionali di natura sperimentale, che si aggiungono alle attività di espressione di pareri tecnici nei settori di vaccini anti-epatite, diagnostici *in vitro* e validazioni virali di prodotti biologici, sono relative a:

- Determinazioni diagnostiche particolari per Strutture dell'SSN (particolarmente diagnosi di infezioni acute da HEV).
- Controllo Post-Marketing dei vaccini anti-epatite A e anti-epatite B afferente al programma di controllo annuale della composizione dei medicinali; DL.vo 18 febbraio 1977, n. 44.
- Controllo e certificazione dei dispositivi Medico-Diagnostici *in vitro* in base alla Direttiva 98/79/CE, al DL.vo 8 settembre 2000 n. 332 e alle CTS 2009/565/EC del 3 febbraio 2009.

Per quanto concerne quest'ultimo settore del controllo e certificazione dei dispositivi Medico-Diagnostici *in vitro*, è stato notificato nella GU n. 283 del 4/12/2009, dopo l'esito positivo degli accertamenti ispettivi effettuati dal Ministero della Salute presso la Struttura del GdL DMDV del Dipartimento MIPI il 17 e 18 luglio 2008, il decreto del Ministero della Salute del 12/11/2009: Autorizzazione all'Organismo Istituto Superiore di Sanità, sede in Roma, al rilascio della certificazione CE di rispondenza della conformità dei dispositivi medico-diagnostici *in vitro*.

Reparto Epidemiologia

Il Reparto Epidemiologia si occupa di studi epidemiologici e sistemi di sorveglianza relativi alla diffusione e delle principali malattie infettive, con particolare riguardo alle malattie della povertà (HIV, tubercolosi, malaria), alle malattie sessualmente trasmesse, e alle malattie infettive emergenti e riemergenti (influenza e altre infezioni respiratorie acute, infezioni trasmesse da vettori). Il Reparto comprende il Centro Operativo AIDS (COA), all'interno del quale vengono gestiti il Registro Nazionale dei casi di AIDS e il sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, e il Telefono Verde AIDS (TV AIDS), che fornisce un servizio diretto ai cittadini oltre a svolgere attività di ricerca psico-sociale, con particolare riguardo a immigrazione e salute. Il TV AIDS, è inoltre impegnato nelle seguenti attività:

- Formazione: percorsi formativi di aggiornamento/perfezionamento, intra ed extramurali, su tematiche riguardanti la comunicazione efficace e il *counselling* rivolti ad operatori

dell'SSN, di Organizzazioni Non Governative (ONG) e di Associazioni di Volontariato (AV).

- Educazione Sanitaria: seminari, intra ed extramurale, rivolti a studenti di scuole medie inferiori e superiori.
- Consulenza: interventi, intra ed extramurali, per l'organizzazione e la gestione di servizi di *counselling vis à vis* e telefonici di strutture pubbliche, ONG e AV, su tematiche sanitarie emergenti.
- Coordinamento Reti: *National Focal Point* italiano, network di oltre 60 esperti su tematiche inerenti alla salute delle persone non italiane, impegnati in strutture pubbliche e non, presenti in 12 Regioni del Nord, Centro e Sud Italia.
Rete di 22 Servizi Telefonici (Re.Te governativi e non, impegnati nell'ambito dell'informazione/*counselling* telefonico sull'infezione da HIV presenti sul territorio nazionale).

Le attività storiche del Reparto comprendono inoltre il coordinamento dell'*Italian Seroconversion Study*, ovvero una coorte di individui per i quali è nota la data della siero conversione, che permette di valutare la sopravvivenza delle persone sieropositive e l'effetto di popolazione dei trattamenti antiretrovirali. All'interno del Reparto è anche presente un'unità di bioinformatica, che si occupa prevalentemente di epidemiologia molecolare ed evoluzione virale. Infine, è rilevante l'impegno internazionale, rappresentato da una serie di studi e interventi eseguiti in Paesi in via di sviluppo e finanziati dalla cooperazione allo sviluppo (MAE) o dalla comunità europea.

Reparto Immunità antinfettiva

La difesa contro gli agenti infettivi si basa sull'intervento coordinato di risposte immunitarie innate e adattative. In quest'ottica, le malattie infettive rappresentano manifestazioni cliniche del fallimento della risposta immunitaria.

Il Reparto cura lo studio dei meccanismi immunologici alla base della suscettibilità/protezione dalle malattie infettive, con particolare riguardo allo studio dei meccanismi di immuno-evasione evoluti dai patogeni. Particolare enfasi viene data all'identificazione e generazione di nuovi approcci per la prevenzione e la cura delle malattie infettive attraverso strumenti immunologici.

Il Reparto Immunità antinfettiva studia la risposta immunitaria naturale e specifica in corso di infezioni microbiche con gli strumenti della ricerca di base e applicata.

La ricerca è compito istituzionale del Reparto ed è strumentale al perseguimento del primo obiettivo di Sanità Pubblica che il Reparto si prefigge di ottenere: la conoscenza approfondita del rapporto ospite-parassita. Tale obiettivo rappresenta la base per una razionale ed efficace lotta alle malattie infettive con strumenti diagnostici, profilattici e terapeutici innovativi non basati sull'empirismo e caratterizzati dalla trasferibilità in tempi brevi dei risultati sull'assistenza.

In dettaglio le attività possono essere così riassunte:

- Studio della regolazione ed espressione genica associata all'interazione tra sistema immunitario dell'ospite e agente infettivo.
- Studio a livello molecolare e cellulare dei meccanismi immunopatogenetici delle malattie infettive.
- Studio di strategie vaccinali per l'immunoprofilassi e immunoterapia delle malattie infettive.

- Studio del ruolo risposta immunitaria antinfettiva nella patogenesi di malattie degenerative croniche e allergiche.

Il Reparto Immunità antinfettiva risponde a problematiche di sanità pubblica relative a:

- Studi di valutazione dello stato immunitario e correlata suscettibilità della popolazione generale o di categorie a rischio per infezioni batteriche o virali in corso di emergenze infettivologiche.
- Studi di diagnostica immunologica di malattie emergenti e/o riemergenti per le quali non siano disponibili o siano obsoleti kit diagnostici specifici.
- Studi di valutazione di efficacia/sicurezza di vaccini o farmaci/terapie immunomodulanti o che interferiscano sulla risposta immunitaria antinfettiva.

L'approfondita conoscenza delle problematiche connesse alla risposta immunitaria antinfettiva è inoltre strumento importante per l'adempimento di compiti istituzionali dell'ISS in relazione alla valutazione di conformità ai criteri di sicurezza ed efficacia di farmaci, vaccini e procedure terapeutiche sperimentali dalla fase della valutazione preclinica a tutte le fasi successive.

In dettaglio, il Reparto è competente per pareri e quesiti inerenti ai seguenti ambiti:

- Efficacia, attività e sicurezza di:
 - vaccini antinfettivi,
 - adiuvanti,
 - farmaci ad azione immunomodulante e interferoni.
- Immunità sistemica e mucosale;
- Diagnostica immunologica e molecolare di malattie infettive;
- Potere diagnostico, monitoraggio e valutazione di:
 - dosaggi immunoenzimatici,
 - citometria a flusso,
 - real time PCR,
 - risposte antigene specifiche T e B.
- Problematiche connesse all'utilizzo di vettori virali per l'induzione di risposte immunologiche.
- Autorizzazioni in deroga per sperimentazione animale per esperimenti su topi, ratti, cavie conigli e scimmie.

Reparto Malattie batteriche gastroenteriche e neurologiche

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

Il Reparto svolge:

- Attività di laboratorio di riferimento nazionale per l'SSN ed europeo per l'ECDC di Stoccolma e per l'EFSA su:
 - Sorveglianza delle malattie batteriche invasive da *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*, *S.pneumoniae*. Questa attività, mediante l'implementazione di un network con tutte le Regioni e Province autonome, sin dal 1994, permette di conoscere le caratteristiche fenotipiche e genotipiche dei ceppi responsabili di meningiti e malattie batteriche invasive riferite ai tre principali patogeni al fine di una corretta profilassi vaccinale nel Paese e per un appropriato uso di terapie antibiotiche mirate. La partecipazione attiva nella Sorveglianza europea coordinata dall'ECDC

- permette di condividere metodi, risultati e azioni da intraprendere per la corretta prevenzione di malattie così altamente diffusibili.
- Sorveglianza di laboratorio dei patogeni enterici trasmessi da acqua e alimenti con l'obiettivo di seguire la prevalenza delle infezioni da Salmonella, Campylobacter, Yersinia, Shigella, e Vibrio in Italia, di monitorare l'emergenza di particolari sierotipi e/o "cloni responsabili di infezioni umane, di seguire il fenomeno dell'antibiotico resistenza nei ceppi di origine umana, animale, alimentare e ambientale, di partecipare attivamente ad un sistema di allerta nazionale e internazionale degli episodi epidemici.
 - Network europeo per *laboratory-based surveillance activities for gonococcus* al fine di standardizzare i metodi diagnostici, valutare l'incidenza dei gonococchi multiresistenti, tipizzare con tecniche molecolari condivise, allerta durante gli *outbreak*.
 - Network europeo per *laboratory-based surveillance activities for pertussis* nell'ambito del progetto "Surveillance of Vaccine Preventable Diseases at the EU level" – *EUVAC.NET activities*, finanziato dall'ECDC, sono in corso di valutazione i protocolli migliori per la diagnosi molecolare della pertosse, e di standardizzazione dei metodi per la tipizzazione molecolare dei ceppi isolati con particolare riguardo alle varianti geniche codificanti per la tossina pertussica e la pertactina.
- Attività di ricerca sia in ambito nazionale che internazionale sviluppando le seguenti tematiche:
- Studi di tipizzazione molecolare dei ceppi di *Neisseria meningitidis*, messa a punto di metodiche rapide, quali real time PCR per l'identificazione di ceppi con diminuita sensibilità agli antibiotici, o diagnosi molecolare direttamente dal campione clinico. I ceppi vengono caratterizzati utilizzando saggi molecolari quali *MultiLocus Sequence Typing* (MLST), *Variable Number Tandem Repeat* (VNTR) e *Pulsed Field Gel Electrophoresis* (PFGE) al fine di evidenziare la presenza di cloni e/o *lineage* ipervirulenti circolanti. Per quanto riguarda ceppi di meningococco B vengono valutati la conservazione genica e il livello di espressione di antigeni vaccinali utilizzati per il futuro vaccino anti meningococco B.
 - Studi sulle caratteristiche di ceppi di *Neisseria gonorrhoea* multi resistenti agli antibiotici, diversità biomolecolare dei ceppi isolati, in termini di fenotipi o genotipi prevalenti, ma anche di diversi quadri clinici e terapeutici del paziente, valutazione della sensibilità agli antibiotici evidenziando le alterazioni molecolari responsabili della resistenza, disegnando sonde geniche specifiche da utilizzare in test diagnostici rapidi. Dal 2004 uno studio di sorveglianza in collaborazione con cinque cliniche per le Malattie Sessualmente Trasmissibili (MST) dell'SSN permette di ottenere informazioni su ceppi resistenti o multi resistenti agli antibiotici e sui geni coinvolti nel meccanismo di resistenza.
 - Studio sulle caratteristiche fenotipiche e genotipiche dei ceppi invasivi di *Haemophilus influenzae* in epoca post-vaccinale, con riguardo sia ai ceppi non capsulati e/o capsulati diversi dal b (non prevenibili mediante vaccinazione), al fine di identificare caratteristiche di virulenza associate alle loro capacità invasive, sia ai ceppi di tipo b al fine di investigare il ruolo svolto dalla presenza di copie multiple del *locus cap b* (*locus* contenente i geni codificanti il polisaccaride capsulare PRP) nell'accrescere la resistenza del microrganismo ai meccanismi di difesa dell'ospite.
 - Studio del fenomeno della multiresistenza e della base molecolare della resistenza agli antibiotici di Salmonella ed *Escherichia coli* causa d'infezioni extraintestinali, delle caratteristiche di virulenza associate ai sierotipi maggiormente responsabili di infezioni nell'uomo (*virulotyping*).

- Studio delle caratteristiche di patogenicità di *C. jejuni* al fine di identificare i genotipi circolanti nei serbatoi animali o negli alimenti di origine animale rispetto a quelli che causano infezioni nell'uomo. Studio delle caratteristiche genotipiche di ceppi di *E. coli* causa d'infezioni extraintestinali e resistenti ai fluorochinoloni, ai fini di valutare una possibile origine zoonosica di definiti cloni. Un'accurata identificazione di questi cloni o genotipi consentirebbe di effettuare una mirata valutazione del rischio (*risk assessment*) e di ottimizzare le reti di sorveglianza animale per la ricerca di determinati genotipi negli animali da reddito e negli alimenti destinati all'alimentazione umana.
- Studi sulle basi fisiologiche dell'ipervirulenza di ceppi di *Clostridium difficile* epidemico. *Clostridium difficile*, principale causa di epidemie di diarrea in ambito ospedaliero produce potenti esotossine, ed è indotto a proliferare nell'intestino di soggetti sottoposti a terapie o profilassi con antibiotici. A partire dal 2003 è stato registrato un aumento di casi gravi con più alta mortalità, maggiori complicanze e recidive. Questa aumentata virulenza è stata associata alla circolazione di ceppi di ipervirulenti e resistenti ai fluorochinoloni. Un'attenta identificazione di cloni circolanti nel nostro Paese viene effettuata con tecniche molecolari su centinaia di ceppi ricevuti da strutture dell'SSN. Oltre a tecniche molecolari di ribotipizzazione e *toxotyping* vengono studiati i principali fattori di adesione a cellule intestinali. Inoltre l'ECDC ha recentemente riunito gli esperti dei Paesi europei sollecitando l'organizzazione di una rete per il rapido riconoscimento di *outbreak* ospedalieri e per il monitoraggio dei cloni ipervirulenti, la cui realizzazione è in corso.
- Studio della genomica di batteri Gram negativi di origine nosocomiale e comunitaria per analizzare i meccanismi di resistenza intrinseca e acquisita e per valutare i fattori di patogenicità di cloni batterici gram-negativi prevalenti in ambito nosocomiale e comunitario. L'incidenza e la prevalenza di ceppi batterici resistenti a tutti gli antibiotici è causa di alti tassi di morbilità e mortalità nel nostro Paese. Tra i ceppi più rilevanti da un punto di vista clinico *Enterobacteriaceae* produttori beta-lattamasi a spettro esteso e/o resistenti ai fluoroquinoloni, carbapenemici e patogeni opportunisti multi-resistenti come *Acinetobacter baumannii*.
Questo progetto applica gli approcci tecnologici più innovativi tra quelli disponibili per la diagnosi delle malattie infettive inclusa l'applicazione di analisi genomica e meta-genomica. Lo scopo finale è l'identificazione nella cellula batterica di bersagli molecolari da utilizzare per screening diagnostici rapidi e altamente specifici (es. al letto del paziente), identificazione di nuovi bersagli per la progettazione di farmaci antibatterici di nuova generazione da utilizzare contro i batteri multi-resistenti alle terapie convenzionali, identificazione dei veicoli che disseminano resistenza multipla agli antibiotici e dei *pattern* di virulenza e patogenicità dei cloni epidemici più importanti.

Reparto Malattie batteriche respiratorie e sistemiche

Il Reparto si occupa dello studio delle infezioni da batteri gram-positivi (in particolare pneumococco e altri streptococchi, stafilococchi ed enterococchi), legionella, *Mycobacterium tuberculosis* e batteri atipici (*Chlamydia pneumoniae*, leptospire, ecc.) attraverso differenti approcci, ai fini di diagnosi, di sorveglianza e di controllo.

Le attività principali sono indicate di seguito:

- Diagnostica delle infezioni, basata su tecniche tradizionali (colturali e/o sierologiche) e molecolari (PCR e Real-Time PCR), inclusi sistemi tecnologicamente innovativi per la

diagnostica molecolare e sierologica per patogeni incoltivabili, difficilmente coltivabili, potenziali agenti di bioterrorismo e microrganismi implicati nelle emergenze infettivologiche (es. *Corynebacterium diphtheriae*).

- Tipizzazione degli organismi patogeni, basata su tecniche sierologiche e, soprattutto, tecniche molecolari (Pulsed Field Gel Electrophoresis, MLST ecc.)
- Sorveglianza a livello nazionale di alcune infezioni batteriche di interesse del reparto, in particolare: sorveglianza della tubercolosi MDR, sorveglianza dell'antibiotico-resistenza, sorveglianza della legionellosi, sorveglianza delle infezioni invasive da streptococco di Gruppo B, sorveglianza delle infezioni invasive da pneumococco. I dati raccolti a livello nazionale confluiscono nelle reti di sorveglianza europee, coordinate dall'ECDC.
- Studio dei meccanismi di antibiotico-resistenza, dei loro determinanti e definizione degli elementi genetici, in ceppi di streptococchi, enterococchi e stafilococchi. Determinazione della resistenza di *M. tuberculosis* ai farmaci antitubercolari di seconda scelta.
- Studio dei determinanti di virulenza (produzione di tossine, formazione di biofilm ecc.) che contribuiscono all'insorgenza e gravità della malattia.
- Studio dell'espressione genica e ricerca di combinazioni di farmaci inibenti/sterilizzanti colture dormienti di *M. tuberculosis* in modelli di infezione *in vitro* ed *ex vivo* e studio di potenziali candidati vaccinali per *M. tuberculosis* mediante infezione *in vivo* in modelli murini
- Ampliamento e mantenimento di una ceppoteca di stipiti batterici di pertinenza del Reparto inclusa una ceppoteca nazionale con ceppi antibiotico-resistenti caratterizzati geneticamente, inclusi stipiti farmaco-resistenti di *M. tuberculosis* e un'ampia ceppoteca di ceppi del genere *Leptospira*.

Reparto Malattie immunomediate

Nel Reparto di Malattie immunomediate si svolgono attività di ricerca, diagnostica e controllo.

Attività di ricerca

Un'alterata risposta immunitaria rappresenta il momento patogenetico principale delle malattie allergiche e delle malattie autoimmuni. È inoltre coinvolta, a diversi livelli, nella patogenesi di alcune malattie con componenti autoimmuni, quali malattie psichiatriche e malattie cronico-degenerative come l'aterosclerosi e il morbo di Alzheimer. Rientrano in questa categoria anche alcune disfunzioni del sistema immunitario legate all'abuso di alcol. In questi casi, anche una normale risposta immunitaria generata da "segnali di pericolo" endogeni può concorrere al prodursi del danno tissutale. Infine, una normale risposta immunitaria può rappresentare, in alcune circostanze, un aspetto indesiderato rappresentando, per esempio, il principale ostacolo all'attecchimento degli organi trapiantati. Inoltre, la normale risposta immunitaria verso parassiti e altri agenti infettivi, può essere sfruttata dagli agenti infettivi stessi per il loro insediamento nell'ospite (meccanismi di immunoevasione). Il Reparto integra varie ricerche in queste aree.

L'attività di ricerca sulle malattie allergiche riguarda in particolare le patologie da ipersensibilità immediata verso allergeni inalanti e alimentari comunemente presenti nell'ambiente. La ricerca in questo settore si focalizza sullo studio dei meccanismi patogenetici e sullo sviluppo e la valutazione preclinica *in vitro* e *in vivo* di protocolli innovativi di immunoterapia e di immunomodulazione, avvalendosi di modelli murini di sensibilizzazione e anafilassi.

L'attività di ricerca nel campo delle malattie autoimmuni comprende lo studio di patologie d'organo (diabete di tipo 1, tiroidite, malattie infiammatorie croniche dell'intestino) e lo studio di patologie sistemiche (lupus eritematoso sistemico, vasculiti). Oltre allo studio di aspetti generali e strategie di induzione della tolleranza, nell'ambito delle patologie autoimmuni d'organo la ricerca è focalizzata sullo studio nell'uomo di biomarker per la predizione dell'insorgenza della malattia (diabete di tipo1, tiroidite) e la predizione della risposta a farmaci (malattie infiammatorie croniche dell'intestino). Quest'attività si integra con lo studio, in modelli animali di malattia, di interventi terapeutici innovativi mirati alla prevenzione e terapia delle patologie in studio.

Lo studio delle malattie autoimmuni sistemiche si concentra sulla ricerca e validazione del ruolo patogenetico di neo-antigeni come potenziali bersagli della risposta immune.

La ricerca nel campo delle malattie con componenti autoimmuni si concentra sullo studio delle componenti autoimmuni associate a malattie psichiatriche (schizofrenia) e a malattie cronico-degenerative quali l'aterosclerosi e il morbo di Alzheimer. Vengono inoltre studiati gli effetti dell'abuso cronico di alcol sul sistema immune. In questi ambiti l'attività di ricerca comprende la ricerca e la validazione di biomarker di decorso clinico della malattia (aterosclerosi, epatopatia alcolica) e lo studio dei meccanismi patogenetici del danno tissutale includenti la risposta innata e adattativa a neo-antigeni. L'attività di ricerca nell'ambito dell'aterosclerosi si sviluppa anche mediante l'utilizzo di modelli animali di malattia per lo studio di approcci terapeutici innovativi per la prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari.

La ricerca nel campo dei meccanismi di immunoevasione comprende lo studio della risposta immunitaria di pazienti affetti da echinococcosi cistica. In particolare vengono studiati i meccanismi di immunoevasione che il parassita mette in atto per sopravvivere all'interno dell'ospite. Inoltre la ricerca di nuovi antigeni mediante tecniche molecolari e di proteomica permette la messa a punto di nuove tecniche diagnostiche e l'identificazione di marcatori della progressione della malattia.

Attività diagnostica

Diagnosi sierologica, a livello nazionale, di echinococcosi cistica per conto di vari ospedali.

Attività di controllo

Controlli di qualità delle tecniche immunogenetiche per i laboratori che operano nel campo dei trapianti di organo e di cellule staminali emopoietiche. Il controllo di qualità, effettuato dall'ISS su delega del CNT in base alla Legge 91/1999, prevede il monitoraggio dei laboratori di immunogenetica e ha come obiettivo quello di uniformare ed elevare il livello della qualità delle prestazioni sul territorio nazionale. La partecipazione al controllo di qualità è condizione necessaria per la richiesta di accreditamento internazionale dei laboratori per lo svolgimento di attività nell'ambito dei trapianti di organo, di tessuti e di cellule.

Attività ispettiva svolta nell'ambito della "Convenzione Accordo di Collaborazione tra l'AIFA e l'ISS", per sopralluoghi tecnici presso officine farmaceutiche per accettarne l'idoneità alla produzione secondo le "Norme di Buona Fabbricazione".

Reparto Malattie parassitarie gastroenteriche e tissutali

Il Reparto si occupa di attività di ricerca di base e applicata nell'ambito delle zoonosi parassitarie trasmesse con gli alimenti inclusa l'acqua (trichinellosi, echinococcosi, teniasi, cisticercosi, difillobotriasi, opisthorchiasi, anisakiasi, toxoplasmosi, cryptosporidiosi, giardiasi, dientamoebiasi, entamoebiasi, microsporidiosi, ecc.) e di attività diagnostica (parassitologica,

sierologica e molecolare) sui parassiti del tratto gastroenterico e tissutale in campo umano. I principali argomenti oggetto di attività di ricerca riguardano l'epidemiologia molecolare, lo sviluppo e la validazione di nuovi metodi diagnostici (sierologici e molecolari), studi di tipo tassonomico, filogenetico, di genomica, proteomica e biologia cellulare. Il Reparto è anche depositario di una banca genetica di ceppi di parassiti di origine umana e animale provenienti da tutto il mondo conservati *in vivo*, *in vitro* o stabilati in azoto liquido. I ricercatori del Reparto pubblicano annualmente lavori scientifici su riviste internazionali indicizzate. La Commissione Europea ha nominato il Reparto quale Laboratorio di Riferimento dell'Unione Europea per i parassiti (www.iss.it/crlp). Il Reparto è anche Laboratorio di Riferimento Nazionale per Trichinella. La *World Organisation for Animal Health* ha riconosciuto il Reparto come Laboratorio di Riferimento per la trichinellosi. Presso il Reparto è inoltre attivo l'*International Trichinella Reference Center* (www.iss.it/site/Trichinella/index.asp) dell'*International Commission for Trichinellosis*. Dal 2006, il Reparto è accreditato secondo la norma ISO 17025:2005. Il Reparto produce e vende, in Italia e all'estero, antigeni e acidi nucleici parassitari, ceppi di parassiti e campioni per *proficiency test*.

Reparto Malattie trasmesse da vettori e sanità internazionale

Il Reparto svolge attività istituzionali e di ricerca inerenti al campo delle malattie protozoarie trasmesse da vettori e dell'entomologia medica. Strutture e apparecchiature dedicate (insettario; stabulario di protozoologia) unitamente alle professionalità specifiche del personale pongono il Reparto come unità tecnica di riferimento nazionale e internazionale. L'attività istituzionale comprende:

- Conferma di legge della diagnosi microscopica di tutti i casi di malaria notificati in Italia.
- Accertamento diagnostico, su richiesta di strutture dell'SSN, di patologie endemiche e d'importazione quali leishmaniosi, tripanosomiasi e amebiasi unitamente alla tipizzazione degli agenti e all'identificazione di artropodi.
- Valutazione e parere della documentazione sull'efficacia di principi attivi e relativi formulati verso artropodi e roditori infestanti (direttiva EU Biocidi), su quella dei fitofarmaci biologici sugli artropodi bersaglio (Commissione ministeriale) e dei formulati insetticidi/acaricidi che rientrano nella categoria di presidi medico-chirurgici per i quali viene richiesta autorizzazione al commercio in Italia.
- Revisione di analisi delle infezioni entomatiche degli alimenti.

L'attività di ricerca, svolta nell'ambito di progetti internazionali, europei e nazionali, comprende studi e interventi epidemiologici, eziologici ed entomologici condotti sul territorio italiano e in cooperazione con Paesi in via di sviluppo. I temi principali includono la mappatura delle specie vettoriali e l'analisi del rischio per patologie protozoarie e virali da esse trasmesse, sia endemiche che d'importazione; monitoraggio e analisi genetica delle resistenze farmacologiche negli agenti della malaria; sviluppo di diagnostici e di prodotti vaccinali per il controllo delle leishmaniosi.

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 occupa delle infezioni virali dell'apparato respiratorio, con particolare riferimento alle infezioni causate da virus influenzali, sia umani che animali.

Il Reparto partecipa in qualità di WHO-NIC (Centro di Riferimento Nazionale del WHO) e su designazione del Ministero della Salute, al Programma Mondiale di Sorveglianza dell'Influenza (*Global Influenza Programme – GIP*), finalizzato allo studio dei virus influenzali circolanti nella popolazione sia in periodo epidemico, che pandemico.

Tali studi sono prioritariamente finalizzati all'aggiornamento annuale del vaccino stagionale, nonché alla messa a punto di vaccini pandemici

Il GIP è coordinato dalla WHO e svolto da una Rete internazionale di oltre 120 Laboratori di riferimento nazionale accreditati dalla WHO e semestralmente validati attraverso lo svolgimento di “*External Quality Assessment Programme for the Detection of Influenza Virus Type A by PCR*”.

Nell'ambito del WHO-GIP il Centro svolge le seguenti attività:

- sorveglianza virologica e sierologia della circolazione dei virus influenzali nella popolazione italiana: valutazione del grado di omologia antigenica e genetica fra i ceppi circolanti e i ceppi;
- pianificazione delle campagne annuali di immuno-profilassi vaccinale in ambito nazionale;
- predisposizione del Piano Pandemico Nazionale: misure e strategie di intervento per fronteggiare una eventuale pandemia influenzale;
- standardizzazione di nuove tecniche diagnostiche e addestramento presso le proprie strutture di personale afferente ai Centri periferici di collaborazione;
- invio in modo periodico e continuo dei risultati della propria attività per l'aggiornamento settimanale dei siti web nazionali (Ministero della Salute) e internazionali (WHO e ECDC – Euroflu).

A livello nazionale il Centro si avvale della collaborazione di una Rete di Laboratori periferici (Rete Influnet) distribuiti sul territorio nazionale e di una rete di medici sentinella che forniscono campioni biologici e informazioni cliniche, sia per le indagini virologiche che per quelle epidemiologiche. Visto il carattere fortemente zoonotico dell'influenza e le molteplici e complesse interrelazioni esistenti tra influenza umana e animale, le linee di ricerca risultano strettamente collegate e finalizzate al raggiungimento di un comune obiettivo, che consiste nella prevenzione dell'influenza nelle sue diverse forme epidemiche e pandemiche, come lo studio dei virus influenzali circolanti in ospiti animali, in riferimento al loro potenziale di trasmissibilità all'uomo e all'emergenza di pandemie. Le attività sopracitate sono espletate nell'ambito di numerosi Progetti di ricerca finanziati a livello nazionale e/o europeo.

Il Reparto svolge, inoltre, attività regolatorie e di consulenza, relativamente a tutte le problematiche che riguardano la malattia e la prevenzione vaccinale.

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.

A tale scopo il Reparto si articola in tre unità: la prima di queste effettua attività di ricerca volta al miglioramento della diagnosi delle candidiasi invasive, allo studio della Candidiasi vulvovaginale e infine allo studio molecolare dei fattori di virulenza di *Candida albicans* mediante clonaggio dei geni e studio della loro espressione, costruzione di mutanti knock-out

(protocollo *urablaster*) e studio dei loro tratti genotipici, associato alla produzione di proteine ricombinanti.

La seconda unità si occupa prevalentemente dell'immunità anti-fungina e dello sviluppo di vaccini e anticorpi con potenziale attività profilattica/terapeutica, mentre la terza unità conduce studi sull'attività antimicotica *in vitro* e *in vivo* di oli essenziali e dei loro principali costituenti e sviluppo di formulazioni con potenziale attività profilattica e terapeutica.

- Progetti di ricerca approvati e finanziati
Convenzione tra Università Cattolica e ISS nell'ambito del progetto finanziato dalla Fondazione Roma dal titolo: “*Peptidomimetic aspartyl protease inhibitors as innovative therapeutics for HIV and Candida albicans infections*”.
- Progetti di Ricerca proposti
Applicazione per un gruppo di lavoro all'*International Society for Human and Animal Mycology* (ISHAM) sulle vaginiti da *Candida* con i seguenti gruppi:
 - *Mycology Laboratory, Microbiology Dept. Medical School, University of Athens, Greece.*
 - *Universidad Pais Vasco, Bilbao, Spain.*
 - *Physiopathologie des Candidoses, Faculté de Medecine, Pole Recherche1, Lille, France.*
 - *Division of Infectious Diseases, Wayne State University School of Medicine, Detroit, USA.*

Reparto Patogenesi molecolare (geno-proteomica infettivologica)

Il Reparto di Patogenesi molecolare svolge attività di ricerca sulle interazioni molecolari tra organismi patogeni e ospite e relativi meccanismi patogenetici. Accanto ai tradizionali approcci di biologia cellulare e molecolare vengono messi a punto e utilizzati i nuovi approcci di genonica e proteomica. Gli studi riguardano in particolare i parassiti malarici con il modello murino *Plasmodium berghei* e il parassita umano *Plasmodium falciparum*, i papillomavirus umani, cutanei e mucosali, i meccanismi di evasione dalla risposta immune dell'ospite e il controllo dell'espressione e funzione di citochine.

Specifiche aree di ricerca sono:

- Molecole e compartimenti di membrana generati dal *Plasmodium* nell'eritrocita e coinvolti nel *trafficking* delle proteine e nel rimodellamento della cellula ospite.
Questa area di ricerca studia i meccanismi con cui il parassita riorganizza le strutture cellulari dell'eritrocita, in particolare investigando micro domini di membrana ricchi in colesterolo coinvolti nella invasione del parassita e nella trasduzione del segnale.
- I gametociti di *P. falciparum*, gli stadi del parassita trasmessi alla zanzara *Anopheles*, responsabili della diffusione della malaria.
Questa area di ricerca studia i meccanismi della formazione e maturazione dei gametociti, delle loro interazioni con le cellule umane durante la loro maturazione nell'ospite, e della loro uscita dall'eritrocita durante la gametogenesi nello stomaco della zanzara.
- Biologia computazionale.
Questa area di ricerca riguarda lo studio dei genomi e dei proteomi dei parassiti malarici attraverso lo sviluppo e l'utilizzo di strumenti di biologia computazionale.
- Interazione papillomavirus umano e ospite: meccanismi di evasione immunologica.
- Sviluppo di strategie immunoterapiche di lesioni tumorali associate a HPV: studi *in vitro* e in modelli animali e preclinici di vaccini terapeutici e di immunoterapia mediata da cellule dendritiche pulstate con antigeni di HPV ricombinanti prodotti in pianta, batteri e

in cellule eucariotiche (E7 in estratto di pianta, E7 purificata da *E. coli*, VLP di HIV contenenti E7, E7 espressa mediante vettori lentivirali integrasi-difettivi).

- Sviluppo di anticorpi in formato singola catena (*single-chain*) specifici per le proteine virali: studio del possibile impiego degli anticorpi *single-chain* contro le oncoproteine E6 ed E7 nella terapia delle lesioni associate a HPV; studio delle capacità neutralizzanti di anticorpi *single-chain* contro proteine del capsido virale e del loro possibile utilizzo nella prevenzione delle infezioni da HPV.
- Marker di infezione virale e progressione tumorale: risposta anticorpale e marker cellulari.
- Attività antiproliferativa degli interferoni di tipo I in cellule trasformate da HPV.
- Studio meccanismi patogenetici nelle infezioni virali ed evasione dalla risposta immune (HIV, HHV8, HCV, SARSCo, FLU) con particolare riferimento all'immunità innata e al sistema Interferon. Viene in particolare studiata l'interazione tra proteine virali e cellulari determinanti della patogenicità.
- Screening di molecole farmacologicamente attive nella riattivazione di HIV dalla latenza.
- Controllo trascrizionale di citochine e chemochine durante le infezioni virali e ricerca di *tool* molecolari da utilizzare come target terapeutici
- Regolazione dell'espressione genica mediata dai fattori *Interferon regulatory Factor* nello sviluppo e funzioni delle cellule del sistema immune. Lo studio riguarda il differenziamento e la funzionalità di cellule dendritiche e T regolatorie modificate per l'espressione di molecole immunomodulatorie.
- studio di adiuvanti genetici nella formulazione di vaccini a DNA.

DIPARTIMENTO DI SANITÀ PUBBLICA VETERINARIA E SICUREZZA ALIMENTARE

Il Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Sicurezza Alimentare (SPVSA) articola le sue competenze su tre aree tematiche: la sanità pubblica veterinaria, la sicurezza degli alimenti e le patologie nutrizionali. Il Dipartimento ha come missione principale la tutela e la promozione della salute della popolazione attraverso lo sviluppo di conoscenze, strumenti e strategie mirati alla sicurezza e qualità delle produzioni agroalimentari, alla lotta contro le zoonosi e alla prevenzione delle patologie associate all'alimentazione.

Il Dipartimento si articola nei seguenti Reparti:

- Adempimenti comunitari e sanità pubblica
- Alimentazione
- Alimentazione, nutrizione e salute
- Contaminanti chimici negli alimenti
- Dietetica
- Invecchiamento legato all'alimentazione
- Malattie da prioni e patologia comparata delle malattie infettive emergenti degli animali
- Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana
- Microrganismi e tecnologie alimentari
- Organismi geneticamente modificati e xenobiotici di origine fungina
- Pericoli microbiologici connessi agli alimenti
- Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche
- Tossicologia alimentare e veterinaria
- Zoonosi trasmesse da alimenti
- Zoonosi virali.

Le strutture del Dipartimento sono attualmente sede di laboratori e centri di riferimento nazionali e internazionali. I laboratori nominati in base al Regolamento CE882/2004 comprendono il Laboratorio Comunitario di Riferenza (*Community Reference Laboratory – CRL*) per l'*Escherichia coli* produttore di verocitotossina e otto Laboratori Nazionali di Riferenza (LNR): quattro per i fattori di rischio biologici (Qualità e Sicurezza del latte, Contaminazioni virali dei molluschi, *Escherichia coli* VTEC, OGM) e quattro per i fattori di rischio chimici (micotossine, metalli, residui e contaminanti negli alimenti di origine animale e idrocarburi policiclici aromatici). Il Ministero della Salute ha inoltre designato il Dipartimento quale sede dei Laboratori di Riferimento per il botulismo, la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di prioni, le indagini per la diagnostica e la tipizzazione dei Norovirus in caso di episodi epidemici. Il Dipartimento è anche sede del Centro di Collaborazione *Food and Agriculture Organization* (FAO)-WHO per la Sanità Pubblica Veterinaria.

Al Dipartimento SPVSA inoltre sono anche attribuite competenze che riguardano le seguenti funzioni:

- punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point*) tra l'EFSA e Italia;
- punto di raccordo tecnico-scientifico (*focal point* nazionale) per il progetto WHO/EC di monitoraggio del ruolo della nutrizione e dell'attività fisica nel prevenire l'obesità nella Comunità Europea;
- valutazione dei prodotti immunologici veterinari;
- analisi critica del Piano Integrato Annuale dei controlli sugli alimenti e programmazione del *Multi Annual National Control Program* (MANCP);

- coordinamento del sistema di sorveglianza ENTER-NET Italia, in collaborazione con il Dipartimento di MIPI.

I temi principali su cui viene svolta l'attività di ricerca comprendono la sorveglianza e il controllo delle zoonosi, la valutazione del rischio associato alla produzione primaria, alla trasformazione, alla distribuzione e al consumo di alimenti esposti a pericoli di natura biologica e chimica (in particolare a contaminanti ambientali, da processo o da trattamento), i rapporti tra nutrienti, dieta, invecchiamento e stato di salute dell'uomo. Per il raggiungimento delle finalità prefissate vengono promossi lo sviluppo e l'ottimizzazione di metodi analitici innovativi e/o alternativi.

L'attività istituzionale del Dipartimento è rivolta al contenimento dei rischi (biologici, tossicologici e/o nutrizionali) legati agli alimenti e al potenziamento dello stato di salute in ambito alimentare, in collaborazione con gli enti e le organizzazioni che operano nel settore della sanità alimentare e animale, in primo luogo l'EFSA. Essa comprende l'assistenza tecnico-scientifica nella elaborazione e applicazione delle normative nazionali ed europee, l'attuazione di programmi finalizzati all'identificazione dei rischi emergenti e il supporto scientifico per la gestione delle emergenze, in collaborazione con Enti internazionali (WHO, FAO, *Codex Alimentarius*, OCSE), con la Commissione Europea e con le strutture dell'SSN.

Il Dipartimento svolge inoltre attività di controllo e ispezione, di formazione rivolta a ricercatori e operatori dell'SSN e di informazione e comunicazione del rischio rivolta sia alle amministrazioni pubbliche sia ai cittadini, con la divulgazione delle misure di prevenzione delle malattie a trasmissione alimentare, anche attraverso lo sviluppo di specifiche aree tematiche all'interno del suo sito web.

In tali ambiti, il Dipartimento svolge i seguenti compiti e funzioni:

- realizza e coordina studi e ricerche scientifiche nei settori di competenza, collaborando anche alle attività tese a rendere disponibili informazioni chiare e affidabili in materia di sanità pubblica veterinaria, sicurezza alimentare e nutrizione;
- promuove e coordina lo sviluppo e l'applicazione di metodologie per la valutazione del rischio e dei rapporti rischio-beneficio;
- formula pareri tecnico-scientifici nel settore della sicurezza alimentare e della sanità pubblica veterinaria per la Commissione Europea, gli organi dell'SSN e altre amministrazioni pubbliche e fornisce assistenza tecnica e scientifica nell'applicazione delle normative emesse da organismi internazionali;
- 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 IZS;
- attua programmi e iniziative finalizzate all'identificazione dei rischi emergenti e fornisce consulenza e supporto scientifico nella gestione delle crisi;
- partecipa alle attività del sistema di allerta rapido della Comunità Europea per assicurare la prevenzione dei rischi sanitari e nutrizionali associati agli alimenti;
- esegue revisioni di analisi, ripetizioni di analisi, analisi di consulenza per l'SSN, su richiesta della magistratura e di altri Enti pubblici;
- esegue ispezioni presso allevamenti e aziende alimentari per il rilascio dell'autorizzazione a produrre alimenti dietetici e per l'infanzia; presso laboratori pubblici e privati coinvolti nel controllo ufficiale e nell'autocontrollo dei prodotti alimentari o che eseguono studi per prove non cliniche volte a valutare gli effetti sull'uomo, sugli animali e sull'ambiente dei prodotti chimici;

- realizza programmi specifici di sorveglianza e monitoraggio sui livelli di additivi e contaminanti chimici e microbiologici;
- partecipa alle attività dell'EMA e della Farmacopea Europea per ciò che attiene ai farmaci ad uso veterinario;
- partecipa alle attività delle Commissioni nazionali e comunitarie per la definizione delle normative, per stabilire i parametri di valutazione della qualità igienico-nutrizionale e sicurezza alimentare e per definire i metodi di analisi da utilizzare nel controllo ufficiale degli alimenti;
- effettua il controllo di qualità del vaccino per il carbonchio ematico degli animali e dei prodotti diagnostici utilizzati per la profilassi della tubercolosi bovina;
- svolge attività di formazione rivolta a operatori dell'SSN, in ottemperanza a quanto previsto dal DL.vo 267/1993, art. 2, i e DPR 20/1/2001, n.70, art. 2,1.

Resoconto attività 2009

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

- Sanità pubblica veterinaria

Sono state condotte ricerche sulla patogenesi e la risposta immunitaria di malattie infettive degli animali quali la brucellosi, la salmonellosi e le infezioni virali. Nel campo delle zoonosi trasmesse da alimenti, sono proseguiti gli studi sulla virulenza batterica (*E. coli* VTEC, salmonella, *campylobacter*) e sui serbatoi animali e i meccanismi di trasmissione di queste infezioni. Sono inoltre proseguite le attività dei laboratori comunitario (CRL) e nazionale (LNR) di referenza per *E. coli*. Nell'ambito delle zoonosi virali, sono proseguite le attività di tipizzazione genomica di Norovirus e Rotavirus, ai fini della sorveglianza molecolare in Italia, e gli studi sulla diffusione e caratteristiche zoonotiche di virus dell'Epatite E nella specie suina.

Nel settore dell'epidemiologia veterinaria sono proseguite le attività di sorveglianza sulle zoonosi trasmesse da alimenti e in particolare sui fattori di rischio per l'acquisizione delle infezioni da VTEC. Il Dipartimento ha inoltre agito in qualità di Laboratorio Nazionale di Riferimento 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 degli alimenti

Sono state condotte ricerche sulla sicurezza chimica e biologica degli alimenti, volte a garantire la salute umana e animale dal rischio correlato alla presenza di residui o contaminanti.

Nel campo della tossicologia alimentare e veterinaria ci si è focalizzati su interferenti endocrini (IE), valutazione rischio-beneficio ed elementi in traccia. In particolare sono stati identificati nuovi IE di rilievo per la sicurezza alimentare (semicarbazide, clorpirifos), è stata messa a punto di un nuovo sistema di sensori/biosensori per la valutazione integrata di effetti biologici (avversi e protettivi) in matrici alimentari; sono ottenuti risultati di rilievo sulla speciazione e la bioaccessibilità di As e Se, come aspetti critici per la valutazione del rischio di elementi di elevato interesse. Inoltre è stata avviata

la partecipazione al progetto europeo NANOGENOTOX sull'aspetto emergente della nano tossicologia in sicurezza alimentare.

Sono state effettuate prove di valutative relative a elementi in traccia in latte vaccino e in tre matrici biologiche di origine umana o animale.

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 informazione e formazione, in ottemperanza a quanto previsto dal DL.vo 267/1993, art. 2,i, e dal DPR 20/1/2001, n.70, art. 2,1 su richiesta di alcune Regioni e ASL è stata svolta intensa attività formativa, sugli strumenti previsti dai regolamenti del "Pacchetto Igiene", nei confronti del personale dell'autorità competente preposta all'effettuazione di controlli ufficiali nel campo della sicurezza degli alimenti e dei mangimi e della salute e benessere degli animali.

– Patologie nutrizionali

Sono continuate le ricerche inerenti alla malattia celiaca, gli effetti cronici della restrizione calorica e proteica nel modulare alcuni degli ormoni e fattori di crescita che giocano un ruolo importante nella patogenesi di alcune malattie croniche associate all'invecchiamento (obesità, diabete, malattie cardiovascolari e cancro) e nell'invecchiamento primario.

Sono state portate avanti linee di ricerca volte a definire il ruolo svolto da prodotti di ossidazione lipidica nella patogenesi dell'insulino-resistenza e della placca ateromatosa, e a rivelare i meccanismi d'azione molecolare attraverso i quali sostanze polifenoliche esercitano gli effetti protettivi per la salute.

– Sistema di Gestione della Qualità (SGQ)

Nel corso del primo semestre 2009 è stata completata l'unificazione degli SGQ dell'ex Centro Nazionale per la Qualità degli Alimenti e per i Rischi Alimentari (CNRA) e dell'ex Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale (SAAN) e ad ottobre 2009 è stata effettuata con esito favorevole la verifica ispettiva di sorveglianza da parte dell'Ente di accreditamento (SINAL).

È stato inoltre attuato, in collaborazione con il SIDBAE, il processo di informatizzazione di alcune attività quali la gestione della documentazione prescrittiva di origine interna ed esterna dell'SGQ, della documentazione ufficiale inerente all'attività di prova, la gestione delle apparecchiature e dei prodotti. Parallelamente, sempre in collaborazione con il SIDBAE, sono state svolte attività formative riguardanti le modalità di utilizzo degli applicativi sviluppati.

In ambito metrologico sono inoltre state sviluppate procedure che consentono di effettuare internamente le operazioni di taratura per quanto riguarda le grandezze massa e temperatura.

Al fine di ottemperare ai requisiti del Reg. CE 882/2004 (art.12) è stata presentata al SINAL la richiesta formale di estensione dell'accreditamento ad altre otto prove effettuate nell'ambito del controllo ufficiale degli alimenti e dagli LNR e riguardanti sia determinazioni di tipo chimico che microbiologico. La verifica SINAL di estensione dell'accreditamento si è svolta nel mese di dicembre e ha avuto esito positivo.

Descrizione dei Reparti

Reparto Adempimenti comunitari e sanità pubblica

Il Reparto svolge attività di formazione, ricerca, prevenzione e sorveglianza sulle contaminazioni da virus enterici, tossine algali, batteri patogeni, quali salmonella, vibrioni e altri in prodotti della pesca o da clostridi neurotossigeni in vari alimenti. Collabora con il Sistema Rapido di Allerta del Ministero della Salute. Nell'ambito del Reparto svolgono tutti i compiti previsti per le loro competenze:

- il Laboratorio Nazionale di Riferimento per le Contaminazioni Virali dei Molluschi Bivalvi, che fornisce, in collaborazione con il Laboratorio Comunitario di Riferimento (*Centre for Environment, Fisheries and Aquaculture Science – CEFAS*), supporto tecnico scientifico alle strutture periferiche dell'SSN, mediante lo sviluppo e la distribuzione di protocolli innovativi (inclusa la real time PCR) per la determinazione sia di virus enterici (Norovirus, virus dell'epatite A, enterovirus, adenovirus, ecc.) che di batteri emergenti, quali i vibrioni patogeni. Effettua studi di caratterizzazione genetica e filogenetica di batteri e virus isolati dai prodotti della pesca. Mediante l'apporto delle strutture periferiche raccoglie dati sulla circolazione dei virus enterici nei prodotti della pesca per la valutazione del rischio legato al loro consumo.
- il Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB) (circolare Min. Sanità n. 9 del 1/7/1996). Il Centro, attivo 24 ore su 24, collabora con il CNESPS dell'ISS e con le strutture periferiche dell'SSN (ASL, IZS) fornendo un supporto tecnico scientifico sui diversi aspetti del botulismo sia umano che animale. In particolare il CNRB effettua la diagnosi di laboratorio dei casi di sospetto botulismo che si verificano sul territorio nazionale. Raccoglie dati di natura microbiologica, clinica ed epidemiologica sui casi di botulismo studiati ed effettua ricerche sui ceppi di clostridi neurotossigeni isolati e sulle diverse forme di botulismo umano e animale, sia di natura tossica che infettiva (botulismo infantile, intestinale dell'adulto e da ferita). Sviluppa e divulga metodi alternativi molecolari per la ricerca e tipizzazione di clostridi neurotossigeni.

Reparto Alimentazione

Il Reparto svolge attività di ricerca e consulenza sugli effetti di componenti della dieta nella patogenesi, prevenzione e cura di patologie con fattore di rischio dietetico-nutrizionale quali obesità, diabete di tipo II, arteriosclerosi e patologie enteriche non infettive, correlate ad infiammazione e stress ossidativo.

In questo ambito l'attività di ricerca è volta alla:

- identificazione di meccanismi biomolecolari attraverso i quali componenti della dieta interferiscono con il metabolismo a livello sistemico, tissutale e cellulare;
- individuazione di componenti funzionali degli alimenti di origine vegetale, in particolare polifenoli, capaci di un'azione benefica sulla salute con l'obiettivo di identificarne il meccanismo d'azione, la dose minima efficace e la biodisponibilità;
- valutazione di efficacia e rischio/beneficio nutrizionale di alimenti arricchiti, funzionali e *novel food*.

Inoltre il Reparto si occupa di educazione alimentare e promozione di stili di vita corretti finalizzati alla salvaguardia della salute, rivolti sia alla popolazione generale che a popolazione specifiche a rischio obesità. 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*).

Reparto Alimentazione, nutrizione e salute

Il Reparto svolge attività di ricerca e consulenza nella prevenzione e controllo delle patologie degenerative 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 all'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 Contaminanti chimici negli alimenti

Il Reparto svolge attività istituzionale sui contaminanti ambientali, da trattamento e da processo negli alimenti. Promuove ricerche inerenti alla 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 e i contaminanti negli animali e negli alimenti di origine animale. Al Reparto fa capo il Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli Idrocarburi Policiclici Aromatici.

Reparto Dietetica

Il Reparto svolge attività di ricerca e controllo sui prodotti destinati ad 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 bio-disponibilità 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 Invecchiamento legato all'alimentazione

Il Reparto svolge attività di ricerca sul ruolo della nutrizione e dell'esercizio fisico nel modulare i processi d'invecchiamento e le patologie croniche degenerative associate all'invecchiamento (malattie tumorali e cardiovascolari, diabete mellito tipo 2, ipertensione arteriosa, obesità addominale). In particolare, studia i meccanismi biologici e molecolari attraverso cui diverse combinazioni di macro- e micro-nutrienti rallentano i processi d'invecchiamento primario e secondario, e promuovono longevità. Svolge inoltre ricerca sui meccanismi fisiologici e molecolari che stanno alla base della prevenzione e/o della riduzione dell'accumulo di grasso addominale indotti dall'esercizio fisico e/o dalla restrizione calorica. Svolge infine attività di educazione e promozione alla salute, di formazione di personale dell'SSN e di nuove figure professionali con conoscenze specialistiche in ambito preventivo, e di consulenza per le autorità sanitarie nazionali e internazionali.

Reparto Malattie da prioni e patologia comparata delle 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 e sviluppa modelli animali per la valutazione dei possibili interventi profilattici e terapeutici, anche in riferimento alle eventuali patologie umane.

Reparto Metodologie e indicatori per la sicurezza chimica nelle filiere alimentari e salute umana

Il Reparto svolge attività di ricerca, formazione, consulenza e controllo nei seguenti ambiti:

- aspetti valutativi e sanitari legati alla presenza di elementi chimici e sostanze intenzionalmente utilizzate nelle filiere produttive animali e vegetali;
- aspetti valutativi e sanitari relativi alla composizione degli alimenti lipidici;
- metodologie e indicatori nell'ambito dei sistemi di controllo degli alimenti e degli alimenti per animali;
- metrologia, qualità e controlli esterni di qualità nel settore della sicurezza alimentare;
- aspetti sanitari e qualitativi legati all'alimentazione anche attraverso l'uso di idonei indicatori biologici.

Presso il Reparto operano sezioni del:

- laboratorio nazionale di riferimento elementi chimici in alimenti di origine animale;
- laboratorio nazionale di riferimento additivi nei mangimi.

Il Reparto svolge attività di formazione e consulenza in merito alle tecniche di controllo (audit) previste dai regolamenti comunitari sulla sicurezza e il controllo degli alimenti.

Reparto Microrganismi e tecnologie alimentari

Il Reparto svolge attività sulla utilizzazione di microrganismi utili e/o geneticamente trasformati, impiegati nei processi tecnologici degli alimenti e sulle loro interferenze con

patogeni ai fini della valutazione della sicurezza d'uso. Studia i fattori di patogenicità e virulenza dei patogeni alimentari Gram positivi.

Svolge attività di controllo (revisione/ripetizione, sorveglianza) ricerca, consulenza e formazione sulle contaminazioni degli alimenti da batteri Gram positivi, in particolare da *L. monocytogenes* e clostridi neurotossigeni, e ne valuta il rischio.

Valuta la sensibilità dei batteri Gram positivi agli antibiotici e ai bioconservanti. Studia metodi di screening e post screening microbiologici per la ricerca dei residui di antibiotici negli alimenti. Svolge tutti i compiti del Laboratorio Nazionale di Riferimento per il latte e derivati. Collabora con i laboratori nazionali di riferimento per le materie di pertinenza. Collabora inoltre con il Centro di riferimento per il botulismo.

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 OGM studia la problematica legata alla loro diagnostica nella filiera agro-alimentare, incluso lo sviluppo di metodi innovativi multianalita, effettua la validazione di metodi e organizza *proficiency testing*. Studia le problematiche legate alla tracciabilità degli OGM nella filiera agroalimentare. Sviluppa metodi di campionamento per il prelievo dei campioni per l'analisi. Valuta la riduzione della contaminazione da micotossine nelle colture geneticamente modificate. Effettua la valutazione del rischio da micotossine note e da micotossine emergenti. Studia i sistemi di prevenzione della contaminazione da micotossine e le problematiche legate alla diagnostica delle micotossine tramite sistemi tradizionali e innovativi. Studia inoltre i modelli di analisi e campionamento multianalita e valida i metodi di analisi per le micotossine nei prodotti agro-alimentari. Assolve compiti di formazione delle strutture 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 Laboratorio Comunitario di Riferimento per la ricerca di residui negli animali vivi e nelle carni (CRL) 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, nell'ambito del sistema di allerta internazionale, 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 presso i soggetti istituzionali e i consumatori e partecipa all'attività didattica nell'ambito delle materie di propria competenza.

Reparto Profilassi e controllo delle zoonosi batteriche

Il Reparto svolge attività di ricerca finalizzata alla profilassi e al controllo delle principali zoonosi negli animali serbatoio (brucellosi, carbonchio, campilobacteriosi, salmonellosi e tubercolosi bovina), con particolare riferimento a quelle oggetto di profilassi di Stato. A tal fine, il Reparto svolge ricerche sui meccanismi patogenetici che condizionano la malattia, sulla risposta immunitaria dell'ospite vertebrato indotta dall'infezione e sui fattori di virulenza dei microrganismi patogeni. Il Reparto inoltre collabora con i Centri Nazionali di Referenza presso gli IZS nell'elaborazione e nella standardizzazione dei metodi diagnostici per l'identificazione dei diversi agenti eziologici e controlla le produzioni degli IZS destinate alle profilassi di Stato, come previsto dalle relative direttive comunitarie in materia di zoonosi.

Reparto Tossicologia alimentare e veterinaria

La missione del Reparto è lo studio degli effetti di interferenti endocrini e altri contaminanti, residui e sostanze naturali, potenzialmente presenti nelle catene alimentari, nonché lo sviluppo di metodi e strategie per la valutazione del rischio tossicologico nei campi della sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare. Le attività di ricerca del Reparto intendono dare specifica attenzione ad argomenti emergenti quali la tutela di fasce vulnerabili di consumatori, lo sviluppo e applicazione di metodi bioanalitici e molecolari, la caratterizzazione di potenziali biomarcatori di esposizione, risposta e suscettibilità.

Il Reparto partecipa con le proprie specifiche competenze allo sviluppo del sistema nazionale ed europeo per l'analisi del rischio in sicurezza alimentare, anche attraverso la elaborazione di basi di dati e attività di comunicazione e formazione.

Reparto Zoonosi trasmesse da alimenti

Compiti del Reparto sono quelli di svolgere ricerche mirate al controllo delle zoonosi trasmesse da alimenti e allo sviluppo dell'epidemiologia veterinaria. A tal fine, le attività includono lo studio della patogenesi delle infezioni, la tipizzazione dei microrganismi, volta alla loro tracciabilità lungo la filiera di produzione degli alimenti, l'analisi dei fenomeni di farmacoresistenza 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 IZS.

Al Reparto fanno capo i Laboratori Nazionale e Comunitario di referenza per *E. coli*.

Reparto Zoonosi virali

L'attività di ricerca, intervento e formazione del Reparto è dedicata a patologie virali emergenti o riemergenti a trasmissione zoonotica o alimentare, con particolare riferimento alle infezioni da virus enterici, quali Norovirus, Calicivirus, Rotavirus e virus dell'epatite E, e alle infezioni da virus influenzali. Vengono condotti studi di diagnostica ed epidemiologia molecolare, e di caratterizzazione genetica e antigenica dei virus, con l'impiego di database e protocolli armonizzati a livello nazionale e internazionale e di test di elevata specializzazione (real-time PCR, *microarray*, antigeni ricombinanti, anticorpi monoclonali). Il Reparto sviluppa

nuovi reagenti e protocolli molecolari e immunologici (sieri, anticorpi monoclonali, antigeni ricombinanti). Svolge una funzione di supporto per la sorveglianza e la diagnostica delle zoonosi virali sul territorio, anche attraverso il coordinamento e la collaborazione a progetti dell'SSN, EC, WHO, NIH e altri enti internazionali. Partecipa al training di laboratorio per la diagnostica virologica rivolta al personale dell'SSN, Enti di ricerca nazionali e internazionali e delle Università.

DIPARTIMENTO DI TECNOLOGIE E SALUTE

Al Dipartimento Tecnologie e salute (TES) è attribuita la seguente missione: sviluppo e valutazione delle nuove tecnologie biomediche e impiego di procedure, metodi e strumenti, ivi compresa la valutazione dei rischi fisici, ai fini del miglioramento della salute umana. Tale missione, viene assolta attraverso le seguenti azioni inerenti ai due settori principali:

- *Ricerca e sperimentazione*
 - Sviluppo di nuove tecnologie e di nuovi approcci metodologici e loro applicazione per il progresso delle conoscenze in diversi settori della ricerca biomedica e per il miglioramento dei processi diagnostici e terapeutici mediante ricerche finalizzate alla:
 - Diagnosi e terapia di patologie di rilevante interesse per la sanità pubblica.
 - Innovazione tecnologica dell'SSN.
 - Protezione e preservazione della salute del cittadino negli ambienti di vita, mediante procedure di alto valore scientifico e tecnologico, dai rischi derivanti da:
 - Uso della tecnologia e/o che si avvalgono di metodi di indagine propri delle discipline fisiche e ingegneristiche.
 - Fenomeni naturali o da interventi dell'uomo, con particolare attenzione alle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti.
- *Controllo, consulenza e formazione*
 - Coordinamento di Piani e Progetti Nazionali di comunicazione e prevenzione dei rischi connessi all'esposizione della popolazione alle radiazioni.
 - Gestione efficiente e sicura delle tecnologie nell'ambito del sistema sanitario.
 - Uso appropriato della tecnologia: *technology assessment*, linee guida e vigilanza del mercato.
 - Certificazione CE dei dispositivi medici.
 - Consulenza ai Ministeri, alle Regioni, alle Aziende Sanitarie e agli Enti normatori tecnici.
 - Consulenza alla Commissione Europea e ad altri organismi internazionali.
 - Corsi di formazione per operatori sanitari, utilizzando anche metodologie di *e-learning*.

Resoconto attività 2009

L'attività del Dipartimento TES è articolata per Reparti:

Reparto di Bioingegneria cardiovascolare

L'attività del Reparto ha riguardato:

- valutazione dei rischi di interferenze elettromagnetiche (EMI) derivanti dall'introduzione di tecnologie wireless (WiFi) in ambiente ospedaliero, su dispositivi medici di supporto vitale;
- messa a punto di modelli numerici e di sistemi di esposizione RMN a radiofrequenza per lo studio di fenomeni di riscaldamento su elettrocaterteri;
- messa a punto di algoritmi e strumentazione per lo studio della funzione neurovegetativa mediante *functional MRI* (Risonanza Magnetica funzionale);
- progettazione e realizzazione di un defibrillatore esterno a forma di onda arbitraria;

- messa a punto di un algoritmo di rilevamento di eventi di fibrillazione atriale a partire da segnali pulsossimetrici;
- telemedicina per la continuità assistenziale domiciliare di pazienti post-evento cardiovascolare acuto;
- studio di segnali elettrocardiografici (ECG) per indici di predizione della fibrillazione atriale in pazienti parossistici;
- certificazione di tipo di dispositivi medici impiantabili attivi cardiovascolari.

Reparto di Biomeccanica e tecnologie riabilitative

Il Reparto ha operato nei seguenti ambiti:

- 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.

Il Reparto, in particolare, si è occupato sia della valutazione dei dispositivi medici nell'ambito del coordinamento della certificazione di tipo, (32 certificati di Tipo per ON 03373) e in particolare con la certificazione diretta di 14 dispositivi e cinque pareri per gli stent coronarici, sia nell'ambito della vigilanza.

A tal fine sono state messi a punto metodiche referenziate da normative per la vigilanza di dispositivi medici come le lenti a contatto (percorso completo di caratterizzazione), le valvole cardiache protesiche (metodi PIV per i getti di rigurgito), la corrosione dei materiali metallici e in lega, specie per stent, dispositivi di annuloplastica e stent graft, e metodologie sperimentali di studio del disassamento di protesi d'anca mediante *Finite Element Method* (FEM), da verificarsi mediante studi *in vitro* di fatica (funzionale) a lungo termine. Ancora la necessità di calibrazione delle pedane baropodometriche ha prodotto metodologie e lavori scientifici rilevanti nel settore.

Inoltre nell'ambito dei servizi di telemedicina si sono studiate le linee di indirizzo per alcuni ambiti di recente diffusione (tele patologia, tele ecocardiografia, tele citologia), è stato seguito il percorso del gruppo di lavoro che ha messo a punto le linee guida per la tele radiologia e in particolar modo si è dato un contributo rilevante grazie all'apporto della cultura della direttiva comunitaria 93/42 sui dispositivi medici riguardo all'uso dei *Picture Archiving and Communication System* (PACS). Infine si è coordinato il WP 7 del progetto *Clear* per la messa a punto di un *framework* per la valutazione tecnologica di servizi di tele riabilitazione in collaborazione con altri Reparti.

Infine, nell'ambito delle collaborazioni con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma si è promosso un progetto di ricerca per lo studio del supporto meccanico alla circolazione nel caso di pazienti pediatrici candidati al trapianto dopo chirurgia Fontan, con soluzioni originali al mondo.

Ancora le collaborazioni di ingegneria dei tessuti, grazie agli apparati realizzati in ISS e operativi presso l'Università di Tor Vergata hanno prodotto nuovi dispositivi sperimentali pubblicati per gli studi della ricostituzione delle membrane emato-encefaliche con l'Università di Padova.

Nuovi paradigmi di studio del movimento per percorso qualsiasi sono state realizzate presso il centro Santa Lucia, nell'ambito delle collaborazioni progettuali già in essere.

Un contributo culturale e strumentale è stato dato dal Reparto per la finalizzazione delle convenzioni sulla vigilanza delle nanotecnologie, riabilitazione mediante uso di medicina fisica e riabilitativa, e caratterizzazione dell'efficacia terapeutica degli aerosol.

È stato prodotto il manuale di qualità dell'ON 0373, con la lista delle procedure gestionali e delle necessità tecnico-legali per ottemperare al decreto 318/98 ai fini del mantenimento dell'accreditamento delle *test house* realizzate fino ad oggi. Infine si è dato supporto al Ministero della Salute con l'emissione di pareri sulla sperimentazione clinica e su animale.

Si è partecipato a meeting sul Trasferimento tecnologico specializzando le criticità di un tale percorso nell'ambito dei Dispositivi Medici, in collaborazione con Sapienza Università di Roma.

Si è potuto dar corso al progetto MEDDICA, nell'ambito del circuito di eccellenza al quale aderisce il Reparto per quanto riguarda gli scambi Marie Curie della Comunità Europea.

Reparto dei Biomateriali e Biosistemi

- Potenziamento del cluster di calcolo e simulazione numerica. Il cluster ha ora circa 100 core di calcolo, ad esso si affianca una stazione grafica con una *Graphics Processing Unit* (GPU) per il calcolo parallelo di tipo CUDA (*Computer Unified Device Architecture*).
- Studio, realizzato con la tecnica di Langmuir e la Microscopia ottica ad angolo di Brewster, dell'interazione tra piccoli peptidi di differenti chiralità e membrane lipidiche modello a chiralità nota.
- Studio di processi di sincronizzazione senso motoria attraverso misure comportamentali e di *neuroimaging* – stimolazione magnetica transcranica (*Transcranial Magnetic Stimulation*, TMS) e magnetoencefalografia (MEG).
- Caratterizzazione, misure e rappresentazione, tramite immagini microtomografiche di bioscaffold di diversa origine (umana, animale, biovetri, idrossiapatite, idrogel) e di diversa applicazione (ricrescita di tessuto osseo e cardiaco) per l'utilizzo nel campo della medicina rigenerativa.
- Sviluppo e realizzazione di protocolli di prove biomeccaniche a fatica, secondo normativa europea e internazionale, per la valutazione di dispositivi impiantabili in osso umano; indagini ultrastrutturali tramite microscopio elettronico a scansione (*Scanning Electron Microscope*, SEM) delle superfici di rottura, analisi microtomografiche delle possibili alterazioni strutturali del dispositivo pre e post prove a fatica e studi di simulazione agli elementi finiti degli sforzi applicati durante le prove, tramite indagini FEA (*Finite Element Analysis*: analisi agli elementi finiti).
- Misure e caratterizzazione, tramite indagini microtomografiche, della struttura dell'osso umano in diverse condizioni patologiche e con differenti parametri di acquisizione.
- Realizzazione di protocolli e metodiche di visualizzazione degli spazi che si possono generare all'interfaccia tra biomateriali e tessuti duri in modello animale e umano; applicazioni in odontostomatologia e ortopedia.

Reparto di Tecnologie fisiche in biomedicina

La spettroscopia di Risonanza Magnetica Nucleare, in particolare la spettroscopia protonica (^1H NMR) si è affermata come strumento in grado di dare maggiori informazioni di valore diagnostico e prognostico, oltre a fornire un valido supporto per la comprensione delle vie metaboliche a livello cellulare, in particolare nello studio sistematico delle molecole piccole e dei loro profili metabolici, includendo tutti i metaboliti. È stato approfondito lo studio di nuovi segnali nello spettro NMR, precisamente nella regione dei protoni ammidici. Questa regione spettrale è stata generalmente poco studiata sia nei sistemi cellulari che *in vivo* a causa della bassa intensità dei segnali e della dipendenza dal pH della posizione e dell'intensità dei segnali stessi. Ciò ha comportato difficoltà sia nell'assegnazione che nella

quantificazione. La disponibilità di strumentazione più avanzata, con maggiore sensibilità e risoluzione spettrale per la spettroscopia *in vivo* può oggi permettere, in linea di principio, di utilizzare anche questi segnali come *biomarker* di effetto o di danno in relazione alla risposta cellulare allo stress, inserendoli in un contesto metabolico più vasto. Oltre alla potenzialità per la determinazione del pH, i segnali dei protoni ammidici possono dare informazioni sulle variazioni di concentrazione di molte molecole in cammini metabolici importanti quali quelli dell'adenosina trifosfato (ATP) e delle uridine difosfato (UDP) esosammine.

I sistemi gel dosimetrici hanno suscitato molto interesse nel campo della dosimetria in quanto sistemi in grado di ricostruire mappe in tre dimensioni della dose impartita, caratteristica necessaria per garantire la qualità dei trattamenti di radioterapia oncologica.

Attualmente, ci siamo concentrati sulle tecniche di rivelazione ottica in considerazione dei vantaggi rappresentati dal minor costo della strumentazione e dalla relativa facilità d'uso, oltre che dalla maggiore rapidità di misura, caratteristiche che possono diventare determinanti per il loro uso in ambiente clinico. A tal scopo è stato messo a punto un dosimetro ottico per il quale è stata avviata una procedura di brevettazione.

Sono stati sviluppati criteri di qualità in radioterapia e in radiologia diagnostica, continuando in particolare il coordinamento di gruppi di esperti operanti sul territorio. In particolare sono stati elaborati due documenti, il primo sulla tele radiologia e il secondo sullo sviluppo di manuali di qualità in radiodiagnostica.

Reparto di Fisica e tecnologie nucleari per la salute

È continuato lo sviluppo di un sistema di diagnostica del fascio impulsato di protoni per adronterapia generato da acceleratore lineare (TOP-IMPLART) nell'ambito di due progetti – finanziati, in corso di attivazione – ISPAN e SPARKLE.

È stata finalizzata l'elettronica di lettura a canali indipendenti per il sistema di rivelazione *single-photon* per *imaging* molecolare per lo studio di patologie cardiovascolari su modelli animali e per la diagnosi precoce di tumori (anche nell'ambito del progetto Filas IMMOCID).

È proseguita l'attività di ricerca di base in fisica nucleare sperimentale, con la presentazione di una nuova proposta sperimentale per lo studio della struttura di *spin* del nucleone e lo sviluppo di un rivelatore GEM per tracciare le particelle elementari cariche; tale attività è a supporto delle precedenti.

Membri del Reparto hanno partecipato a commissioni e gruppi di lavoro nell'ambito delle attività istituzionali del Reparto.

Reparto di Biofisica delle radiazioni ionizzanti e fisica biomedica

Nell'arco del 2009 sono stati effettuati studi sul *timing* dell'effetto *bystander* in fibroblasti umani AG1522. Sono stati utilizzati sia l'approccio del trasferimento di terreno che quello della co-coltura. Quest'ultimo in particolare è stato applicato al caso dell'irradiazione alfa che è stata effettuata utilizzando l'irradiatore progettato e realizzato presso l'ISS. A causa del limitato range residuo di queste particelle (circa 20 micron) è stato infatti possibile irradiare i fibroblasti all'interno di speciale piastre in acciaio con fondo di mylar e valutare l'effetto *bystander* in cellule seminate in inserti collocati all'interno della stessa piastra di irradiazione ad una distanza di circa 1 mm dalle cellule irradiate. In questa configurazione sono stati effettuati esperimenti di danno al DNA (misurato mediante immunofluorescenza per la determinazione dell'istone H2AX fosforilato) e di induzione di micronuclei. Gli esperimenti di inattivazione clonogenica sono stati invece effettuati con la tecnica del trasferimento di terreno. In tutti i casi analizzati si sono ottenute evidenze di effetti *bystander* a tempi relativamente brevi dall'inizio dell'incubazione in presenza di terreno

“condizionato”. Vi sono anche indicazioni, che richiedono però conferma, dell’influenza della qualità della radiazione nella modulazione di questi effetti.

Studi sulla presenza di un effetto *bystander* in promielociti umani HL60 sono stati condotti utilizzando radiazione gamma. La tecnica utilizzata è stata quella del trasferimento del terreno e l’*end point* considerato è stato l’induzione di micronuclei. È stata inoltre effettuata la caratterizzazione citofluorimetrica, mediante CD di membrana, di cellule attivamente proliferanti e differenziate in monociti e macrofagi in vista di esperimenti volti ad analizzare se il differenziamento in vitro può essere indotto mediante meccanismi *bystander*.

Questi studi sono stati condotti nell’ambito del Progetto EURATOM “Non Targeted Effects of Ionizing Radiation (NOTE)”. Al Progetto, oltre all’attività sperimentale, afferisce anche una attività teorica, svolta in collaborazione con un altro Reparto, che riguarda la modellizzazione della risposta adattativa. Preliminare allo sviluppo del modello, è stato condotto uno studio dettagliato della letteratura su questo argomento. È stato quindi sviluppato un modello preliminare utilizzando un approccio di dinamica molecolare.

I primi esperimenti su effetti *bystander* mediati dal terreno di cellule irradiate con fasci di ioni carbonio da 62 MeV/u sono stati condotti presso il ciclotrone superconduttore dei Laboratori Nazionali del Sud dell’Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) di Catania, nell’ambito dell’esperimento TENORE dell’INFN. Gli *end point* considerati sono stati il danno al DNA e induzione di micronuclei.

Sono terminati gli esperimenti sull’influenza del fondo naturale di radiazioni sulla modulazione dell’attività di enzimi coinvolti nei processi di detossificazione cellulare e dell’induzione di micronuclei a seguito di irradiazione gamma di cellule linfoblastoidi di origine umana TK6, coltivate per sei mesi nel laboratorio di riferimento presso l’ISS e nel laboratorio allestito nella galleria dei Laboratori Nazionali del Gran Sasso (LNGS) dell’INFN, dove il fondo naturale di radiazioni è ridotto di un fattore di circa 100. Le cellule sono state irradiate con 2 Gy di raggi gamma sia all’inizio della coltura che dopo condizionamento nelle diverse condizioni di fondo naturale. I risultati ottenuti sono risultati compatibili con l’ipotesi che la radiazione ambientale possa rendere le cellule più pronte a reagire nei confronti del danno ossidativo, come quello radio indotto.

Studi paralleli sono stati condotti utilizzando colture di cellule di Hamster cinese V79, già condizionate per 12 mesi in diverse condizioni di fondo naturale (nel laboratorio esterno e quello in galleria presso gli LNGS). Entrambe le colture sono state condizionate per altri sei mesi nel laboratorio esterno ed è stata analizzata sia l’induzione di mutazioni che l’attività di enzimi coinvolti nei processi di detossificazione cellulare (SOD, CAT, GPx). I risultati di questi esperimenti hanno bisogno di essere ulteriormente consolidati da ulteriori repliche che verranno effettuate nel 2010. Per quanto riguarda l’attività istituzionale, è proseguita l’attività dei Gruppi di Studio “Tecnologia CBCT” e Assicurazione di qualità in radiologia diagnostica e interventistica.

È proseguita l’attività in ambito della Comunità European nel *Consultative Committee for the Research and Training Programme (Euratom) in the Field of Nuclear Energy (Fission)*, nell’HLEG (*High Level and Expert Group on European Low Dose Risk Research*) e nel MELODI – *The Multidisciplinary European Low Dose Initiative*.

Reparto di Radioattività e suoi effetti sulla salute

Completati i progetti: i) “WHO-International Radon Project”; ii) EU “Alpha-Risk” sui rischi connessi alle esposizioni a radiazioni alfa; iii) progetto Ministero della Salute per attività di raccolta, catalogazione e analisi della letteratura scientifica, letteratura grigia e di altra documentazione, sugli effetti sulla salute dell’uranio impoverito; iv) studio sulla dose da radiazione gamma *indoor* da misure eseguite *outdoor*.

Proseguite le attività connesse a: i) collaborazione con l'Istituto Vinca (Belgrado) su misure di radon nelle scuole della Serbia; ii) modellizzazione del trasferimento del cesio dall'alimentazione della madre al latte materno dopo Chernobyl, in collaborazione con il *German Research Center for Environmental Health (Helmholtz Zentrum, Monaco)*; iii) progetto CCM del Ministero della Salute "Avvio del Piano Nazionale Radon per la riduzione del rischio di tumore polmonare in Italia"; iv) progetto "Rn in ISS" per la misura di radon in tutti gli edifici dell'ISS; v) indagine, in collaborazione con Telecom, sul radon negli edifici e locali sotterranei Telecom in tutte le Regioni italiane e radiazione gamma *indoor* e *outdoor*; vi) creazione di un inventario, in collaborazione con l'Istituto Superiore Prevenzione e Sicurezza sul Lavoro (ISPESL), della concentrazione di radionuclidi naturali nei materiali da costruzione europei; vii) analisi del rischio radiologico causato dai fosfogessi; viii) misura di radionuclidi naturali in acque minerali.

Avviate le seguenti attività: i) *International Atomic Energy Agency Project "Environmental Modelling for Radiation Safety – EMRAS II"*; ii) Progetto "Radiological/Nuclear Threats, Global Health Security Initiative", collaborazione tra i Paesi membri del G7, UE, *Nuclear Energy Agency – NEA, International Atomic Energy Agency – IAEA* e WHO per il coordinamento delle azioni da attuare in caso di emergenze radiologiche; iii) *Twinning EC Project "Estimation of concentrations of radionuclides in Estonian ground waters and related health risks"*, in collaborazione con ARPA Lombardia e Veneto; iv) "Promoting ALARA culture", in collaborazione con enti europei efferenti alla *European ALARA Network*; v) progetto EU "RADPAR" sulle attività di prevenzione dei rischi da esposizione a radon; vi) progetto del Ministero della Salute sugli effetti sanitari dell'uranio impoverito per la realizzazione di un portale dove siano reperibili anche dati bibliografiche (tipo PubMed) per la comunità scientifica, e informazioni divulgative per il largo pubblico; vii) indagine nazionale sul radon nelle abitazioni dei dipendenti Telecom; viii) analisi delle esposizioni occupazionali nelle terme europee e conseguenze legislative.

Reparto di Dosimetria delle radiazioni ionizzanti e difetti radioindotti

Il Reparto sviluppa e impiega metodologie e tecniche avanzate di: i) dosimetria delle radiazioni ionizzanti, e ii) di spettroscopia di Risonanza Paramagnetica Elettronica (EPR). In particolare le attività in corso possono essere raggruppate in diverse linee di ricerca:

- *Dosimetria in radioterapia.* L'obiettivo primario è individuare, studiare e caratterizzare sistemi dosimetrici, commerciali e non, idonei per la dosimetria delle tecniche più avanzate di radioterapia. L'attività è rivolta: i) allo studio e alla caratterizzazione clinica di sistemi a base di diamante sintetico (*Chemical Vapour Deposition, CVD* e *High-Pressure High-Temperature, HPHT*), per la dosimetria nei trattamenti IMRT (*Intensity Modulated Radio Therapy*), IMPT (*Intensity Modulated Proton Therapy*) (nel 2009 si è concluso il progetto integrato EU "MAESTRO" (2004-2009)); ii) alle verifiche di *Treatment Plan (TP)* in fasci IMRT e calibrazione di fasci per Tomoterapia, con sistemi a stato solido commerciali e non.
- *Dosimetria retrospettiva.* Le ricerche sulla dosimetria per la verifica dei modelli dosimetrici utilizzati negli studi epidemiologici, in particolare in popolazioni esposte in modo prolungato a basse dosi di radiazione in territori dell'ex Unione Sovietica è stato ulteriormente sviluppato (progetto EU "SOUL" 2005/2009). In questo stesso ambito è stato presentato un altro progetto europeo nel FP7 (area Euratom) che è stato approvato e partirà nel 2010.
- *Dosimetria in situazioni di emergenza radiologica.* Nel 2009 è stata ulteriormente sviluppata la linea di ricerca per lo sviluppo e l'utilizzo di metodi fisici per la misura del danno indotto dalle radiazioni in materiali solidi inerti, da utilizzare come indicatori della

dose ricevuta da persone potenzialmente esposte in esposizioni radiologiche non controllate comprendenti sia l'uso accidentale delle radiazioni che gli atti deliberatamente ostili. Nel corso dell'anno è stato sottomesso un progetto Europeo nel FP7 (area *Security*) che è stato approvato e inizierà nel 2010. Dal 2009 l'ISS ha partecipato ai lavori di un WG ISO per l'elaborazione di una norma sui criteri minimi per la dosimetria retrospettiva basata sulla risonanza paramagnetica elettronica (*Electron Paramagnetic Resonance, EPR*).

- *Alimenti irradiati*. Nel 2009 è stata portata avanti l'attività avviata nell'ambito di un progetto del Ministero della Salute, riguardante l'estensione degli standard europei basati sulle tecniche di risonanza paramagnetica elettronica (*Electron Spin Resonance – ESR*) e termoluminescenza (TL) a matrici di origine animale per le quali i metodi non sono stati ancora validati, con lo scopo di elaborare dei protocolli operativi da utilizzare nei controlli ufficiali. In collaborazione con il Dipartimento di Sanità pubblica veterinaria e sicurezza alimentare, sono state effettuate analisi su campioni di erbe, spezie e condimenti vegetali prelevati sul mercato e provenienti da un campionamento eseguito nella regione Veneto dall'ARPAV di Verona. Per quanto riguarda l'attività di formazione sono state tenute lezioni sull'argomento nell'ambito del Master Internazionale "Nuclear and Ionizing radiation Technologies" organizzato dall'Istituto Universitario di Studi Superiori (IUSS) a Pavia.
- *Applicazioni biofisiche e biomediche dell'EPR*. Il Reparto possiede uno spettrometro EPR avanzato, unico in ISS, adatto a ricerche di tipo biomedico. Nel 2009 in collaborazione con altri Reparti di TES e di altri Dipartimenti e con Sapienza Università di Roma, è continuata la linea di ricerca di EPR applicata a studi di carattere biofisico, tra cui lo studio del meccanismo molecolare alla base dell'interazione farmaco-liposoma, del ruolo dei radicali liberi nitrossidi nell'effetto *bystander*, degli stati di ossidazione in metalloproteine, della produzione di radicali liberi durante l'esposizione di cellule a ultrasuoni.

Reparto delle Radiazioni non ionizzanti

Il reparto si è occupato di:

- valutazione dei rischi connessi alle esposizioni in ambienti di vita e di lavoro alle radiazioni non ionizzanti;
- valutazione delle esposizioni ai campi magnetici ELF (*Extremely Low Frequency*) generati da linee elettriche;
- dosimetria della radiazione ultravioletta. Ricerca nel campo delle applicazioni biomediche della spettroscopia dielettrica;
- attività di controllo concernente la verifica del rispetto della normativa sui puntatori laser;
- consulenza e supporto al Ministero della Salute e al Consiglio Superiore di Sanità sui trattamenti estetici che impiegano radiazioni non ionizzanti e sui rischi per la salute connessi ai campi elettromagnetici;
- sviluppo del progetto CAMELET finanziato dal Centro Nazionale di Controllo delle Malattie (CCM)-Ministero della Salute e presidenza della Commissione Internazionale per la Protezione dalle Radiazioni Non Ionizzanti (ICNIRP);
- attività di formazione.

Reparto 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:

- sistemi di calcolo avanzato per simulazioni Monte Carlo in applicazioni radioterapeutiche innovative; sviluppo di tecniche computazionali per l’ottimizzazione dei sistemi di trattamento radioterapeutici;
- 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).

Per quanto riguarda lo sviluppo di tecniche computazionali per la pratica clinica è stato organizzato un corso istituzionale per l’uso del codice Monte Carlo GEANT4 in campo medico. L’attività di ricerca nel settore del calcolo avanzato per la pratica clinica è proseguita con lo sviluppo di un *package* software per la simulazione di un acceleratore per uso clinico. Il *package* è ora distribuito dalla collaborazione internazionale GEANT4 come esempio applicativo per la radioterapia con fasci esterni. È continuata la partecipazione alla rete di collaborazione MARS (Metodi Numerici per Applicazioni Radioprotezionistiche e Sanitari) in collaborazione con l’Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l’energia e lo sviluppo economico sostenibile (ENEA) e INFN, oltre che con le associazioni di Fisica Medica e Radioprotezione per la diffusione dei metodi di calcolo numerico in ambito sanitario. Per queste attività le collaborazioni sono attive con ospedali oltre che con l’ISPESL e con l’INFN che finanzia molte delle attività presenti nel Reparto.

Lo sviluppo dei dispositivi neuromorfi si è articolato su due linee: nell’ambito del progetto europeo ReNaChip (sostituzione funzionale di una porzione di cervelletto con un chip) si è realizzata preliminarmente su *Field Programmable Gate Array* (FPGA) (e testata in tempo reale) la catena che comprende l’elaborazione del segnale nervoso per il riconoscimento degli eventi di interesse nell’attività nervosa (reazione allo stimolo condizionato e incondizionato) e il modello che realizza l’apprendimento della temporizzazione appropriata della risposta condizionata. È iniziata la progettazione della catena di elaborazione su chip *Very Large Scale Integration* (VLSI).

In parallelo, utilizzando un chip progettato e testato in precedenza, si è riprodotta su chip una dinamica ad attrattore, che costituisce un elemento importante verso architetture modulari complesse.

La collaborazione con l’Istituto di Microelettronica e Microsistemi del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR, Roma) e con il Dipartimento di Fisiologia della Sapienza, sullo sviluppo di dispositivi per la registrazione dell’attività nervosa e per la stimolazione diretta di tessuto nervoso, ha prodotto un progetto di griglia su polimide per registrazione epicorticale e di protocolli sperimentali per la registrazione da primati non-umani. La collaborazione include anche l’Università di Tel Aviv per alcuni aspetti di scienza dei materiali.

È stata conclusa una fase dell’analisi e nella modellizzazione dell’attività corticale durante compiti di decisione motoria.

È stato completato un lavoro sull’analisi del segnale nervoso da pazienti epilettici, per il riconoscimento dell’emisfero contenente la zona epilettogena da registrazione effettuate nel periodo inter-critico. In collaborazione con l’Istituto di Ricerca Biomedica August Pi i Sunyer di Barcellona (IDIBAPS, Spagna) e nell’ambito del progetto “DYNAMOCORTEX Dynamics of cortical network states” finanziato dal Ministero dell’Istruzione e della Scienza spagnolo, è stato pubblicato un articolo sul *Journal of Neurophysiology*, sulla modulazione dell’eccitabilità del tessuto nervoso, *in vitro* e *in silico*, al variare della temperatura partendo

da attività fisiologiche analoghe a quella osservate durante gli stati di sonno profondo fino ad arrivare a condizioni patologiche come quelle presenti nei pazienti epilettici.

Sempre è stato pubblicato sulla rivista *Neuroimage*, in collaborazione con l'Università di Magdeburgo (Germania), il lavoro di rassegna "Attractors and noise: Twin drivers of decisions and multistability".

L'attività di disseminazione scientifica nel settore della fisica dei sistemi complessi è proseguita con la pubblicazione sulla rivista *Physics Reports* di un articolo di rassegna "Statistical mechanics and dynamics of solvable models with long-range interactions".

L'attività di ricerca è proseguita nello studio del comportamento dinamico di sistemi a lungo raggio fuori dall'equilibrio, anche nell'ambito della nuova iniziativa specifica MI41 dell'INFN. Le attività relative allo studio della fenomenologia e modellistica degli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti si sono concentrate sull'effetto delle basse dosi di radiazioni, nell'ambito del progetto integrato NOTE (FP6) e del progetto TENORE dell'INFN.

Riguardo all'attività di valutazione dell'impatto sanitario di rilasci radioattivi è in fase di completamento la riformulazione del modello RANA nel nuovo linguaggio sviluppato da Mathematica con le versioni 6 e 7 del software, che consente un rilevante incremento dell'interattività tra l'utente e i package applicativi. È stata inoltre completata l'elaborazione del "Piano Nazionale delle misure protettive contro le emergenze radiologiche", che individua e disciplina le misure necessarie per fronteggiare le conseguenze di incidenti severi in impianti nucleari ubicati oltre frontiera. È proseguita la partecipazione a commissioni e gruppi di studi.

Reparto dei Metodi ultrastrutturali per terapie innovative antitumorali

L'individuazione di nuovi bersagli farmacologici rappresenta un prezioso contributo per la messa a punto di strategie terapeutiche "intelligenti".

In tale contesto e nell'ambito del Progetto "Recettori per chemochine come marcatori biologici e molecolari di risposta clinica e target diagnostico-terapeutico", Programma Straordinario di Ricerca Oncologica ISS-ACC parte dell'attività di ricerca svolta nel 2009 è stata finalizzata a valutare la relazione tra i marcatori molecolari della farmacoresistenza e quelli coinvolti nei processi di invasione tumorale (CXCR4/CXCL12; MMPs, molecole di adesione, ecc.) su modelli cellulari tumorali *in vitro* (linee stabilizzate), *ex vivo* (cellule tumorali staminali) o *in vivo* (modelli tumorali sperimentali).

In particolare sono stati condotti studi volti ad approfondire:

- la relazione farmacoresistenza/invasione/staminalità;
- il ruolo dell'asse CXCL12/CXCR4 nel fenotipo maligno di cellule di melanoma;
- l'effetto di analoghi di natura peptidica/peptidomimetica del CXCL12 sui processi di migrazione ed invasione delle cellule tumorali e sull'induzione di morte autofagica.

L'impiego dei prodotti naturali, quale potenziale approccio terapeutico alternativo per il trattamento di alcune patologie cronico-infettive e per lo sviluppo di terapie innovative in oncologia ha assunto negli ultimi anni sempre più importanza nella ricerca traslazionale in farmacologia.

In tale contesto è stata svolta attività di ricerca allo scopo di valutare l'attività, sia antitumorale che antimicrobica di sostanze naturali di origine vegetale provenienti da: *Melaleuca alternifolia*, *Mentha suaveolens* e *Peschiera fuchsiaefolia*. È stata valutata, inoltre, l'attività di una sostanza naturale di origine animale, la monoaminossidasi da siero bovino.

I risultati ottenuti hanno dimostrato:

- l'inibizione del potenziale migratorio e invasivo delle cellule di melanoma umano da parte dell'olio essenziale di *Melaleuca alternifolia*;

- l'espressione e il ruolo dei geni ATG nell'induzione di morte per autofagia da parte dell'alcaloide voacamina estratto dalla *Peschiera fuchsiaefolia*;
- l'effetto chemiosensibilizzante di alcuni agenti lisosomotropici sui prodotti di ossidazione della spermina;
- il meccanismo antifungino del TTO su ceppi di *C. albicans* sensibili e resistenti;
- l'attività antimicotica della *Mentha suaveolens*.

Lo sviluppo delle nanotecnologie per la diagnosi, il trattamento e il monitoraggio delle lesioni tumorali sta acquistando grande interesse sanitario.

In quest'ambito l'attività del Reparto si è focalizzata sulla caratterizzazione di nuovi vettori liposomiali per la progettazione di sistemi di *drug delivery* sito-specifici valutandone, *in vitro* e *in vivo*, l'assorbimento, la distribuzione cellulare e l'efficacia terapeutica. Tali studi hanno permesso di mettere a punto sistemi vettoriali lipidici che si stanno rivelando particolarmente promettenti per la terapia fotodinamica sperimentale del glioblastoma.

Infine, sono stati svolti studi di nanotossicologia, atti a valutare la citotossicità, l'induzione di stress ossidativo e la genotossicità, di particelle di ZnO su linee tumorali gastrointestinali e linfoblastoidi. Tali dati sono stati correlati con quelli provenienti dalla caratterizzazione chimico-fisica delle nanoparticelle in termini di dimensioni, forma e composizione.

Reparto di Patologia infettiva ultrastrutturale

Sono state condotte ricerche, mediante approcci ultrastrutturali, biochimici, immunologici e di biologia molecolare, sull'azione antimicrobica della lattoferrina. In particolare, è stata studiata l'attività antierpetica della lattoferrina, sia umana che bovina, nei confronti dell'infezione da virus dell'*herpes simplex* di tipo 2 *in vitro*. Come modello di studio è stato utilizzato un ceppo selvaggio e un suo mutante gC-neg1, che presenta una forma troncata della glicoproteina C (gC), e linee cellulari che differiscono per la composizione in glicosaminoglicani. Lo scopo di queste ricerche è stato quello di definire il ruolo di gC e dei glicosaminoglicani nell'attività antierpetica della lattoferrina. È stato avviato uno studio sull'effetto del trattamento con lattoferrina sull'infezione da virus influenzale *in vitro*. Sono state condotte ulteriori ricerche sull'interazione tra *L. monocytogenes* e cellule amniotiche umane. In particolare, mediante approcci ultrastrutturali, biochimici e di biologia molecolare, è stato analizzato il tipo di morte cellulare indotto dall'infezione.

Sono stati condotti studi prevalentemente di tipo ultrastrutturale sulle diverse forme di morte cellulare in varie condizioni patologiche. Sono state eseguite indagini ultrastrutturali nell'ambito di collaborazioni con altri Dipartimenti dell'ISS.

Sono state svolte attività di controllo su dispositivi medici non attivi.

Reparto di Ultrastrutture dei contaminanti e dei materiali

Il reparto si è occupato di:

- caratterizzazione chimico-fisica delle PM₁₀ (componenti del materiale presente nell'atmosfera in forma di particelle microscopiche) in ambienti di vita;
- studio delle caratteristiche fisico-chimiche e delle proprietà tossicologiche delle nanoparticelle ingegnerizzate (NP);
- coordinamento di un programma pilota per il controllo di qualità dei laboratori che effettuano analisi sull'amianto con la microscopia elettronica a scansione (SEM) nell'ambito di un progetto del Ministero della Salute per la creazione di una rete di laboratori accreditati, pubblici e privati, mediante il controllo di qualità degli stessi in tutte le Regioni e Province Autonome;
- 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;
- collaborazione con il Dipartimento di Scienze della Terra della Sapienza Università di Roma nell'ambito dell'attività di ricerca finalizzata alla caratterizzazione di anfibioli fibrosi;
- partecipazione al gruppo di studio "Rischi emergenti nel campo delle nanotecnologie" in collaborazione con l'Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL) – Consulenza Tecnica Accertamento Rischi e Prevenzione. Gli obiettivi del gruppo di studio sono valutazione e stima degli eventuali rischi e loro gestione, indicazioni e raccomandazioni pratiche per gestire tali rischi;
- 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 di ricerca del Reparto si svolge nel campo biomedico, con applicazione dei metodi della bioingegneria nella ricerca di base e nello sviluppo tecnologico.

Nel campo della visione vengono studiati aspetti funzionali della retina umana, con metodi elettrofisiologici e flussometrici. Tali studi permettono di approfondire le conoscenze di base nella neurofisiologia della visione e in particolare nei modelli di accoppiamento neurovascolare. I risultati vengono costantemente applicati nella clinica, in studi riguardanti la diagnosi e la terapia di importanti patologie, quali la degenerazione maculare, la retinite pigmentosa, la retinopatia diabetica.

Nel campo della biomeccanica vengono svolti studi sulle alterazioni di parametri meccanici registrati durante il cammino, associate a patologie quali il piede diabetico e l'artrite reumatoide.

In entrambi questi campi vengono sviluppati modelli bioingegneristici e metodi di analisi di tipo statistico e matematico, applicati a segnali e immagini. Il Reparto progetta e realizza strumentazione scientifica e biomedica di tipo innovativo attinente alle ricerche svolte, applicando capacità nel campo della progettazione elettronica e dello sviluppo di applicazioni informatiche.

Il Reparto si occupa infine di alcuni temi di sanità pubblica, in cui vengono applicate le competenze ingegneristiche dei suoi membri. L'attività di valutazione si svolge nell'ambito dei compiti istituzionali dell'ISS (certificazione CE di dispositivi medici, autorizzazione di centri per trapianto di organi) e in consulenze ad enti esterni su temi specifici. In campo internazionale il Reparto partecipa alle iniziative di cooperazione sanitaria del MAE.

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 e in particolare:

- 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 annulooplastica, 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 fotostimolata (*PhotoStimulated Luminescence* – PSL) e termoluminescenza (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 progetta e sviluppa strumentazione innovativa, applicata alla salute umana, in cui è coinvolta prevalentemente radiazione ionizzante che ha origine nel nucleo atomico. Sono in corso attività di ricerca applicata a:

- diagnosi e terapia di tumori;
- *imaging* molecolare con radionuclidi su modelli animali;
- monitoraggio ambientale di radioattività e inquinamento atmosferico.

Queste attività sono affiancate dalla ricerca sperimentale di base in fisica (sub)nucleare e si avvalgono delle tecnologie avanzate sviluppate in quest'ultimo contesto.

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 Tecnologie fisiche in Biomedicina

Le aree di attività del Reparto sono:

- 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 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 MIPI. 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 CNAIDS è strutturato in cinque Reparti: i) Patogenesi dei Retrovirus, ii) Interazione Virus-ospite (Core Lab di Immunologia), iii) Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani (Core Lab di Virologia), iv) Sperimentazione clinica (Core Lab di Sperimentazione) e, v) Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di sviluppo.

Resoconto attività 2009

Nel 2009 il CNAIDS ha condotto attività nel contesto di programmi nazionali e internazionali, in qualità sia di coordinatore, sia di partecipante. Inoltre, il Centro è stato coinvolto in differenti 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)*
Dal 2009, il Centro non coordina più 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. Il coordinamento del Programma Nazionale AIDS è gestito dalla Direzione Generale della Ricerca del Ministero della Salute. All'ISS è rimasta la gestione dei fondi.
Il Programma è organizzato in quattro macroaree:
 - a) Epidemiologia
 - b) Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini
 - c) Clinica e terapia
 - d) Infezioni opportunistiche.

Nel 2009 è stato indetto dal Ministero della Salute un *Call for Proposals* a livello nazionale. La selezione dei progetti meritevoli di finanziamento è in corso.

– *Sperimentazioni cliniche (finanziate dal Ministero della Salute, Ministero degli Affari Esteri e dall’Agenzia Italiana del Farmaco)*

Nel 2009, nell’ambito delle sperimentazioni cliniche di fase I, sono proseguiti gli studi osservazionali (ISS OBS P-001 e ISS OBS T-001) attivati nel 2007 al fine di valutare la 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) con il vaccino basato sulla proteina Tat.

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 (attivati nel 2007), in soggetti HIV+ sia in trattamento HAART (ISS OBS T-002) sia asintomatici (ISS OBS T-003).

Nel corso del 2008 è stata completata la sperimentazione clinica di fase II per la valutazione dell’attività anti-tumorale e della tollerabilità dell’HIV-PI Indinavir nel trattamento di pazienti affetti da sarcoma di Kaposi (*Classic Kaposi’s Sarcoma*, CKS), non infettati da HIV (Monini, 2009). Nell’ambito della ricerca indipendente sui farmaci finanziata dall’AIFA è stata avviata una nuova sperimentazione clinica monocentrica volta a studiare l’attività anti-tumorale e la tollerabilità degli HIV-PI (indinavir) in associazione a chemioterapia *debulking* convenzionale in pazienti con CKS avanzato.

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute, è in corso un progetto volto a determinare gli effetti degli HIV-PI nell’insorgenza, progressione o recidiva della neoplasia intraepiteliale cervicale (*Cervical Intraepithelial Neoplasia* – CIN) in donne non infettate da HIV. Attualmente si stanno svolgendo studi sulla regressione di questo tipo di tumore in modelli sperimentali preclinici e, in parallelo, studi clinico-epidemiologici propedeutici alla sperimentazione clinica, volti a valutare l’incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nelle aree dove verrà effettuato lo studio clinico.

La sperimentazione clinica di fase II terapeutica del vaccino Tat in soggetti HIV+ in trattamento con HAART, attivata nel 2008, sta proseguendo la fase di arruolamento in dieci centri clinici sul territorio nazionale, fornendo incoraggianti risultati preliminari.

In parallelo il Centro sta sviluppando approcci vaccinali innovativi basati sulla combinazione di Tat con la proteina strutturale Env deleta del dominio V2 di HIV, in collaborazione con Novartis. La documentazione tecnico-scientifica per l’utilizzo di questa combinazione vaccinale è stata sottomessa alle autorità regolatorie di competenza per iniziare uno studio clinico di fase I del vaccino in Italia.

In Sudafrica e in Swaziland sono proseguite le attività per l’individuazione e lo sviluppo di siti per *trial* clinici avanzati (fasi IIB e III) con vaccini contro l’HIV/AIDS. Nell’ambito di differenti progetti finanziati dal Programma Nazionale AIDS, dalla Commissione Europea (Progetto AVIP) e dal Ministero degli Affari Esteri, sono stati effettuati studi epidemiologici e di background virologico e immunologico in soggetti africani infettati da HIV, per valutare la fattibilità di *trial* clinici con vaccini contro l’HIV/AIDS. A tale scopo, personale esperto del Centro ha effettuato diverse missioni *in loco* al fine di identificare i siti potenziali per la sperimentazione clinica e di trasferire al personale locale le procedure e le metodologie necessarie.

Infine, il Centro ha continuato a svolgere attività istituzionali di supporto continuativo a Istituti italiani per la diagnosi di laboratorio dell’infezione da HIV. In particolare, il Centro Trasfusionale del Policlinico Umberto I in via Chieti si è avvalso dell’esperienza di componenti del Reparto Infezioni da Retrovirus nei Paesi in via di sviluppo del

CNAIDS per la diagnosi di laboratorio di infezione da HIV in donatori di sangue e in pazienti.

A livello europeo nel 2009 il Centro ha continuato le sue attività in progetti, accordi e iniziative, nelle quali è stato coordinatore o collaboratore. I progetti in cui è stato coinvolto sono i seguenti:

– *AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP)*

L'AVIP è un Progetto Integrato (IP) europeo, coordinato dal Centro, finanziato nell'ambito del VI Programma Quadro (FP6), che comprende gruppi di ricerca di sei Paesi europei (Germania, Francia, Inghilterra, Finlandia, Svezia e Italia), del Sudafrica e dello Swaziland. Dal 2007 il progetto è stato ampliato con l'inclusione di nuovi gruppi di ricerca in Sudafrica e in Swaziland, prendendo il nome di AVIP/*Targeted Third Countries* (AVIP/TTC). Gli obiettivi del progetto consistono nello sviluppo di nuovi approcci vaccinali preventivi e terapeutici e nella conduzione di *trial* clinici di fase I con tali approcci in Europa e nel potenziamento delle capacità cliniche e di laboratorio di siti selezionati in Sudafrica e in Swaziland allo scopo di generare le basi necessarie alla conduzione di *trial* clinici avanzati (fasi II e III) con vaccini contro l'HIV/AIDS.

In linea con gli anni precedenti, il CNAIDS, oltre a coordinare l'intero programma, è stato coinvolto in tutte le principali attività del progetto, dagli studi preclinici sino alla preparazione di *trial* vaccinali, portando avanti gli obiettivi previsti. Nel 2009, in virtù dell'estensione di un anno concessa da parte della Commissione Europea si sono completate le attività previste nel Progetto.

Nell'ultima relazione riguardante la valutazione complessiva del progetto, i revisori incaricati dalla Commissione Europea hanno fornito giudizi estremamente lusinghieri su tutte le attività svolte dal Consorzio. Tutte le acquisizioni ottenute grazie agli studi specifici del Progetto AVIP rappresentano un'importante base allo scopo di implementare *trial* vaccinali di fase II volti a controllare l'infezione da HIV in Europa e nei Paesi africani. Le attività di questo progetto hanno prodotto, in totale, durante i cinque anni del suo svolgimento, più di 150 pubblicazioni su riviste internazionali.

– *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 vaccini innovativi contro l'HIV e la tubercolosi somministrabili per via mucosale, che utilizzano come immunogeni antigeni validati in 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, con un approccio di immunizzazione combinata con proteina Tat e $\delta V2$ -Env (Env deleto della regione V2) di HIV su primati non umani. La combinazione Tat/ $\delta V2$ -Env si è dimostrata immunogenica e in grado di controllare significativamente la replicazione virale nella fase acuta dell'infezione sia a livello sistemico, sia, particolarmente, al livello musocale (tessuto rettale) e al livello dei tessuti linfoidei (linfonodi). Parallelamente alla sperimentazione preclinica, nel 2009 sono iniziate ricerche sulla caratterizzazione di anticorpi antivirali prodotti da linee cellulari B derivate da scimmie immunizzate (MUVAPRED *Exploration Grant*). È nostra intenzione continuare tali studi al fine di verificare *in vitro* e *in vivo* l'efficacia antivirale (immunoprofilassi/microbicidi) di questi anticorpi.

– *Europrise*

Europrise è un *Network of Excellence* (NoE), finanziato dalla Comunità Europea, il cui obiettivo principale 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 CNAIDS, sono coordinatori di 14 progetti finanziati dalla Comunità Europea nell'ambito del VI Programma Quadro e rappresentano ben 122 istituzioni di 22 Paesi diversi. Il CNAIDS, in particolare, partecipa al progetto in due Workpackage (WP), condividendo esperienze e metodologie di lavoro sul modello animale dei primati non umani e partecipando alla standardizzazione/sviluppo di protocolli di neutralizzazioni e di valutazione degli effetti antivirali di anticorpi non Env-associati. Inoltre, come contributo di nuove conoscenze in campo vaccinale, il CNAIDS, nel meeting EUROPRISE di Budapest (novembre 2009), ha presentato dati preclinici in primati non umani sulla sicurezza immunogenicità ed efficacia dell'immunizzazione con un sistema innovativo di veicolazione della proteina Tat basato su micro particelle biologicamente inerti (H1D).

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

- *Accordo ISS/NIH (Programma Italia/USA finanziato per le due controparti da ISS e 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 2009. 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. È implementato dall'ISS, tramite il CNAIDS, in cooperazione con il *National Department of Health* del Sudafrica in associazione con il *South African AIDS Vaccine Initiative* (SAAVI) del *Medical Research Council* sudafricano.

Il Programma è organizzato in tre componenti: i) sviluppo e rafforzamento del Servizio Sanitario del Sudafrica; ii) *upgrading* di un sito per la produzione in GMP di vaccini; iii) conduzione di una sperimentazione clinica terapeutica di fase II in siti sudafricani selezionati, con il vaccino contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat di HIV-1, sviluppato dal CNAIDS.

Nel corso del 2009 sono stati stabiliti gli accordi tra le diverse componenti del progetto, sono stati identificati i siti di intervento e sono iniziate le attività di potenziamento dei siti relative alle componenti i) e iii). Nell'ambito della componente ii), sono iniziate le attività di *technology transfer* alla ditta sudafricana identificata per la produzione in GMP di vaccini.

Descrizione dei Reparti

Reparto Infezioni da retrovirus nei Paesi in via di sviluppo

Il Reparto è organizzato in due unità funzionali integrate (Epidemiologia e risposta immune umorale e Patogenesi e immunità cellulo-mediata). Nel Reparto vengono effettuati studi epidemiologici, virologici, immunologici e patogenetici dell'infezione da HIV nelle popolazioni dei Paesi in via di sviluppo, indirizzati ad incrementare la conoscenza della storia naturale dell'HIV/AIDS in contesti sociali economicamente meno avanzati e caratterizzati da peculiari aspetti ambientali e culturali e condizioni igienico-sanitarie non al livello dei Paesi occidentali. A questo proposito nel corso del 2009 sono proseguiti, nell'ambito del Programma Nazionale AIDS e del progetto AVIP, finanziato dalla Comunità Europea, studi di caratterizzazione virologica e della risposta immunitaria umorale e cellulare contro l'HIV in soggetti infettati da HIV, provenienti da regioni del Sudafrica e dello Swaziland caratterizzate da elevate prevalenza e incidenza dell'infezione da HIV. In particolare sono stati caratterizzati a livello molecolare i principali sottotipi di HIV associati all'infezione nella popolazione delle regioni in esame ed è stata valutata la risposta immunitaria umorale e cellulo-mediata verso i principali antigeni virali. Inoltre, in collaborazione con il Ministero della Salute dello Swaziland e nell'ambito di un progetto mirato a contenere la diffusione dell'infezione da HIV nel Paese, è stato valutato il numero di nuove infezioni in una popolazione di donne in gravidanza, allo scopo di comprendere le dinamiche di diffusione dell'infezione in quella popolazione.

Il Reparto è coinvolto, inoltre, in attività di *capacity building* in Paesi in via di sviluppo. Ciò è di basilare importanza nei siti in Sudafrica e Swaziland presso cui si prevede la sperimentazione clinica con vaccini contro l'HIV/AIDS. A questo proposito, nell'ambito di un Programma finanziato dal MAE, mirato a supportare le strategie di contenimento dell'infezione attuate dal governo sudafricano, il personale del Reparto è coinvolto in attività atte ad incrementare le capacità sanitarie in siti rurali in Sudafrica e a creare le capacità cliniche e di laboratorio per effettuare *trial* clinici con vaccini contro l'HIV/AIDS e, in particolare, con il vaccino basato sulla proteina Tat, sviluppato in ISS.

In parallelo agli studi sopra descritti, il Reparto svolge studi di ricerca mirati a identificare o chiarire i meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV nelle popolazioni di Paesi in via di sviluppo.

Infine, il Reparto continua a svolgere attività di supporto continuativa al Centro Trasfusionale dell'Azienda Policlinico Umberto I per la diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV.

Nel 2010, le attività del Reparto saranno in linea con i suoi obiettivi e, in particolare, si continuerà a sostenere, con attività di *capacity building* e training in Sudafrica la formazione del personale locale e l'aggiornamento tecnologico nei siti designati alla conduzione di *trial* vaccinali. Gli sforzi saranno, in particolare, concentrati sulle attività previste nel Programma finanziato dal MAE mirato a supportare le strategie del governo sudafricano per il contenimento dell'infezione da HIV.

Inoltre, continueranno gli studi di ricerca indirizzati a chiarire i meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV in Africa, e gli studi su campioni biologici da individui arruolati in Italia nell'ambito di studi osservazionali e di *trial* clinici con il vaccino basato sulla proteina Tat di HIV-1, mirati ad identificare i correlati immunologici o genetici di protezione.

Infine, il Reparto continuerà a svolgere attività di supporto continuativa al Centro Trasfusionale dell'Azienda Policlinico Umberto I per la diagnosi di laboratorio dell'infezione da HIV.

Reparto Interazione virus-ospite e core laboratorio di immunologia

Il Reparto è organizzato in quattro unità funzionali integrate (Infettività virale, immunità umorale, immunità naturale e acquisita cellulo-mediata, *Cross-talk* sistema immune e vascolare) che svolgono studi di base nel campo dell'infettività di HIV, 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 (*Simian Immunodeficiency Virus*). Sulla base di questi studi, il Reparto sviluppa e/o valida nuovi immunogeni e nuove strategie di vaccinazione sistemica e mucosale contro l'HIV/AIDS, che vengono testati 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 Lab 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 sulla infettività 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 vaccinazione con vaccini basati su Tat, 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 si è dedicata essenzialmente allo studio degli effetti delle proteine regolatrici di HIV-1, in particolare Nef, sullo sviluppo di infezioni opportunistiche, soprattutto in riferimento alle funzioni delle cellule della linea monocito-macrofagica. Inoltre, la suddetta unità si è occupata dello studio degli effetti degli inibitori della proteasi di HIV nella trasmissione cellula-cellula di HIV-1 e altri virus.

L'unità di Retrovirologia applicata ha svolto ricerche volte allo sviluppo di virosomi a base retro- e lentivirale per il *delivery* di proteine in cellule bersaglio per nuovi approcci vaccinali. 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. Il sistema è stato validato in esperimenti pre-clinici in cui si è verificato che l'immunizzazione di topi con virosomi incorporanti la proteina E7 di HPV è in grado di bloccare lo sviluppo di tumori singenici HPV-relati.

Reparto Retrovirologia sperimentale e modelli di primati non umani

Il Reparto affronta tematiche di ricerca di base, di patogenesi dell'infezione con SIV, virus chimerici SIV/HIV (*Simian/Human Immunodeficiency Virus*, SHIV) e HIV e di ricerca applicata sulla immunogenicità ed efficacia di nuovi approcci preventivi e terapeutici contro l'HIV/AIDS, che saranno in seguito trasferiti per la loro applicabilità in *trial* clinici. In particolare le attività del

Reparto sono state indirizzate a studi di patogenesi delle infezioni virali e retrovirali (infettività e tropismo virale, caratterizzazione di varianti virali emergenti nelle fasi precoci dell'infezione mucosale). A questo riguardo, parte delle attività sono state focalizzate sullo studio della regolazione della replicazione di isolati primari di HIV-1 in cellule dendritiche, macrofagi e linfociti T CD4+ mediante l'utilizzo di ceppi CCR5-tropici (M-tropici), CXCR4-tropici (T-tropici) e CCR5/CXCR4-tropici (dual-tropici). Sono inoltre continuati gli studi per la generazione di nuovi SHIV di *clade C* e alla loro caratterizzazione molecolare e biologica *in vitro* e *in vivo*; per il monitoraggio immunologico e virologico di scimmie in *trial* preclinici. Recentemente, il Reparto ha iniziato una serie di studi. Un primo studio è volto a verificare la possibilità di interventi di immunoprofilassi/antimicrobici basati sulla caratterizzazione di anticorpi antivirali prodotti *in vitro* da linee cellulari di origine B derivate da scimmie immunizzate; un secondo studio è focalizzato all'identificazione di fattori naturali ad azione antivirale presenti nel liquido seminale (collaborazione con Sapienza Università di Roma e ISS). Questi studi sono stati oggetto di progetti scientifici ("MUVAPRED Exploration Grant") e presentati nelle opportune sedi nazionali e internazionali nel corso del 2009.

Basandosi sulla propria pluriennale esperienza, il Reparto affronta anche tematiche associate alle infezioni e co-infezioni virali (EBV-*like* di scimmia) che retrovirali (*Type D* retrovirus) con SIV o SHIV nei modelli preclinici della scimmia e di piccoli animali.

Oltre allo sviluppo di nuove metodologie molecolari e biologiche 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.

Nel corso del 2009, il Reparto ha continuato la propria rete di collaborazione con colleghi europei e la partecipazione a progetti europei (EUROPRISE).

La attività svolte dal Reparto nel corso del 2009 hanno prodotto nove pubblicazioni su giornali *peer reviewed* e ad alto impact factor.

Reparto Sperimentazione clinica (core laboratorio di sperimentazione)

Il Reparto è costituito da quattro unità funzionali 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 preparazione e alla conduzione di sperimentazioni cliniche volte alla valutazione di candidati vaccinali innovativi per la prevenzione e la terapia dell'HIV/AIDS. In particolare le attività condotte includono:

- studi di tossicologia dei candidati vaccinali nei modelli dei piccoli animali (roditori);
- preparazione della documentazione tecnico-scientifica relativa alla richiesta di approvazione all'uso nell'uomo di nuovi candidati vaccinali;
- preparazione della documentazione necessaria per l'attivazione e la conduzione di *trial* clinici;
- conduzione dei *trial* clinici, con attività di coordinamento e monitoraggio delle attività realizzate nei centri clinici anche attraverso la collaborazione con una *Contract Research Organization* (CRO);
- realizzazione di test immunologici e virologici nelle fasi di pre-screening, trattamento e follow-up dei volontari arruolati nelle sperimentazioni cliniche (Core Lab);
- standardizzazione e la validazione di test immunologici specifici (Core Lab);
- analisi statistica dei dati, durante e a conclusione dello studio;
- preparazione di specifiche relazioni tecniche di sicurezza e documentazione finale relativa alle sperimentazioni cliniche condotte.

CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA, SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE

Il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) 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 dell'SSN, del Ministero della Salute, dell'AIFA, degli Assessorati Regionali alla Salute e delle Aziende Sanitarie.

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 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.

Nel Centro 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.

Alcuni Reparti hanno realizzato corsi *ad hoc*, altri hanno unito le loro competenze per creare corsi che avessero un approccio multidisciplinare.

Il Centro interagisce con i principali istituti stranieri di salute pubblica e con numerosi organismi internazionali quali la WHO (*Regional Office for Europe*, EURO; e *Headquarters*, HQ) e le istituzioni statunitensi (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC; e NIH) con l'Unione Europea (DGSANCO, DG Research, EMEA, Centro europeo per il controllo delle malattie ECDC).

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

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 nel 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.

Il Centro è articolato nelle seguenti strutture:

- Direzione, Unità di Formazione e comunicazione e Segreterie.
- Centro Operativo Registro nazionale Procreazione Medico Assistita (PMA)
- Reparto Epidemiologia clinica e linee guida
- Reparto Epidemiologia dei tumori
- Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari
- Reparto Epidemiologia delle Malattie infettive
- Reparto Epidemiologia genetica
- Reparto Farmacoepidemiologia
- Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva
- Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti
- Reparto Salute mentale
- Ufficio di Statistica.

Circa il 65% del personale che opera nel CNESPS ha una laurea come titolo di studio; la laurea più frequente è quella in Medicina e Chirurgia, seguita da Statistica e Biologia. Circa il 42% dei laureati ha un ulteriore titolo di studio (specializzazione, master, ecc.). La maggior parte dei diplomati è impegnata in attività amministrative. Circa il 15% del personale del CNESPS è impegnato (anche solo parzialmente) in attività amministrative.

La quasi totalità delle risorse economiche gestite nel Centro proviene da accordi di collaborazione con istituzioni esterne. Alla fine del 2009 ne risultano attive nel Centro 179 (tra accordi di collaborazione e convenzioni di ricerca). Il numero di convenzioni per anno di calendario dal 2002 al 2009 è molto variabile e non è proporzionale all'importo generale del finanziamento disponibile. I finanziamenti attratti invece hanno un chiaro trend in aumento a partire dal 2005. Dato che ogni singola convenzione può estendersi su vari anni di calendario è difficile riportare il totale delle risorse economiche per un singolo anno. La disponibilità di risorse economiche da gestire direttamente richiede al Centro una discreta mole di lavoro amministrativo che aumenta in modo proporzionale ai finanziamenti e che dovrà essere sostenuta nel futuro.

Resoconto attività 2009

Tra le attività più impegnative e di ampia portata nel CNESPS è da menzionare la manifestazione “Guadagnare Salute: i progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia” che è stata organizzata a Napoli e a cui hanno partecipato circa 1.200 operatori sanitari da tutta Italia. Durante la manifestazione, interamente promossa dal CNESPS in collaborazione con la Regione Campania come Regione ospitante, sono stati tenuti 15 tra convegni e incontri tematici.

È stato organizzato il Convegno di Primavera dell'Associazione Italiana di Epidemiologia.

Inoltre è da segnalare l'impegno che il CNESPS ha dovuto affrontare come supporto scientifico alla risposta alla pandemia di influenza identificata nel 2009. Il CNESPS si è attivato su vari fronti nella sorveglianza e documentazione della situazione epidemiologica, nella valutazione dei dati scientifici dei vaccini pandemici. È stata curata la comunicazione con gli operatori con la produzione di un aggiornamento settimanale FluNews diffuso dal Ministero della Salute.

L'attività svolta dal Centro si è così articolata:

- *Direzione, Unità di Formazione e comunicazione e Segreterie*

- *Direzione*

Presso le segreterie di Direzione sono svolte le attività amministrative a supporto della stipula di convenzioni e accordi di collaborazione (nel 2009 risultano attive 179 convenzioni), di liquidazione delle missioni (nel 2009 sono state effettuate circa 780

missioni/rimborsi) 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 di grafica che hanno collaborato con i ricercatori nella preparazione di materiale documentale, nella registrazione delle pubblicazioni e relative autorizzazioni (nel 2009 365 pubblicazioni) e di materiale divulgativo (poster e locandine eventi).

Il Direttore ha svolto attività scientifica (spesso in collaborazione con i vari Reparti) su progetti di cui mantiene la responsabilità: Progetto europeo VENICE, Studio PreGio per l'introduzione della vaccinazione HPV, Sorveglianza Passi, Realizzazione e gestione di una sala situazioni e di una rete di informazione rapida, Cooperazione internazionale nel sistema di vigilanza e allerta verso malattie infettive e infezioni emergenti o riemergenti sporadiche o epidemiche

Inoltre il Direttore ha partecipato come membro a varie Commissioni nazionali, ai lavori dell'Agenzia Europea EMEA, come membro del *Vaccine Working Party* ed esperto nazionale ai lavori dello *European CDC* come membro dell'*Advisory Forum* e come membro del *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) della WHO.

Tra le attività scientifiche è da menzionare il Sistema di Sorveglianza PASSI per il quale nel 2009 sono stati curati i processi di: stabilizzazione e standardizzazione delle procedure di raccolta, analisi e interpretazione dei dati, assistenza alla formazione continua del personale e alle attività di comunicazione; lo sviluppo e manutenzione del sistema informativo e del sito web dedicati a metodi e risultati della sorveglianza.

- *Unità di Formazione e comunicazione*

Sono stati effettuati 21 corsi residenziali. Realizzati con l'Università Tor Vergata due Master di secondo livello. Il "Programma di informazione e comunicazione a sostegno degli obiettivi del programma "Guadagnare salute" ha completato le procedure amministrative per l'espletamento di una gara europea per la realizzazione di iniziative di comunicazione e di una gara nazionale per le iniziative di formazione; è stata realizzata la collaborazione con il progetto OKkio alla SALUTE e con il Sistema di Sorveglianza PASSI per la comunicazione dei risultati; sono stati realizzati due incontri nazionali, tra cui la manifestazione "Guadagnare Salute: i progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia" (<http://www.epicentro.iss.it/gsnapoli2009/default.asp>). È continuata la redazione del Bollettino Epidemiologico Nazionale, inserto del mensile Notiziario ISS, e la redazione scientifica del sito Epicentro (47 aggiornamenti, 8.000 visite al giorno). Avviata la collaborazione con la Regione autonoma della Sardegna e la prima indagine sullo studio "PASSI d'Argento". Attivato il progetto di "Cooperazione internazionale nel sistema di vigilanza e allerta verso malattie infettive e infezioni emergenti o riemergenti sporadiche o epidemiche" e il progetto "Supporto al Piano Nazionale di Prevenzione e alla formazione per responsabili e operatori impegnati nei progetti dei piani regionali di prevenzione 2009-2011".

- *Centro Operativo Registro nazionale PMA*

Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni. Analisi e valutazione dei dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2007. La raccolta dati è eseguita mediante il sito web del Registro Nazionale, www.iss.it/rpma, su area riservata per i centri autorizzati e registrati. È stata preparata entro il 28 febbraio la relazione al Ministro della Salute come previsto dalla Legge 40/2004, per la presentazione al Parlamento, la divulgazione della stessa è avvenuta tramite sito web del Registro e del Ministero della Salute.

Preparazione e consegna al Ministero della Salute di uno spot sui temi della prevenzione della sterilità e dell'infertilità trasmesso su emittenti televisive e radiofoniche.

Riunione con tutti i centri detentori di servizi di crioconservazione del liquido seminale per creazione sistema di rete Registro Nazionale Banche del Seme con finalità epidemiologiche.

Gestione e monitoraggio dei seguenti progetti di ricerca:

- Studio sulla qualità dei gameti.
- Studio sui cicli singoli di trattamento da tecniche di PMA e sui nati da tali tecniche.
- Creare e comunicare cultura riproduttiva: azioni informative e preventive dell'infertilità della popolazione giovanile italiana.
- Studio sull'incidenza delle coppie italiane che si rivolgono a centri esteri per l'applicazione di tecniche di PMA.
- Realizzazione del progetto mantenere e tutelare la salute sessuale e riproduttiva rivolto ai giovani in collaborazione con gli operatori dei Consultori Regione Emilia Romagna.
- Studio clinico multicentrico sulla crioconservazione di ovociti e follow-up dei nati a seguito dell'applicazione di tali tecniche.
- Conservazione della fertilità in pazienti oncologici.
- Procedure innovative per l'identificazione dei fattori etiopatogenetici – infertilità maschile.
- Valutazione degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulla spermatogenesi umana.
- Valutazione di polimorfismi genetici correlati con risposta alla stimolazione ovarica.

– *Reperto Epidemiologia clinica e linee guida*

Le attività si sono svolte nell'ambito delle seguenti aree di ricerca:

- Epatiti: Storia naturale dell'epatite C; Studio di prevalenza di HBsAg nelle gestanti; Studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 17 anni dalla somministrazione; Studio del ruolo di HCV e HBV nelle emolinfopatie (progetto oncologia); Studio d'incidenza dell'infezione da HCV tra i tossicodipendenti afferenti ai SerT.
- Clinical trial su integratori dietetici. Malattia metabolica.
- Linee guida: Taglio cesareo; La prevenzione delle infezioni da catetere venoso centrale; La gravidanza fisiologica; Impiego delle tecniche di imaging nella diagnostica delle demenze; Trattamenti per i disturbi dello spettro autistico; Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto.

È proseguita l'attività di:

- Documenti di revisione rapida: Scelta del trapianto nella chirurgia del legamento crociato anteriore.
- Conferenze di consenso: Lavori preliminari per la produzione di un documento di consenso su diagnosi e cura dei disturbi specifici dell'apprendimento.
- Il Reparto ha inoltre partecipato al Progetto CoCanCPG finanziato dall'Unione Europea e al Progetto ISS "Identificazione dei profili di rischio nella popolazione per lo sviluppo di interventi di prevenzione" e ha finalizzato due accordi di collaborazione per la produzione di linee guida con la Società Italiana di Pediatria (Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiana, Società Italiana Ortopedia e Traumatologia).

– *Reperto Epidemiologia dei tumori*

Le attività si sono svolte nell'ambito delle seguenti aree di ricerca:

- Tumori: stime di incidenza nazionali, stime di sopravvivenza nazionali ed europee (Studio EUROCARE-4); supporto analisi dati AIRTUM (Studio RARECARE su definizione e indicatori epidemiologici dei tumori rari in Europa, Progetto ACC-RETE

- di Alleanza Contro il Cancro, Progetto Integrato Oncologia (PIO) sul tema “*Identifying priority actions for rehabilitation of cancer survivors*”); Progetto CCM su stima e diffusione di indicatori epidemiologici sul cancro a livello regionale e nazionale; convenzione ISS/NIH completamento dell’elaborazione delle stime di prevalenza per tumore della mammella negli Stati Uniti per stato federale.
- Militari: proseguite le attività di analisi dei dati e inferenze nell’ambito del Progetto SIGNUM sui risultati da campioni biologici da militari Italiani in missione in Iraq e nell’ambito del progetto “Sorveglianza epidemiologica dei tumori nella popolazione militare impegnata in Bosnia e Kosovo”.
 - Campi elettromagnetici: proseguita l’attività dello studio internazionale INTERPHONE e del progetto SETIL nell’ambito del quale sono state avviate le analisi dei determinanti dell’esposizione personale a benzene tra i circa 100 bambini partecipanti allo studio. Nell’ambito delle attività connesse al Progetto CAMELET sono stati realizzati seminari itineranti di aggiornamento sulle evidenze scientifiche relative ai rischi sanitari da esposizione a campi elettromagnetici ed un convegno conclusivo a Roma.
- *Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari*
Le attività si sono svolte nell’ambito delle seguenti aree di ricerca:
- Progetto Cuore: sono stati formati 985 MMG; è stato aggiornato il sito www.cuore.iss.it, i registri di popolazione e gli studi longitudinali; è stato costruito il sito web (<http://cuore-iss.cineca.it>); è iniziata l’analisi per l’aggiornamento della carta del rischio; è stata realizzata l’analisi di confronto della carta del rischio cardiovascolare CUORE e quella SCORE europea; è stata realizzata l’analisi per il ruolo della sindrome metabolica nella predizione del rischio cardiovascolare; è iniziata l’analisi per la valutazione del ruolo predittivo dei fattori di rischio cardiovascolare verso i tumori;
 - *Health Examination Survey*: è proseguito l’esame di campioni di popolazione generale (1.980 persone); sono state raccolte informazioni su abitudini alimentari attraverso il questionario alimentare della *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), e trasformati in nutrienti; sono state raccolte informazioni su stili di vita e condizioni socio economiche, migrazione; sono state raccolte le urine delle 24 ore per la valutazione del consumo di sale nella popolazione italiana;
 - Osservatori: sono state coordinate le attività del Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari su sette aree rappresentative del Paese; è stimato il trend in discesa della mortalità coronarica dal 1980 al 2000 valutando le componenti derivanti da azioni individuali e comunitarie (IMPACT); a livello internazionale è stato stimato il ruolo predittivo dei fattori di rischio per l’ictus (MONICA-MORGAM), è stato stimato il ruolo della depressione nello sviluppo di malattie Cardiache Congenite (CCV) (FINE), è stato stimato il ruolo della colesterolemia totale, HDL-C e della trigliceridemia (ERFC);
 - Banca Biologica: è stato estratto il DNA su un campione di 600 soggetti: 150 eventi CCV appaiati con tre controlli per sesso, età e data dell’esame alla linea base; è stata ampliata con i nuovi campioni HES (*Health Examination Survey*); è stata mantenuta la Banca Biologica del CNESPS.
 - Valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari: sono proseguite le attività del programma “PROGRESSI” con l’elaborazione di 20 indicatori di esito per struttura e per ASL di residenza relativamente ai ricoveri ospedalieri dell’anno 2004 e 2005 e l’acquisizione delle basi di dati delle schede di dimissione ospedaliera (SDO)

nazionali per gli anni 2006 e 2007; sono state avviate quattro sperimentazioni di integrazione di fonti di informazioni cliniche e sono state avviate nuove sperimentazioni per il calcolo di indicatori con metodi bayesiani e per la rappresentazione sintetica di indicatori complessi, uno studio di valutazione di validità estrinseca degli indicatori di esito e un programma di formazione sul tema “valutazione esiti”; sono state completate le attività per i quattro studi clinici di valutazione degli esiti BYPASS, OSCAR, RISC-2, IN-ACS Outcome. È stata avviata l’analisi dei dati. Sono state avviate le prime attività legate alla realizzazione di uno “Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure AVR (*Aortic Valve Replacement*) - TAVI (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*) per il trattamento della Stenosi Aortica”.

– *Reparto Epidemiologia delle malattie infettive*

Le attività svolte hanno incluso le seguenti aree:

- coordinamento di sistemi speciali di sorveglianza italiani e partecipazione a reti di sorveglianza europee;
- realizzazione di indagini di eventi epidemici e di una rete pilota nazionale d’informazione rapida per la sorveglianza, analisi e valutazione dei rischi per la sanità pubblica (EpiInt);
- predisposizione scenari di diffusione della pandemia influenzale mediante modello matematico, sorveglianza in corso di pandemia degli accessi ai Pronto Soccorsi per malattie respiratorie acute e sorveglianza speciale delle ospedalizzazioni e dei decessi da virus A/H1N1; monitoraggio delle coperture vaccinali per la vaccinazione pandemica;
- conduzione di studi epidemiologici e indagini conoscitive a livello nazionale (capacità diagnostiche dei laboratori) con particolare riguardo alle malattie prevenibili da vaccino e l’acceptabilità di nuovi vaccini (indagine nazionale ICONA, progetto PreGio su HPV);
- studi epidemiologici con particolare riguardo alle sindromi influenzali e alla influenza pandemica (efficacia del vaccino, eccesso di mortalità stagionale, epidemiologia dei primi 200 casi di influenza pandemica, siero prevalenza pre-pandemica per A/H1N1);
- sviluppo di modelli matematici per valutare la diffusione di alcune malattie infettive e l’impatto di interventi di prevenzione (Chikungunya, malattie infettive in ambito ospedaliero, A/H1N1v e pandemia influenza nella popolazione italiana e progetto europeo FLUMODCONT);
- coordinamento della rete europea per la valutazione dei programmi vaccinali (VENICE 2) e della Rete di Epidemiologi per il controllo delle malattie infettive nei Balcani e nel Mediterraneo (EPISOUTH ed EPIMED);
- epidemiologia delle malattie infettive in Uganda (HIV in età fertile e prevenzione della trasmissione post-natale);
- docenze universitarie, corsi di formazione per gli operatori dell’SSN, addestramento nell’ambito del programma europeo EPIET, formazione a distanza sulla pandemia per i medici.

– *Reparto di Epidemiologia genetica*

È stato mantenuto e promosso il Registro Nazionale Gemelli con la relativa Banca Biologica. Sono stati conclusi gli studi su: correlazione genetica tra autostima, soddisfazione di vita e ottimismo, principali determinanti del benessere psicologico; ereditabilità dei tratti di tipo ansioso e goffaggine in gemelli in bambini e adolescenti; ereditabilità del diabete di tipo 1 (T1DM) e SLA. È terminata la fase di arruolamento e

sono state fatte le analisi preliminari (epidemiologiche e genetiche) della ricerca sulla longevità nell'ambito del progetto europeo "Genetics of Healthy Aging". Sono state arruolate coorti di gemelli per i Programmi Strategici Ambiente e Oncologia del Ministero della Salute. È iniziato lo studio di follow-up di gemelli nelle città di Roma, Pisa e Palermo. È stato avviato uno studio per la stima dell'ereditabilità dell'aterosclerosi nella popolazione generale. È continuata la attività su privacy ed etica, con particolare attenzione al problema del biobanking di campioni per la ricerca in epidemiologia genetica. Il Reparto ha continuato a collaborare alle attività del Registro Nazionale Ipotiroidismo Congenito (IC) dando un contributo epidemiologico all'analisi dei dati e concludendo la prima fase dello studio relativo alle correlazioni geografiche tra IC e malformazioni congenite.

– *Reparto di Farmacoepidemiologia*

Sono state condotte attività sulla farmaco-utilizzazione con analisi sia nazionali (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali, OSMED), sia regionali (in collaborazione con le Regioni Lazio e Umbria), con l'obiettivo generale di promuovere l'appropriatezza della prescrizione farmaceutica e di migliorare le conoscenze relative al profilo di beneficio/rischio dei farmaci. Sono state completate le attività preparatorie allo studio sperimentale AdCare, su efficacia e sicurezza a lungo termine dei farmaci antipsicotici nei pazienti con malattia di Alzheimer. È proseguita l'attività di formazione dei formatori e degli operatori sulla gestione integrata del diabete (progetto IGEA). Si è concluso lo studio sui bambini ricoverati tramite pronto soccorso per alcune condizioni cliniche traccianti; è stato attivato uno studio multicentrico di sicurezza del vaccino pandemico nella popolazione pediatrica. È continuata l'attività di sorveglianza sulle sospette reazioni avverse associate all'uso di prodotti della medicina naturale. Il Reparto ha organizzato quattro corsi di formazione e cinque seminari in ISS; il personale è stato inoltre coinvolto come docente o relatore in oltre 50 corsi e seminari.

– *Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva perché*

Le attività si sono svolte nell'ambito delle seguenti aree di ricerca:

- Sorveglianza di popolazione: "Sistema di indagini sui rischi comportamentali in età 6-17 anni" (OKkio alla SALUTE e Comportamenti collegati alla salute in ragazzi di età scolare, *Health Behaviour in School-aged Children*, HBSC); studio di approfondimento sulle abitudini alimentari e altri fattori che possono contribuire a favorire l'obesità nei bambini, in collaborazione con l'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (INRAN).
- Nascita: "Il percorso nascita: promozione e valutazione della qualità di modelli operativi"; avvio del progetto "Sorveglianza outcome neonatali nei nati pretermine" realizzato in collaborazione con la Società Italiana di Neonatologia.
- Salute riproduttiva: Raccolta dati sull'interruzione volontaria di gravidanza in Italia per la relazione annuale al Parlamento; collaborazione stesura linee guida sul taglio cesareo e di quella sulla gravidanza fisiologica; farmacovigilanza dell'uso di terapia ormonale sostitutiva; Studio delle cause di mortalità e morbidità materna e messa a punto di modelli di sorveglianza della mortalità materna in collaborazione con sette Regioni italiane.
- Salute donne immigrate: implementazione della rete informativa OSI (*Open Systems Interconnection*) sull'assistenza sanitaria di primo livello ad immigrati; collaborazione al progetto "Sperimentazione di un modello di osservatorio sugli infortuni dei lavoratori immigrati basato sull'utilizzo integrato dei flussi informativi correnti.

- Collaborazione Studio HPV: Conclusione del progetto PreGio – incidenza e mortalità del carcinoma della cervice uterina, indagine CAP (Conoscenza, Attitudine, Pratica) sulla prevenzione primaria e secondaria del carcinoma della cervice, studio di prevalenza delle infezioni da HPV in donne 18-26 anni, valutazione della offerta del vaccino contro l'HPV a donne 18-26 anni.

Inoltre il Reparto ha partecipato ai seguenti Progetti europei: “The State of reproductive health and infertility in the European Union”, “WHO European childhood obesity surveillance initiative”.

– *Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti*

I quattro settori principali oggetto delle attività di ricerca sono:

- Alcol: attività di prevenzione e promozione della salute collegate alla programmazione e alle politiche socio-sanitarie a livello nazionale, regionale, europeo e internazionale svolte nell'ambito dei progetti; attività dell'Osservatorio Nazionale Alcol (ONA) organismo ufficiale dell'ISS in tema di alcol e problematiche alcol correlate (<http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/cc-oms-alcol.asp>) e del *WHO Collaborating Centre for Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-Related Health Problems* (WHO CC) <http://www.iss.it/chis/coms/cont.php?id=115&lang=1&tipo=19> http://apps.who.int/whocc/Detail.aspx?cc_ref=ITA-79&cc_code=ita.

Nel corso del 2009 l'ONA ha ricevuto formale incarico a fornire *expertise*, competenze e contributi alle attività di numerosi gruppi di esperti, commissioni tecnico-scientifiche e gruppi ufficiali di lavoro tra cui: Consulta degli esperti e degli operatori sociali sulle tossicodipendenze; Gruppo Tecnico Interregionale Alcol, per la valutazione della fattibilità di un Piano Nazionale di Monitoraggio Alcol e Salute, Comitato Tecnico Congiunto per il coordinamento delle attività svolte nell'ambito della campagna prevenzione alcol.

- Invecchiamento: sono stati condotti studi, progetti e ricerche sull'epidemiologia dell'invecchiamento, del deficit cognitivo, delle demenze e della malattia di Alzheimer e ricerche sulla valutazione della qualità dei servizi e dell'assistenza per l'anziano fragile e di modelli di continuità assistenziale nell'ambito dei progetti ERA-AGE (*European Research Area in Ageing*), FUTURAGE (*A Roadmap for Ageing Research*), IPREA (*Italian Project on Epidemiology of Alzheimer Disease*) e VINTAGE (*Good health into older age*); IPREA (*Italian Project on Epidemiology of Alzheimer Disease*), ILSA (*Italian Longitudinal Study on Aging*).
- Indicatori di salute: le attività di ricerca hanno riguardato lo svolgimento dei protocolli e dei piani di lavoro dei progetti “Strumenti flessibili basati sull'evidenza per la determinazione delle priorità sanitarie”, “Validazione europea indicatori LEA e confronto con dati europei”, e “Joint Action for ECHIM – European Community Health Indicators Monitoring”.
- Determinanti ambientali: attività di Sorveglianza Nazionale delle Intossicazioni Acute da Antiparassitari (SIAcA) e Sorveglianza Nazionale delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SNEPI); consulenza all'SSN su determinanti ambientali di salute umana.

– *Reparto Salute mentale*

Le attività si sono svolte nell'ambito dei seguenti progetti:

- progetto Sorveglianza Epidemiologica Salute Mentale SEME sui disturbi mentali gravi;
- progetto di ricerca finalizzata “Efficacia nella pratica e rapporto costi/benefici di un programma di screening e gestione della depressione in diversi contesti medici”;

- programma “Sviluppo e produzione di indicatori di processo per le strutture residenziali e di ricovero in salute mentale”;
 - programma “Definizione e diffusione di un programma ad elevato standard metodologico e sviluppo di strumenti omogenei per la rilevazione della qualità percepita nei Servizi di Salute Mentale”;
 - progetto di ricerca finalizzata “Un approccio epidemiologico ai disturbi dello spettro autistico”;
 - progetto “Identifying priority actions for rehabilitation of cancer survivors”, parte del programma strategico Ricerca Oncologica;
 - progetto di intervento di promozione della salute mentale nelle scuole superiori;
 - progetto AIFA sull’uso dei farmaci per i disturbi depressivi in Italia;
 - studi sui determinanti genetici e ambientali di aspetti di personalità e psicopatologia.
- *Ufficio di Statistica (UdS)*
- Mortalità, Sorveglianze: nel Progetto EU MOMO (*Mortality Monitoring*), il WP coordinato dall’UdS ha svolto una *survey* e prodotto un Report per EuroSurveillance su *Inventory of the Existing Mortality Monitoring Systems in Europe*. Conclusa la sorveglianza epidemiologica rapida in Italia.
 - Epidemiologia ambientale: proseguita la collaborazione come UO al Progetto Strategico Salute e Ambiente, in cui si è costruito un quadro dettagliato e aggiornato della mortalità nei siti nazionali di bonifica ambientale; effettuate varie analisi di mortalità in relazione a rischi ambientali.
 - Progetto ERA: elaborato l’Atlante sulle ospedalizzazioni, predisposta l’applicazione ERA web per costruzione online di mappe e grafici di oltre 300 indicatori (mortalità e ospedalizzazione).
 - Indagini sullo Stato di Salute: avviata la *EU Joint Action Development and planning of a pilot EHES (EU Health Examination Survey)* in cui l’UdS, il THL Finlandese (Istituto Nazionale Salute e Welfare) e *Statistics Norway* costituiscono il *Reference Center*.
 - Progetto nazionale Valorizzazione delle fonti informative: proseguito.
 - Studi epidemiologici a partire da varie fonti di dati su Tumori, e Malattie Rare: proseguiti.
 - Studi sul fenomeno suicidario e altri aspetti della salute mentale: proseguiti.
 - Progetto europeo EUPHORIC concluso con gli adempimenti finali (*reporting e dissemination*).
 - Progetto europeo EURHOBOP (*EUropean HOspital Benchmarking by Outcomes in acute coronary syndrome Processes*): avvio delle attività di coordinamento della WP2 (*dissemination*).
 - Registro nazionale Protesi d’anca: proseguite le attività di coordinamento e conduzione.
 - Collaborazioni: al Progetto PASSI e ad attività di Epidemiologia clinica sui malati di Epatite C, proseguite.
 - Elaborazioni estemporanee di dati correnti su richieste di vari soggetti istituzionali; consueta attività istituzionale in ambito SISTAN per l’intero ISS: coordinamento della produzione statistica ufficiale ISS e conduzione di corsi di formazione.

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 studi epidemiologici sulle malattie del fegato, di origine virale e non, di alcune neoplasie di origine non epatica, come quelle ematologiche; di studi sulla storia naturale e i meccanismi patogenetici delle infezioni virali epatiche; di trasferimento delle conoscenze epidemiologiche nella medicina di base attraverso l'intensa collaborazione con le associazioni mediche di categoria; di elaborazione e disseminazione 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; di gestione di sistemi di sorveglianza *problem oriented* su alcune patologie di pertinenza; di formazione in epidemiologia di base e clinica e in metodologia delle revisioni sistematiche; di aspetti etici della ricerca clinica ed epidemiologica; di stesura e pubblicazione di manuali di epidemiologia di base e clinica per gli operatori sanitari e gli studenti universitari.

- *Progetti di ricerca sull'epatite virale acuta*
 - Storia naturale dell'epatite C: ruolo della variabilità virale e della risposta immune.
 - Studio di prevalenza di HBsAg nelle gestanti: termine arruolamento della popolazione, analisi preliminare dei dati.
 - Studio sull'immunogenicità del vaccino anti-epatite B a 17 anni dalla somministrazione: reclutamento popolazione, raccolta dati e campioni biologici e analisi preliminare dei dati.
 - Studio sulle caratteristiche cliniche e virologiche delle nuove infezioni da HBV in Italia.
 - Studio del ruolo di HCV e HBV nelle emolinfopatie (progetto oncologia). Raccolta dati e campioni e analisi preliminare.
 - Studio d'incidenza dell'infezione da HCV tra i tossicodipendenti afferenti ai SerT. Raccolta campioni e dati.

- *Attività di ricerca attinente alla prevalenza di patologie metaboliche e cardiovascolari*
 - CTNS (*Clinical Trial on Nutritional Supplement*):
 - o Studio sugli effetti di integratori dietetici ad azione antiossidante su nutrienti del plasma.
 - o Studio sulle implicazioni etiche della comunicazione di chiusura di una sperimentazione clinica ai soggetti partecipanti.
 - Progetto CA.ME.LIA 1. (*Cardiovascular risks, metabolic syndrome, liver and autoimmune disease*). Studio di un campione random di giovani e adulti (circa 5.000) tra i 18 e i 75 anni, dei comuni di Cittanova (RC) e Abbiategrosso (MI).
 - Progetto M.A.RE.A. (*Metabolic alterations in Reggio Calabria adolescents*):
 - o Studio su obesità, rischio cardiovascolare e ispessimento dell'intima della carotide in un campione di adolescenti del comune di Reggio Calabria (700 soggetti).
 - o Studio su *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) e ispessimento dell'intima della carotide.

– *Sistema Nazionale per le linee guida (SNLG)*

L'elaborazione di linee guida e documenti rapidi prevede analogamente a progetti di ricerca le seguenti fasi di sviluppo: definizione dei quesiti clinici, definizione delle strategie di ricerca, screening degli studi reperiti dalle strategie di ricerca, valutazione degli studi, formulazione delle raccomandazioni, stesura del documento, referaggio esterno, stampa, pubblicazione e diffusione.

Di seguito, è riportato l'elenco di documenti rapidi e Linee guida in corso con lo stato di avanzamento:

- documenti di revisione rapida;
- scelta del trapianto nella chirurgia del legamento crociato anteriore (pubblicato);
- linee guida
 - o Taglio cesareo: una scelta appropriata e consapevole (pubblicata).
 - o La prevenzione delle infezioni da catetere venoso centrale: strategie di ricerca e screening degli studi reperiti.
 - o La gravidanza fisiologica: stesura dei capitoli informazione alla donna, organizzazione dell'assistenza, stili di vita, screening per anomalie fetali.
 - o Impiego delle tecniche di *imaging* nella diagnostica delle demenze: valutazione degli studi reperiti dalle strategie di ricerca.
 - o Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto: definizione dei quesiti clinici.
 - o Il respiro sibilante nel bambino in età prescolare: primo screening degli studi reperiti dalle strategie di ricerca.
 - o Taglio cesareo: le indicazioni. Definizione delle strategie di ricerca.
- Conferenze di consenso
 - o Lavori preliminari per la produzione di un documento di consenso su diagnosi e cura dei disturbi specifici dell'apprendimento.

Sempre nell'ambito delle attività dell'SNLG sono stati stipulati accordi di collaborazione finalizzati alla produzione di linee guida e documenti basati sull'evidenza scientifica con:

- Società Italiana di Pediatria (SIP).
- Università di Avogadro, Agenzia Regionale di Sanità Toscana, Università Cattolica.

In corso di definizione sono gli accordi di collaborazione con:

- Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiana (ADOI).
- Società Italiana Ortopedia e Traumatologia (SIOT).

– *Competenze sviluppate*

Esperienza specifica nella prevenzione e nell'epidemiologia clinica delle malattie virali epatiche.

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, epidemiologia clinica ed etica della ricerca.

Stesura e pubblicazioni di manuali per la didattica.

Esperienza di condivisione con le principali agenzie di salute pubblica europee ed extraeuropee in tema di sviluppo di metodi per l'elaborazione di linee guida.

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 nei seguenti filoni principali:

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

- *Competenze sviluppate*
 - i sistemi informativi sanitari;
 - l'epidemiologia descrittiva e analitica dei tumori;
 - metodi statistici e demografici per lo studio della diffusione delle malattie croniche, metodi statistici di analisi della sopravvivenza;
 - conduzione di progetti e gruppi di lavoro internazionali.

- *Attività in corso e principali risultati/ricadute*
 - Studi di sopravvivenza per tumore su base di popolazione. Il Reparto gestisce la Banca Dati centralizzata dello studio EUROCARE ed è responsabile delle relative analisi statistiche. Lo studio è frutto della collaborazione di una rete di 93 Registri Tumori dislocati in 22 Paesi europei e costituisce la più vasta Banca Dati internazionale sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici (13,5 milioni di diagnosi nel periodo 1978-2002). Oltre a fornire evidenze su livelli, andamenti temporali, variabilità geografica (tra Paesi e interna ai Paesi) della prognosi per tumore, la Banca Dati EUROCARE consente di analizzare neoplasie rare (studio RARECARE che 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) o specifiche (studio HAEMACARE che si propone di studiare le neoplasie del sistema emolinfopoietico in Europa secondo classificazioni aggiornate). Lo studio è inoltre inglobato nel progetto CONCORD che espande la comparazione fuori dai confini europei includendo Algeria, Stati Uniti, Brasile, Canada, Giappone e Australia.
 - Stima e proiezione di incidenza, mortalità e prevalenza dei tumori. Il Reparto è impegnato nella produzione sistematica di statistiche descrittive dei principali indicatori di controllo del cancro a livello regionale e nazionale. Incidenza, prevalenza e mortalità con proiezioni a breve/medio termine per le neoplasie più diffuse e/o oggetto di programmi di screening (quali mammella, cervice uterina, colon-retto, stomaco, polmone, melanoma della pelle, prostata) vengono periodicamente aggiornate utilizzando la metodologia MIAMOD/PIAMOD. Le stime sono diffuse tramite pubblicazioni scientifiche e interrogabili online sul sito www.tumori.net. La stessa metodologia è stata applicata per il tumore della mammella e per il complesso di tutti i tumori negli Stati Uniti, a livello nazionale e per stato federale nell'ambito della convenzione ISS/NIH.
 - Rete di sorveglianza epidemiologica sul cancro in Italia. La sorveglianza epidemiologica dei tumori in sanità pubblica si basa 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 ACC.

- Sviluppo di metodi e 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 integrati nei pacchetti statistici SEER*Stat e COMPREV, sviluppati e distribuiti dal *National Cancer Institute* (NCI) statunitense. Software per la stima e la proiezione di mortalità e morbilità per tumore (MIAMOD/PIAMOD) disponibile online. L'interfaccia grafica del software è stata sviluppata grazie ad una convenzione con l'NCI.
- Studi sulla esposizione ambientale ad uranio impoverito. Il Reparto è impegnato nell'analisi statistica dei dati dello studio SIGNUM che, attraverso la misura di parametri biologici e fisici in campioni biologici (urina, sangue e capelli) prelevati da una coorte di militari del contingente italiano in missione in IRAQ, si pone l'obiettivo di valutare l'eventuale esposizione ad uranio impoverito e ad altri xeno-elementi.
- 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 oncogeni eventualmente associati all'esposizione a basse concentrazioni ambientali di benzene e a campi elettromagnetici da diverse sorgenti (es. radiofrequenze da cellulari e campi magnetici ELF (*Extremely Low Frequency*) da cabine secondarie di trasformazione dell'energia elettrica).

Reparto Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari

Il Reparto segue diversi filoni di attività sintetizzabili come segue: epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari (Progetto CUORE) e valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari.

Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari: attività di ricerca eziologica, di sorveglianza, di valutazione del rischio nella popolazione italiana, di formazione, di prevenzione a livello comunitario e individuale, di promozione della salute.

Gestione della banca dati del progetto CUORE – Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari; conduzione degli studi epidemiologici longitudinali con esami diretti delle coorti e follow-up periodici per mortalità totale, per causa e per eventi cardio-cerebrovascolari (CCV) con validazione per la valutazione dell'incidenza; conduzione degli studi eziologici per valutare il ruolo predittivo dei fattori di rischio, separatamente per uomini e donne adulti nei confronti delle malattie CCV, delle malattie legate all'invecchiamento, dei disturbi cognitivi e della disabilità; conduzione degli studi trasversali per la stima della distribuzione dei fattori di rischio, della frequenza delle condizioni a rischio, quali diabete, obesità, ipertensione arteriosa, abitudine al fumo, sindrome metabolica, insufficienza renale e della prevalenza dell'infarto e dell'ictus, nonché di forme meno gravi (fibrillazione atriale, *angina pectoris*, insufficienza cardiaca, ipertrofia ventricolare sinistra, attacco ischemico transitorio (*Transient Ischaemic Attack* – TIA); conduzione degli studi caso-controllo inseriti nelle coorti longitudinali per lo studio di nuovi fattori di rischio (omocisteinemia, microalbuminuria, trigliceridemia, Ormone Natriuretico di tipo B – *Brain Natriuretic Peptide*, BNP) per gli eventi acuti, per le ricadute e per le complicanze; partecipazione a studi di genetica

dei fattori di rischio e delle malattie CCV; coordinamento dei registri di popolazione per la valutazione dei tassi di attacco, delle complicanze a breve e a lungo termine e della letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari; coordinamento della raccolta di campioni biologici durante le fasi di screening degli studi longitudinali e trasversali; conduzione di studi per la valutazione dei trend di mortalità, morbosità e fattori di rischio nella popolazione italiana; valutazione dell'efficacia di campagne di prevenzione comunitaria; conduzione di studi osservazionali sulla popolazione a basso rischio, non fumatori, con valori favorevoli di pressione arteriosa, colesterolemia, indice di massa corporea, glicemia, valutando l'aspettativa di vita, gli anni di vita guadagnati rispetto agli alto rischio, il costo e la qualità di vita in età avanzata.

Organizzazione di corsi di formazione a livello nazionale del personale medico e paramedico su procedure e metodologie standardizzate per screening su fattori di rischio cardiovascolare; responsabilità del piano nazionale di formazione dei medici di medicina generale per uso e applicazione della carta e del punteggio individuale nella pratica clinica; organizzazione di corsi per trasfusionisti sull'uso e applicazione della carta del rischio nei donatori di sangue; organizzazione di corsi per operatori dei registri di popolazione per la sorveglianza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, inclusa la validazione degli eventi e la lettura di elettrocardiogrammi secondo il "codice" Minnesota; organizzazione di corsi per la prevenzione delle complicanze dell'ictus. Il piano di formazione dei medici di medicina generale (MMG) e dei trasfusionisti comprende anche la raccolta nazionale e la discussione a livello locale dei fattori di rischio e del rischio cardiovascolare misurato nelle differenti Regioni.

Partecipazione alla stesura della relazione sullo stato sanitario del Paese stilando il capitolo sulle malattie cardiovascolari e sulla prevenzione cardiovascolare; preparazione e aggiornamento dei materiali informativi e divulgativi per la riduzione e il mantenimento dei fattori di rischio a livello favorevole attraverso sani stili di vita. Collaborazione con lo studio PASSI per l'integrazione dei dati raccolti attraverso la *Health Examination Survey* (HES) e l'auto percezione dello stato di salute; collaborazione con l'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) per la valutazione della performance fisica e la validazione di misure autoriportate sullo stato di salute nelle indagini ISTAT quali peso e altezza.

Coordinamento in ambito internazionale della stesura di raccomandazioni, di indicatori per il monitoraggio delle malattie CCV in Europa (*Health Monitoring Programme – HMP-DG SANCO*), partecipazione ai progetti EUHSID, EUGLOREH, FEHES per la definizione di procedure e metodologie per la validazione degli eventi; partecipazione allo studio sul ruolo dei fattori di rischio nella predizione degli eventi CCV nell'ambito del progetto MONICA, MORGAM e FINE fornendo i dati italiani e la competenza per l'analisi dei dati; partecipazione a metanalisi per la valutazione del ruolo dei lipidi nello sviluppo delle malattie CCV (ERFC); partecipazione allo studio delle malattie CCV nei migranti (MEHO); partecipazione allo studio dei trend di mortalità e morbosità per malattie CCV (IMPACT); partecipazione alla formazione in ambito europeo per l'uso e l'applicazione di modelli di valutazione dei trend della mortalità; partecipazione alla definizione di nuovi criteri diagnostici per l'infarto del miocardio (WHO); partecipazione alla revisione delle linee guida europee per la prevenzione delle malattie CCV (ESC); valutazione delle attività della *Joint Action* della HES. Partecipazione alla *Joint Action* per la HES italiana attraverso l'esame e la raccolta dei dati su campioni di popolazione italiana nell'ambito dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare in collaborazione con l'Associazione Italiana Medici Cardiologi Ospedalieri. Gestione della banca di campioni biologici del CNESPS.

Valutazione osservazionale degli esiti di interventi sanitari: coordinamento delle attività di valutazione degli esiti di interventi sanitari su dati routinari a livello nazionale; organizzazione e coordinamento degli studi osservazionali di valutazione degli esiti su specifiche procedure diagnostico-terapeutiche o su specifici interventi sanitari con raccolta di dati clinici *ad hoc*.

- *Competenze sviluppate*
 - Esperienza specifica nella epidemiologia, prevenzione, sorveglianza e valutazione del rischio delle malattie CCV, nello studio dei trends delle malattie, dei fattori di rischio e delle condizioni a rischio.
 - Esperienza specifica nella progettazione e conduzione di studi epidemiologici longitudinali, nella HES e dei *trial* preventivi.
 - Esperienza specifica nella costruzione, elaborazione e analisi di banche dati.
 - Esperienza nella raccolta, nello stoccaggio e nella conservazione di campioni di materiale biologico, nell'archiviazione e mappatura degli stessi.
 - Esperienza nella formazione di operatori sanitari per l'epidemiologia e la prevenzione delle malattie CCV.
 - Esperienza specifica nella valutazione comparativa degli esiti di interventi sanitari.
 - Esperienza specifica nella formazione di operatori sanitari in ambito di valutazione comparativa degli esiti.
 - Esperienza specifica nella progettazione, gestione e conduzione di studi osservazionali prospettici di valutazione degli esiti, in particolare nell'ambito di interventi o procedure cardio-vascolari.

- *Attività in corso*

Si articola in:

 - sorveglianza delle malattie CCV arteriosclerotiche attraverso i registri di popolazione distribuiti a nord, centro e sud del Paese con raccolta e validazione di dati, elaborazione di stime di occorrenza (primi eventi e ricadute, incidenza e prevalenza) e letalità degli eventi nella popolazione adulta italiana;
 - sorveglianza delle malattie CCV nei migranti;
 - sorveglianza dell'uso e applicazione della valutazione del rischio cardiovascolare nella popolazione italiana attraverso la raccolta dei dati con il software cuore.exe;
 - studio di modelli di valutazione del declino della mortalità nazionale sulle malattie ischemiche del cuore e ictus identificando la parte attribuibile alle procedure terapeutiche in prevenzione secondaria, ai trattamenti in prevenzione primaria e ai cambiamenti dello stile di vita;
 - studio del ruolo predittivo dei "classici", nuovi fattori di rischio e delle malattie CCV nello sviluppo delle malattie legate all'invecchiamento (disturbi cognitivi e disabilità);
 - follow-up degli studi di coorte per la mortalità totale e specifica per causa, validazione degli eventi fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari;
 - studio del ruolo predittivo dei "classici" e nuovi fattori di rischio nello sviluppo delle malattie CCV arteriosclerotiche;
 - aggiornamento della carta del rischio e del punteggio individuale con lo studio dell'inserimento di nuovi fattori di rischio (indice di massa corporea, frequenza cardiaca e familiarità);
 - partecipazione a studi europei sulla genetica delle malattie CCV e sui fattori di rischio emergenti per la valutazione del rischio con dati relativi agli studi longitudinali e materiale biologico;
 - confronto della carta del rischio prodotta con gli studi longitudinali del Progetto Cuore – Epidemiologia e Prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari – con la carta del rischio SCORE europea;
 - screening di popolazione (HES) per la raccolta e l'esame sui fattori di rischio "classici" e su nuovi fattori di rischio, sugli stili di vita (alimentazione comprensiva di nutrienti, di alcol, consumo alimentare ed eliminazione del sodio nelle urine, attività

- fisica e abitudine al fumo, esposizione a fumo passivo) sulle condizioni a rischio (obesità, diabete, sindrome metabolica, ipertensione arteriosa, dislipidemia, insufficienza renale) inclusivi di raccolta, stoccaggio e conservazione di campioni biologici;
- studi per l'integrazione dei dati sulla auto percezione dello stato di salute e del rischio cardiovascolare autoriferiti con lo studio PASSI e quelli raccolti attraverso la HES;
 - studi predittivi di fattori di rischio cardiovascolare (obesità, fumo e alimentazione) nei confronti dei tumori della mammella, del polmone, del colon-retto;
 - standardizzazione di criteri diagnostici per la definizione delle malattie CCV negli studi epidemiologici, nei registri di popolazione, e di procedure e metodologie per la rilevazione dei fattori di rischio, delle indagini su popolazione, della lettura degli ECG secondo il "codice" Minnesota;
 - formazione degli MMG, cardiologi, infermieri, trasfusioneisti e altri operatori sanitari sull'uso e applicazione della carta del rischio e del punteggio individuale per la valutazione del rischio cardiovascolare (piano nazionale di formazione degli MMG);
 - mantenimento e controllo di qualità della banca di campioni biologici;
 - creazione, gestione e valutazione di Registri di patologia per la valutazione di esito a breve, medio e lungo termine di interventi di bypass aortocoronarico, angioplastica coronarica, stenting carotideo, procedure diagnostiche terapeutiche per il trattamento delle sindromi coronariche acute e interventi AVR o TAVI sulla valvola aortica;
 - centralizzazione delle SDO (anni 2006 e successivi) nell'ambito del Programma PROGRESSI; definizione e implementazione di procedure di *record linkage* tra SDO e Registri di patologia per la valutazione degli esiti;
 - definizione e misurazione di nuovi indicatori di esito e valutazione di efficacia dell'introduzione di nuove tecnologie;
 - formazione di clinici e ricercatori nell'ambito di studi osservazionali di valutazione degli esiti di interventi sanitari;
 - analisi dei dati e stesura del rapporto finale per gli studi sperimentali previsti nel Progetto MATTONI e PROGRESSI.
- *Principali risultati/ricadute*
- Carta del rischio e punteggio individuale per la valutazione del rischio cardio-cerebrovascolare globale assoluto; stima degli anni di vita guadagnati con il mantenimento del rischio a livelli favorevoli o con la riduzione del rischio;
 - manuale di formazione per gli MMG su uso e applicazione della carta del rischio cardiovascolare; manuale di formazione degli MMG su prevenzione delle complicanze dell'ictus;
 - costruzione, gestione e diffusione del software cuore.exe per la valutazione e archiviazione dei fattori e del rischio CCV nella pratica clinica; diffusione del software cuore.exe nei principali software di gestione di cartella clinica nella medicina generale;
 - costruzione, gestione e diffusione dell'osservatorio del rischio cardiovascolare attraverso il sito <http://cuore-iss.cineca.it>;
 - gestione del sito www.cuore.iss.it, con la disponibilità dei dati raccolti attraverso l'esame di campioni di popolazione, di fonti routinarie validate nell'ambito delle malattie CCV, dei fattori di rischio e delle condizioni a rischio (occorrenza, incidenza, prevalenza e letalità) nella popolazione adulta e anziana specifica per età e sesso;
 - gestione e disponibilità di campioni biologici collezionati e conservati nella banca biologica;

- pubblicazioni con *peer review* e partecipazioni a congressi nazionali e internazionali;
- costruzione e gestione del sito <http://bpac.iss.it>;
- costruzione e gestione del sito <http://www.iss.it/site/outcome/BPAC2/>;
- costruzione e gestione di un sito dedicato al Programma Progressi (in fase di registrazione).

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 sull'SSN.

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 ed 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 nazionali

- Coordinamento di sistemi speciali di sorveglianza:

- o sindrome influenzale – INFLUNET;
- o legionellosi;
- o meningiti batteriche e malattie batteriche invasive da meningococco, *Haemophilus influenzae*, pneumococco;
- o malattie pediatriche prevenibili da vaccino – SPES;
- o resistenza agli antibiotici – AR-ISS;

- morbillo;
- rosolia in gravidanza e rosolia congenita;
- 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);
- informatizzazione del flusso della sorveglianza delle malattie batteriche invasive (MIB);
- implementazione di un sistema di sorveglianza speciale informatizzato per la Chikungunya nell'uomo in alcune Regioni;
- sviluppo di un progetto per la realizzazione di una rete d'informazione rapida per la sorveglianza, analisi e valutazione dei rischi per la sanità pubblica (EpiInt);
- 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 e supporto alle autorità sanitarie regionali e locali (es. per morbillo, meningiti batteriche, legionellosi, tossinfezioni alimentari, Chikungunya, tubercolosi (TBC), influenza pandemica A/H1N1v);
- conduzione di un'indagine nazionale sulla copertura vaccinale nei bambini e negli adolescenti (ICONA e monitoraggio della sospensione dell'obbligo vaccinale nella regione Veneto);
- conduzione di uno studio siero epidemiologico sulla presenza di anticorpi cross-protettivi per l'influenza pandemica da virus A/H1N1v in un campione della popolazione italiana;
- partecipazione e collaborazione con il Network Italiano Vaccinazione (NIV) per l'aggiornamento delle linee guida sulle controindicazioni alle vaccinazioni;
- conduzioni di attività correlate al Piano Nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita;
- valutazione dell'accettabilità della nuova vaccinazione HPV tra le giovani donne, realizzazione di un'indagine CAP su HPV e prevenzione primaria e secondaria del carcinoma della cervice e descrizione della prevalenza delle infezioni da tipi oncogeni di HPV (PreGio);
- conduzione di un'indagine conoscitiva nazionale sulle capacità diagnostiche dei laboratori per il miglioramento della sorveglianza delle tossinfezioni alimentari in Italia;
- sviluppo di modelli matematici per la stima dell'impatto e dell'efficacia delle misure di controllo per la Chikungunya in Italia;
- studio pilota per la valutazione della matrice dei contatti per lo studio della diffusione delle malattie infettive in ambito ospedaliero;
- studio caso-controllo per la valutazione dell'efficacia del vaccino antinfluenzale stagionale e pandemico in Italia nell'ambito di un progetto europeo (I-MOVE – *influenza vaccine effectiveness study*);
- valutazione dell'efficacia del vaccino antinfluenzale stagionale e pandemico in Italia attraverso il metodo screening;
- disegno e sviluppo di modelli matematici sulla diffusione delle infezioni da virus pandemico nella popolazione italiana e stima dell'efficacia delle diverse misure di controllo adottabili;
- valutazione dell'eccesso di mortalità stagionale attribuibile all'influenza e alle sue complicanze;

- conduzione di attività di sorveglianza epidemiologica sulla diffusione dei casi di influenza pandemica confermati;
 - disegno e implementazione di uno studio per l'indagine epidemiologica dei primi 200 casi autoctoni e importati in Italia, per ricostruire le catene di trasmissione e confermare i parametri di diffusione dell'infezione utilizzati nel modello matematico;
 - sviluppo di una rete sentinella di Pronto Soccorso sul territorio nazionale per valutare il numero di accessi e relativi ricoveri settimanali per le malattie respiratorie acute;
 - messa a punto di un sistema informativo per il monitoraggio delle coperture vaccinali per la vaccinazione pandemica nelle categorie per le quali è raccomandata e analisi settimanale dei dati;
 - messa a punto di un sistema informativo per la sorveglianza speciale delle ospedalizzazioni, delle forme gravi e complicate e dei decessi provocati da virus A/H1N1v e analisi settimanale dei dati;
 - preparazione di un bollettino settimanale di aggiornamento sull'andamento dell'epidemia in Italia da pubblicare sul portale di epidemiologia EpiCentro;
 - revisione dei moduli di formazione a distanza sulla pandemia e sulla vaccinazione pandemica per i medici.
- *Attività internazionali*
- coordinamento della Rete di Epidemiologi per il controllo delle malattie infettive nell'area del Mediterraneo in nove Paesi del sud Europa (progetto europeo EPISOUTH) e ampliamento di tale rete a 17 Paesi dei Balcani, Nord Africa e Medio Oriente (EPIMED);
 - coordinamento della rete di esperti in 29 Paesi europei per la valutazione dei programmi vaccinali di alcune malattie prevenibili da vaccino e per il monitoraggio dei processi decisionali per l'introduzione di nuovi vaccini a livello nazionale e sub-nazionale (VENICE 2);
 - produzione di report sulla situazione europea della vaccinazione per influenza stagionale, epatite B, HPV, encefalite da morso di zecca (*Tick Borne Encephalitis – TBE*);
 - coordinamento di un'indagine sui comportamenti in quattro Paesi europei per lo sviluppo di modelli matematici sulla diffusione di una futura pandemia influenzale e l'impatto di possibili misure di controllo (progetto europeo FLUMODCONT);
 - collaborazione con organizzazioni internazionali alla realizzazione di indagini di campo in occasione di epidemie e altre emergenze infettivo logiche;
 - partecipazione ad un'indagine CAP multicentrica in sei Paesi dell'Africa sub-Sahariana sulla accettabilità e fattibilità di differenti strategie preventive della trasmissione post-partum di HIV tra donne in gravidanza della popolazione generale e donne in gravidanza infette da HIV (Azione Concertata nei Paesi in via di sviluppo);
 - epidemiologia delle malattie infettive in Uganda (sorveglianza sentinella dell'infezione HIV tra le donne in età fertile e valutazione dei fattori di rischio associati con l'infezione);
 - mantenimento di una banca biologica di sieri proveniente dalla popolazione ugandese, con relativa banca dati anonimi.
- *Partecipazioni a reti di sorveglianza europee*
- antibiotico resistenza (Network europeo EARSS);
 - malattie batteriche invasive da meningococco e *Haemophilus influenzae* (Network europeo ECDC);
 - legionellosi associata ai viaggi (Network europeo EWGLI-NET);

- influenza stagionale (Network europeo EISS);
- difterite (Network europeo DIP-NET).
- *Attività di formazione*
 - docenze e sede di addestramento in Igiene e sanità pubblica per la Facoltà di Medicina, Università Tor Vergata e Sapienza di Roma; e docenza in Igiene, Epidemiologia e Statistica per la Laurea triennale in Scienze Infermieristiche, Università Sapienza;
 - corsi di formazione in epidemiologia delle malattie infettive, biostatistica, software per l'analisi dei dati per gli operatori dell'SSN;
 - formazione epidemiologica a supporto della revisione del sistema nazionale di notifica delle malattie infettive per le Regioni;
 - sede di addestramento e partecipazione a corsi internazionali nell'ambito del programma europeo di formazione in Epidemiologia di campo (EPIET);
 - partecipazione a sedute di dottorato di Università italiane e straniere;
- *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 tecnici alla stesura del piano sanitario nazionale, circolari, linee guida, piani strategici e campagne di comunicazione sulle malattie infettive per il Ministero della Salute;
 - contributi tecnici alla stesura e revisione di linee guida, documenti strategici e rapporti sulle malattie infettive per l'ECDC e per agenzie delle Nazioni Unite;
 - contributi su argomenti inerenti alla prevenzione e al controllo delle malattie infettive per le Regioni e le autorità sanitarie locali;
 - revisione di articoli scientifici e progetti in ambito nazionale e internazionale.

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 immuno-mediate, 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) che conta sulla partecipazione di circa 23.000 gemelli, con dati epidemiologici e relativa banca biologica.

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 al progetto 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.
- È stato avviato uno studio longitudinale su una coorte di gemelli arruolati alla nascita in vari dipartimenti di neonatologia italiani, che prevede anche la raccolta di campioni biologici del nucleo familiare secondo le indicazioni del comitato etico dell'ISS. Sono state definite le procedure di follow-up per i primi 18 mesi. Lo studio si avvale sia nella fase di arruolamento che in quella di follow-up di inserimento dati tramite web.
- 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 una 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 dell'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. Inoltre, il personale del Reparto ha preso parte all'attività di commissioni nazionali e internazionali. Nel 2009 il reparto ha organizzato quattro corsi di formazione e cinque seminari in ISS; il personale è stato inoltre coinvolto come docente o relatore in oltre 50 corsi e seminari.

– *Attività in corso con i principali risultati/ricadute*

- Studi di farmaco-utilizzazione

Il Reparto è parte integrante del Gruppo di Lavoro dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed), questa attività ha condotto nel corso degli ultimi anni alla pubblicazione di numerosi rapporti sull'uso dei farmaci in Italia. Infatti, la conoscenza delle dinamiche prescrittive, dei volumi e dei contenuti è 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 importante l'attività sistematica di analisi e d'informazione sul farmaco svolta dall'OsMed, che insieme alla periodicità e la regolarità di pubblicazione, alle analisi condotte a livello nazionale e regionale, per categoria terapeutica e principio attivo, all'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.

Lo svolgimento delle diverse attività inerenti alla prescrizione farmaceutica è stato anche sostenuto dalla collaborazione che è in corso da oltre 10 anni con la Regione Umbria. I risultati della collaborazione hanno contribuito oltre che a una migliore conoscenza della prescrizione nella Regione, ad assumere decisioni regolatorie internazionali, e a valutare gli effetti di modifiche della prescrivibilità dei farmaci a livello nazionale e dell'Umbria.

Negli ultimi anni si è avviata un'analogia attività di collaborazione con la Regione Lazio e con la ASL Salerno 1, il cui obiettivo generale è quello di promuovere l'appropriatezza della prescrizione farmaceutica sia in ambito territoriale che ospedaliero, e di migliorare le conoscenze relative al profilo di beneficio/rischio dei farmaci.

Il Reparto partecipa allo studio multiregionale sulla valutazione di impatto delle linee guida sulla terapia ormonale sostitutiva, con l'obiettivo di stimare l'effetto della

campagna di educazione attraverso l'analisi temporale prima/dopo dell'andamento delle prescrizioni dei farmaci TOS (Terapia Ormonale Sostitutiva).

- Studi epidemiologici post-marketing
Studio epidemiologico sul rischio di morte per cause improvvise o maldefinite 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 sindromi della morte in culla (*Sudden Infant Death Syndrome – 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*.

- Studi clinici sperimentali

- o Studio AdCare

Lo studio – coordinato dall'ISS e finanziato dall'AIFA, nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci – 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 19 centri clinici specializzati nella cura di pazienti con Alzheimer (UVA: unità di valutazione Alzheimer) di 13 Regioni italiane.

Nel 2009 è diventata operativa la piattaforma informatica per lo studio (<https://adcare.cineca.it>). L'intera sperimentazione prevede, infatti, l'utilizzo di un Sistema Informativo su di una piattaforma informatica web-based che è stata progettata specificatamente per lo studio AdCare e realizzata da CINECA Consorzio Interuniversitario (SOP 13: Utilizzo del Sistema Informativo).

Attraverso il Sistema Informativo i pazienti sono randomizzati (centralmente) ai diversi bracci della sperimentazione e sono registrati e immagazzinati in maniera sicura i dati relativi ai singoli pazienti, secondo quanto previsto dal protocollo dello studio. Le schede cartacee compilate in fase di valutazione del paziente sono riprodotte per favorire la massima semplicità di compilazione. Le CRF elettroniche (*Electronic Case Report Form*) inoltre, consentono di introdurre alcuni ausili alla compilazione quali ad esempio, il controllo di correttezza della tipologia dei dati, l'effettuazione automatica di operazioni di calcolo, la verifica dei criteri di eleggibilità. Inoltre, il Sistema Informativo consente di tener traccia di altre informazioni quali ad esempio la gestione delle scorte dei farmaci presso i Centri e il tracciamento delle spedizioni ai Centri stessi. Il Sistema Informativo di AdCare è articolato in tre aree:

1. area documentale (contenente i documenti relativi allo studio quali il protocollo, le Procedure Operative Standard (*Standard Operating Procedure – SOP*), i report dei monitor, ecc.)
2. area clinica (per la gestione dei dati relativi ai pazienti)
3. area spedizioni (per la gestione dei dati relativi alle spedizioni dei farmaci)

Al sistema possono accedere, con diversi profili di accesso e diverse funzionalità, gli sperimentatori dei centri clinici, il Comitato di coordinamento di AdCare, il *Data Safety Monitoring Board (DSMB)*, il personale dedicato al monitoraggio clinico, il centro incaricato per la gestione/distribuzione del farmaco.

Complessivamente sono 102 gli utenti accreditati per la piattaforma informatica di AdCare.

Oltre il 50% dei centri clinici è stato messo in condizione di operare entro febbraio 2009. Il primo paziente è stato registrato il 26/2/2009.

Per agevolare il processo di raccolta del consenso informato nei diversi centri di AdCare sono state organizzate specifiche iniziative volte a migliorare la collaborazione con i giudici tutelari e con i familiari dei pazienti. In particolare, sono stati organizzati dai centri clinici, per i familiari dei pazienti, dei momenti di incontro e scambio sui problemi assistenziali nella demenza, con momenti di sensibilizzazione alla pratica dell'Amministratore di sostegno. Gli incontri sono dedicati alla comprensione e gestione dei disturbi cognitivi e alla prevenzione e gestione dei disturbi comportamentali nella demenza (SOP 09: Interventi di informazione dei *caregiver*).

Il materiale di supporto specificamente realizzato per questi incontri è stato il seguente: i) un opuscolo di presentazione della sperimentazione dal titolo "AdCare: Sostenere la cura"; ii) un opuscolo di orientamento sulle pratiche dell'Amministrazione di sostegno dal titolo: "Malattia di Alzheimer: Sostieni il tuo caro"; iii) il Manuale "Alzheimer: Conoscere la malattia per saperla affrontare" stampato a cura del Pensiero Scientifico Editore (codice ISBN 978-88-490-0283-6) da distribuire a tutti i partecipanti agli incontri; iv) quattro file in power point con le diapositive per la illustrazione dei temi durante gli incontri; v) un DVD della durata di circa 20 minuti, contenente frammenti tratti da sette film per illustrare i diversi aspetti della malattia (il DVD presentato all'edizione ForFilmFest-Rassegna del Cinema per la Formazione, svoltosi a Bologna a novembre 2009 ha vinto il primo premio nella sezione "The training show").

Per migliorare il lavoro di "rete" tra malati e familiari, sanitari e giudice tutelare, sono stati, inoltre, organizzati dei seminari sul consenso informato nelle demenze a cui sono stati invitati a relazionare i giudici tutelari locali. Complessivamente sono stati organizzati dieci seminari informativi con la trattazione delle seguenti tematiche: i) epidemiologia delle demenze e disturbi psicologici e comportamentali nella demenza; ii) etica della sperimentazione clinica nella demenza; iii) consenso informato per la prescrizione dei farmaci *off-label*; iv) valutazione delle capacità di esprimere un consenso realmente informato; v) potere di cura dell'Amministratore di sostegno; vi) punto di vista del malato e dei suoi familiari.

Tutti gli incontri hanno avuto una larga adesione: sono stati in media 100-150 i partecipanti ad ogni incontro.

A dicembre 2009 sono stati registrati 100 pazienti dei quali 56 con il consenso informato (dei pazienti o del loro rappresentante legale) mentre 44 pazienti sono in attesa di poter completare l'iter di nomina di un rappresentante legale.

Le difficoltà di arruolamento in AdCare sono da attribuire prevalentemente all'espletamento del processo di raccolta del consenso informato che prevede nella maggior parte dei casi la nomina di un rappresentante legale da parte di un giudice tutelare (SOP 01: Il consenso informato; SOP 02: Il Processo di valutazione della capacità di fornire il consenso informato).

Secondo l'esperienza dello studio AdCare, se sistematicamente presentata ai familiari dei pazienti da parte del personale sanitario dei centri clinici, la procedura di applicazione della Legge 6/2004 (relativa all'amministrazione di

sostegno) viene avviata nella metà dei casi e trova la sua conclusione nell'arco di circa sette mesi.

Tutte le iniziative intraprese, volte ad agevolare il processo complessivo della raccolta del consenso informato, hanno incontrato il favore degli operatori sanitari, dei familiari dei pazienti e delle associazioni di familiari.

Sebbene sia difficile che queste attività possano produrre immediatamente risultati significativi sulla velocità di arruolamento dei pazienti in AdCare, è verosimile però che ricadute positive si possano avere nel medio periodo. La soluzione dell'Amministrazione di sostegno è ancora poco nota alle famiglie italiane e le attività svolte in AdCare hanno certamente contribuito ad accrescere la conoscenza di questo istituto giuridico nell'ambito dei centri coinvolti nella sperimentazione.

È anche importante sottolineare che se AdCare dovesse concludersi prematuramente, a causa delle difficoltà nella raccolta del consenso informato, ciò starebbe ad indicare la pratica impossibilità, in Italia, di condurre sperimentazioni cliniche su soggetti "incapaci" nel pieno rispetto della normativa vigente. Su questi aspetti vi è peraltro il sostegno di un parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità (CSS) in risposta ad una richiesta di approfondimento inviata nel luglio 2008 dal Direttore Generale dell'AIFA. La richiesta di approfondimento aveva per oggetto "Consenso informato a pazienti incapaci di esprimere la propria volontà nell'ambito di sperimentazioni cliniche con medicinali" ed era motivata dalla constatazione che, applicando la norma attuale, si sarebbe creata una limitazione alla possibilità di sviluppare nuove molecole per questa tipologia di pazienti. Il CSS argomentava nel suo parere che, stante l'impossibilità di poter svolgere sperimentazioni cliniche su pazienti incapaci al di fuori della ipotesi prevista dall'attuale normativa (consenso informato firmato dall'amministratore di sostegno o dal legale rappresentante), l'attuale situazione si presenta con grande criticità perché è impossibile avere in tempi ragionevoli un numero verosimilmente elevato di amministratori di sostegno in tutti quei casi in cui si debba iniziare una sperimentazione clinica su questi soggetti. Ad evitare un arresto delle conoscenze scientifiche che produrrebbe svantaggi proprio nei pazienti che si trovano nelle condizioni per le quali il problema si pone più seriamente, il CSS ritiene necessario considerare la possibilità di introdurre nel quadro normativo italiano nuove soluzioni anche sulla base delle esperienze di altri Paesi.

- Studio ELIOS

Il Reparto sta coordinando, insieme a colleghi dell'ISS del Dipartimento di BCN, del Dipartimento del FARM, e del CNMR, una sperimentazione clinica multicentrica, in pazienti con sclerosi laterale amiotrofica finanziata dall'ISS. La sperimentazione rappresenta uno studio clinico multicentrico di fase III, randomizzato, e controllato in doppio cieco a due bracci. L'obiettivo principale dello studio è quello di valutare il profilo di efficacia e sicurezza dei sali di litio in combinazione con il riluzolo nel trattamento della SLA. I pazienti saranno randomizzati, in condizioni di cecità, a ricevere sali di litio e riluzolo o riluzolo e placebo in una proporzione di 1:1. Si sottolinea che il riluzolo è l'unico farmaco indicato per il trattamento della SLA. L'organizzazione dello studio cercherà di avvicinarsi il più possibile alla pratica clinica corrente. Lo studio confronterà l'efficacia dei sali di litio e riluzolo rispetto a placebo e riluzolo in 226 pazienti con SLA seguiti per 78 settimane in 20 centri clinici italiani. L'efficacia sarà

valutata sulla base della sopravvivenza al diciottesimo mese di follow-up e costituirà il solo *end-point* primario.

Lo studio sarà il più vicino possibile alla logica della pratica clinica. Infatti gli *end-point* secondari [tracheostomia o ventilazione permanente assistita, la capacità vitale forzata e l'uso delle scale ALSFRS-R (*Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-revised*) e MRC (*Medical Research Council*), nonché il questionario McGill per la qualità della vita] sono strumenti comunemente utilizzati nella pratica clinica corrente.

○ Reti di sorveglianza attiva degli eventi avversi

1. Sicurezza dei farmaci in pediatria

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 quattro ospedali o dipartimenti pediatrici: Istituto Giannina Gaslini di Genova; Dipartimento di Pediatria dell'Università di Padova; 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 internazionali. In particolare, nel corso del 2009 è stato condotto un approfondimento sul rischio di ospedalizzazione per piastrinopenia in associazione al vaccino MPR (morbillo, pertosse, rosolia). I risultati dello studio sono stati oggetto di pubblicazioni su riviste scientifiche e presentazioni a convegni nazionali e internazionali. A seguito dei risultati sono state adottate misure regolatorie e inviate note informative per i medici italiani. Dall'attività di sorveglianza appena descritta, nel corso del 2009 ha preso avvio, come parte del piano nazionale di farmacovigilanza per il monitoraggio del vaccino pandemico, lo studio multicentrico mirato alla valutazione dell'efficacia e sicurezza del vaccino nella popolazione pediatrica. Lo studio coinvolge otto ospedali italiani e riceve un contributo finanziario da parte dell'AIFA.

Lo studio si propone i seguenti obiettivi: i) stimare il rischio di ospedalizzazione associato all'assunzione di farmaci e/o vaccini per le seguenti patologie: piastrinopenie; lesioni esofago-gastroduodenali; problemi neurologici; malattie muco-cutanee non infettive e vasculiti; ii) stimare l'efficacia del vaccino anti H1N1 nel prevenire episodi di ospedalizzazione per influenza da virus H1N1 confermato con test di laboratorio; iii) descrivere la frequenza di ospedalizzazione per condizioni diverse da quelle elencate e che sono ritenute sospette reazioni avverse a farmaci e/o vaccini.

2. Sorveglianza sui prodotti di origine naturale

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 pirolizidinici) o per la quantificazione del contenuto in principio attivo vegetale.

Le segnalazioni finora pervenute hanno riguardato prevalentemente eventi gravi: nel 34% dei report è stata indicata una ospedalizzazione, nel 6% l'evento aveva messo in pericolo la vita del paziente e sono stati riportati tre decessi. Le segnalazioni riportavano principalmente patologie gastrointestinali, patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, disturbi psichiatrici, patologie del sistema nervoso e patologie del fegato. Sono il 71% dei prodotti indicati era a base di piante medicinali. Sono state segnalate trenta reazioni a prodotti omeopatici (così definiti sulle confezioni) hanno visto implicati 35 prodotti, (28 omeopatici complessi e sette omeopatici unitari). Nel 34% dei report è stato riportato l'uso concomitante di farmaci convenzionali. Hanno segnalato medici ospedalieri (40%), farmacisti (23%), medici di medicina generale (17%), specialisti (8%), erboristi 2%. In generale, le segnalazioni hanno evidenziato: problemi di adulterazione o contaminazione dei prodotti utilizzati; rischi associati all'uso tradizionale di alcune piante; problemi con l'uso di prodotti di importazione; rischi di interazione con farmaci convenzionali.

In seguito alla individuazione di particolari segnali di rischio sono stati presi provvedimenti regolatori che hanno portato alla sospensione della commercializzazione di alcuni prodotti.

In generale il sistema ha permesso di mettere in evidenza reazioni gravi, con poche spiegazioni alternative; segnali nuovi e conferma di segnali già noti. Occorre aumentare la consapevolezza degli operatori sanitari e dei cittadini sui possibili rischi associati all'utilizzo di prodotti, che in quanto naturali sono considerati sicuri, e sulla necessità di limitare l'automedicazione e di rivolgersi a personale sanitario informato sui possibili benefici e sui rischi dei prodotti della medicina naturale.

Sempre nel campo delle medicine non convenzionali, nell'ambito del progetto Josil di collaborazione tra l'ISS e l'Università di Tianjin (Cina), sono state concluse una revisione sistematica sull'uso della Medicina Tradizionale Cinese per la riabilitazione post stroke e uno studio pilota sull'efficacia dell'agopuntura per gli effetti collaterali della chemioterapia.

3. Sorveglianza attiva degli eventi avversi dopo vaccinazione anti-HPV

Il Reparto partecipa a una sorveglianza attiva sulla popolazione di donne di età 9-26 anni che hanno ricevuto la vaccinazione anti-HPV.

Lo studio si articola in due distinte modalità: i) sorveglianza degli eventi avversi comuni: la sorveglianza degli eventi avversi comuni, attraverso i dati raccolti durante la somministrazione del vaccino, ha l'obiettivo di ottenere informazioni utili per la comunicazione agli operatori sanitari ed al pubblico. Questi dati potranno essere utilizzati anche per stimare l'impatto degli eventi comuni sull'adesione al completamento del ciclo vaccinale. ii) Sorveglianza degli eventi avversi rari: visto che la frequenza attesa di questi eventi è minore di 1/1.000, una loro sorveglianza attiva tramite intervista telefonica delle vaccinate appare difficilmente attuabile. La WHO tuttavia raccomanda di stimare la frequenza in assenza di vaccinazione di alcuni eventi di salute che interessano tipicamente le giovani donne, e la cui insorgenza potrebbe essere attribuita alla vaccinazione. In questo studio particolare attenzione verrà posta sulle malattie autoimmuni. Attraverso la stima di una linea di base delle patologie autoimmuni nella popolazione non vaccinata, sarà possibile stimare la frequenza attesa di tali eventi nelle donne di età 9-26 anni e confrontarla con quella osservata nella popolazione in studio. Tale frequenza sarà calcolata recuperando tutti gli eventi d'interesse relativi alla popolazione delle donne vaccinate attraverso *record linkage* con gli archivi dei ricoveri ospedalieri e di mortalità.

o Programmi di Gestione integrata

1. Progetto IGEA

Il progetto nasce dalla consapevolezza che il diabete, con le sue complicanze, rappresenta ancora un grave problema sanitario per le persone di tutte le età e di tutte le aree geografiche e, nonostante i miglioramenti terapeutici e assistenziali, è ancora grande la distanza tra la reale qualità dell'assistenza erogata e quanto raccomandato in sede scientifica.

L'attuale sistema assistenziale in Italia è di tipo settoriale-specialistico per cui ciascun soggetto erogatore (MMG, specialisti, ospedali, ecc.) è specializzato nel fornire assistenza per diversi gradi di complessità clinico-assistenziale. La rapida evoluzione delle conoscenze mediche e l'elevato grado di innovazione tecnologica hanno reso di fatto necessario un processo di specializzazione delle professionalità sempre più spinto (differenziazione professionale) e un processo di differenziazione delle strutture in relazione alla complessità e tipologia della casistica trattata (differenziazione organizzativa). Se una differenziazione professionale e organizzativa appare per certi versi inevitabile, questa fa però emergere il problema del coordinamento tra operatori, teso a produrre un'azione diagnostico-terapeutica coerente ed efficace nell'interesse esclusivo della salute del paziente. La scarsa integrazione e lo scarso coordinamento delle risorse può peraltro essere causa di problemi quali l'aumento delle prestazioni specialistiche e dei ricoveri inappropriati e l'allungamento delle liste d'attesa a carico dei livelli di assistenza più elevati.

La necessità di recuperare spazi di integrazione e coordinamento nella gestione delle cure e di introdurre sistemi di partecipazione attiva del paziente al processo di cura, preservando al tempo stesso la specializzazione delle risorse professionali e la sostenibilità economica, ha visto nascere

nuovi modelli assistenziali che, con un termine molto generale, possiamo definire di gestione integrata.

L'ISS e il CCM hanno predisposto, a partire dal 2006, il progetto IGEA che prevede la definizione della strategia complessiva di un intervento che favorisca il miglioramento della qualità della cura per le persone con diabete attraverso l'adozione di un modello di gestione integrata e il coordinamento e il supporto ai progetti regionali.

È stato pubblicato un documento di indirizzo sui requisiti clinico-organizzativi per la gestione integrata del diabete mellito tipo 2 nell'adulto; le raccomandazioni per migliorare la qualità della cura del diabete e per prevenirne le complicanze; gli indicatori per il monitoraggio del processo di cura. Un panel multidisciplinare ha definito formalmente gli aspetti prioritari dell'assistenza alla persona con diabete mellito e formulato le relative raccomandazioni sulla base di una revisione sistematica della letteratura.

È stato pubblicato un documento di indirizzo sui requisiti informativi per un sistema di gestione integrata del diabete. Un modello di gestione integrata per una patologia cronica come il diabete non può correttamente operare, infatti, senza che sia stato contestualmente attivato un sistema informativo, all'interno del quale tutti gli attori coinvolti possano scambiare e condividere le informazioni essenziali alla realizzazione del programma. Oltre alla definizione di linee di indirizzo, nel documento vengono identificati e definiti gli indicatori idonei a misurare il grado di realizzazione del programma e la sua efficacia.

È stato definito un piano nazionale di formazione, con un approccio multidisciplinare, sulla gestione integrata del diabete di tipo 2. L'acquisizione di nozioni, linguaggio e atteggiamenti comuni è, infatti, una condizione necessaria per avviare con successo la gestione integrata del diabete. È stato pubblicato il manuale per la formazione e la guida metodologica per i formatori; la formazione IGEA prevede, infatti, un percorso formale ed è realizzata da formatori certificati dall'ISS e dal Ministero della Salute. Fino ad oggi sono state realizzate sette edizioni del corso per formatori e 17 edizioni del corso di base con un totale di circa 700 operatori coinvolti.

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.

2. Progetto Demenze

Nell'ambito di questa area si è conclusa la valutazione di fattibilità di un programma di gestione integrata per le demenze in Italia. In particolare nella relazione finale sono stati forniti al ministero un elenco di possibili indicatori di processo ed esito così come emergono da una revisione sistematica della letteratura scientifica disponibile. Inoltre è stato fornito un resoconto sullo stato dell'arte delle Unità di Valutazione delle demenze in Italia così come emerge da una *survey* eseguita nel 2002 e 2006 e dalle informazioni disponibili sulla situazione corrente. Inoltre è stata eseguita una *survey* tra tutti i referenti delle UVA italiane sul tema della comunicazione della diagnosi e sullo stesso argomento sono stati effettuati alcuni focus group nelle Unità di valutazione Alzheimer. Infine nella relazione finale è stato

approfondito il tema del consenso informato dei soggetti incapaci con particolare attenzione alla questione della ricerca clinica. In tal senso è stato fornito un quadro normativo anche degli altri Paesi europei.

○ Altri progetti

1. Progetto Ictus

Nell'ambito del progetto finanziato dal CCM dal titolo "Piano di formazione per gli operatori delle stroke unit, per la prevenzione e la gestione integrata con gli MMG" questo Reparto ha iniziato a preparare, in collaborazione con professionisti esterni all'ISS, di un piano di formazione per gli operatori delle *stroke unit* (medici, infermieri, fisioterapisti, logopedisti); una stesura di manuali per la formazione di operatori delle stroke units da distribuirsi nei corsi; attività di prevenzione integrate con la medicina generale.

2. Progetto Valle del Sacco

Nell'ambito di un progetto dal titolo "Sorveglianza sanitaria ed epidemiologica della popolazione della Valle del Sacco esposta a contaminanti ambientali" finanziato dalla Regione Lazio, questo Reparto sta coordinando la fase dello studio relativa alla determinazione del rischio di malattie neurologiche in popolazione esposta ad agenti chimici neurotossici quali in particolare il beta-esaclorocicloesano.

3. Progetto aminoacidi ramificati e rischio di SLA

Nell'ambito del progetto "Uso degli aminoacidi ramificati durante l'attività sportiva e rischio di insorgenza della Sclerosi Laterale Amiotrofica" finanziato dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali questo Reparto sta coordinando una ricerca di base con l'obiettivo di valutare che l'assunzione cronica di integratori alimentari a base di aminoacidi ramificati possa contribuire ad incrementare il rischio di insorgenza di SLA nei calciatori professionisti italiani. Il principale obiettivo di questo studio sarà quello di approfondire i risultati ottenuti nell'ambito di un precedente progetto. In particolare i risultati sperimentali hanno evidenziato che la somministrazione in cronico di aminoacidi ramificati (BCAA) alle cellule corticali in coltura primaria induce una ipereccitabilità cellulare che è del tutto simile a quella che lo stesso gruppo ha evidenziato nelle cellule G93A, appartenenti al modello genetico murino di SLA. L'obiettivo che ci si propone in questo nuovo studio è quello di valutare se anche i recettori del glutammato siano modulati dai BCAA e se una loro eventuale modulazione sia anche riscontrabile nel modello transgenico murino G93A di SLA.

Reparto Salute della donna e dell'età evolutiva

Il Reparto ha come obiettivo principale la produzione di evidenze scientifiche di supporto alle azioni di sanità pubblica riguardanti la salute della donna, dei bambini e degli adolescenti, sia a livello nazionale che internazionale. In questi anni il Reparto ha svolto attività su molti aspetti della salute materno-infantile, in particolare: percorso nascita, interruzione volontaria di gravidanza, contraccezione, infertilità, abortività spontanea, nati pretermine, prevenzione tumori femminili, procreazione medicalmente assistita, menopausa, mortalità materna, salute della popolazione immigrata, vaccinazioni, salute sessuale degli adolescenti e obesità infantile.

- *Competenze sviluppate*
 - allestimento e 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 “Il percorso nascita: promozione e assistenza valutazione della qualità di modelli operativi”.
 - Coordinamento del progetto “Sistema di indagini sui rischi comportamentali in età 6-17 anni” al cui interno ci sono le due attività, “OKkio alla SALUTE” e “HBSC”.
 - Coordinamento del progetto “Studio delle cause di mortalità e morbilità materna e messa a punto di modelli di sorveglianza della mortalità materna”.
 - Coordinamento dell’unità operativa “Implementazione della rete informativa OSI relativa all’assistenza sanitaria di primo livello agli immigrati temporaneamente presenti” all’interno del progetto “Migrazione e Salute” dell’ISS.
 - Gestione del Sistema di Sorveglianza epidemiologica dell’Interruzione Volontaria di Gravidanza (IVG) e partecipazione alla stesura della relazione parlamentare del Ministro della Salute sull’applicazione della Legge 194/78.
 - Attività collegate alla prevenzione dei tumori femminili, in particolare alla vaccinazione contro l’HPV e partecipazione al progetto “Studio di incidenza e mortalità per carcinoma cervicale in Italia e prevalenza di infezione da HPV per tipo”.
 - Partecipazione al progetto europeo “The State of Reproductive Health and Infertility in the European Union”.
 - Partecipazione al progetto europeo “WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative”.
 - Partecipazione al progetto “Sperimentazione di un intervento di assistenza domiciliare post-partum per le donne immigrate” coordinato dalla Regione Lazio.
 - Partecipazione al progetto “Neural tube defects and folic acid” dell’ISS.
 - Partecipazione al progetto “Sperimentazione di un modello di osservatorio sugli infortuni dei lavoratori immigrati basato sull’utilizzo integrato dei flussi informativi correnti”, coordinato dall’Istituto per gli Affari Sociali.
 - Partecipazione al progetto: “Valutazione di impatto di interventi rivolti ai cittadini e agli operatori sanitari per l’uso appropriato di farmaci: il caso della Terapia Ormonale Sostitutiva alla luce della recente Conferenza di Consenso” dell’ISS.
 - Realizzazione di indagini campionarie relative all’allattamento al seno e all’anestesia epidurale.
 - Coordinamento delle attività per la stesura della Linea guida sul taglio cesareo e partecipazione a quella sulla gravidanza fisiologica nell’ambito dell’SNLG/ISS.
 - Conduzione di un’indagine qualitativa sul percorso nascita tra le donne immigrate.
- *Principali risultati e ricadute*

Le attività, oltre ai risultati scientifici riportati nella letteratura nazionale e internazionale, hanno permesso di svolgere un ruolo significativo nella formulazione delle linee guida ministeriali per il miglioramento della salute materno-infantile e la riqualificazione dei consultori familiari, che hanno trovato una completa rappresentazione nel Progetto Obiettivo Materno Infantile (POMI). Inoltre l’attività di sorveglianza epidemiologica sull’IVG ha permesso dal 1980 di fornire le analisi del fenomeno al ministero della salute e collaborare con loro alla predisposizione delle bozze delle relazioni annuali che i Ministri della Salute hanno presentato al Parlamento.

- *Altre attività di servizio*
 - 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 di esperti sulla salute riproduttiva e sulla salute degli immigrati;
 - 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 Salute della popolazione e suoi determinanti articolati nei seguenti ambiti di attività e competenza sono:

- **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, 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 consulenza all'SSN su determinanti ambientali di salute umana.

Il Reparto collabora con numerose istituzioni nazionali e internazionali ed è sede:

- dell'Osservatorio Nazionale Alcol organismo ufficiale dell'ISS in tema di alcol e problematiche alcol correlate (<http://www.epicentro.iss.it/temi/alcol/cc-oms-alcol.asp>), attivato nel 1998 presso il Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica dell'ISS, attualmente CNESPS;
- del *WHO Collaborating Centre for Research and Health Promotion on Alcohol and Alcohol-Related Health Problems* (WHO CC) designato dalla WHO nel 2001 presso il CNESPS.

Le attività svolte nel 2009 e le loro principali ricadute sono sintetizzate in quattro aree: alcol, indicatori, invecchiamento e determinanti ambientali.

- **Alcol**

- *Osservatorio Nazionale Alcol*
L'Osservatorio Nazionale Alcol (ONA), è da più di dieci anni il riferimento formale e ufficiale nazionale, europeo e internazionale dell'ISS per la ricerca, la prevenzione, la formazione in materia di alcol e problematiche alcol correlate. L'Osservatorio è stato investito sin dal 2005 dal Ministero della Salute della responsabilità di realizzazione e disseminazione delle iniziative di comunicazione e sensibilizzazione sulle tematiche alcol-correlate, promosse ai sensi della Legge 125/2001, e tramite vari accordi di

collaborazione, ha ricevuto 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 stabiliti dall'art. 3 della Legge 125/2001.

L'Osservatorio svolge dal 2001, insieme al WHO-CC, su nomina del Ministero della Salute, il ruolo di *focal point* di raccordo nazionale, internazionale ed europeo, riguardo le tematiche alcol-correlate, epidemiologiche e di salute pubblica.

Al fine di contribuire a ridurre il carico di malattia, di disabilità e di mortalità evitabile derivante dall'uso inadeguato e dall'abuso di alcol, il piano di lavoro formale dell'ONA prevede lo svolgimento di attività di: i) comunicazione, informazione e sensibilizzazione; ii) formazione; iii) prevenzione; iv) promozione della salute.

Tutte le attività svolte hanno ricevuto certificazione internazionale dal *WHO Regional Screening Committee*, dal *WHO Global Screening Committee* dell'*Head Quarter* di Ginevra, dal Ministero della Salute e dalla Direzione Generale dell'Ufficio europeo di Copenhagen e garantiscono non solo attività rilevanti a livello nazionale, ma anche un qualificato e stretto collegamento con le iniziative che in parallelo si sono sviluppate a livello europeo e internazionale.

Le competenze proprie dell'ONA coincidono con quelle contemplate dal piano di lavoro del WHO CC e sono state rafforzate negli anni dalle attribuzioni formali governative.

Dal 2007 l'ONA è stato designato dal Ministero della Salute quale rappresentante unico governativo italiano in:

- *Standing Committee on Alcohol Policies and Action* – CE, Dir. Gen. V. Luxembourg;
- *European Alcohol and Health Forum* – CE;
- *Working Group Alcohol and Health* – CE.

Nel corso del 2009 l'ONA ha garantito la partecipazione governativa alle consultazioni, al drafting dei documenti al monitoraggio periodico alcol correlato e alla definizione delle strategie europee nel corso degli incontri formali organizzati dalla DGSanco.

Di rilievo la predisposizione del contributo nazionale al *Report on alcohol consumption among elderly European Union citizens* (http://www.se2009.eu/polopoly_fs/1.22084!menu/standard/file/Alcohol_Elderly_eng_webb_091104.pdf) che è stato presentato nel corso della conferenza europea nel periodo di Presidenza svedese insieme alla presentazione del progetto europeo VINTAGE finanziato all'ISS su alcol e invecchiamento e di cui l'ONA è leader europeo.

Significativo il contributo nazionale al report annuale *Overviews of Member States policies aimed at reducing alcohol-related harm* previsto dalla DGSANCO per l'implementazione della strategia comunitaria sull'alcol (http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/alcohol/overviewms_alcohol_en.htm).

Le attività svolte dall'ONA sono state acquisite a livello europeo come riportato sul sito della Commissione Europea alla pagina (http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/alcohol/documents/italy_en.pdf). La Commissione Europea e il *Committee on Alcohol Policies* della DGSANCO hanno acquisito e pubblicato il report richiesto e formalmente prodotto dall'ONA sullo stato di avanzamento delle politiche alcol-correlate e sull'epidemiologia dell'alcol in Italia alla pagina: (http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/alcohol/documents/ev_20071105_c001_en.pdf).

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'ONA ha formalmente svolto il ruolo di assistenza tecnica attribuitogli dal CCM per favorire la realizzazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. Nel 2009 sono state completate le seguenti attività relative alla

produzione di analisi dedicate e di report annuali, concordate con uno specifico accordo basato 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 da pubblicare nella Relazione del Ministro della Salute al Parlamento in ottemperanza alla Legge 125/2001.

Nel corso del 2009 l’ONA ha ricevuto formale incarico a fornire *expertise*, competenze e contributi alle attività di numerosi gruppi di esperti, commissioni tecnico-scientifiche e gruppi ufficiali di lavoro tra cui:

- Consulta degli esperti e degli operatori sociali sulle tossicodipendenze, istituita dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri (DPR 309/90);
- Gruppo Tecnico Interregionale Alcol, per la valutazione della fattibilità di un Piano Nazionale di Monitoraggio Alcol e Salute;
- Comitato Tecnico Congiunto per il coordinamento delle attività svolte nell’ambito della campagna prevenzione alcol, per la valutazione delle iniziative di prevenzione e comunicazione presentate delle Regioni e Province Autonome da attuare nei loro territori.

Tra le attività svolte nell’ambito della Consulta degli esperti e degli operatori sociali sulle tossicodipendenze, si evidenzia la partecipazione alla “V Conferenza Nazionale sulle Politiche Antidroga”, Trieste, 12-14 marzo 2009 (contributo alla pagina: <http://www.conferenzadroga.it/media/68549/scafato.pdf>). Le presentazioni dell’ONA nelle sessioni di lavoro sono state anche oggetto di valutazione indipendente ottenendo i più favorevoli apprezzamenti i cui esiti sono riportati e consultabili attraverso la pubblicazione “La valutazione delle sessioni tematiche della Conferenza di Trieste” (<http://www.conferenzadroga.it/media/75216/valutazione%20conferenza%20di%20trieste.pdf>).

Nel corso del 2009 sono state svolte attività istituzionali relative allo sviluppo di iniziative e protocolli di studio rivolti a:

- attività epidemiologiche, di prevenzione e di monitoraggio per indicatori a livello nazionale, regionale, europeo e internazionale (*WHO Alcohol Control Database*, *WHO Global Alcohol Survey and status report and ECHIM*, *European Community Health Indicators for Monitoring*);
- campagne di informazione/sensibilizzazione (Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, WHO, Commissione EU, DG SANCO) disseminate attraverso il sito di consultazione e aggiornamento www.epicentro.iss.it/alcol;
- 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;
- formazione del personale socio-sanitario sulle tematiche alcol-correlate e relativo alla integrazione nelle attività professionali quotidiane delle procedure di identificazione e di intervento specifiche (PRISMA, PHEPA, IPIB ecc.) attraverso la realizzazione di numerosi corsi nazionali di formazione ECM “Programma di formazione per l’identificazione precoce e per l’attuazione dell’intervento breve finalizzato alla prevenzione dell’abuso alcolico e del bere problematico”, sospesi nel corso del 2008;
- produzione dei dati per i *Country Report* nazionali nell’ambito del *Global Survey on Alcohol* della WHO di Ginevra per il quale il WHO CC dell’ISS ha collaborato nella fase pilota di sperimentazione e di validazione internazionale.

Le competenze e il ruolo dell'ONA del CNESPS sono stati riconosciuti e richiesti a livello nazionale, europeo e internazionale attraverso la collaborazione e attuazione di rilevanti progetti di ricerca finanziati nazionali ed europei:

- progetto CCM “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” (15/2/2007-14/7/2009);
- accordo di collaborazione ISS - Ministero della Salute “Iniziative di prevenzione e comunicazione sul consumo/abuso di alcol - I” (20/3/2007-19/9/2009);
- accordo di collaborazione ISS - Ministero della Salute “Iniziative di prevenzione e comunicazione sul consumo/abuso di alcol - II”, (20/3/2007-19/9/2009);
- *EC 7th Framework Programme AMPHORA – Alcohol Measures for Public Health Research Alliance* (1/1/2009-31/12/2012) (<http://www.amphora.project.net/>);
- *EC Second Programme of Community Action in the field of Health VINTAGE – Good health into older age*, 1/3/2009-31/8/2010”, progetto multidisciplinare in ambito di alcol e invecchiamento, nel quale l’ISS riveste il ruolo di main partner (<http://www.epicentro.iss.it/vintage/>).

Infine l’Osservatorio Nazionale Alcol e il WHO CC hanno:

- collaborato alle attività della Consulta Nazionale Alcol contribuendo alla formulazione dei pareri e delle proposte che la Consulta inoltra ai Ministri competenti (art. 4 - Legge 125/2001); un attivo contributo predisposto dall’Osservatorio è stato inserito nella Relazione al Parlamento (<http://www.iss.it/binary/pres/cont/RELAZIONE%20PARLAMENTO%20ALCOL%202008.1233588317.pdf>) in merito alla parte internazionale e alla sintesi delle attività della Consulta Nazionale Alcol;
- curato l’elaborazione e la pubblicazione sul sito web delle pagine dedicate ad aggiornamenti periodici sui dati epidemiologici e sui risultati dei progetti attuati dall’ISS (www.epicentro.iss.it/temi/alcol/alcol.asp e www.epicentro.iss.it/alcol/);
- fornito consulenza tecnico-scientifica al Ministero della Salute, alle Regioni, alle ASL con cui ha collaborano per la realizzazione di campagne e di iniziative di promozione della salute;
- disseminato i risultati conseguiti in occasione dell’annuale convegno internazionale *Alcohol Prevention Day* (APD), che si è svolto a Roma, presso l’ISS il 23 aprile 2009 (<http://www.epicentro.iss.it/alcol/apd09.asp>). L’APD 2009 ha focalizzato l’attenzione sulle problematiche emergenti connesse al crescente uso dannoso e rischioso di bevande alcoliche nella popolazione italiana, come l’incremento dei livelli di morbilità, disabilità e mortalità associate all’uso di alcol. Durante il convegno sono stati esaminati diversi aspetti di particolare attualità dei rischi alcol-correlati:
 - o l’abuso da parte di giovani e giovanissimi, il consumo non moderato quotidiano di alcol (anche negli anziani),
 - o l’aumento del consumo tra le ragazze e le donne,
 - o i rischi legati al consumo di alcol in gravidanza e durante l’orario di lavoro,
 - o la disponibilità (*affordability*) di bevande alcoliche e l’influenza sulle scelte di consumo dei giovani del marketing e dei messaggi veicolati dai media.

Il programma in dettaglio e tutti gli interventi sono riportati alla pagina <http://www.epicentro.iss.it/alcol/apd09Presentazioni.asp>.

I materiali divulgativi distribuiti, base delle iniziative di comunicazione del Ministero della Salute ai sensi della Legge 125/2001 sono resi disponibili e di libero dominio alla pagina <http://www.epicentro.iss.it/alcol/materiali.asp>.

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

Tutte le attività del WHO CC sono svolte come da mandato governativo e piano di lavoro attraverso le risorse proprie dell'ONA del CNESPS.

La collaborazione con il *WHO Regional Office for Europe* è stata rinnovata il 30 novembre 2009, (http://apps.who.int/whocc/Detail.aspx?cc_ref=ITA-79&cc_code=ita).

Nell'ambito del WHO CC vengono svolte le seguenti attività:

- fornire consulenza e assistenza di un esperto al *WHO Regionale Office for Europe* – Programma Alcol e Droga sul consumo di alcol, sui piani d'azione e sulle strategie di prevenzione in Europa;
- partecipare alla ricerca, raccolta di dati, implementazione di progetti e fornire assistenza allo *European Alcohol Information System* (http://www.euro.who.int/alcoholdrugs/20020611_1, <http://data.euro.who.int/alcohol/?TabID=2420>);
- rafforzare la prevenzione dei problemi alcol correlati e delle relative patologie attraverso la formazione multidisciplinare e la promozione della salute;
- rafforzare le attività nazionali per l'identificazione precoce dell'uso dannoso di alcol, la sensibilizzazione e le strategie di intervento per la riduzione del danno alcol correlato nella popolazione generale;
- coadiuvare il *WHO Regional Office for Europe* nella pianificazione e implementazione degli incontri e delle conferenze annuali;
- supportare l'implementazione e la valutazione del Programma Quadro del piano d'azione dell'Ufficio Regionale;
- contribuire all'implementazione delle conoscenze, dell'informazione e delle iniziative nell'ambito dell'area alcol e invecchiamento

Inoltre il Centro WHO ha garantito:

- l'organizzazione del "Meeting of Experts on Alcohol" che si è svolto a Roma presso l'ISS il 28 maggio;
- il contributo tecnico-scientifico richiesto dalla WHO ai Membri dello *Steering Group* dedicato alla pubblicazione dell'*Handbook for action to reduce alcohol-related harm* (<http://www.euro.who.int/Document/E92820.pdf>), documento di orientamento rivolto ai decisori politici che lavorano con i ministeri della salute o che sono responsabili a livello regionale o municipale delle strategie e dei piani di azione per ridurre i danni legati all'abuso di alcol.

In qualità di *WHO National Counterpart for Alcohol Policy in the European Region*, è stato richiesto il contributo scientifico nell'ambito delle consultazioni formali della WHO e di *Working Group* formalizzati presso l'*Head Quarter* di Ginevra di seguito indicati:

- *WHO Technical Regional Consultation on Global Strategy to Reduce Harmful Use of Alcohol* (http://www.euro.who.int/alcoholdrugs/Meetings/20090619_3) e al *Meeting of National Counterpart for Alcohol Policy in the WHO European Region*, Copenhagen, 20-23 aprile 2009 (report disponibile: <http://www.euro.who.int/Document/E92876.pdf>);
- *Meeting on indicators for monitoring alcohol, drugs and other psychoactive substance use consumption, substance-attributable harm and societal response*, Valencia, 19-21 ottobre 2009;
- *Meeting on monitoring systems for alcohol, drugs and other psychoactive substance use: review of current practice*, Valencia, 22-23 ottobre 2009.

• **Invecchiamento**

Le attività di ricerca sull'invecchiamento nel corso del 2009 hanno riguardato lo svolgimento dei protocolli e dei piani di lavoro già *in itinere* arricchiti da nuove progettualità e ricerche

che stanno contribuendo a sostenere la rete comunitaria ed internazionale di eccellenza sull'invecchiamento e la *Road Map for Aging Research in Europe*.

La capacità di attrazione del gruppo di ricerca attivo nel Reparto Salute della popolazione e suoi determinanti e la reputazione consolidata attraverso le numerose pubblicazioni internazionali indicizzate hanno garantito il sostegno alla ricerca sull'invecchiamento in Italia pur in assenza di risorse specifiche nazionali come evidenziato dall'*ERA-AGE database of Funders and Programmes on Ageing Research* di seguito descritto.

I progetti sono i seguenti:

- *Progetti ERA-AGE e ERA-AGE 2*
EC 6th Framework Programme "ERA-AGE – European Research Area in Ageing", 1/3/2004-28/2/2009 e *EC 7th Framework Programme "ERA-AGE2 – European Research Area in Ageing Extension"*, 1/4/2009-31/3/2012

Nel mese di febbraio 2009 si sono concluse le attività del Progetto ERA-AGE finanziato dalla Commissione Europea nell'ambito del VI Programma Quadro.

L'ERA-AGE si era posto cinque obiettivi principali:

- facilitare il coordinamento dei programmi di ricerca sull'invecchiamento esistenti;
- promuovere attività di ricerca congiunte multi e interdisciplinari tra i Paesi;
- condividere *good practice* relative al coordinamento e alla gestione di programmi di ricerca sull'invecchiamento;
- supportare la produzione di priorità europee per la ricerca sull'invecchiamento;
- aiutare a rompere le barriere tra la ricerca sull'invecchiamento, la strategia e la pratica in modo che gli anziani europei possano trarre beneficio dalla ricerca.

Tutti gli obiettivi sono stati raggiunti con successo e tutti i *work package* e i *deliverable* sono stati completati integralmente. I partner dell'ERA-AGE hanno avuto un ruolo leader nell'istituire i *National Forum*, nel pianificare e organizzare i meeting, le conferenze e nelle attività di *lobbying* per incrementare la collaborazione, la condivisione delle informazioni e accrescere il profilo della ricerca sull'invecchiamento. Grazie allo scambio sistematico di informazioni è stato possibile creare l'ERA-AGE Database, accessibile dal sito web ERA-AGE (<http://era-age.group.shef.ac.uk/listing/>), che raccoglie i programmi di ricerca sull'invecchiamento, gli istituti e i centri di ricerca di tutti i partner. Il database riceve mediamente 6.474 accessi al mese, 208 accessi al giorno, ed è il principale portale per la ricerca sull'invecchiamento in Europa.

Un'altra importante iniziativa dell'ERA-AGE è stata la creazione del programma di dottorato di ricerca "FLARE – Future Leaders of Ageing Research in Europe". La prima "Summer School for FLARE" è stata organizzata da una delle organizzazioni partner, il "Swedish Council for Working Life – FAS" e dalla "Vardal Foundation for Health Care Sciences and Allergy Research in Sweden", nel mese di giugno 2008. L'Italia non ha potuto attivare tale iniziativa per assenza di finanziamenti nazionali dedicati che in altre Nazioni sono stati richiesti dai ricercatori ERA-AGE e prontamente garantiti da parte delle istituzioni ministeriali favorendo l'esperienza di dottorato nell'ottica di una programmazione e del finanziamento della ricerca a sostegno dello sviluppo; ERA-AGE ha mostrato una evidente frammentazione e sottolineato il differente approccio culturale delle differenti realtà nazionali e sollecitato la redazione di linee guida di riferimento da disseminare attraverso un piano di disseminazione europeo ai decisori politici per una opportuna sensibilizzazione. I risultati dell'esperienza sono riportati in ERA-AGE Newsletter n. 11 (<http://era-age.group.shef.ac.uk/download.php?id=407>).

Durante il progetto, complessivamente, sono stati organizzati cinque “European Forum and Good Practice Meeting”, e quattro “Expert Workshop”. I relativi report sono disponibili per consultazione sul sito <http://era-age.group.shef.ac.uk/content/185/> e <http://era-age.group.shef.ac.uk/content/190/>.

Il nuovo progetto ERA-AGE 2, finanziato dalla Comunità Europea nell’ambito del VII Programma Quadro si pone in diretta continuità con le attività di ERA-AGE, con lo scopo di ampliare la partecipazione dei partner ad una massa critica per costruire il primo programma europeo di ricerca supportato principalmente dagli Stati membri (*New European Dynamics of Ageing Programme*, NEDA). Il piano delle attività si prefigge sette obiettivi:

- sviluppare e implementare la partecipazione ad un secondo incontro del programma di dottorato di ricerca FLARE;
- assicurare continuità al programma quadro europeo per il programma FLARE già esistente, organizzando eventuali reti di contatto per i colleghi dei dottorati di ricerca;
- consentire che gli *stakeholder* a livello regionale, nazionali ed europeo siano coinvolti nelle attività ERA-AGE e che contribuiscano ai risultati della ricerca;
- proseguire con l’attività di trasferimento delle conoscenze principali di ERA-AGE, includendo l’ulteriore sviluppo dei suoi database;
- impegnare la maggior parte dei Paesi europei come membri ERA-AGE a seguire un preciso programma di impegni, basato su criteri chiari;
- assicurarsi una base permanente di collaborazione strategica fra i partner ERA-AGE;
- sviluppare una struttura e un *memorandum of understanding* aperto, relativo al programma NEDA.

– *Progetto FUTURAGE*

EC 7th Framework Programme “FUTURAGE – A Roadmap for Ageing Research”, 1/4/2009-31/3/2012

Nel mese di aprile 2009 è stato avviato il progetto FUTURAGE, un altro progetto nell’ambito dell’invecchiamento, finanziato dalla Commissione Europea – VII Programma Quadro (<http://www.futurage.group.shef.ac.uk/>) il cui principale obiettivo è realizzare la “mappa finale” che orienterà la ricerca europea in ambito di invecchiamento e salute per i prossimi 10-15 anni (*EU Road Map*). Nel corso del 2009 intense attività di interscambio hanno consentito la messa a punto del piano di lavoro delle attività che prevedono:

- l’unione di tutte le azioni di coordinamento strategiche e delle azioni di supporto specifico sull’invecchiamento degli ultimi dieci anni, includendo le attività europee legate al *FORUM on Ageing*, ERA-AGE, LINK-AGE, e AGEACTION;
- l’estensione della collaborazione a nuovi Stati membri;
- l’integrazione di scienziati e di manager di progetti;
- la messa in rilievo della traduzione della conoscenza e dell’impatto della strategia;
- il coinvolgimento di tutti gli *stakeholder* strategici.

A partire dal mese di settembre 2009, le attività sono state rivolte al coordinamento e all’avvio di consultazioni nazionali, con la finalità di identificare le priorità che ciascun Paese partecipante attribuiva alla ricerca sull’invecchiamento.

– *Progetto VINTAGE*

EC Second Programme of Community Action in the field of Health “VINTAGE – Good health into older age”, 1/3/2009-31/8/2010

Nel 2009 hanno avuto ufficialmente inizio le attività del Progetto VINTAGE finanziato dalla Comunità Europea nell’ambito del *Second Programme of Community Action in the*

Field of Health. Gli obiettivi del Progetto sono rivolti ad incrementare la capacità, a livello europeo, nazionale e locale, attraverso il supporto delle evidenze scientifiche e la raccolta di *best practice*, di prevenire l'uso dannoso di alcol nella popolazione anziana, includendo il periodo di transizione dal lavoro al pensionamento, e investire nella salute e nel benessere degli anziani. Le attività svolte nel 2009 sono sintetizzabili in:

- coordinamento del progetto e del gruppo di lavoro;
 - organizzazione di due meeting (*kick off meeting* Roma, a cura dell'ISS, 27/5/2009; *second meeting* in collaborazione con il *Generalitat de Catalunya* – GENCAT, Barcellona, 15/12/2009);
 - definizione delle metodologie, raccolte nel “*VINTAGE Protocol*”, che descrive gli strumenti e le procedure per la revisione sistematica della letteratura, per la raccolta degli esempi di *best practice*, leggi e normative, e per la disseminazione delle informazioni relative ai più importanti risultati del progetto;
 - sviluppo, implementazione e lancio del VINTAGE website (<http://www.epicentro.iss.it/vintage/default.asp>);
 - revisione sistematica della letteratura: sono state finora identificate circa 200 pubblicazioni rilevanti, e si sta strutturando il report che raccoglierà e analizzerà i risultati di tale ricerca;
 - raccolta di esempi di *best practice*, progetti, programmi, leggi e normative: sono state attivate le consultazioni a livello nazionale (tramite un questionario appositamente creato) e che vede attualmente coinvolti circa 200 esperti da 38 Paesi europei.
- *Progetti IPREA e ILSA – Gli studi longitudinali sull'invecchiamento* (IPREA - *Italian Project on Epidemiology of Alzheimer Disease* e ILSA - *Italian Longitudinal Study on Aging*)

Nel corso del 2009 sono proseguite le attività di aggiornamento e revisione delle informazioni del database centralizzato per le elaborazioni previste dal Progetto IPREA, conclusosi nel 2005. Il database ha affiancato quello dello studio ILSA, per il quale è stato realizzato presso il Reparto Salute della popolazione un software specifico per la valutazione della coorte storica esaminata attraverso i vari screening longitudinali. Il Comitato tecnico-scientifico e editoriale congiunto ILSA-IPREA ha identificato come prioritarie le elaborazioni finalizzate alla produzione scientifica che nel corso del 2009 hanno portato alla pubblicazione di numerosi articoli.

• **Indicatori di salute**

Le attività di ricerca 2009 sugli indicatori di salute e sul monitoraggio dello stato di salute hanno riguardato lo svolgimento dei protocolli e dei piani di lavoro dei seguenti progetti finanziati:

- “*Strumenti flessibili basati sull'evidenza per la determinazione delle priorità sanitarie*” finanziato dal Ministero della Salute – DG Programmazione Sanitaria, nell'ambito del SIVeAS (*Sistema Nazionale di Verifica e controllo dell'Assistenza Sanitaria*), 15/9/2009 - 14/9/2010

Il progetto adatta per l'Italia degli strumenti che vengono attualmente messi a punto negli Stati Uniti dai CDC di Atlanta per la maggior parte degli Stati. Gli strumenti che saranno sviluppati nel progetto con lo scopo di essere di ausilio ai *decision-maker* nella scelta delle priorità sanitarie, saranno caratterizzati da una elevata flessibilità e dalla completezza derivata dai vari punti di vista in essi contemplati, e faciliteranno i decisori nella scelta finale sui criteri da adottare.

Nel corso del 2009 le attività sono state rivolte a:

- consolidare il gruppo di lavoro e le collaborazioni;
 - sviluppare il modello “Fattori di Rischio” e lo studio di prevalenza dei principali fattori;
 - applicare a livello nazionale il modello “Fattori di Rischio”.
- “Validazione europea indicatori LEA e confronto con dati europei”
finanziato dal Ministero della Salute – DG Programmazione Sanitaria, nell’ambito del SIVeAS, 15/9/2009-14/9/2010

Il Progetto è finalizzato alla verifica, attraverso una griglia di valutazione e idonei criteri prestabiliti e alla confrontabilità nazionale, degli indicatori LEA legati alla qualità dell’assistenza attualmente in uso con quelli reperibili e in uso a livello europeo.

Il Progetto attua le sue principali attività adottando come riferimento quelle svolte a livello europeo dal gruppo ECHIM (*European Community Health Indicators and Monitoring*) e della Commissione Europea e rivolge le sue attività all’identificazione, definizione e implementazione dei modelli, dei sistemi e degli indicatori utili al monitoraggio dello stato di salute nella popolazione. Il progetto ha anche messo a punto procedure di rilevazione dei parametri funzionali alla definizione dello standard europeo di monitoraggio dello stato di salute dei cittadini europei a partire dagli indicatori ECHI. La prima fase delle attività si è conclusa con la realizzazione di un documento di sintesi basato sulla disponibilità dei dati esistenti nei diversi database internazionali (Eurostat, OECD, WHO). La seconda fase delle attività (marzo-dicembre) ha proseguito il lavoro di verifica e confrontabilità degli indicatori LEA tra vari Paesi. Il monitoraggio effettuato fino ad oggi ha preso inizialmente in considerazione 21 Paesi dell’Unione Europea a cui sono stati aggiunti: Croazia, Cipro, Islanda. Per tali Paesi è stato fatto un confronto con i seguenti database internazionali: WHO-HFA, Eurostat e OECD.

- “Joint Action for ECHIM – European Community Health Indicators Monitoring”
finanziato dalla Commissione Europea nell’ambito del Second Programme of Community Action in the field of Health, 1/1/2009-31/12/2011

Il progetto, finanziato dalla Comunità Europea, si pone in continuità con il precedente *ECHIM Project* (1/5/2005-30/9/2008).

Il piano delle attività è finalizzato a:

- implementare gli indicatori ECHI in tutti gli Stati membri;
- migliorare, documentare e mantenere gli indicatori ECHI;
- mantenere un network di esperti nazionali di indicatori di salute per gli indicatori ECHI.

È stato istituito e consolidato il *National Implementation Team* (NIT), composto da esperti del Ministero della Salute, dell’ISTAT e dell’ISS, che collabora, a livello nazionale, alle attività di implementazione del sistema di monitoraggio proposto dal gruppo di lavoro europeo e sono state individuate tutte le banche dati necessarie per l’elaborazione degli indicatori richiesti. Attualmente le attività sono rivolte allo sviluppo di campagne di comunicazione per il reperimento delle informazioni necessarie all’individuazione degli indicatori mancanti.

• **Determinanti ambientali**

Sorveglianza Nazionale delle Intossicazioni Acute da Antiparassitari (SIAcA), svolta in riferimento della seguente normativa: DL 95/194 in materia di immissione in commercio dei fitosanitari; Direttiva Europea 128/2009/EC per l’utilizzo sostenibile dei pesticidi; DL.vo n. 174/2000 per il controllo dei biocidi immessi sul mercato. Il sistema si avvale

della collaborazione dei principali Centri Antiveleni e delle ASL. Nell'ambito di questa attività è stata completata l'analisi delle intossicazioni verificatisi nel 2006 ed è stata avviata l'analisi degli incidenti verificatisi nel 2007. Inoltre, sono stati acquisiti i dati relativi alle intossicazioni verificatisi nel 2008-2009, di cui è stata avviata la revisione e classificazione.

Sorveglianza Nazionale delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SNEPI), svolta in riferimento all'Accordo tra Stato Regioni del 28 febbraio 2008. In tale ambito, sono stati sottoposti a controllo di qualità e analisi i dati rilevati con procedura standard dai Centri antiveleni di Milano e di Napoli nel 2006, riferiti a circa 50.000 casi di esposizione umana ad agenti farmaceutici e ad altre tipologie di agenti. Inoltre, è stato completato il controllo di qualità dei dati rilevati nel corso del 2007 da Centri collaboranti. Il database di rilevanza nazionale e regionale contenente le informazioni sulla casistica rilevata nel 2005-06 è stato utilizzato per approfondimenti su tematiche specifiche quali: incidenti domestici, tentati suicidi, esposizioni pericolose in età pediatrica, esposizioni a farmaci e reazioni avverse.

Reparto Salute mentale

– *Missione*

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.

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;
- applicazione di un approccio epidemiologico globale ai disturbi mentali comprendente sia i tradizionali studi di frequenza e rischio, sia studi epidemiologici genetici, sia lavori di revisione sistematica delle evidenze scientifiche sull'efficacia dei trattamenti farmacologici e psicosociali;
- 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*
 - Progetto S.E.ME.
Il 22 giugno 2009, conclusa la fase pilota di tre mesi, è stata avviata a livello nazionale la Sorveglianza Epidemiologica integrata in Salute Mentale (progetto S.E.ME.). Il progetto S.E.ME. si propone di sperimentare un innovativo sistema nazionale di sorveglianza sentinella dei disturbi mentali più gravi. Partecipano al progetto 25 Centri di Salute Mentale (CSM) sentinella, selezionati sul territorio nazionale e dislocati in 16 Regioni.
 - Progetto Efficacia nella pratica e rapporto costi/benefici di un programma di screening e gestione della depressione in diversi contesti medici
Condotto in medicina generale, ad oggi 347 pazienti sono stati sottoposti a screening, 119 sono risultati positivi al test, 93 sono stati randomizzati a ricevere il trattamento, 26 con sintomi di depressione molto grave sono stati esclusi dalla randomizzazione e avviati all'intervento "compassionevole". Sono state completate 73 interviste telefoniche di follow-up a tre mesi dallo screening dei suddetti 119 pazienti, con la raccolta di dati per la valutazione dell'efficacia e del rapporto costi/efficacia del programma.
 - Programma Sviluppo e produzione di indicatori di processo per le strutture residenziali e di ricovero in salute mentale. Ministero della Salute, Dipartimento per la Qualità
Sono state costituite le unità operative e il gruppo di lavoro di esperti, reperita la letteratura scientifica contenente le esperienze più significative sul tema. È stata realizzata una lista di indicatori candidati sviluppati da organismi ed enti di particolare qualificazione. In totale sono stati selezionati 251 indicatori candidati. Una prima selezione, a partire da questa lista è in corso ad opera del gruppo di esperti.
 - Programma Definizione e diffusione di un programma ad elevato standard metodologico e sviluppo di strumenti omogenei per la rilevazione della qualità percepita nei Servizi di Salute Mentale. Ministero della Salute, Dipartimento per la Qualità.
Si è lavorato alla messa a punto degli strumenti di rilevazione e alla loro validazione (validità di facciata e riproducibilità). È in corso la formalizzazione degli accordi di collaborazione con gli enti esterni partecipanti al programma [ASL Roma D; Servizio psichiatrico di diagnosi e cura (SPDC) del Policlinico Umberto I di Roma; ex-ASL 7 della Regione Piemonte; Azienda Sanitaria della Regione Molise – Area "Campobasso"; ASL Roma B; ASL 3 Genovese; ex-ASL 10 Palmi; SPDC S. Andrea].
 - Programma Straordinario Ricerca Oncologica: Valutazione della salute mentale in pazienti oncologici a lunga sopravvivenza
Il Reparto ha contribuito con le UO cliniche degli IRCCS alla messa a punto di una batteria di strumenti per la valutazione della presenza e la gravità dei sintomi depressivi e ansiosi, il livello di stress emotivo e le relative strategie di gestione e fronteggiamento, il livello di sostegno sociale percepito, la crescita post-traumatica. Sono stati raccolti dati su oltre 200 pazienti, e attualmente è in corso di approntamento un archivio informatico per l'inserimento dei dati. Si sono conclusi i lavori del Progetto di Messa a punto di un intervento di promozione della salute mentale nelle scuole, con particolare attenzione alla prevenzione primaria della depressione. Il Progetto è stato svolto con la

collaborazione di 13 classi, composte da complessivi 253 studenti di età compresa tra i 13 e 18 anni, di 11 scuole di istruzione secondaria che hanno valutato il gradimento e l'utilità dei diversi capitoli del manuale per studenti su cui si basava l'intervento. Il suddetto manuale per studenti è stato presentato in occasione del Workshop sui risultati del Progetto "Messa a punto di un intervento di promozione della salute mentale nelle scuole, con particolare attenzione alla prevenzione primaria della depressione", che si è svolto il 23 novembre 2009 presso l'ISS.

- L'uso dei farmaci per i disturbi depressivi in Italia
Sono stati reclutati 4.999 soggetti in sette centri di sei Regioni italiane. Sono stati intervistati 3.398 soggetti (68% del campione totale), 1.961 femmine (75,5%) e 1.437 maschi (59,8%). Un'analisi preliminare dei dati suggerisce che la prevalenza del disturbo di depressione maggiore (secondo il DSM-IV) è del 4,3% nei maschi e 11,5% nelle femmine. L'uso degli antidepressivi è risultato molto alto e corrispondente ai dati sulla vendita di antidepressivi in Italia. È risultato anche che più del 50% dei soggetti che assumono antidepressivi non hanno una diagnosi di depressione maggiore nel corso della vita. Questo dato conferma il diffuso uso degli antidepressivi anche per indicazioni diverse dai disturbi depressivi.
- 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 valutazione delle variabili associate alla lungodegenza negli SPDC pubblici e privati.
- Studi sui determinanti genetici e ambientali di aspetti di personalità e psicopatologia.
Sono state analizzate le componenti genetiche e ambientali delle dimensioni del funzionamento psicologico positivo: autonomia, padronanza ambientale, scopo nella vita, relazioni positive, crescita personale e autoaccettazione.
Altri studi hanno riguardato gli aspetti genetici e ambientali delle capacità di regolazione emozionale e della sicurezza nelle relazioni interpersonali strette.
- Studio longitudinale delle relazioni tra personalità, stress, morbilità generale e variazioni nella funzionalità dei sistemi immunitario e neuroendocrino.
È stato completato uno studio su una popolazione di operatori sanitari che ha indagato le relazioni tra caratteristiche di personalità e variazioni nel tempo del livello di stress, della morbilità generale, e della funzionalità dei sistemi immunitario e neuroendocrino.
- Studi sugli aspetti psicosociali di patologie somatiche
Sono in corso studi su personalità, psicopatologia, qualità della vita, adesione ai trattamenti e loro efficacia in pazienti affetti da infezione da HIV 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 della regolazione emozionale e l'adesione alla terapia antiretrovirale nei pazienti HIV positivi; la forte correlazione tra più alti livelli di depressione e ansia e minore qualità della vita nei pazienti epilettici, indipendentemente dalle variabili cliniche che esprimono la gravità dell'epilessia.
- Studi di prevalenza dei disturbi psichiatrici nella popolazione generale
È proseguito il lavoro nell'ambito del sistema di sorveglianza PASSI, relativo allo studio sulla prevalenza delle persone positive allo screening per la depressione in un campione di oltre 20.000 adulti italiani di 18-69 anni. I risultati, recentemente

pubblicati su *International Journal of Public Health*, hanno evidenziato che In Italia, nel 2007, quasi una persona su dieci aveva avuto sintomi di depressione. E, tra questi, quasi una persona su due non ha mai chiesto aiuto. Chi l'ha fatto si è rivolto soprattutto a personale sanitario. L'età avanzata, il sesso femminile, la bassa scolarità, l'essere disoccupati, la presenza di problemi economici e di malattie croniche erano tutti fattori di rischio associati ai sintomi di depressione. È stata anche dimostrata un'associazione tra sintomi depressivi e cattivo stato di salute percepito.

- Messa a punto e revisione critica di strumenti per la valutazione degli esiti nei Servizi Geriatrici

È stato condotto uno studio di validità concomitante e di costruito di uno strumento per la valutazione dell'anziano fragile istituzionalizzato.

- Studi sull'efficacia di interventi psicosociali e educativi

È stato condotto uno studio di valutazione di efficacia di un intervento strutturato cognitivo-comportamentale di gruppo per pazienti psichiatrici ospiti di residenze assistite e comunità alloggio.

Sono stati condotti due studi di valutazione di efficacia nella pratica di interventi cognitivo-comportamentali di gruppo per pazienti psichiatrici, uno riguardante ospiti di residenze assistite e comunità alloggio, l'altro ospiti di centri diurni. L'intervento ha prodotto miglioramenti nella condizione psicopatologica e cognitiva, nelle abilità sociali e nella disponibilità a collaborare e a impegnarsi nel raggiungimento di obiettivi personali. L'efficacia di un intervento cognitivo comportamentale manualizzato è stata valutata anche nella Depressione post parto (DPP). Miglioramenti significativi si sono osservati al termine del trattamento, e fino a 12 mesi dalla sua conclusione. Sempre sulla DPP, è stato condotto uno studio di prevalenza e di individuazione dei fattori di rischio. I risultati mostrano che il 7,1% dei soggetti del campione ha sviluppato DPP. Indicazioni molto importanti sulla possibilità che una puerpera sviluppi DPP sembrano provenire dall'anamnesi psichiatrica positiva familiare o personale. L'assenza, reale o percepita, di un sistema familiare o sociale cui riferirsi in caso di necessità sembra essere anch'essa un potente fattore di rischio per la DPP.

Ufficio di Statistica

Le attività dell'Ufficio di Statistica (UdS) consistono nell'utilizzazione di metodi statistici, informatici e informativi complessi allo scopo di approfondire le conoscenze sullo stato di salute della popolazione. L'UdS detiene importanti basi di dati per la sanità pubblica, elaborate a partire da dati correnti di fonte ufficiale (quali la mortalità in Italia, le popolazioni comunali e le SDO).

Le principali attività riguardano:

- Mortalità e sorveglianze

Descrizione, aggiornata ai dati ufficiali ISTAT più recenti, della mortalità in Italia, generale e per causa, ai vari livelli territoriali. Partecipazione con WP specifici e nel Gruppo di Coordinamento a progetti europei sul monitoraggio della mortalità e dei sistemi di sorveglianza sindromica.

- Indicatori di salute

Progetto ERA che elabora Atlanti sulla mortalità evitabile e ospedalizzazioni. Collaborazione alla stesura della Relazione sullo Stato di Salute delle Popolazione

italiana (RSSP). Partecipazione con WP specifici e nel Gruppo di Coordinamento ad Indagini sullo stato di salute delle popolazioni in Europa.

- Epidemiologia ambientale
Il Reparto svolge, in stretta e proficua collaborazione con il Dipartimento AMPP, studi di epidemiologia ambientale, in particolare volti a descrivere lo stato di salute delle popolazioni residenti nei siti inquinati.
- Altri studi statistico-epidemiologici su argomenti di rilievo per la sanità pubblica
Studi statistico epidemiologici su importanti patologie, a partire da più fonti di dati: tumori, malattie rare; studi sul fenomeno suicidario e altri aspetti di salute mentale.
- Studi su procedure diagnostiche e terapeutiche
Progettazione e realizzazione di Registro Nazionale Interventi di Artroprotesi, Anca-Ginocchio; coordinamento e partecipazione a studi europei per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche.

Il personale del Reparto collabora a studi svolti in ambito del CNESPS quali il Progetto PASSI e attività di epidemiologia clinica.

Poiché l'Ufficio di Statistica, oltre che essere un Reparto del CNESPS, è anche per l'appunto l'Ufficio di Statistica dell'ISS, in quanto tale cura tutti gli adempimenti, previsti per Legge, di interazione tra ISS e SISTAN (Sistema Statistico Nazionale), di cui l'Istituto fa parte.

L'Ufficio è anche chiamato a dare risposte in tempi brevi a quesiti estemporanei riguardanti la mortalità e la morbilità, rivolti da soggetti istituzionali (es. interrogazioni parlamentari, audizioni di Ministri/Sottosegretari al Parlamento, ecc.).

- *Competenze sviluppate*
 - Conduzione di progetti e network internazionali.
 - Esperienza specifica nell'analisi statistico-epidemiologica della mortalità (comprese le cause multiple di morte) e della morbosità; *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.
 - Approfondimenti sulla normativa e le esperienze dei Paesi europei sulla tutela della privacy e aspetti etici nella conduzione di HES.
 - Esperienza specifica di progettazione e realizzazione di Registri nazionali su temi rilevanti di sanità pubblica che si avvalgono di flussi correnti, integrati da informazioni *ad hoc*.
 - Esperienza didattica sull'analisi statistica dei dati condotta mediante appositi software (in particolare il Package Statistico SPSS).
- *Attività in corso con i principali risultati/ricadute*
 - Mortalità e sorveglianze
L'UdS elabora, per metterli a disposizione della comunità scientifica e degli operatori di sanità pubblica, sotto forma di report cartacei, disponibili anche su web, i dati di mortalità ufficiale più recenti messi a disposizione dall'ISTAT.
Nell'ambito del Progetto europeo EURO MOMO (*Mortality Monitoring*), che si propone di mettere a punto un modello condiviso a livello europeo per la sorveglianza della mortalità ai fini della *preparedness* rispetto a situazioni di allarme (pandemia influenzale, eventi climatici estremi) e che coinvolge 18 Paesi europei, l'UdS ha contribuito in primo luogo, facendo parte del Gruppo di Coordinamento, all'impostazione e al coordinamento generale.
Ha inoltre svolto l'attività del WP "*Inventory of the Existing Mortality Monitoring Systems*" di cui ha la responsabilità e di cui fanno parte vari Paesi europei (quali

Slovenia, Grecia e Regno Unito), che ha svolto una *survey* sui Sistemi di sorveglianza della mortalità e i Sistemi di raccolta routinaria dei dati di mortalità in 31 Paesi (27 Paesi UE, Scozia, Svizzera, Norvegia, Islanda e Turchia); ciò si è realizzato attraverso la preparazione e l'invio di due questionari appositi, e l'identificazione del network delle persone/strutture referenti nei vari Paesi europei. I risultati sono oggetto di un report sottoposto ad *Eurosurveillance*. Per le attività in corso e le principali ricadute vedere il sito www.euromomo.eu.

L'UdS partecipa inoltre al Progetto TRIPLE-S-AGE (*Syndromic Surveillance Survey, Assessment towards Guidelines for Europe*); la "Sorveglianza Sindromica" è un sistema di raccolta ed elaborazione di informazioni in grado di dare un'allerta tempestiva rispetto a minacce di sanità pubblica (es. pandemie). Il Progetto si propone di descrivere le caratteristiche dei Sistemi di sorveglianza sindromica già esistenti in Europa, di farne una valutazione critica e trarne spunto per proporre modelli da adottare a livello europeo. Nel Progetto l'UdS ha la responsabilità del WP "*Inventory of the Existing Syndromic Surveillance System in Europe*" che attraverso la preparazione di un questionario apposito, l'identificazione delle persone/strutture referenti nei vari Paesi europei e l'elaborazione dei questionari costruirà un inventario dei sistemi esistenti. Il progetto verrà avviato nel corso del 2010.

- Indicatori di salute

L'UdS coordina da anni il Progetto di Ricerca Corrente ISS "ERA" (Epidemiologia e Ricerca Applicata): uno studio inter-istituzionale (oltre all'ISS, vi collaborano il Ministero della Salute, l'ISTAT, l'Università di Roma "Tor Vergata" e la Nebo Ricerche) e multi-disciplinare che si propone di fornire un quadro aggiornato e approfondito a livello territoriale (partendo dai dati nazionali, poi regionali e provinciali, arrivando fino al dettaglio di ASL) della distribuzione delle cause di morte evitabili, dei periodi di vita persi per esse, nonché del fenomeno dell'ospedalizzazione nel contesto del quadro demografico. Ciò viene realizzato mediante la produzione di Atlanti, cartacei e interamente scaricabili via web, e attraverso un'applicazione web (ERAwEB) che consente in modo interattivo di calcolare e rappresentare graficamente centinaia di indicatori demografici, di mortalità e ospedalizzazione per le varie cause. Per le attività in corso e le principali ricadute, vedere il sito www.atlantesanitario.it.

Da anni l'UdS è impegnato in studi sulle Indagini sullo stato di salute della popolazione del tipo HES; si tratta di indagini che comprendono, oltre ad un questionario riguardante dati demografici, sociali, abitudini e stili di vita, la rilevazione di parametri antropometrici, clinici, biochimici. Nel 2000 l'UdS ha diretto la prima indagine campionaria di tipo HES svolta in Italia: lo studio "La Salute a Firenze". A livello europeo ha fatto parte del coordinamento generale e ha avuto la responsabilità di un WP del Progetto FEHES – *Feasibility of a European Health Examination Survey*. Per ulteriori dettagli, vedere il sito <http://www.ktl.fi/fehes/>.

Sulla base di questa esperienza, l'UdS come parte del *Reference Center* della *EU Joint Action Development and planning of a pilot EHES (European Health Examination Survey)* insieme al *National Institute for Health and Welfare* finlandese (THL) e *Statistics Norway* svolge attività di formazione, preparazione dei manuali, nonché consulenze su *data protection* e *informed consent*. Per le attività in corso e le principali ricadute, vedere il sito <http://www.ehes.info/>.

- Epidemiologia ambientale

L'UdS, come UO "Indicatori di salute nei Siti Inquinati" del Programma Strategico Ambiente e Salute, in stretta collaborazione con il Dipartimento AMPP, ha elaborato un quadro approfondito e dettagliato della mortalità per 55 selezionate cause

specifiche nelle popolazioni residenti nei siti inquinati di interesse nazionale. Questo filone di ricerca prosegue essendo l'UdS UO del Progetto CCM "Sorveglianza epidemiologica di popolazioni residenti in siti contaminati"; obiettivo generale del Progetto è attivare una sorveglianza epidemiologica permanente caratterizzata dalla produzione di conoscenze territorializzate in merito allo stato di salute delle popolazioni che risiedono nei siti contaminati di tutte le Regioni italiane. In questo ambito l'UdS procederà ad aggiornare al meglio dei dati resi disponibili dalla fonte ufficiale (l'ISTAT) il quadro di mortalità nei siti di interesse nazionale, nonché a mettere a punto analisi di morbosità, basati sulle SDO, fornite all'UdS dal Ministero della Salute.

- Altri studi statistico-epidemiologici su argomenti di rilievo per la sanità pubblica
LUdS è UO del Progetto "Interventi riabilitativi in oncologia: analisi dei percorsi ospedalieri nei pazienti oncologici". Il suo compito è valutare la possibilità di utilizzare i dati delle SDO per descrivere i bisogni assistenziali e di cura dei pazienti oncologici lungo-sopravvivenenti attraverso la descrizione dei loro "percorsi ospedalieri", ovvero le pratiche cliniche e chirurgiche cui vengono sottoposti, e attraverso l'analisi delle co-morbidità. Al fine di verificare l'attendibilità delle stime numeriche desumibili dalle SDO e compararle alle stime ricavate a partire dai dati dei Registri Tumori, si è svolta una prima analisi riguardante l'incidenza di tumore dello stomaco.

Nell'ambito del Progetto "*Proposal for an integrated approach to rare diseases: a study between basic laboratory models and clinical epidemiology in ALS*", l'UdS è presente con la linea di ricerca: "*Describing the epidemiology of ALS in Italy using multiple national data sources*".

Studi sul fenomeno suicidario in Italia (in collaborazione con UOC di Psichiatria, Ospedale Sant'Andrea – Sapienza Università di Roma): in particolare sulle variazioni spazio-temporali, sul fenomeno dei *masked suicide*, su suicidio e stato civile, e sul suicidio tra gli adolescenti.

Studi sulla salute mentale, in particolare sono studi sul fenomeno dell'anoressia mentale tra gli adolescenti, e sulla prevalenza di disturbi psichiatrici gravi e penetrazione dei Servizi di salute mentale.

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, l'ISS, l'Associazione Italiana dei Gastroenterologi Ospedalieri, l'Associazione Italiana Studio Fegato e la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali.

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.

- Studi su procedure diagnostiche e terapeutiche
Registro Italiano delle Artroprotesi: 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 in 13 Regioni; partecipazione al progetto BENGIO per la valutazione costo-efficacia degli interventi di protesi di anca.
Coordinamento e partecipazione a studi europei per monitorare e valutare l'efficacia di procedure diagnostiche e terapeutiche (Progetti EUPHORIC – *European Public*

Health Outcome Research and Indicators Collections ed EURHOBOP – *EUropean HOspital Benchmarking by Outcomes in acute coronary syndrome Processes*).

Nell'ambito del progetto europeo EURHOBOP, il cui obiettivo è validare un set di funzioni matematiche messe a punto dal progetto europeo EUPHORIC utilizzando dati provenienti da un ampio numero di ospedali europei, contributo all'avvio dell'impostazione mediante attività di *bridging* EUPHORIC-EURHOBOP e avvio della *Dissemination* con realizzazione del *leaflet* e del sito web. Le funzioni validate dal progetto permetteranno agli ospedali di effettuare *self-benchmarking* per la valutazione della qualità delle cure erogate nella gestione del paziente infartuato (misura della mortalità intraospedaliera).

Per le attività in corso e le principali ricadute, vedere il sito www.euphoric.project.eu.

- Attività SISTAN

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.

CENTRO NAZIONALE DELLE SOSTANZE CHIMICHE

Il Centro Nazionale Sostanze Chimiche (CSC) è stato recentemente istituito in applicazione dell'art. 5 bis della Legge 6/4/2007, n. 46. Successivamente, il DM 22/11/2007 ha stabilito i compiti e le attività previste per le varie amministrazioni coinvolte nella gestione del regolamento comunitario 1907/2006/CE (regolamento REACH), fra cui anche il CSC. In termini generali il CSC segue istituzionalmente gli aspetti tecnico-scientifici della regolamentazione comunitaria sui prodotti chimici. Il CSC sarà il punto focale dell'intera struttura nazionale, dovendosi occupare, nel dettaglio, delle seguenti attività strettamente legate all'implementazione del regolamento REACH: i) partecipare alla formulazione di proposte di inserimento di sostanze nel Piano Comunitario di valutazione; ii) per le sostanze assegnate all'Italia per la valutazione, effettuare la valutazione dei pericoli per la salute umana, dei pericoli per i vari comparti ambientali, la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente. Collaborazione con l'APAT per la valutazione dell'esposizione ambientale; iii) definire le informazioni supplementari da richiedere sulle sostanze in fase di valutazione; iv) istituire e gestire un sistema informatizzato per la gestione dei dati, e agire da interfaccia con l'Agenzia Europea; v) scambiare con l'Agenzia Europea le informazioni sulle sostanze prodotte o importate nel territorio nazionale; vi) elaborare una bozza di parere per le richieste di deroga per ricerca e sviluppo; vii) proporre iniziative per l'informazione del pubblico sui rischi chimici; viii) individuare le sostanze candidate alla procedura di autorizzazione, di restrizioni e per una classificazione armonizzata. Per tali sostanze elaborazione del documento tecnico da trasmettere all'Agenzia; ix) partecipare con propri esperti ai Comitati Tecnici dell'Agenzia Europea; x) partecipare con propri esperti alle attività di informazione e formazione; xi) Partecipare alle attività di Help Desk nazionale, in collaborazione con il Ministero dello Sviluppo Economico. Vi è poi tutta una serie di attività correlate che il CSC continuerà a svolgere. In particolare: gestire le problematiche relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema mondiale armonizzato (*Globally Harmonized System*, GHS); effettuare la valutazione del pericolo di prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale; partecipare alle attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione; gestire le attività dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche; gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati delle Sostanze Chimiche; gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Cancerogeni; gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Sensibilizzanti; gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Bonifiche; gestire gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca sulle Restrizioni; partecipare alle attività di valutazione delle sostanze attive biocide; partecipare alle attività di valutazione delle sostanze attive antiparassitarie; partecipare alle attività ispettive BPL; coordinare l'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche; partecipare alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006; gestire le attività e lo sviluppo dell'Archivio Preparati Pericolosi; partecipare alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati biocidi; partecipare alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati antiparassitari; svolgere le attività di segretariato tecnico-scientifico per i prodotti biocidi; esprimere parere sulle richieste di autorizzazione dei preparati biocidi; esprimere parere sulle richieste di registrazione dei Presidi Medico Chirurgici insetticidi, insettopellenti e disinfettanti, e gestire per gli aspetti di competenza dell'Istituto la fase di transizione da Presidi medico-chirurgici (PMC) a biocidi; svolgere attività di valutazione nel campo dei prodotti fitosanitari, principalmente nel campo della classificazione di pericolo, e anche attraverso la

partecipazione diretta alle attività della Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari; partecipare alle attività OECD sui biocidi; partecipare alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006; esprimere pareri sulla pericolosità dei preparati destinati al commercio; partecipare, per gli aspetti di competenza, alle attività legate alla Convenzione di Rotterdam.

Resoconto attività 2009

Per il CSC il 2009 è stato un anno di consolidamento della struttura, e al contempo un anno di intensa attività. Sono state completate, infatti, le procedure concorsuali per l'assunzione di otto ricercatori con contratto a tempo determinato, grazie ai fondi messi a disposizione dal Ministero della Salute ai sensi dell'art. 5 bis della Legge n. 46 del 6/4/2007.

Rilevante è stata la mole di attività svolta nel 2009, che può essere così sintetizzata:

- È stata assicurata la partecipazione a numerose riunioni a livello comunitario per l'applicazione del regolamento REACH e del regolamento sulla classificazione ed etichettatura delle sostanze e delle miscele (CLP), alcune presso la Commissione Europea e altre presso l'Agenzia Europea sulla Sostanze Chimiche ECHA (Autorità Competenti REACH e CLP – CARACAL, *Risk Assessment Committee*, Forum per l'implementazione, *Member States Committee*, Gruppo Referenti per la gestione informatica dei dati).
- È proseguita l'attività della ex Unità di Notifica per le nuove sostanze chimiche per il trasferimento nella nuova procedura di registrazione delle sostanze precedentemente notificate ai sensi della direttiva 92/32/CE.
- Per quanto riguarda l'attività di formazione è stato organizzato presso l'Istituto un Corso di formazione per ispettori nel settore delle sostanze chimiche (25/26 novembre 2009); è stata inoltre assicurata la partecipazione di docenti del CSC a iniziative formative a livello regionale; per quanto riguarda i prodotti biocidi è stato organizzato, su incarico del Ministero della Salute, un corso di formazione riservato al personale del Ministero e dell'Istituto, in previsione dello sviluppo dell'attività di vigilanza in questo settore gestita dall'Autorità Centrale.
- È stata assicurata la partecipazione a numerose riunioni tecniche sull'applicazione della direttiva 98/8/CE sui biocidi (Autorità Competenti, Technical Meeting); è stata anche assicurata la partecipazione alle riunioni, a livello di Consiglio Europeo, per la revisione della direttiva mediante un progetto di regolamento comunitario.
- Sempre nel campo dei biocidi è proseguita nel 2009 l'attività di valutazione delle sostanze attive per le quali l'Italia è Paese Relatore, in applicazione di convenzioni di studio stipulate con il Ministero della Salute.
- Notevole è stata anche l'attività di implementazione e continuo aggiornamento di banche dati sui prodotti chimici, alcune delle quali sono online e accessibili liberamente dal sito dell'Istituto (Banca Dati Cancerogeni, oltre 600 entrate; Banca Dati Sensibilizzanti, oltre 200 entrate; Banca Dati Bonifiche, oltre 150 entrate; Banca Dati sulla Classificazione di Pericolo, oltre 500 entrate), mentre la Banca Dati sui Preparati Pericolosi, contenendo dati riservati, è accessibile solo ai Centri Antiveneni certificati dal Ministero della Salute. Per quest'ultima Banca Dati c'è stato nel 2009 un notevole picco di attività poiché è stata data attuazione dell'art. 3 del DL.vo 6/2/2009, n. 21, che prevedeva l'obbligo di dichiarare alla Banca Dati dell'Istituto la composizione chimica completa di tutti i detersivi, compresi quelli non classificati come pericolosi ai sensi della normativa vigente; anche a seguito di

questa importante novità notevole è stato il lavoro di interfaccia con le aziende nazionali e internazionali che hanno l'obbligo di dichiarare la composizione chimica dei preparati commercializzati in Italia; sono state aggiornate circa 200 schede dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche e predisposte circa 150 nuove schede.

- È stato attivato, all'interno del sito dell'Istituto, un servizio di Help Desk, a beneficio delle aziende interessate, per l'attuazione del regolamento 1272/2008 (CLP) sulla classificazione/etichettatura di sostanze e miscele; numerosi sono stati nel 2009 i quesiti pervenuti a ciascuno dei quali è stata fornita una risposta adeguata.
- Rilevante è stata anche la partecipazione come relatori e docenti ad eventi (convegni, workshop e corsi) organizzati da altri enti.
- Il CSC svolge anche una notevole attività nel campo dei Presidi Medico Chirurgici, in attesa della piena applicazione della direttiva 98/8/CE sui biocidi che andrà gradualmente a sostituire tale procedura di registrazione nazionale. Sono stati espressi numerosi pareri, su richiesta del Ministero della Salute, su prodotti rodenticidi, insetticidi, insetto repellenti e disinfettanti.
- È stata completata nel 2009 una attività di studio, d'intesa con il Dipartimento AMPP, riguardante la potenzialità di rischio per la salute per gli utilizzatori dei campi di calcio in erba sintetica; è stata concordata con lo stesso Ministero una bozza di Decreto ministeriale che dovrebbe disciplinare l'utilizzo di materiale da intaso per questa tipologia di campi.
- È proseguita nel 2009 l'attività di ricerca nel campo dell'individuazione degli indicatori biochimici di abuso alcolico. In particolare è proseguito nel 2009 il progetto di cooperazione ISS/NIH: "Woman, health, alcohol. Risks and damages from alcohol in different woman ages: the role of abuse markers".
- Il CSC ha partecipato nel 2009 con propri rappresentanti alle attività ispettive per il riconoscimento dei laboratori di saggio certificati BPL, nonché a quelle per il riconoscimento del Marchio CE alle aziende che operano nel settore dei dispositivi medici.
- Numerosi pareri scientifici sono stati elaborati su problematiche riguardanti il rischio potenziale per l'uomo e l'ambiente di sostanze, preparati e articoli presenti in commercio.

Descrizione dei Reparti

Reparto Gestione dati, esposizione e caratterizzazione del rischio

Le principali attività del Reparto sono:

- svolge attività di interfaccia con l'Agenzia europea *European Chemicals Agency* (ECHA) per la gestione dei dati per registrazioni, autorizzazioni e restrizioni;
- partecipa alle attività di sviluppo e gestione del sistema REACH-IT;
- gestisce la fase di transizione dall'attuale procedura di notifica per le nuove sostanze chimiche alla registrazione prevista da REACH;
- partecipa con propri esperti alle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA per gli aspetti di valutazione del rischio per la salute umana;
- effettua la valutazione delle richieste di esenzione per ricerca e sviluppo;
- svolge attività di consulenza alle imprese per quanto riguarda il contenuto dei dossier di registrazione, l'individuazione del rappresentante unico, le esenzioni dall'obbligo di registrazione, la registrazione degli intermedi, le questioni procedurali, la condivisione dei dati, la pre-registrazione;

- per le sostanze la cui valutazione è affidata all'Italia, effettua la valutazione dell'esposizione umana, collaborando con APAT per la valutazione dell'esposizione umana attraverso l'ambiente;
- per le sostanze la cui valutazione è affidata all'Italia, collabora con APAT per la valutazione dell'esposizione ambientale;
- per le sostanze assegnate all'Italia, effettua la caratterizzazione del rischio per l'uomo e per l'ambiente;
- crea e gestisce gli sviluppi di un sistema informativo con le Regioni;
- contribuisce a definire proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- stabilisce, per gli aspetti di competenza, rapporti diretti e operativi con l'ECHA;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione.
- fornisce, per gli aspetti di competenza, supporto tecnico-scientifico alle attività di help desk nazionale;
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni.

Attività correlate sono:

- effettua la valutazione dell'esposizione umana e ambientale per le sostanze attive biocide;
- effettua la caratterizzazione del rischio per le sostanze attive biocide;
- partecipa, per gli aspetti di competenza, alle attività legate alla Convenzione di Rotterdam;
- partecipa alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006.

Reparto Valutazione del pericolo di preparati e miscele

Le principali attività del Reparto sono:

- gestisce le problematiche relative ai preparati e le miscele nei confronti del regolamento REACH;
- effettua la valutazione della qualità delle schede di sicurezza di preparati e miscele nell'ambito delle informazioni da scambiare lungo la catena di approvvigionamento;
- utilizzatori a valle: effettua consulenza sugli obblighi specifici e contribuisce alla valutazione dei rapporti sulla sicurezza chimica (*Chemical Safety Report*, CSR) elaborati dagli utilizzatori a valle;
- effettua consulenza e valutazione critica sulle esenzioni dall'obbligo di registrazione per sostanze presenti in prodotti fitosanitari e biocidi;
- contribuisce a definire proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- stabilisce, per gli aspetti di competenza, rapporti diretti e operativi con l'ECHA;
- partecipa con propri esperti, per gli aspetti di competenza, alle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione;
- fornisce, per gli aspetti di competenza, supporto tecnico-scientifico alle attività di help desk nazionale;
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni.

Attività correlate sono:

- gestisce le problematiche relative alla classificazione di pericolo dei preparati e delle miscele secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema GHS;
- gestisce le attività e lo sviluppo dell'Archivio Preparati Pericolosi;

- partecipa alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati biocidi;
- partecipa alle attività di valutazione delle sostanze attive e dei preparati antiparassitari;
- svolge le attività di segretariato tecnico-scientifico per i preparati biocidi;
- esprime parere sulle richieste di autorizzazione dei preparati biocidi;
- esprime parere sulle richieste di registrazione dei Presidi Medico Chirurgici insetticidi, insetto repellenti e disinfestanti, e gestisce per gli aspetti di competenza dell'Istituto la fase di transizione da PMC a biocidi;
- svolge attività di valutazione nel campo dei prodotti fitosanitari, principalmente nel campo della classificazione di pericolo, e anche attraverso la partecipazione diretta alle attività della Commissione Consultiva Prodotti Fitosanitari;
- partecipa alle attività OECD sui biocidi;
- partecipa alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006;
- esprime pareri sulla pericolosità dei preparati destinati al commercio.

Reparto Valutazione del pericolo di sostanze chimiche

Le principali attività del Reparto sono:

- partecipa alla formulazione delle proposte di inserimento delle sostanze prioritarie nel Piano di Azione a Rotazione;
- effettua la valutazione del pericolo per la salute umana delle sostanze assegnate all'Italia;
- esamina la valutazione del pericolo per la salute umana effettuata dagli altri Stati membri;
- effettua, in collaborazione con APAT, la valutazione del pericolo per l'ambiente delle sostanze assegnate all'Italia;
- effettua, in collaborazione con APAT, la valutazione del pericolo per l'ambiente effettuata dagli altri Stati membri;
- definisce, per le sostanze affidate all'Italia, le informazioni supplementari riguardanti il pericolo per la salute umana da richiedere alle imprese per le sostanze oggetto di valutazione;
- definisce, in collaborazione con APAT, per le sostanze affidate all'Italia, le informazioni supplementari riguardanti il pericolo per l'ambiente da richiedere alle imprese per le sostanze oggetto di valutazione;
- contribuisce a definire proposte per l'informazione del pubblico sui rischi chimici da sottoporre al Comitato di coordinamento;
- contribuisce alla definizione di proposte di restrizioni;
- collabora alle attività di sviluppo del sistema REACH-IT;
- definisce proposte di classificazione armonizzata per la salute umana;
- partecipa con propri esperti alle attività dei Comitati Tecnici dell'ECHA per gli aspetti di valutazione del pericolo per la salute umana;
- assicura il supporto tecnico-scientifico, per gli aspetti relativi alla valutazione del pericolo per la salute umana, ai rappresentanti nazionali nei vari comitati tecnici dell'ECHA;
- stabilisce, per gli aspetti di competenza, rapporti diretti e operativi con l'ECHA;
- partecipa alle attività nazionali di informazione e formazione;
- fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di Help Desk nazionale per gli aspetti di competenza;
- fornisce supporto tecnico-scientifico alle attività di controllo e vigilanza, alle attività di sviluppo dei laboratori di saggio e alle attività di ricerca finalizzate alla individuazione di metodi alternativi ai test che richiedono l'uso di animali vertebrati;

- gestisce, per gli aspetti tecnico-scientifico, la problematica delle sostanze pericolose contenute negli articoli;
- effettua la valutazione della qualità delle schede di sicurezza sulle sostanze chimiche.

Attività correlate sono:

- gestisce le problematiche relative alla classificazione di pericolo delle sostanze chimiche secondo il sistema attuale e secondo il nuovo sistema GHS;
- effettua la valutazione del pericolo di prodotti/articoli pericolosi presenti sul mercato nazionale;
- partecipa alle attività OECD sulle sostanze ad alto volume di produzione;
- gestisce le attività dell'Inventario nazionale sostanze chimiche;
- gestisce gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati delle Sostanze Chimiche;
- gestisce gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Cancerogeni;
- gestisce gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Sensibilizzanti;
- gestisce gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca Dati Bonifiche;
- gestisce gli aggiornamenti tecnico-scientifici della Banca sulle Restrizioni;
- partecipa alle attività di valutazione delle sostanze attive biocide;
- partecipa alle attività di valutazione delle sostanze attive antiparassitarie;
- partecipa alle attività ispettive BPL;
- coordina l'esecuzione di indagini analitiche e controlli su prodotti chimici venduti al dettaglio e su problematiche legate al sovradosaggio di sostanze chimiche;
- partecipa alle attività nazionali di vigilanza sulle sostanze e preparati pericolosi ai sensi del DM 27/1/2006.

CENTRO PER LA RICERCA E LA VALUTAZIONE DEI PRODOTTI IMMUNOBIOLOGICI

Il Centro Nazionale per la Ricerca e la Valutazione dei prodotti Immunobiologici (CRIVIB) è stato istituito dal Consiglio di Amministrazione dell'ISS il 17 luglio 2007 per rispondere ad una precisa esigenza di indipendenza di alcune attività istituzionali relative al settore dei Farmaci (Prodotti) Immunobiologici. Il Centro nasce da una separazione di alcune strutture preesistenti del Dipartimento MIPI, ove la stessa attività era svolta dal Gruppo di Lavoro Immunobiologici (GdL/IBL), e dalla costituzione di alcune nuove strutture. La sua organizzazione strutturale è stata definita il 28 febbraio 2008.

La missione principale del CRIVIB, che comprende anche una vasta attività di ricerca applicata nei vari settori di competenza, riguarda la valutazione e il controllo analitico dei farmaci immunobiologici, inclusi i medicinali biotecnologici, nonché la loro sorveglianza in ambito nazionale e internazionale, su mandato dell'AIFA o di altri organismi internazionali. In particolare, il Centro esegue, in conformità con le normative nazionali e comunitarie vigenti, i controlli analitici per il *Batch Release* su ogni singolo lotto destinato alla commercializzazione, di farmaci biologici quali immunoglobuline, vaccini batterici e vaccini virali ed emette i relativi Certificati di *Batch Release*. Inoltre effettua il controllo analitico, relativo ai marcatori virologici, dei *pool* di plasma utilizzati per la produzione di emoderivati (anche quelli di competenza di altre strutture dell'Istituto quali albumine, immunoglobuline, fattori della coagulazione), emettendo i relativi certificati di analisi. In tale contesto, il Centro valuta anche le reazioni avverse ai vaccini, agli emoderivati e ad altri farmaci immunobiologici – farmacovigilanza – e partecipa al controllo dei farmaci immunobiologici nell'ambito della sorveglianza post-marketing a livello nazionale ed europeo.

Per tale motivo, il Centro ha il requisito fondamentale di operare in un contesto gestito da un Sistema di Assicurazione della Qualità, conforme alle Norme ISO per i laboratori di taratura e di prova ed è oggetto di ispezioni da parte di autorità europee (EDQM) e internazionali (WHO), oltre alle naturali visite ispettive interne svolte da team identificati opportunamente.

Gli esperti del CRIVIB partecipano alle attività di organismi nazionali e internazionali quali: Ministero della Salute, AIFA, CCM, EMEA, Farmacopea Europea, EDQM, OMCL Network, WHO, CDC, ecc. Il Centro partecipa e/o gestisce studi nazionali e internazionali di standardizzazione di metodi, di reagenti e di preparazione di sostanze di riferimento, nonché Test di Proficiency e Controlli di Qualità esterni.

Inoltre, il CRIVIB svolge attività di ricerca specifica e finalizzata al settore del controllo, valutazione e standardizzazione dei farmaci immunobiologici, con particolare attenzione allo sviluppo di tecniche o modelli per valutarne qualità, efficacia e sicurezza.

Le attività di ricerca sono finalizzate principalmente allo studio di problematiche legate al controllo dei farmaci immunobiologici quali sieri, vaccini, allergeni, citochine, immunoglobuline e anticorpi monoclonali, prodotti mediante procedimenti classici, nonché medicinali biotecnologici, prodotti con tecniche di ingegneria genetica.

Il CRIVIB, infine, si occupa della sorveglianza di alcune malattie infettive, quali ad esempio la poliomielite e le paralisi flaccide acute e le gastroenteriti da Rotavirus. Il CRIVIB, inoltre, nell'ambito di un Accordo di Collaborazione tra l'Istituto e l'AIFA, coordina la gestione e lo svolgimento per quanto concerne il personale dell'Istituto, dell'attività ispettiva alle Officine Farmaceutiche produttrici di specialità medicinali e di materie prime farmacologicamente attive (API) per il rispetto delle norme di GMP.

Attualmente il CRIVIB è organizzato in tre Reparti, una Unità Scientifica (suddivisa in due Sezioni) alle dirette dipendenze del Direttore del Centro, e una Unità di Assicurazione di Qualità. Le attività dei tre Reparti sono focalizzate al controllo analitico e alla valutazione della documentazione (dossier) di farmaci immunobiologici, e in particolare di: farmaci prodotti da plasma umano (principalmente immunoglobuline) – Reparto Prodotti Biologici; vaccini batterici – Reparto Vaccini Batterici; e vaccini virali anti-polio sia vivi attenuati (Sabin) che inattivati (Salk) e anti-Rotavirus – Reparto Vaccini Virali. Più in dettaglio, il Reparto Prodotti biologici svolge attività atte a garantire la qualità e la sicurezza dei prodotti immunobiologici, e in particolare di immunoglobuline normali o iperimmuni, derivate dal sangue umano, e proteine e peptidi ricombinanti ad uso terapeutico, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. In tal senso svolge attività quali la valutazione e di controllo della composizione per il *Batch Release* di immunoglobuline umane normali e iperimmuni ad uso intramuscolare o endovenoso svolta nell'ambito dell'*Official Control Authority for Batch Release* (OCABR), la certificazione di *pool* di plasma, da utilizzare per la produzione di medicinali emoderivati, svolta nell'ambito dell'OCABR, l'attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità delle immunoglobuline per uso umano e alle reazioni avverse e la valutazione dei dossier di registrazione (Autorizzazioni alla Immissione in Commercio – AIC – o Variazioni) relativamente agli aspetti della qualità dei farmaci immunobiologici per uso umano (emoderivati, anticorpi monoclonali e proteine ricombinanti), nell'ambito di procedure nazionali ed europee (mutuo riconoscimento, decentralizzate e centralizzate). Il Reparto Vaccini Batterici svolge la sua attività per garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini batterici ad uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee, con particolare riferimento a vaccini antitetano, antidifterite, anti pertosse, anti *Haemophilus*, anti meningococco, anti pneumococco ecc. utilizzati per la prevenzione delle patologie infettive. In particolare il Reparto svolge attività di valutazione e di controllo della composizione per il *Batch Release* di vaccini batterici per uso umano destinati sia al mercato nazionale/UE, svolta nell'ambito dell'OCABR, che al mercato estero-non UE, attività di valutazione e di controllo della composizione dei vaccini batterici per uso umano nell'ambito del programma annuale di controllo post marketing, attività di valutazione e di controllo connessa alla difettosità dei vaccini batterici per uso umano e alle reazioni avverse, attività di valutazione di dossier riguardanti la registrazione e immissione in commercio di vaccini batterici o altri medicinali di origine batterica con procedura nazionale, centralizzata (EMEA) o di mutuo riconoscimento e redige infine pareri su domande di variazione, in procedure nazionali e di mutuo riconoscimento, riguardanti la produzione di vaccini batterici e di altri medicinali di origine batterica. Il Reparto Vaccini Virali, infine, ha il compito di valutare la qualità e la sicurezza dei vaccini antipolio (orale di Sabin e inattivato di Salk), sia vivi che inattivati in conformità con le direttive e le linee guida nazionali, europee e della WHO, di effettuare la sorveglianza degli eventi avversi ai vaccini e di verificare l'efficacia delle vaccinazioni attraverso il monitoraggio dei casi di paralisi flaccida acuta (PFA) in Italia e l'espletamento delle indagini virologiche sui campioni clinici.

In riferimento all'Unità Scientifica, la Sezione Allergeni e Biotecnologici valuta i dossier di registrazione relativi a estratti allergenici e allergeni ricombinanti e, in collaborazione con gli altri Reparti, anticorpi monoclonali e altri prodotti ottenuti mediante ingegneria genetica, con particolare riferimento a quanto disposto dalle Procedure Nazionali, di Mutuo Riconoscimento, Decentralizzate e Centralizzate europee. In tale ambito, partecipa a studi collaborativi, coordinati dall'EDQM, su estratti allergenici impiegati nella diagnosi e terapia delle malattie allergiche e alla gestione della Banca Dati delle Sostanze Chimiche Sensibilizzanti (BDS), in collaborazione con il Centro Nazionale Sostanze Chimiche e con il Servizio SIDBAE – Settore Informatica dell'Istituto. Nel settore degli allergeni, l'attività di ricerca è finalizzata alla valutazione della qualità degli estratti diagnostici e immunoterapeutici utilizzati nel trattamento

delle patologie allergiche, mediante produzione e caratterizzazione immunochimica di molecole allergeniche ricombinanti e messa a punto e/o validazione di metodi per il controllo degli estratti allergenici impiegati nella diagnosi e terapia delle malattie allergiche.

Nella Unità Scientifica, la Sezione Influenza esegue attività di controlli analitici per il *Batch Release* di vaccini influenzali sia stagionali che, eventualmente, pandemici. Inoltre, effettua la sorveglianza post-marketing dei vaccini influenzali per uso umano prelevati dal mercato nazionale. Tali vaccini, al pari di altri vaccini batterici e vaccini virali e di alcuni emoderivati, vengono individuati annualmente dai “Programmi di Vigilanza sulla produzione e commercio delle Specialità Medicinali”. La Sezione Influenza ha la responsabilità della attività di valutazione di dossier relativi alla registrazione di nuovi vaccini influenzali e all’autorizzazione di variazioni riguardanti vaccini influenzali, anti-epatite A e anti-epatite B, già in commercio. Questa Sezione effettua anche attività di ricerca relativa alla messa a punto e/o validazione di metodi alternativi per il controllo della *potency* dei vaccini influenzali, allo sviluppo e controllo di nuovi vaccini virali e/o al potenziamento di vaccini virali già esistenti, in ambito europeo.

Tutti i Reparti e le Unità menzionate svolgono anche attività di ricerca nei settori rilevanti alla loro missione.

L’attività della Unità di Assicurazione della Qualità riguarda il Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) per l’attività di controllo analitica ai fini del *Batch Release* e della sorveglianza post-marketing, di farmacovigilanza e di valutazione di dossier del CRIVIB. È costituita da una funzione di Responsabile/Coordinatore e da tre Assicuratori della Qualità di Reparto i quali hanno al loro attivo numerosi corsi di formazione pertinenti al loro titolo.

Il CRIVIB, uniformandosi nel corso delle sue attività di controllo e valutazione alle procedure gestionali e operative stabilite dal Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ), assicura il proprio funzionamento e fornisce una evidenza esterna obiettiva della qualità del lavoro svolto.

Il SAQ del CRIVIB è realizzato in accordo con la normativa tecnica indicata nelle Norme Internazionali ISO in particolare con la Norma UNI EN ISO 9000 e con la Norma ISO IEC EN 17025 prevista per i laboratori di taratura e di prova.

Il gruppo di Assicuratori della Qualità si occupa di garantire che tutte le attività svolte soddisfino i requisiti prestabiliti mediante definizione, applicazione e aggiornamento periodico del SAQ ed effettua attività di training sulle procedure al personale del CRIVIB. L’andamento del Sistema di Gestione è valutato annualmente o anche quando se ne renda necessario nell’ambito delle riunioni del riesame della Direzione.

Resoconto attività 2009

Nel corso del 2009 il CRIVIB ha completato il processo di separazione dal Dipartimento MIPI e a partire dal primo gennaio 2009 si è reso completamente autonomo da un punto di vista amministrativo. Per quanto concerne alcune attività di controllo relative a vaccini quali, ad esempio, il vaccino per la varicella, l’attività è ancora svolta presso MIPI, formalizzata con un accordo di collaborazione gestito nell’ambito del Sistema di Assicurazione della Qualità. Tutte le attività descritte nella parte introduttiva della rendicontazione sono state svolte, con grande impegno, da parte del personale. Da sottolineare la provvisorietà di parte della attuale situazione, poiché non tutte le attività sono state ancora organizzate in Reparti, a causa di un necessario periodo di transizione di complessa gestione. Riguardo l’attività di controllo analitica, i tre Reparti hanno saggiato tutti i campioni di immunoglobuline, vaccini batterici e virali di loro competenza pervenuti per il *Batch Release* o per altro motivo, nonché di plasma *pool* pervenuti al controllo come previsto da procedura e da normativa, nei tempi previsti. Per

quanto riguarda la attività di valutazione dei dossier di registrazione, occorre sottolineare che l'AIFA ha richiesto parere su un numero elevato di documentazioni. Gli esperti del Centro, coadiuvati ove necessario anche da esperti afferenti al Dipartimento MIPI, hanno espletato centinaia di pareri relativi a procedure nazionali e di mutuo riconoscimento, per autorizzazione alla immissione in commercio e variazioni, in cui il nostro Paese era coinvolto come *Concerned Member State* o, ancor più importante, come *Reference Member State*. Esperti del Centro sono stati anche coinvolti nella valutazione di dossier relativi a procedure centralizzate, per cui l'Italia era stata nominata paese *Rapporteur* (in particolare per i vaccini influenzali) o *Co-Rapporteur*. Inoltre, esperti del Centro, insieme a esperti del Dipartimento EOMM, sono responsabili dell'attività di valutazione di Plasma Master File (PMF) con procedura centralizzata europea e come tali hanno esaminato numerosi PMF. Nei tre Reparti e nella Unità Scientifica – Sezioni Vaccini Influenza e Sezione Allergeni e Biotecnologici, tali attività di valutazione hanno interessato principalmente emoderivati, vaccini batterici e vaccini virali ma anche altri farmaci immunobiologici prodotti con tecniche di ingegneria genetica. In parallelo, è stata avviata dall'AIFA la procedura per sottoporre a registrazione anche i prodotti costituiti da allergeni, sino ad ora in una situazione complessa e poco regolamentata. Tale attività, avviata alla fine del 2008, e concretizzata nel corso del 2009 porterà ad un notevole incremento del carico di lavoro a partire dalla metà del 2010. Da sottolineare l'enorme carico di lavoro che si è riversato nel 2009 sulla Unità Influenza a causa delle problematiche legate alla pandemia influenzale e alla immissione sul mercato dei vaccini pandemici. In particolare, il personale di tale unità si è trovato a fronteggiare la normale attività di rilascio dei lotti e di analisi dei dossier relativa ai vaccini stagionali, ai quali si è aggiunta e sovrapposta l'attività relativa ai vaccini pandemici, gestiti in procedura europea secondo un complesso meccanismo che ha costretto ad una attività quotidiana di altissimo livello con un carico di lavoro in alcuni casi sostenuto solo grazie alla grande disponibilità del personale di tutto il CRIVIB, in alcuni casi formato specificamente per soddisfare le richieste, specie quelle analitiche, relative ai lotti di prodotto inviati al controllo in Istituto.

Infine, l'Unità della Assicurazione della Qualità ha svolto, con elevata competenza, un'intensa e complessa attività. In particolare, l'Unità della Assicurazione della Qualità ha gestito il passaggio dell'attività dal Dipartimento MIPI – GdL/IBL al CRIVIB. L'Unità per l'Assicurazione della Qualità ha posto le basi di un documento di controllo del cambiamento di struttura di grande completezza, e ha avviato il lavoro di scrittura/riscrittura di procedure e documenti vari; inoltre, ha gestito la richiesta di audit da parte dell'EDQM relativa alla rimanente parte del CRIVIB non ancora sottoposta a tale procedura da parte dell'EDQM ma solo da parte della WHO, per la verifica alla conformità delle norme ISO 17025. Tale audit avverrà nella seconda metà del 2010.

Per quanto concerne l'attività ispettiva, oggetto di una relazione dedicata nell'ambito dei Progetti Speciali di Istituto, si ritiene opportuno sottolineare che il numero delle ispezioni richiesto dall'AIFA è stato rispettato, sia nel numero delle ispezioni che nella loro tempistica.

Descrizione dei Reparti

Reparto Prodotti biologici

La missione del Reparto Prodotti biologici è garantire la qualità e la sicurezza dei prodotti immunobiologici, con particolare riferimento a immunoglobuline normali o iperimmuni, derivate dal sangue umano, e proteine o peptidi ricombinanti, in conformità con le direttive e le

linee guida nazionali ed europee. Nel 2008 il Reparto è stato sottoposto ad Audit da parte dell'EDQM/OMCL network con esito favorevole.

L'attività di controllo svolta consiste nell'accertare che i parametri di rilascio delle immunoglobuline umane normali e iperimmuni ad uso intramuscolare o endovenoso corrispondano ai requisiti di Farmacopea e/o alle specifiche approvate nel dossier di registrazione. Tale attività prevede l'esecuzione di test biochimici, immunochimici e biomolecolari per il *Batch Release* di questi prodotti, svolta nell'ambito e in conformità con le linee-guida del network europeo dell'OCABR (EDQM). Nello stesso ambito, l'RPB svolge attività di testing e certificazione di pool di plasma, destinati alla produzione di medicinali emoderivati.

Il personale svolge attività di valutazione tecnica dei dossier di registrazione (Autorizzazioni alla Immissione in Commercio – AIC o Variazioni) relativamente agli aspetti della qualità dei Farmaci immunobiologici per uso umano (emoderivati, anticorpi monoclonali e proteine/peptidi ricombinanti), nell'ambito di procedure nazionali ed europee (mutuo riconoscimento, decentralizzate e centralizzate). Inoltre, svolge attività di valutazione di Plasma Master File con procedura centralizzata europea. Qualora richiesto dall'autorità competente, l'RPB svolge attività di parere tecnico relativo a problemi di qualità e sicurezza virale di medicinali emoderivati, in particolare immunoglobuline.

Inoltre, il Reparto partecipa ai programmi di sorveglianza post-marketing nazionale ed europeo (programmi CAP e MRP), mediante l'esecuzione di test specifici su campioni di lotti prelevati dal mercato.

Infine, il personale, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali ed internazionali quali OMCL Network, Gruppo 6B della Farmacopea europea, *Biologics Working Party* dell'EMA.

Per quanto riguarda invece l'attività di ricerca, partecipa a studi collaborativi internazionali volti alla definizione di nuovi standard o preparazioni di riferimento, da utilizzare per saggi NAT (*Nucleic Acid Amplification Technique*) e saggi immunobiologici e alla messa a punto e standardizzazione di metodiche analitiche, con particolare riferimento a metodiche di amplificazione di acidi nucleici virali (NAT). Inoltre, sviluppa in modo autonomo e distribuisce (es. ai centri trasfusionali nazionali) preparazioni di riferimento calibrate in unità internazionali, da utilizzare per l'esecuzione di test NAT per HCV, HIV e HBV.

Infine, il Reparto organizza studi di valutazione esterna di qualità, in ambito nazionale e internazionale, per la verifica della *proficiency* dei laboratori che utilizzano tecniche di amplificazione genica applicate alla ricerca qualitativa e quantitativa di genomi virali (HCV, HIV e HBV). I risultati di questi studi trovano applicazione nel settore dello screening e del controllo dei medicinali emoderivati.

Reparto Vaccini batterici

La missione del Reparto Vaccini batterici è garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini batterici per uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Il Reparto svolge nel settore di competenza un'attività di controllo, di sperimentazione, di consulenza (valutazione) e di ricerca. L'attività svolta è sottoposta ad Audit regolari sia interni che da parte di organismi esterni.

L'attività di controllo di stato consiste nell'accertare la composizione dei vaccini e confermare che le specifiche dei parametri più critici siano conformi a quella autorizzate in fase di registrazione della stessa specialità medicinale. Si controllano vaccini usati sia per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

L'attività di controllo del tipo *Batch Release* dei vaccini batterici per uso umano, destinati sia al mercato nazionale-UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un *Official Control Authority for Batch Release* nell'ambito del *Network degli Official Medicine Control Laboratories* (OMCL) coordinato dall'EDQM.

L'attività di controllo di stato della composizione dei vaccini batterici viene anche effettuata nell'ambito di un programma annuale di controllo post marketing coordinato dall'AIFA, così come in caso di reazioni avverse o di difettosità riscontrate solo quando già immesse in commercio.

L'attività di consulenza è fornita valutando la documentazione inerente alla parte della qualità (processo produttivo e composizione dei vaccini) dei dossier dei vaccini o di altre specialità medicinali contenenti sostanze di origine batterica presentati alle Autorità predisposte per ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio, oppure, se in commercio, valutando le variazioni apportate al processo produttivo. L'attività di valutazione viene espletata nell'ambito di procedure a carattere nazionale, decentralizzate o di mutuo riconoscimento, centralizzate (EMEA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL Network, Gruppo 15, *Sera and Vaccine* della Farmacopea europea, *Working Party* su *Monocyte Activation Test* (Farmacopea europea).

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini batterici. In particolare, il Reparto è attivo nello studio di metodi alternativi volti alla riduzione dell'uso di animali nei saggi previsti dalla Farmacopea per il controllo dei vaccini. In questo ambito, il Reparto è coinvolto in diversi studi collaborativi promossi da EDQM ed è Responsabile del progetto "Whole cell Pertussis vaccine serology" (2010-2012) finanziato da EU/EDQM.

Inoltre, il Reparto partecipa anche a studi siero-epidemiologici di malattie batteriche prevenibili da vaccinazione, determinando i livelli serici di anticorpi.

Il Reparto partecipa a studi collaborativi organizzati dalla WHO o da EDQM per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

Reparto Vaccini virali

La missione del Reparto Vaccini virali è garantire la qualità e la sicurezza dei vaccini antipolio e anti rotavirus per uso umano, in conformità con le direttive e le linee guida nazionali ed europee. Il Reparto svolge nel settore di competenza un'attività di controllo, di sperimentazione, di consulenza (valutazione) e di ricerca. L'attività svolta è sottoposta ad Audit regolari sia interni che da parte di organismi esterni.

L'attività di controllo di stato consiste nell'accertare per il vaccino antipolio vivo attenuato di Sabin, sospensioni madri, la *safety*, attraverso i saggi di neurovirulenza su scimmia (*Monkey Neurovirulence Test*, MNVT), esaminando preparati istologici dell'SNC, o su topi transgenici per il recettore del poliovirus, attraverso l'osservazione clinica delle paralisi. Per il prodotto finito, sia trivalenti che monovalenti, viene esaminata l'attività, l'identità e la stabilità e la loro conformità alle specifiche autorizzate in fase di registrazione della stessa specialità medicinale. L'attività di controllo per il *Batch Release* comprende inoltre la verifica dei protocolli di produzione e controllo forniti dalla Ditta.

Il vaccino antipolio inattivato di Salk, adottato in Italia per la vaccinazione obbligatoria con decreto 18/6/2002 Ministero Salute, somministrato in forma singola o combinata con altri vaccini, è importato da altri Paesi europei e commercializzato in Italia secondo le procedure di

mutuo riconoscimento. Su alcuni lotti viene eseguito il controllo post marketing, attraverso il saggio di attività e identità. Tale attività è coordinata dall'AIFA. Si controllano vaccini usati sia per l'immunizzazione primaria (vaccini per la prima infanzia) che per i richiami in età pediatrica e adulta.

Per i vaccini antirotavirus, sono stati rilasciati pareri sui dossier forniti dalle Ditte produttrici per i vaccini Rotarix® della GSK e RotaTeq™ della Sanofi per la registrazione e la commercializzazione in Italia. Anche su questi vaccini, importati, sarà eseguito il controllo post marketing su alcuni lotti, attraverso il saggio di potenza e identità.

L'attività di controllo del tipo *Batch Release* dei vaccini antipolio e antirotavirus per uso umano, destinati sia al mercato nazionale-UE che per il mercato estero-non UE, viene svolta in quanto l'Istituto è un *Official Control Authority for Batch Release* nell'ambito del Network degli OMCL coordinato dall'EDQM.

Il Reparto esegue anche attività di sorveglianza delle reazioni avverse a vaccino e di valutazione e riesame analitico dei vaccini ad esse correlati.

Il personale del Reparto emette, su richiesta dell'AIFA, pareri tecnici sui vaccini antipolio e antirotavirus, dopo valutazione della documentazione relativa alla qualità (processo produttivo e composizione) di questi vaccini, dei dossier di produzione e controllo presentati alle Autorità competenti per ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio o valutando le variazioni apportate al processo produttivo per i vaccini già in commercio. L'attività di valutazione viene espletata nell'ambito di procedure a carattere nazionale, decentralizzate o di mutuo riconoscimento, centralizzate (EMEA).

Il personale del Reparto, in qualità di esperto, esegue accertamenti ispettivi di officine farmaceutiche, partecipa ai lavori di organismi nazionali e internazionali quali OMCL Network, Farmacopea europea, EDQM e WHO.

L'attività di ricerca è dedicata allo sviluppo e validazione di nuovi metodi da impiegarsi nel controllo di stato dei vaccini antipolio. In particolare, il Reparto ha collaborato a studi internazionali promossi da EDQM e dalla WHO, per l'adozione, in alternativa al saggio di neurovirulenza su scimmia, di quello su topo transgenico per il recettore di poliovirus e sul saggio MAPREC, una PCR quantitativa che permette di valutare la frazione di virus retromutanti, potenzialmente neurovirulenti, presenti nelle sospensioni madri di vaccino. Il Reparto è coinvolto in diversi studi collaborativi per la valutazione di preparazioni di campioni di riferimento da utilizzarsi nei saggi per il controllo dei vaccini.

Il Reparto esegue in collaborazione con il Ministero della Salute, il coordinamento della sorveglianza attiva delle paralisi flaccide acute (PFA) in Italia, per il mantenimento dello status di Paese "polio-free", secondo le direttive della WHO. Quale Laboratorio di referenza nazionale, esegue le indagini virologiche e sierologiche (per poliovirus e altri enterovirus) sui casi di PFA in Italia e di otto Paesi del sud-est europeo (Albania, Kosovo, Bosnia-Erzegovina, Malta, Grecia, Macedonia, Bulgaria, Serbia, Montenegro) ed è impegnato nello sviluppo di metodiche innovative per l'identificazione rapida di poliovirus e altri enterovirus in campioni clinici e ambientali. Distribuisce materiale informativo e reagenti al network dei laboratori nazionali ed europei per la sorveglianza delle PFA, e organizza riunioni scientifiche e corsi di formazione nel settore della sorveglianza .

Dal 2008, il Reparto coordina, in collaborazione con il Ministero della Salute, la rete di sorveglianza delle gastroenteriti da rotavirus in Italia per valutare l'epidemiologia molecolare dei rotavirus in età pediatrica in previsione della vaccinazione.

Il Reparto Vaccini virali partecipa anche a studi collaborativi internazionali e *proficiency test* organizzati dall'EDQM o dalla WHO per la verifica delle capacità analitiche del laboratorio e la messa a punto di nuovi metodi per la sorveglianza della poliomielite e delle gastroenteriti da rotavirus.

CENTRO NAZIONALE MALATTIE RARE

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR) viene istituito mediante Decreto del Presidente dell'ISS del 26 giugno 2008, pubblicato sulla GU n. 157 del 7 luglio 2008.

La struttura si articola nei seguenti Reparti:

- Reparto Test genetici
Missione: identificazione di marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare; assicurazione di qualità dei test genetici.
- Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici
Missione: piattaforme innovative ad alto contenuto tecnologico per l'identificazione di marcatori molecolari per lo sviluppo di modelli biologici di patologie rare (*System Biology for Rare Diseases*) anche attraverso strumenti bioinformatica.
- Reparto Prevenzione, sorveglianza formazione e informazione
Missione: prevenzione delle Malattie rare; Registro Nazionale Malattie rare (RNMR); codifica internazionale delle malattie rare; analisi delle fonti correnti e indagini socio-sanitarie; elaborazione di linee guida diagnostico-terapeutiche; formazione, documentazione, informazione a popolazione target e popolazione generale; telefono verde Malattie Rare.
- Reparto Farmaci orfani
Missione: sviluppo di modelli di sperimentazione clinica e medicina traslazionale, sorveglianza dei farmaci orfani; identificazione dei bisogni terapeutici e monitoraggio dell'accessibilità ai farmaci orfani.
- Reparto Reti europee e internazionali per le malattie rare
Missione: promozione del processo di collaborazione europea e internazionale sulle malattie rare.

Resoconto attività 2009

L'attività del Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione si è svolta con la preparazione e il consolidamento della rete di sorveglianza delle malformazioni congenite. È stato migliorato il servizio di informazione al paziente sia per gli aspetti amministrativi che per la formazione di specifiche capacità di auto-mutuo aiuto; per il supporto psicologico e per l'inserimento sociale. Nell'ambito della medicina narrativa, è stato condotto un monitoraggio della letteratura scientifica e la raccolta delle narrazioni.

È proseguita la collaborazione nel processo di codifica delle Malattie Rare, coordinato dalla WHO, coordinando le attività del gruppo nazionale di lavoro, istituito *ad hoc*.

L'RNMR, grazie all'estensione della collaborazione dei registri regionali, che ora include 15 Regioni e due Province autonome, ha incrementato il numero di record di notificazioni di prima diagnosi da circa 27.000 a più di 95.000.

Inoltre sono stati sviluppati contatti per la collaborazione tra CNMR e alcune reti di specialisti, che chiedono il supporto scientifico e infrastrutturale per l'avvio di banche dati di patologia.

L'attività del Reparto Test Genetici riguarda:

- Programma Nazionale di Controllo Esterno di Qualità (CEQ) dei test genetici
Nel 2009, nell'ambito del progetto è stato sviluppato un sito web attraverso il quale sono stati arruolati 92 laboratori. Per la valutazione sono stati condivisi e introdotti nuovi criteri

di valutazione. L'introduzione di un sistema a punteggio ha consentito di valutare in termini più analitici tutti gli aspetti inerenti ai risultati. La maggior parte dei laboratori ha prodotto dati molto accurati; tuttavia sono stati riscontrati errori, per tutti gli schemi. Il miglioramento può avvenire solo attraverso la partecipazione continua al CEQ.

– Attività di ricerca: tumori rari delle ghiandole salivari

Nel 2009 ci siamo occupati in particolare dell'analisi di carcinomi mucoepidermoidi (ME) e di tumori ibridi. L'analisi mediante ibridazione genomica comparativa (*Comparative Genomic Hybridization*, CGH) su metafase ha permesso di identificare in totale 22 aberrazioni cromosomiche, nei ME, mentre ha evidenziato poche e diverse alterazioni nei due tumori ibridi. Alcune delle regioni coinvolte nelle alterazioni sono state validate mediante Real-time PCR. Per le regioni analizzate sono state scelte sonde Taq-Man specifiche per geni coinvolti nella genesi e nella progressione tumorale.

L'attività di ricerca del Reparto Marcatori molecolari e sistemi biologici è stata focalizzata sull'individuazione di biomarcatori in diverse malattie rare. In particolare, è stato evidenziato che:

- il microRNA 483 sembra essere coinvolto nell'epatoblastoma, una rara neoplasia epatica infantile, attraverso la regolazione della b-catenina, una componente essenziale della via di trasduzione del segnale di Wnt;
- il microRNA 140 presenta varianti polimorfiche nella sequenza, differenzialmente rappresentate nei pazienti affetti da labiopalatoschisi;
- cheratinociti ottenuti da pazienti affetti dalla malattia di Hailey-Hailey, una rara patologia dermatologica, mostrano una ridotta capacità proliferativa e di differenziamento in coltura, possibilmente dovuta a uno squilibrio del sistema ossidante-antiossidante;
- pazienti affetti da sindrome di Sézary, un raro linfoma cutaneo a cellule T, mostrano perdite o acquisizioni di regioni cromosomiche ricorrenti;
- l'espressione di alcuni microRNA è alterata in un campione di pazienti affetti da osteocondromi multipli rispetto al normale tessuto cartilagineo;
- la b-distrobrevina, una proteina del complesso di proteine associate alla distrofina, è fosforilata da PKA in Thr11, il che potrebbe avere un ruolo nei meccanismi di trasporto intracellulari;
- la disbindina, responsabile della sindrome di Hermansky-Pudlak, è espressa nella retina a livello della glia di Müller ed è regolata nel corso delle prime fasi di sviluppo postnatale della retina.

L'attività del Reparto Farmaci orfani consiste nello sviluppo di modelli di sperimentazione clinica e medicina traslazionale, sorveglianza dei farmaci orfani, identificazione dei bisogni terapeutici e monitoraggio dell'accessibilità ai farmaci orfani, ed è dunque articolata nei seguenti punti:

– Registro Nazionale Farmaci Orfani

Attivato, su richiesta dell'AIFA, il Registro Nazionale Farmaci Orfani a partire dal 2006, ideato per monitorare i farmaci orfani autorizzati a livello dell'Agenzia europea dei prodotti medicinali (EMA) e rimborsati dall'SSN.

Il Registro è uno strumento sinora inedito in Italia e in Europa, istituito per fornire uno strumento 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. Inoltre, il Registro mira a monitorare l'appropriatezza d'uso dei farmaci orfani immessi in commercio considerando le limitate informazioni sulle modalità di somministrazione di tali farmaci.

– Attività di ricerca

Il Reparto svolge un importante ruolo di attività di ricerca sulle malattie rare. Sono attualmente in corso le seguenti linee di ricerca:

- Ruolo delle alterazioni dei lipidi di membrana nella patogenesi delle alterazioni neurologiche nella malattia di Niemann-Pick di tipo C: un possibile nuovo approccio terapeutico.
- Nuova mutazione di PAK3 in paziente affetto da ritardo mentale non sindromico legato al cromosoma X: analisi funzionale della proteina.
- Ruolo del Recettore endoteliale Tie-2 nel differenziamento megacariocitario: implicazioni nelle patologie megacariopoietiche.
- Emiplegia alternante infantile (EAI).
- Mutazione di Shoc-2 in una variante della Sindrome di Noonan: studio funzionale su linee neuronali.
- Sindrome di Sézary.
- Proteina prionica Doppel: un possibile meccanismo di neurodegenerazione mediato da Doppel.
- Meccanismi di interazione DNA- proteine nella riparazione del danno ossidativo.

Descrizione dei Reparti

Reparto Farmaci orfani

La missione del Reparto Farmaci orfani del CNMR consiste nello sviluppo di modelli di sperimentazione clinica e medicina traslazionale, sorveglianza dei farmaci orfani, identificazione dei bisogni terapeutici e monitoraggio dell'accessibilità ai farmaci orfani.

L'attività del Reparto si è, dunque, articolata nei seguenti punti:

– Registro Nazionale Farmaci Orfani

Attivato, su richiesta dell'AIFA, il Registro Nazionale Farmaci Orfani a partire dal 2006, ideato per monitorare i farmaci orfani autorizzati a livello dell'EMA e rimborsati dall'SSN. Il Registro è uno strumento sinora inedito in Italia e in Europa, istituito per fornire uno strumento 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. Inoltre, il Registro mira a monitorare l'appropriatezza d'uso dei farmaci orfani immessi in commercio considerando le limitate informazioni sulle modalità di somministrazione di tali farmaci.

– TEDDY (*Task Force for the Development of Drug in the Young*)

È un Network di eccellenza finanziato dalla Commissione Europea, ha l'obiettivo generale di promuovere la disponibilità di farmaci pediatrici sicuri ed efficaci. Il Centro Nazionale è leader del Workpage "*Rare Diseases and orphan drugs*".

– Sito web dedicato alle malattie rare e farmaci orfani

Il sito web e i sottositi in esso contenuti, fornisce informazioni costantemente aggiornate su: malattie rare; farmaci orfani; rete nazionale dei presidi/centri per la diagnosi e cura; Associazioni di pazienti; malformazioni congenite e prevenzione primaria di alcune di esse; linee guida per la gestione clinica dei pazienti; test genetici; medicina narrativa.

Reparto Marcatori molecolari e modelli biologici

Il Reparto di Marcatori molecolari e sistemi biologici del CNMR svolge attività di ricerca volta all'individuazione di marcatori biologici nelle malattie rare. La caratterizzazione di marcatori nuovi e/o più efficaci, attraverso lo sviluppo di nuovi approcci sperimentali che si avvalgono di tecniche innovative e ad alto profilo tecnologico, è di prioritaria importanza per una rapida diagnosi nelle malattie rare. Ad oggi, infatti, circa il 30% delle malattie rare manca ancora di una diagnosi certa. Il Reparto di Marcatori molecolari e sistemi biologici del CNMR è coinvolto in numerosi progetti di ricerca, che prevedono la collaborazione con clinici e gruppi universitari.

Reparto Prevenzione, sorveglianza, formazione e informazione

Il Reparto ha una composizione di personale costituita da medici, psicologi (incluso il coordinatore del servizio), sociologi, esperti in gestione socio-assistenziale, con competenze in *counselling*, salute pubblica e management delle malattie rare, che consente lo sviluppo di molteplici attività nell'ambito della prevenzione, epidemiologia, gestione di progetti collaborativi complessi anche di dimensione internazionale, informazione e formazione relativamente alle malattie rare.

Reparto Test genetici

La missione del Reparto Test genetici consiste nell'identificare marcatori genetici diagnostici e prognostici in patologie rare e nel migliorare la qualità dei test genetici utilizzati nella pratica clinica.

L'attività del Reparto si è, dunque, svolta nei seguenti punti:

- Studio di tumori rari delle ghiandole salivari (maggiori e minori)
 Nell'edizione più recente del "Cancer incidence in five continents" i tassi grezzi di incidenza per 100.000 abitanti sono al di sotto dell'unità, in modo costante tra le varie popolazioni e per entrambi i sessi (Curado MP, *et al.* 2007).
 L'eziologia dei tumori delle ghiandole salivari (TGS) è ancora poco nota; a differenza delle altre neoplasie cervico-facciali non sono associabili all'abuso di tabacco e alcol. Ad oggi l'unico fattore di rischio conosciuto è costituito dalle radiazioni ionizzanti (Ferrario F, *et al.* 2008). I TGS sono caratterizzati da un'estrema diversità e complessità istologica e, secondo la WHO (2005), vi sono 24 istotipi, suddivisi in sottoistotipi.
 Nel 2009 ci siamo occupati in particolare dell'analisi di carcinomi mucoepidermoidi e di tumori ibridi.
- Controllo esterno di qualità dei test genetici
 L'uso dei test genetici, in questi ultimi anni, è stato introdotto rapidamente dal laboratorio di ricerca alla pratica clinica.
 I test genetici vengono eseguiti principalmente per effettuare o confermare una diagnosi, ma vi sono anche test presintomatici, predittivi, farmacogenetici al fine di valutare, rispettivamente, il rischio di ammalarsi in soggetti con un'anamnesi familiare per una specifica malattia ad esordio tardivo, la suscettibilità individuale ad una determinata patologia e la risposta ad un farmaco associata a una determinata variante genetica.
 Le conoscenze acquisite in seguito al sequenziamento del genoma umano, avvenuto nel 2003, sono state di fondamentale importanza per l'identificazione di geni responsabili di malattie e ulteriori fattori di rischio. Ad oggi ci sono circa 1.700 malattie che vengono

analizzate attraverso il test genetico, da ciò si deduce che l'uso di un test genetico richiede molte cautele ed è quindi necessario assicurare un elevato standard di qualità nell'esecuzione dei test nei laboratori.

L'ISS da molti anni avuto una particolare attenzione a questo tema, sia mediante la partecipazione attiva a Gruppi di lavoro nazionali e internazionali sia realizzando nel 2001 il Programma Nazionale di Assicurazione di Qualità dei test genetici.

ORGANISMO DI VALUTAZIONE E ACCREDITAMENTO

Riferimenti normativi e funzioni

L'Organismo di valutazione e accreditamento è stato istituito con Decreto del 15 luglio 2008 (GU del 1/8/2008), presso l'ISS, in continuità con l'attività dell'Organismo di Riconoscimento dei Laboratori (designato con decreto del 12 maggio 1999) (e per questo noto ancora come ORL) per la valutazione della competenza e per l'accREDITAMENTO dei laboratori di prova operanti nel settore della sicurezza alimentare e salute umana.

L'attività dell'Organismo è inserita nell'ambito delle prescrizioni e delle misure adottate a livello europeo in materia di sicurezza alimentare, finalizzate ad assicurare gli standard più elevati possibili di sicurezza alimentare, tutelare gli interessi dei consumatori, garantire l'affidabilità dei processi di controllo e prevenire ostacoli ingiustificati alla libera circolazione degli alimenti e dei mangimi. L'accREDITAMENTO dei laboratori di controllo da parte di un Ente terzo rappresenta lo strumento per garantire la qualifica delle informazioni scientifiche per la valutazione del rischio, la valutazione della competenza dei laboratori da parte delle autorità pubbliche e dell'efficacia delle attività di autocontrollo e di controllo ufficiale nell'intera filiera.

Inoltre crea, in materia, fiducia reciproca tra gli Stati membri. Quanto sopra è stato ribadito dal Regolamento (CE) n. 765/2008 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 luglio 2008 ("Norme in materia di accREDITAMENTO e vigilanza del mercato per quanto riguarda la commercializzazione dei prodotti") nella prospettiva di elaborare un quadro generale che fissi i principi di gestione e organizzazione dell'accREDITAMENTO a livello comunitario. Lo stesso Regolamento al comma 1, dell'art. 4 "Principi generali" prevede che "Ciascuno Stato membro designa un unico organismo nazionale di accREDITAMENTO".

L'articolo 4 della Legge n. 99/2009 di attuazione del capo II del regolamento (CE) n. 765/2008 costituisce un altro passaggio verso la realizzazione dell'organismo unico nazionale autorizzato a svolgere attività di accREDITAMENTO, attraverso l'adozione dei decreti che prevedono prescrizioni relative all'organizzazione e al funzionamento dell'organismo nazionale italiano di accREDITAMENTO, nonché alla sua designazione.

L'accREDITAMENTO da parte dell'Organismo di valutazione e accREDITAMENTO, in conformità alla norma internazionale UNI CEI EN ISO/IEC 17011, avviene sulla base di quanto previsto dall'art. 12 del Regolamento n. 882/2004, in materia di controllo ufficiale degli alimenti e dalle disposizioni nazionali in materia di autocontrollo alimentare, ed è subordinato alla verifica che i laboratori richiedenti l'accREDITAMENTO rispettino i criteri stabiliti dalle disposizioni vigenti in materia di controllo dei prodotti alimentari e dalle norme in materia di sistemi di gestione per la qualità (norma UNI CEI EN ISO/IEC 17025).

Organizzazione e attività dell'Organismo

In attesa del nuovo regolamento, le funzioni di valutazione e di accREDITAMENTO dei laboratori sono disciplinate dalle "Disposizioni attuative" dell'ISS ORL, approvate con deliberazione del Consiglio di Amministrazione in data 3/10/2001.

L'Organismo è articolato nei seguenti tre Reparti:

- Valutazione e accREDITAMENTO
- Attività tecnico-scientifica
- Formazione e comunicazione

Resoconto attività 2009

Reparto Valutazione e accreditamento

Nel 2009 si è realizzata la piena operatività dell'ORL, quale struttura indipendente da altre strutture dell'ISS coinvolte in attività di controllo.

L'attività per il 2009 è stata finalizzata al miglioramento del sistema di controllo nazionale per la sicurezza alimentare e orientata alle nuove disposizioni in materia (Reg. CE n. 882/2004 e s.m.i) e ai criteri tecnico-scientifici per la gestione dei processi analitici, la riferibilità delle misure, la validazione e la stima dell'incertezza alla luce della valutazione dei rischi e dei limiti di riferimento. Un impegno particolare è stato posto nell'organizzazione e coordinamento delle attività finalizzate agli adempimenti relativi all'accreditamento previsti dal Regolamento (CE) n. 765/2008.

In questa ottica l'ORL ha attivato contatti con altri Enti di accreditamento con i quali l'ISS ha realizzato forme di associazione al fine di agevolare la propria partecipazione all'organismo nazionale unico di accreditamento.

In particolare l'ISS, tramite l'ORL, assieme all'Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica (INRIM), Politecnico di Torino, Politecnico di Milano e Università di Cassino, in data 20 marzo 2009 ha dato vita al Consorzio Pubblico per l'Accreditamento "COPA", con lo scopo di promuovere e coordinare le attività di accreditamento con particolare attenzione al settore pubblico e interagire con le altre strutture di accreditamento italiane.

L'ISS, successivamente, su indicazione delle Autorità Competenti ha aderito ad ACCREDIA, in seguito designato organismo nazionale italiano di accreditamento (Decreto del 22/12/2009, pubblicato sulla GURI serie generale n. 20 del 26/1/2010).

È stata inoltre svolta un'intensa attività di supporto tecnico al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, finalizzato alla formulazione dell'art. 4 della Legge n. 99/2009 di attuazione del capo II del regolamento (CE) n. 765/2008.

Nell'ambito della missione del *Food and Veterinary Office (FVO)*, *general mission DG (SANCO/8105/2009)*, l'ORL ha assicurato supporto al Ministero della Salute attraverso la partecipazione dei propri esperti, in relazione al *Country profile* dell'Italia, e al questionario del FVO.

In relazione al Regolamento (CE) n. 1162 del 30 novembre 2009 che prevede prescrizioni per i laboratori che effettuano, ai sensi del Regolamento (CE) n. 2075/2005, i controlli ufficiali per la ricerca di *Trichinella* e che si trovano all'interno di macelli o di stabilimenti, l'ORL ha effettuato un'attività di riesame finalizzata all'analisi dei requisiti minimi richiesti per l'accreditamento di tali laboratori per i quali il Regolamento prevede ulteriori misure transitorie. Tale attività è stata illustrata in un incontro tenutosi a Parma il 16 ottobre 2009 alla presenza di rappresentanti dei laboratori, dell'associazione degli allevatori e dei macelli nonché di autorità regionali.

In corrispondenza all'analisi delle tipologie di laboratori richiedenti i servizi di valutazione e accreditamento dell'ORL, è stata effettuata l'analisi economica dei relativi costi che ha portato alla revisione del tariffario in data 28/8/2009.

L'attività di valutazione e accreditamento svolta può essere così sintetizzata:

- Accreditazioni n. 40
- Sorveglianze n. 22
- Sorveglianze/estensioni n. 19
- Supplementari n. 7
- Riesami n. 3

per un totale di n. 91 valutazioni su campo. Pertanto il numero complessivo di laboratori accreditati da ORL è salito a 89. Il numero di documenti di accreditamento emessi in relazione ai nuovi accreditamenti e alle estensioni è stato pari a 76.

È stata inoltre avviata l'istruttoria per n. 144 nuovi laboratori, di cui una parte rilevante è costituita dai laboratori che effettuano la ricerca di *Trichinella*.

Per il processo di valutazione, l'Organismo si serve di valutatori qualificati appartenenti all'ISS e ad altre strutture pubbliche con esperienza nel settore della sicurezza alimentare e dei Sistemi per la Gestione della Qualità

L'ORL gestisce l'Elenco dei laboratori accreditati e il database delle prove accreditate e relativi metodi, disponibili tramite sito. Il database è oggetto di profonda revisione al fine di fornire strumenti più agili ai laboratori, ai valutatori e al personale ORL che consentano, altresì, di utilizzare ed elaborare i dati in modo più rapido. È stata inoltre effettuata una raccolta dati delle non conformità e delle azioni correttive adottate dai laboratori su particolari aspetti della norma di riferimento anche ai fini del miglioramento dei processi e della valutazione dei risultati delle valutazioni su campo.

Per quanto riguarda il Sistema di gestione per la qualità (SGQ) l'attività per il 2009 è stata finalizzata all'adeguamento dell'SGQ alla nuova organizzazione dell'ORL.

Si è proceduto all'analisi dei processi gestionali e operativi della nuova struttura dell'Organismo e alla revisione della documentazione dell'SGQ al fine di definire le modalità operative e le responsabilità, garantendo la conformità alla norma UNI CEI EN ISO/IEC 17011.

Reparto Attività tecnico-scientifica

Le attività di ricerca nel 2009 hanno riguardato principalmente lo studio dei profili ormonali delle sostanze ad effetto anabolizzante nell'ambito delle filiere dei prodotti alimentari di origine animale, lo sviluppo e la validazione di nuovi metodi di analisi e la loro applicazione sia per la ricerca di nuovi marker di trattamento, sia per la determinazione delle concentrazioni degli ormoni sessuali correlati all'aumento del rischio per alcune patologie tumorali.

È stata inoltre effettuata consulenza scientifica al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali sul riscontro di residui di prednisolone nell'urina bovina.

Il database dei metodi di prova, implementato sia ai fini dell'individuazione delle attività di controllo dei laboratori in rapporto ai piani di sorveglianza, al sistema rapido di allerta, e in conformità alla normative europee, sia ai fini della valutazione dei punti critici del sistema analitico nazionale, quale strumento per proporre ai laboratori il miglioramento e/o la revisione dei metodi di controllo e i criteri di selezione e di validazione degli stessi, è stato ulteriormente integrato e ampliato.

Reparto Attività di formazione e comunicazione

L'attività condotta ha riguardato sia gli aspetti di formazione degli ispettori e del personale dell'ORL sia gli aspetti della gestione della documentazione dell'SGQ di riferimento, riguardando, questi ultimi, la gestione del Registro Ispettori con l'aggiornamento delle informazioni relative alla qualifica degli ispettori già presenti e l'inserimento di nominativi di nuovi ispettori.

Sono stati realizzati eventi formativi per ispettori come il Primo Incontro per valutatori: "Laboratori di autocontrollo nella produzione alimentare: criticità e proposte" (ISS, 28/4/2009) con la partecipazione di 30 ispettori di prova e di sistema dell'ISS e di altre istituzioni. La discussione delle non conformità più frequenti rilevate nei laboratori di autocontrollo ha consentito di trattare i diversi aspetti critici di queste realtà laboratoristiche quali: gestione del rischio biologico e condizioni ambientali, campionamento, responsabilità e gestione dei campioni, prove valutative.

È stato svolto da ANGQ (ISS, 5-9 ottobre) il Corso di 40 ore per Auditor/Responsabili Gruppo di Audit di Sistemi di Gestione per la Qualità con ricaduta positiva poiché tutti i 26 esperti/ispettori partecipanti hanno superato l'esame finale.

L'organizzazione/partecipazione al XXIV Convegno di Centri di taratura accreditati dal SIT – I Convegno dei Laboratori accreditati nelle attività di COPA S.C.r.l. (Torino, 22-23 giugno) e al Seminario “Il Sistema ISPRA/ARPA/APPA: Materiali di riferimento, Armonizzazione di metodi e Accreditamento dei laboratori”, ISPRA (Roma) 26/6/2009, ha consentito di presentare la Società Consortile COPA di cui il Direttore di ORL ha ricoperto nel 2009 il ruolo di vicepresidente.

Descrizione dei Reparti

Reparto Attività tecnico scientifica

Il Reparto svolge attività di ricerca per l'acquisizione delle conoscenze nel settore della sicurezza alimentare e salute umana con particolare riferimento agli effetti degli ormoni e di altre sostanze anabolizzanti nella produzione alimentare, allo studio di nuovi indicatori di trattamenti e delle alterazioni ormonali sullo sviluppo del cancro. Sviluppa linee guida in materia di pericoli e possibili rischi e “categorizzazione” del livello di rischio ai fini dell'accREDITAMENTO dei laboratori. Il Reparto elabora procedure, sviluppa metodi di prova, linee guida in materia di sistemi di gestione per la qualità, approcci metodologici innovativi, validazione dei metodi, stima dell'incertezza di misura, riferibilità delle misure e controllo di qualità interno ed esterno. Il Reparto partecipa all'organizzazione di circuiti per la verifica delle prestazioni dei laboratori accreditati.

Reparto Formazione e comunicazione

Il Reparto svolge attività di informazione e formazione degli auditor secondo le norme vigenti, attraverso l'organizzazione di corsi di formazione sugli aspetti tecnici rilevanti in tema di sicurezza alimentare, ambiente e salute umana, ma anche sugli aspetti del sistema di gestione della qualità. Svolge attività di addestramento di ispettori-candidati nel rispetto degli obiettivi per l'inserimento nel registro ispettori a garanzia della competenza individuale sia tecnica che di sistema e attività di mantenimento della qualifica degli ispettori qualificati. Promuove lo scambio di *expertise* a livello nazionale e internazionale in materia di audit, accREDITAMENTO, sicurezza alimentare, ambiente e salute umana. Svolge attività di supporto ai fini della comunicazione dei rischi alimentari attraverso la realizzazione del portale internet dedicato per l'armonizzazione delle procedure di controllo.

Reparto Valutazione e accREDITAMENTO

Il Reparto svolge attività di valutazione e di accREDITAMENTO dei laboratori ufficiali e di autocontrollo dei prodotti alimentari, nonché di altre strutture che chiedano, ove applicabile, la valutazione e l'accREDITAMENTO in materia di sicurezza alimentare, ambiente e salute umana. In questo ambito, gestisce l'Elenco dei laboratori accreditati e il database delle prove accreditate e relativi metodi. Il Reparto svolge inoltre attività finalizzate al miglioramento del sistema di controllo nazionale per la sicurezza alimentare e attività di supporto in materia di Sistemi di gestione per la qualità.

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 il Comitato Direttivo e con la Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale, il CNS svolge funzioni di coordinamento e di controllo tecnico scientifico in materia di attività trasfusionali come disciplinato 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 sostenibilmente 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;
- esercitare funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico della rete nazionale delle banche di sangue da cordone ombelicale.

Resoconto attività 2009

Nell’ambito dei lavori d’implementazione del Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA) (Decreto del Ministero della Salute del 21 dicembre 2007), sono state ultimate e rese disponibili le macro aree di Attività e programmazione ed Emovigilanza ed è stata realizzata un’applicazione per il censimento e la gestione delle convenzioni. È in corso di progettazione la macroarea di Compensazione degli emocomponenti e plasmaderivati che renderà disponibile: i) una bacheca nazionale attraverso la quale sarà possibile comunicare la disponibilità alla cessione e inoltrare richieste di emocomponenti in situazioni di carenze non risolvibili su base programmata; ii) la gestione degli scambi dal punto di vista tecnico ed economico-finanziario secondo le regole della mobilità sanitaria. L’attività di coordinamento svolta dal CNS per le compensazioni critiche straordinarie ha registrato, per il 2009, la cessione interregionale di 14.660 unità di emazie, di cui 8.198 cedute nel periodo estivo (20/6/2009-30/9/2009).

È stata svolta l’indagine sui consumi 2009 e avviata la programmazione delle attività di produzione, consumo e compensazione di sangue e farmaci emoderivati per l’anno 2010 sulla base della stima dei fabbisogni regionali e delle stime di produzione. Si è evidenziato il pieno raggiungimento dell’obiettivo posto dalla programmazione per l’anno 2009 con un incremento nella produzione del plasma: grazie, infatti, al fattivo impegno delle Regioni e Province autonome e delle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue, la quantità di plasma da avviare a frazionamento ha raggiunto i 683.000 kg superando di 10.000 kg le previsioni fatte con un incremento del 5,2% rispetto al 2008. Le stime sui consumi e sulla produzione per il prossimo triennio hanno evidenziato inoltre una tendenza a una progressiva eccedenza nazionale di alcuni intermedi della lavorazione del plasma. In particolare, si prevede una progressiva eccedenza della frazione di crioprecipitato utilizzato per la produzione dei concentrati del Fattore VIII della coagulazione, impiegato per la cura dell’emofilia A. La mancata collocazione e utilizzo della frazione eccedente e/o la lavorazione della stessa a prodotto finito comporterebbe la parziale vanificazione della complessa attività di promozione, donazione e raccolta di plasma che attualmente coinvolge le Regioni, associazioni di volontariato e un numero sempre maggiore di donatori. Per tale motivo il CNS ha costituito un apposito gruppo di

lavoro, composto da esperti nazionali nel settore, in grado di valutare le possibili alternative per l'impiego delle eccedenze. Tra queste vi è in primo luogo la promozione della compensazione tra le Regioni eccedenti e quelle carenti, che si riforniscono sul mercato per l'approvvigionamento di analoghi commerciali dei concentrati del FVIII; in secondo luogo, l'analisi di percorsi alternativi per la collocazione della pasta eccedente e dei prodotti finiti che tengano conto del contesto normativo nazionale, europeo ed extra-europeo di riferimento.

Nell'ambito delle funzioni di coordinamento e controllo tecnico-scientifico della Rete nazionale delle Banche di sangue da cordone ombelicale (*Italian Cord Blood Network – ITCBN*), istituita con Decreto 18 novembre 2009, congiuntamente al Centro Nazionale Trapianti, il CNS ha fornito le indicazioni su cui basare l'accordo, sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome nel mese di ottobre, sui "Requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici minimi per l'esercizio delle attività sanitarie delle banche di sangue da cordone ombelicale". I requisiti sono scaturiti da un articolato percorso di consultazione tecnica con i responsabili delle banche di sangue cordonale già operanti sul territorio nazionale e aderiscono ai principi di qualità, efficacia ed efficienza delle prestazioni erogate. Nell'ambito della raccolta dedicata di sangue cordonale, il CNS ha contribuito a fornire pareri scientifici sulle indicazioni cliniche al trapianto di cellule staminali emopoietiche.

Il CNS è stato inoltre impegnato nel fronteggiare e contenere il diffondersi delle infezioni dovute ai virus West Nile e A/H1N1. Per prevenire la trasmissione dell'infezione da West Nile virus (WNV) mediante trasfusione di emocomponenti labili, a fronte dello scenario epidemiologico che ha caratterizzato l'estate del 2008 (quattro casi umani di malattia neuro-invasiva), il CNS ha condiviso con le Regioni e Province autonome e con il Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali la necessità di consolidare le attività di sorveglianza entomologica e dei casi umani neuro-invasivi nelle Regioni interessate, di introdurre lo screening molecolare NAT per la ricerca del WNV dal primo agosto al 30 ottobre 2009 sulle donazioni raccolte nelle Regioni Lombardia, Veneto ed Emilia Romagna e di sospendere, a livello nazionale, i donatori che transitavano per le aree a rischio nel periodo considerato. Tali provvedimenti hanno consentito di identificare ed eliminare due donazioni provenienti da donatori viremici asintomatici che potenzialmente avrebbero potuto trasmettere l'infezione. Per contrastare il rischio di una consistente riduzione delle donazioni e della disponibilità di personale sanitario all'interno delle strutture trasfusionali e unità di raccolta a causa della pandemia da virus A/H1N1, il CNS ha predisposto il Piano di preparazione e risposta del sistema trasfusionale nazionale alla pandemia. È stato stimato il possibile impatto della pandemia sui fabbisogni e sulle scorte di sangue, è stata costituita un'apposita unità di crisi e sono state pianificate misure per l'approvvigionamento di materiali e presidi. Il CNS ha partecipato attivamente ai tavoli dell'unità di crisi istituita dal Ministero, ottenendo l'inserimento dei donatori periodici nell'ambito delle categorie socialmente utili da sottoporre prioritariamente a vaccinazione specifica. Nell'ambito del sistema trasfusionale il CNS ha emanato un'apposita linea guida (LG/CNS/03 del 14/10/2009) finalizzata a indicare gli interventi da adottare nell'ambito del sistema trasfusionale per contrastare i possibili effetti della pandemia.

Nell'ambito della comunicazione sociale sul tema della donazione, dovendo operare sul cambiamento delle abitudini che richiede tempi di apprendimento e provoca dissonanze con abitudini consolidate, il CNS si è avvalso del canale informativo della *free press*, *promocard*, *mobytv*.

Sono proseguite le attività inerenti ai seguenti progetti di carattere scientifico e tecnologico:

- La seconda edizione dell'*Italian Nucleic acid Amplification Technology External Quality Assessment Project* (IT NAT EQA 2009), in collaborazione con il CRIVIB dell'ISS, che nel 2008 ha registrato la partecipazione del 100% dei servizi trasfusionali italiani e di vari centri esteri. Il programma ha risposto all'esigenza dei Servizi Trasfusionali (DL.vo n.

208 del 9 novembre 2007), delle Aziende produttrici di plasmaderivati e di Centri diagnostici esteri di partecipare a studi di *proficiency testing* per verificare le performance analitiche dei metodi finalizzati alla qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti. Anche nel 2009 la partecipazione dei servizi trasfusionali italiani che eseguono i test NAT è stata assoluta (91) mentre i laboratori internazionali e le Aziende produttrici di emoderivati che hanno aderito al programma sono stati 28. I laboratori partecipanti hanno ricevuto due pannelli (giugno, novembre) di plasma negativo e positivo per HCV, HIV e HBV con diversi titoli virali. Ogni pannello era composto di due sub-pannelli da analizzare in due sedute analitiche distinte con il metodo NAT abitualmente utilizzato, per un totale di 10 fiale/pannello. È stato inviato un sollecito riscontro circa la correttezza dei risultati ottenuti e, di fronte a risultati erronei, è stato richiesto di identificare le possibili cause. Un report finale sarà elaborato nei primi mesi del 2010 e distribuito a tutti i partecipanti.

- Lo studio collaborativo con l'Università degli Studi della Tuscia che si avvale di tecniche di proteomica ha la finalità di: i) individuare soluzioni conservanti che possano ridurre i fenomeni di stress ossidativo cui vanno incontro le proteine della membrana eritrocitaria; ii) studiare le alterazioni del proteoma plasmatico durante il processo produttivo e di conservazione; iii) confrontare la qualità e la purezza dei prodotti derivati dal plasma con quelli di origine ricombinante. I risultati ottenuti nel primo anno di studio sono stati soddisfacenti ma sono da considerare preliminari alle ulteriori indagini e sperimentazioni previste dal piano progettuale della durata triennale.
- La valutazione della qualità del bancaggio delle cellule staminali emopoietiche da sangue cordonale, che si è avvalso della collaborazione della Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena di Milano, è stata svolta mediante una raccolta di informazioni sull'attività di bancaggio, rilascio e trapianto di unità di sangue placentare delle banche del sangue di cordone ombelicale (SCO) italiane e della documentazione di certificazione e accreditamento delle strutture. Dallo studio è stato possibile ottenere un elenco, completo delle caratteristiche di attività, delle banche SCO operative e dei relativi Centri di raccolta.
- È stato stipulato un accordo quadro con le Associazioni e Federazioni donatori di sangue – Associazioni Volontari Italiani Sangue (AVIS), Federazione Italiana Associazioni Donatori di Sangue (FIDAS), Consociazione Nazionale dei Gruppi Donatori di sangue FRATRES (FRATRES) e Croce Rossa Italiana (CRI), rappresentate nel Coordinamento Interassociativo Volontari del Sangue (CIVIS), volto a promuovere la donazione di sangue consapevole nonché a contribuire al conseguimento degli obiettivi del sistema trasfusionale nazionale stabiliti dalle disposizioni normative vigenti. Sono inoltre stati instaurati rapporti di collaborazione con l'Azienda USL di Bologna, Azienda USL di Firenze e con l'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma per condividere esperienze e proposte di progetti innovativi nell'ottica di un complessivo rinnovamento della rete trasfusionale nazionale e di una valorizzazione e ulteriore sviluppo delle attività trasfusionali.
- L'attività di ricerca in ambito sociologico si è posta l'obiettivo di esplorare, attraverso l'impiego della tecnica dei *focus group* e un'analisi quantitativa della copertura mediale, la percezione di donatori e di non donatori delle pratiche di donazione e trasfusione di sangue. In particolare, la ricerca "Gli italiani e le pratiche di donazione e trasfusione di sangue" ha permesso di effettuare un'indagine sulla percezione della pratica della donazione allo scopo di esplorare e costruire una mappa dei possibili freni alla donazione di sangue e la percezione della qualità della comunicazione informativa e promozionale sulla donazione. L'indagine è stata affiancata da un'inchiesta campionaria telefonica di approfondimento dei temi.

- Gli eventi sociali e informativi organizzati per la Giornata nazionale della donazione del sangue “Happy Bloodday” del 14 giugno 2009 (Direttiva del Presidente del Consiglio dei Ministri del 6 maggio 2004) si sono svolti a Roma presso il Tempio di Adriano e la Galleria Alberto Sordi. Nel Tempio di Adriano si è tenuto un talk show fra volontari, istituzioni e mondo scientifico per fotografare il profilo dell’Italia che dona e quella che ancora non “si offre” per paura, pigrizia o scetticismo; nella Galleria Alberto Sordi sono stati allestiti vari set per consentire ai donatori di rappresentare il proprio “talento” di donatore, posando per un fotografo specializzato in ritratti di divi cinematografici, rilasciando interviste, postando cartoline su una parete dedicata ai graffiti d’autore che riportano pensieri ed emozioni e si è tenuto un incontro moderato da Marco Spagnoli, giornalista e critico cinematografico, con esponenti del cinema e della tv per parlare del sangue che scorre sullo schermo e sull’intramontabile fascino dei vampiri, da Dracula a Twilight, passando per Quentin Tarantino e la sua sposa sanguinaria. La serata si è poi conclusa sulle note degli Adel’s, una band formata da musicisti-donatori.
- Il progetto “Blood in F(ea)ture” è stato realizzato in occasione del Festival della Scienza che si è tenuto a Genova nel mese di ottobre. Il progetto ha avuto l’obiettivo di avvicinare la cittadinanza alla conoscenza delle caratteristiche e componenti del sangue e del suo uso appropriato, come farmaco salvavita e mezzo di partecipazione alla salute collettiva, attraverso rappresentazioni che lo descrivono per ciò che è in sostanza e come appare nell’immaginario e nel vissuto antropologico e culturale. La mostra sull’Universo Sangue ha avuto caratteristiche d’interattività e d’informazione scientifica.
- È stato realizzato con tecnologia web 2.0 il sito www.centronazionale sangue.it il cui menu è articolato nelle macroaree “Cittadini”, “Sanità” e “Donatori”. Nell’ambito della “Sanità” è presente una sottosezione con password per accedere a informazioni riservate agli utenti registrati.

Descrizione delle Aree

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 espressi anche dagli 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 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.

Area giuridico-amministrativa

Supporta le scelte strategiche della Direzione e provvede 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 di gestione del personale e gestione amministrativa di progetti e convenzioni, collabora con il settore economico-amministrativo per gli aspetti di competenza.
- Settore economico-amministrativo
Presidia le attività di gestione degli aspetti economici (ordini, fatture, ecc.) e del piano dei conti, 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 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 per la qualità e 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 della 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 rischio: le malattie trasmissibili (HBV, HIV, HCV, sifilide, patogeni emergenti); il danno immunologico trasfusione-mediato; l'errore umano. Formula e propone 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 attività di programmazione e compensazione interregionale, nonché delle 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 sugli effetti indesiderati e incidenti gravi e sulla 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 all'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 a impatto sanitario e provvede, nell'ambito delle competenze proprie del CNS, a supportare l'AIFA per il controllo delle specialità farmaceutiche derivate dal sangue, anche in sinergia con alcune strutture ISS. Di concerto con le Regioni e Province autonome, può effettuare attività di valutazione ispettiva sui Servizi trasfusionali, sulle unità di raccolta ad essi collegate, nonché sui segmenti di pertinenza dei programmi di trapianto di cellule staminali emopoietiche e sulle banche di sangue cordonale. Presidia le attività di formazione in materia di processi di valutazione associati alle procedure autorizzative e di accreditamento di pertinenza delle Regioni e Province autonome.

CENTRO NAZIONALE TRAPIANTI

Il Centro Nazionale per i 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, Legge 91/1999, 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, Legge 91/1999 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 Legge 91/1999), attraverso programmi specifici quali campagne per la promozione della donazione di organi. In questo ambito, il CNT sviluppa programmi di comunicazione integrata, rivolti ai diversi target interessati (cittadini, pazienti, operatori) e finalizzati a valorizzare la dimensione comunicativa nell'ambito del sistema trapianti migliorando le relazioni interne (CNT, Centri di Riferimento, Centri di trapianto, ecc.), esterne (cittadini e pazienti) e trasversali al sistema (amministrazioni pubbliche, centrali e locali, Associazioni di volontariato, ecc.). Le principali attività, oltre alle campagne informative, riguardano: la cura della comunicazione online (sito web, newsletter, rassegna stampa), la gestione del numero verde trapianti per l'informazione diretta ai cittadini (call center, raccolta ed elaborazione dati relativi alle telefonate), la formazione dei professionisti che operano nel

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

Nello svolgimento delle proprie funzioni il Centro si avvale del supporto e sostegno della Consulta Permanente per i Trapianti, istituita dall'art. 9 Legge 91/1999, 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 Organizzazione Centrosud Trapianti (OCST) 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 2009

Con riferimento agli specifici ambiti di competenza riconosciuti dalla legge al CNT, nel corso dell'anno 2009 lo stesso ha portato avanti, oltre che a frutto, le attività e gli obiettivi che si era prefisso nel 2008. In particolare è proseguito lo svolgimento del progetto sicurezza attraverso l'avvio degli audit dei centri di coordinamento dei trapianti e dei laboratori ad essi collegati. Nel 2009 si sono conclusi gli audit relativi al trapianto di cuore e la raccolta dei dati derivanti dagli audit sul coordinamento locale, che sono stati analizzati nel mese di ottobre. Attività questa che si è inserita nel costante monitoraggio e aggiornamento che il CNT conduce su tutti gli ambiti della rete trapiantologica. Si segnala inoltre l'attività di aggiornamento dei protocolli operativi e le linee guida in particolare quelle riguardanti l'accertamento di morte cerebrale e le linee guida sulla sicurezza, la revisione dei protocolli riguardanti le urgenze, *split* e restituzione nel trapianto di fegato pediatrico. Al pari si è provveduto a definire delle linee guida per l'applicazione del Decreto Ministeriale recante "disposizione di trapianti di organi all'estero ai sensi dell'art. 20 Legge 91/1999". È stata infine uniformata a livello nazionale la scheda di anamnesi con relativi fattori di rischio del potenziale donatore. Nel campo della formazione, nel 2009 è stata ampliata l'offerta formativa a livello nazionale con l'inserimento di nuovi corsi dedicati a nuovi target e il perfezionamento dei corsi già erogati. In questa ottica è stato organizzato il corso TPM Forum dedicato agli infermieri, un seminario dedicato alla selezione e analisi ragionata della produzione scientifica in ambito della donazione e trapianto di organi, chiamato Grandangolo e alcune giornate di formazione sulla sicurezza dedicate ai coordinamenti regionali. Oltre al proseguimento delle attività ordinarie di comunicazione interna ed esterna avviate nel 2009 e la collaborazione con il Ministero della Salute alle attività della campagna nazionale, sono state elaborate due nuove iniziative: la collaborazione con l'Associazione Nazionale Emodializzati (ANED) all'organizzazione dell'incontro dei trapiantati che hanno avuto figli dopo il trapianto, in occasione delle giornate nazionali per la donazione, e l'ideazione di materiali informativi ad uso delle scuole elementari. È stato inoltre organizzato, nel mese di ottobre 2009, un evento celebrativo per i dieci anni della Legge 91/1999, congiuntamente ad una giornata nazionale dedicata ai coordinatori locali per i trapianti. Per le attività dello *European Transplant Network* è stato organizzato un corso di formazione a Praga, in collaborazione con l'organizzazione ceca KST. Sono state organizzate due ulteriori riunioni

del *Mediterranean Transplant Network*, per effettuare ricognizioni della attività di donazione e trapianto nei singoli Paesi, nonché definire le esigenze di formazione, la prima a Palermo in marzo e una seconda a Beirut in settembre. Si è concluso il progetto DOPKI nel mese di marzo, con la stesura di una guida sull'assicurazione di qualità nel processo di donazione, mentre il CNT ha concluso la raccolta dei dati relativi ai corsi ETPOD, come previsto dal progetto. Nel progetto EULIVING il CNT ha contribuito ad una indagine da effettuare presso un campione di donatori da vivente, su come vengono gestiti nella pratica gli aspetti sociali, etici e legali della donazione e la loro percezione da parte dei soggetti interessati. Si è infine avviato nel mese di marzo il progetto RF 2007 "New prospects in logistics and organization of transplant centre for organs, tissues and cells", e una seconda riunione è stata svolta nel mese di giugno. Due proposte sono state presentate e approvate nel programma *Public Health*, i progetti SOHOV&S e COORENOR, entrambe coordinate dal CNT. La prima riguarda il supporto agli Stati membri nel creare un sistema efficace di vigilanza e sorveglianza per tessuti e cellule utilizzate per trapianto e riproduzione assistita, la seconda la creazione di azioni coordinate nel settore del trapianto di organi. Nel mese di maggio avrà inizio il progetto EFRETOS, coordinate da *Eurotransplant*, in cui il CNT gestisce i pacchetti sulla disseminazione dei risultati e sulla qualità dei dati nella valutazione degli esiti dei trapianti, al fine di ideare un registro europeo ove confluiscono i dati attualmente raccolti in materia.

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 (SBGSA) è stato istituito con DL.vo del 20 gennaio del 2003 e comprende nel suo assetto organizzativo due Settori che svolgono attività a carattere multidisciplinare. Queste due strutture svolgono attività tecnico-scientifica autonoma, sia per competenze che per funzioni, ma entrambe hanno nella loro missione la finalità principale di fornire supporto sia ai Dipartimenti dell'Istituto che ai Ministeri e ad altri Enti richiedenti.

Le competenze attribuite, nel vecchio ordinamento dell'ISS, al Servizio Biologico e al Servizio Stabulario sono state quindi mantenute nei loro aspetti più generali, ma, nel corso del tempo, l'inserimento di entrambi i Settori in progetti di ricerca più articolati e l'esecuzione di controlli analitici qualificati hanno permesso una più idonea ridefinizione di tutte quelle attività che vengono svolte istituzionalmente dal Servizio. Oggi alcune tra le attività svolte dai due Settori contribuiscono all'attuazione di Progetti Speciali dell'ISS.

Di seguito è descritto sinteticamente il contributo fornito dalle due strutture alle diverse attività dell'ISS:

– *Settore Biologico*

Il Settore Biologico svolge attività analitica di controllo che include i saggi biologici di sicurezza effettuati allo scopo di valutare la sterilità, l'assenza dei pirogeni e l'eventuale presenza di endotossine batteriche nei farmaci e nei dispositivi medici. Collabora con l'AIFA e con il Ministero della Salute fornendo pareri tecnici e ispezionando le Officine Farmaceutiche produttrici di farmaci, di Principi Farmacologicamente Attivi (API) e di farmaci innovativi destinati alla sperimentazione clinica di fase I e II. Queste ispezioni hanno lo scopo di verificare la conformità della produzione con quanto disposto dalle Norme di Buona Fabbricazione (NBF). Altri compiti istituzionali del Servizio comprendono 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. Altre attività di consulenza e supporto tecnico fornite ai Dipartimenti dell'ISS, all'AIFA, al Ministero della Salute e al Ministero dell'Ambiente includono la partecipazione a commissioni per il recepimento e l'attuazione di norme comunitarie e l'attività di formazione.

– *Settore Sperimentazione animale*

Il Settore 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 2009

Settore I: Servizio Biologico

Nel corso del 2009 il Settore Biologico (SB) ha collaborato alle attività dell'ISS espletando le attività di controllo analitico, di consulenza e di ricerca già identificate nella programmazione triennale 2009-2011. Le collaborazioni sono state principalmente sviluppate nei seguenti ambiti di competenza:

- Attività di controllo analitico: nell'ambito della partecipazione dell'SB alla farmacovigilanza, alle attività di *batch-release* e ai controlli su territorio nazionale svolti in base al Progetto AIFA-ISS sono stati effettuati 222 saggi biologici di sicurezza su farmaci e dispositivi medici; il rogetto con l'AIFA per il controllo della sterilità e del contenuto in endotossine dei farmaci – attivo fin dal novembre 2008 – è stato oggetto di rinnovo fino a febbraio 2010. Per le attività di consulenza sono stati espressi tre pareri sulla qualità di farmaci/dispositivi medici.
- Attività ispettiva: sono state effettuate 23 ispezioni alle Officine di produzione farmaci, di API e di prodotti destinati a *Clinical Trial*; come programmato, il personale dell'SB ha partecipato anche ad ispezioni alle produzioni di API in paesi terzi (Giappone e Cina);
- Attività derivante dalla partecipazione a Commissioni interministeriali: nell'ambito dei doveri previsti dagli incarichi attribuiti con Decreto del Ministro, il personale dell'SB ha partecipato, in rappresentanza dell'ISS, alle riunioni delle Commissioni e sono stati emessi, collegialmente, pareri sulle notifiche presentate per la richiesta di autorizzazione all'impiego e per gli impianti destinati all'uso confinato di micro-organismi geneticamente modificati (MOGM) (ex DL.vo 206/2001) e valutazioni sui dossier di autorizzazione al rilascio deliberato nell'ambiente di organismi geneticamente modificati (OGM) (ex DL.vo 224/2003);
- Sistema di Assicurazione della Qualità: Nel corso del 2009 l'SB ha confermato l'inserimento della propria attività di controllo analitico tra quelle svolte dalla rete europea degli OMCL per l'esecuzione del Saggio di sterilità e del Saggio per la ricerca delle Endotossine batteriche, anche per il Saggio per la verifica dell'assenza dei pirogeni è stata mantenuta la compliance con il Sistema al fine di richiedere la certificazione dell'EDQM;
- Laboratorio di classe B: nel corso del 2009 sono stati verificati e mantenuti gli standard di qualifica e convalida della struttura così come richiesto dalle norme internazionali UNI/EN/ISO 17025 per i laboratori di prova e dagli accordi di Mutuo Riconoscimento Canada-Europa. I risultati sono stati rendicontati alle AACC Canadesi confermando l'inserimento delle attività svolte dall'ISS nell'accordo di MRA.
- Attività di formazione: è stata svolta attività di docenza sia per il personale interno all'ISS che dell'SSN. Sono state effettuate lezioni nell'ambito dei corsi organizzati dall'ISS per la formazione sulla "Fabbricazione e caratterizzazione dei medicinali sperimentali per terapie avanzate". Quest'ultima attività si inserisce nel Progetto d'Istituto: "Rete Nazionale per studi clinici e strutture GMP per le bioterapie del tumore";
- Attività tecnica/impiantistica: sono state effettuate fermentazioni con produzione di MOGM di classe 1, negli impianti autorizzati secondo il DL.vo 206/2001; sono state allestite 51 colture di microorganismi e di alghe per test di tossicità ambientale e sono state effettuate 106 sterilizzazioni di materiale destinato ai laboratori dell'ISS, alcune di queste eseguite in base agli accordi con i rispettivi sistemi di qualità.
- 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". Nel corso del 2009 è stata studiata, nel ceppo patogeno di *Escherichia coli* O157:H7, la funzionalità di alcuni geni coinvolti nella omeostasi dello zinco. Sono stati prodotti, attraverso tecniche di biologia cellulare, mutanti nulli per i geni *znuA*, *zinT*, *zur* in maniera singola o combinata. I mutanti sono stati fatti crescere in diversi terreni in presenza di diversi metalli o agenti chelanti ed è stata quindi dimostrata l'importanza di queste proteine nel processo di *uptake* dello zinco. La costruzione di cloni recanti un epitopo (Flag) attaccato al C-terminale delle due proteine *ZnuA* e *ZinT* ha permesso di rilevare la loro espressione attraverso l'uso di anticorpi anti-Flag nelle diverse condizioni, dimostrando che le due proteine sono strettamente regolate da minime concentrazioni di zinco e che sono coinvolte nel trasporto di questo metallo all'interno della cellula.

Settore II: Servizio Sperimentazione Animale

Il Settore Sperimentazione animale nell'ambito dell'attività istituzionale prevista dal Decreto istitutivo n. 258/92, ha svolto nel corso dell'anno 2009:

Attività di valutazione delle richieste di autorizzazione in deroga agli art.8 e 9 del DL.vo 116/92 che regola la sperimentazione animale: sono state espletate 232 richieste di autorizzazione in deroga per un totale 246 protocolli sperimentali valutati e, quindi, altrettanti pareri espletati. A questa attività ad utenza esterna, si deve aggiungere la collaborazione nell'elaborazione dei nuovi protocolli preparati dai ricercatori ISS, la valutazione e l'emissione dei relativi pareri per le autorizzazioni che nel 2009 sono state 19. Sono attualmente in corso presso l'ISS, 60 protocolli sperimentali in autorizzazione, 34 in regime di comunicazione e 12 relativi a controlli di Stato.

Inoltre il Settore SA è impegnato nelle procedure di approvvigionamento degli animali da laboratorio, dei mangimi, dei farmaci e anestetici e di tutte le attrezzature connesse alle attività sperimentali.

Ottimizzazione della qualità della sperimentazione animale in ISS: nel corso dell'anno 2009 il Settore SA è stato fortemente impegnato nella riorganizzazione dell'attività sperimentale finalizzata alla redistribuzione delle attività tra le strutture di stabulazione centrali e periferiche e una riorganizzazione delle procedure operative previste all'interno delle strutture di stabulazione. A tale scopo, il Settore SA ha promosso una serie di riunioni con tutte le professionalità legate all'attività di ricerca che ha determinato, come evento finale, l'istituzione a settembre 2009 del Comitato Tecnico-Scientifico per la Sperimentazione Animale (prima riunione il 23 novembre) al quale partecipano i Direttori dei Dipartimenti che effettuano attività sugli animali da laboratorio. Sempre nell'ambito dell'attività di ottimizzazione della qualità della sperimentazione animale in ISS, con cadenza semestrale vengono attuati campionamenti microbiologici dell'aria nei locali di stabulazione sia centrali che periferici per valutare la qualità igienico sanitaria delle strutture.

Attività di Assicurazione di Qualità. Nel corso dell'anno 2009, il Settore SA è stato sottoposto a visita ispettiva dal Team del Sistema di Qualità del Settore Biologico. È stata verificata e messa in vigore la Procedura POSALS01.003 – Accesso ai locali di stabulazione. Inoltre in vista dell'Audit dell'EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care*) è stato siglato un accordo tra il Settore SA e il CRIVIB di fornitura di servizi per supportare l'attività analitica ai fini del controllo dei prodotti immunologici (tra cui i vaccini) e le attività diagnostiche e di ricerca.

Attività di formazione che si esplica sia per il personale interno ISS sia in proiezione esterna. Nel corso dell'anno 2009, è stato organizzato un corso teorico-pratico per il personale dell'ISS quali tesisti, borsisti o co.co.co.; inoltre è stato organizzato il III Corso teorico-pratico sull'impiego degli animali da laboratorio, destinato a tecnici di stabulario di Enti di

ricerca e/o strutture universitarie. Il personale laureato ha inoltre partecipato come docente a diversi corsi sulla Scienza degli Animali da laboratorio organizzati da strutture e/o Enti di ricerca quali la Fondazione S. Lucia di Roma, l'Università di Firenze e la Sapienza Università di Roma.

Il Settore SA, oltre a svolgere attività di supporto nell'ambito delle attività di ricerca dell'Istituto mediante interventi del personale tecnico e laureato, svolge un'attività di ricerca autonoma che si esplica con la messa a punto di una serie di modelli animali nati dalla collaborazione del Settore con i Dipartimenti dell'Istituto e con altre strutture o Enti di ricerca. Tra le collaborazioni nell'ambito dell'ISS:

- Messa a punto di un modello nel ratto di ipercolesterolemia e patologie epatiche (Dipartimento BCN);
- Messa a punto di un modello di mielofibrosi in topo GATA-1 low (Dipartimento EOMM);

e inoltre con strutture esterne:

- Messa a punto di un modello di glioma nel ratto e applicazione della (Dipartimento Fisica della Sapienza Università di Roma);
- Studio dell'efficacia antivirale/antinfiammatoria di nuove molecole (resveratrolo e glutatone) in un modello di infezione da virus influenzale (Dipartimento Sanità Pubblica della Sapienza Università di Roma);
- Messa a punto di un modello di osteoartrite nel coniglio (Dipartimento Scienze Biochimiche della Sapienza Università di Roma);
- Studio sugli effetti *in vivo* dell'utilizzo di *Multi walled Carbon Nanotubi* (MWCnts) (Dipartimento di Chirurgia Generale, Policlinico Umberto I, Roma).

Inoltre nel corso dell'anno, l'SA ha proseguito l'attività di ricerca iniziata negli anni precedenti. In particolare:

- Trascrittasi Inversa (RT) endogena nello sviluppo embrionale murino precoce e nei gameti

Si è riusciti a visualizzare l'attività di trascrittasi inversa e il prodotto di retrotrascrizione negli zigoti murini. Il prodotto di retrotrascrizione è stato selettivamente marcato per incorporazione di BrdU, in contemporanea presenza di afidicolina che blocca la replicazione del DNA, ed è stato visualizzato e localizzato per microscopia confocale nei nuclei degli zigoti.

- RT endogena nella crescita tumorale.

Sono stati valutati gli effetti sulla proliferazione e sul differenziamento di linee tumorali umane della combinazione di inibitori RT non-nucleosidici (efavirenz, efv) e nucleosidici (abacavir, abc). I risultati hanno dimostrato un effetto sinergico antiproliferativo e rilevabile soltanto a dosi più elevate di quelle usualmente utilizzate per il trattamento dei pazienti. Sono in corso studi per stabilire effetti sul differenziamento.

Descrizione dei Settori

Settore Biologico

Il Servizio Biologico trae la sua origine dal Centro Internazionale di Chimica Biologica dove fu realizzato il primo impianto di produzione di penicillina. L'impianto pilota, ancora in uso, è stato adeguato, nel corso del tempo, alle esigenze dettate dalla ricerca e dalle norme di sicurezza e costituisce ancora un punto di riferimento per quei progetti scientifici che prevedono la

produzione e lo studio di proteine di interesse sanitario ottenute dai microorganismi tramite processi fermentativi in *batch* o estratte dagli stessi terreni di coltura. Accanto alla messa a punto dei parametri implicati nella crescita microbica, tra le attività previste nella missione del Servizio, è inclusa l'esecuzione dei controlli biologici di sicurezza (sterilità, endotossine e pirogeni) su farmaci e dispositivi medici. Affinché l'Istituto possa svolgere tale attività in conformità con quanto richiesto dal Mutuo Riconoscimento Canada-Europa, dalle norme internazionali e dalle metodiche analitiche della Farmacopea Europea, è stato realizzato un Laboratorio classificato (Area di classe B) dedicato al controllo della sterilità dei farmaci. Questo laboratorio è controllato e gestito secondo il disposto delle norme internazionali UNI CEI EN ISO/IEC 17025 previste per il funzionamento dei laboratori di prova. Il personale dell'SB svolge attività ispettiva per verificare l'aderenza alle NBF delle Officine produttrici di farmaci e di prodotti farmacologicamente attivi. Tra le attività di consulenza tecnico-scientifica svolte dall'SB sono incluse le partecipazioni in qualità di membro o esperto a Commissioni di valutazione per il recepimento di Direttive 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 le attività di formazione che ricadono negli adempimenti previsti dal DL.vo 81/2008 per gli aspetti connessi con il rischio biologico e la partecipazione al Corso "Fabbricazione e caratterizzazione dei medicinali sperimentali per terapie avanzate". Tra i programmi svolti in collaborazione con l'Università di Roma "Tor Vergata" rientrano le linee di ricerca indirizzate allo studio del gene per la superossido dismutasi periplasmatica di *E. coli*.

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 *Medical Literature Analysis and Retrieval System* (MEDLARS), 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 editte 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 2009

Nel corso dell'anno 2009 il SIDBAE nell'ambito dei suoi compiti istituzionali, ha svolto le seguenti attività:

Settore Informatica

Il Settore Informatica (SI) nel corso dell'anno 2009 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:

- Amministrazione e gestione infrastruttura
 - Sistema di posta elettronica istituzionale.
 - Web Farm.
 - Database.
 - *Active Directory* del dominio iss.it.

- *Certification Authority* del dominio iss.it.
- Server applicativi.
- Gestione centrale e rete telefonica.
- Sistema per l'aggiornamento dei sistemi operativi Microsoft dei computer del dominio iss.it.
- Sistema di antivirus.
- *Firewall* di frontiera e interni dell'Istituto.
- LAN e degli armadi di rete e delle VLAN.
- *Storage* istituzionale.
- Back-up istituzionali (file system, database e posta elettronica).
- Blade server.
- Sistemi monitoraggio sicurezza rete.
- CMS (Sistema di gestione dei contenuti)
- Piattaforma *Sharepoint* per i siti di collaborazione.
- Piattaforma DOCEBO e MOODLE per formazione a distanza.
- Piattaforma NetBox per la pubblicazione del sito web istituzionale.
- Piattaforma DotNetNuke per i siti di collaborazione.
- Piattaforma DSpace.
- Servizi
 - Virtualizzazione dei server.
 - Piattaforma per il trasferimento in sicurezza di masse di dati (FTPS).
 - Collegamenti sicuri tramite tunnel crittografici (VPN) tra l'Istituto e varie organizzazioni europee (Progetti EMEA, GEHA, TwinNet, ECHA).
 - Assistenza utenza rete.
 - Centralino ISS.
 - Sistema anti-SPAM, circa il 95% del traffico mail.
 - Gestione motore di ricerca GOOGLE del sito www.iss.it.
 - Implementazione piattaforma per motore di ricerca NUTCH.
 - Citrix Metaframe Presentation Server per la pubblicazione via web delle procedure sviluppate *in house*.
 - Sistema di videoconferenza.
 - Corso di inglese autodidattico attraverso piattaforma DOCEBO.
 - Gestione di questionari attraverso piattaforma MOODLE.
 - Formazione in aula didattica informatizzata.
 - SSIS(ETL) Piattaforma *Integration Service* per estrazione, caricamento e controllo dei dati.
- Istituzionale
 - Il Settore informatico, attraverso i suoi specialisti è membro dell'*Information Technology Working Group* (IT WG) per l'Italia dell'EFSA.
 - Analisi per la realizzazione del sistema informatico per la conservazione dei documenti informatici e dell'introduzione della fatturazione elettronica.
 - Gruppo di lavoro presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri per l'aggiornamento del Decreto Ministeriale 8 luglio 2005 per l'accessibilità agli strumenti informatici.
- Servizi a pagamento
 - Valutazione di conformità alla Legge 4/2004 (Legge Stanca), il SI è valutatore riconosciuto dal CNIPA.
- Area sviluppo software (documentale, amministrativo/gestionale, registri, supporto attività di ricerca e controllo documentale)
 - Amministrazione del sito Piramide e della banca dati dei periodici indicizzati da PubMed.

- Amministrazione dell'applicazione web Base Dati Traduzioni WHO per l'identificazione e recupero di traduzioni in italiano di documenti WHO.
- Gestione database di bioetica (SIBIL).
- Gestione database Biblioteca ISS (Sebina).
- Gestione database dei termini Mesh e loro traduzione.
- Gestione del portale sulla privacy.
- Gestione portale Intranet dell'ISS.
- Gestione del sito istituzionale e di tutti i progetti ad esso afferenti.
- Pubblicazione online della letteratura scientifica prodotta dal personale dell'ISS e di altre comunità scientifiche utilizzando una versione personalizzata di DSpace.
- Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione del servizio di fornitura di documenti non reperibili in ISS (RecDoc).
- Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione della legislazione nel settore delle sostanze pericolose.
- Sviluppo e realizzazione di un applicativo web per la gestione delle Linee Guida.
- Applicativo Intranet e Internet inserito nel Sistema Gestione Qualità per le apparecchiature e i prodotti del Dipartimento SPVA.
- Gestionale
 - Amministrazione del Protocollo ISS.
 - Amministrazione della base dati Anagrafica dell'ISS.
 - Amministrazione di applicazione per la elaborazione del Piano triennale.
 - Amministrazione di applicazione per la gestione delle nomine di esperti dell'ISS.
 - Amministrazione di applicazione per la richiesta Formazione del personale ISS.
 - Applicativo per la gestione della Formazione esterna.
 - Applicazione web per la gestione delle procedure concorsuali.
 - Attività di controllo.
 - Brevetti.
 - Raccolta dati per la produzione del documento programmatico della sicurezza (DPS).
 - Sviluppo di banche dati e interfacce web per la gestione dell'attività delle Unità operative dell'ISS.
 - Sviluppo e amministrazione di applicazione per la gestione dei servizi a pagamento.
 - Sviluppo e amministrazione di applicazione per la gestione del trattamento economico accessorio del personale.
 - Sviluppo e amministrazione dell'applicazione web per l'aggiornamento e pubblicazione di curricula vitae.
- Registri
 - Registro assuntori GH.
 - Registro Protesi anca.
 - Registro Gemelli.
 - Registro Trichinella.
 - Registro degli ipotiroidei congeniti.
 - Registro HIV.
 - Registro per i difetti congeniti della membrana eritrocitaria.
 - Registro per il deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD).
- Ricerca
 - Applicativi web per CRL Laboratorio di Riferimento dell'Unione Europea per i Parassiti (CRLP).
 - Applicativo per il controllo dei dati per le schede di dimissioni ospedaliere.

- Applicativo per memorizzare i risultati di una indagine sui consumi alimentari per valutare l'esposizione a contaminanti ambientali (Comune di Ferrara).
- Applicativo per Sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario (ISSIN-HBCR).
- Comunicazioni per *European Directorate for the quality of medicine & HealthCare* (EDQM).
- Gestione della mortalità in Italia.
- Gestione delle comunicazioni delle Malattie Sessualmente Trasmesse (MST).
- Gestione di iscrizioni a congressi/corsi online e pagamenti.
- Gestione e integrazione dati di un centro anti veleno (CAV).
- Gestione informatica di EUROCARE, studio epidemiologico sulla sopravvivenza dei malati di cancro in Europa.
- Gestione informatica di Concord, studio epidemiologico sulla sopravvivenza dei malati di cancro mondiale.
- Gestione normativa inerente a sostanze cancerogene.
- Gestione web del Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale (SEIEVA).
- Progettazione e sviluppo di database per la sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario: Network italiano ISS.
- Progettazione e sviluppo di software per la gestione della rete nazionale dei Registri tumori italiani/europei.
- Progetto per un sistema esperto da utilizzare per facilitare la diagnosi delle malattie rare.
- Studio e progettazione di un software per la rilevazione delle biobanche esistenti, della gestione interna e dell'armonizzazione dei dati.
- Sviluppo di banche dati e applicazioni web nell'ambito del progetto di rilevazione dati del Comitato paritetico sul mobbing.
- Sviluppo di banche dati e applicazioni web rilevazione dati per il monitoraggio delle patologie legate all'acqua.
- Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Bonifiche.
- Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Cancerogeni.
- Sviluppo di database e applicazione web per la gestione di Banca Dati Sensibilizzanti.

Settore Documentazione

Il Settore Documentazione nel corso del 2009 ha svolto i compiti istituzionali di recupero dell'informazione tecnico-scientifica online (n. 802 ricerche effettuate online e 99 profili di ricerca con aggiornamento automatico) e di fornitura di documenti non reperibili in Italia, tramite il sistema *DOCument on LINE* (DOCLINE) della NLM di Bethesda (USA) e altri fornitori (n. 2.407 articoli ordinati, di cui 1.885 per l'utenza interna e n. 522 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 (in particolare Trapianto nella chirurgia primaria del legamento crociato anteriore, Impiego delle tecniche di *imaging* nelle demenze, Taglio cesareo, Respiro sibilante nel bambino, Infezioni da catetere venoso centrale, Emiplegia alternante), reperendo la relativa documentazione originale. Ha inoltre continuato ad inserire documentazione nella banca dati delle linee guida italiane, per un totale di 175 linee guida, indicizzate con la terminologia MeSH.

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 circa 300 nuovi

record inseriti. Nel corso del 2009 è stata installata la nuova versione del software SEBINA utilizzato per la base di dati SIBIL, con conseguente aggiornamento e controllo di tutti i dati inseriti finora. È stata anche inserita in rete la nuova versione italiano-inglese del Tesaurus italiano di bioetica.

La banca dati Piramide, Periodici in rete dell'area medica, <http://www.iss.it/pira> è stata aggiornata al 2009 con i nuovi periodici inseriti in PubMed dalla NLM.

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

- ha organizzato presso l'Istituto due corsi di aggiornamento ECM sulle modalità di interrogazione del PubMed e di altre risorse della NLM, in particolare per la ricerca delle linee guida, più un corso per gli utenti interni;
- 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 e revisione dei dati, cui si aggiunge la traduzione dei sinonimi in italiano. Nel 2009 sono stati tradotti 402 nuovi termini, circa 10.700 sinonimi e revisionate alcune aree semantiche; il totale dei descrittori e sinonimi tradotti ammonta a 42.823.
- ha partecipato alla realizzazione della *World Library of Toxicology*.

Il Settore partecipa, inoltre, alla realizzazione della Rete di eccellenza dell'italiano istituzionale (REI) <http://www.reterei.eu/>, promossa dalla Commissione Europea DG Traduzione, per la sezione Salute e medicina e ha partecipato all'Ottava Giornata REI – Roma, 30 novembre 2009 – “Le parole per dirlo: terminologie e normalizzazione linguistica”, presentando una relazione.

La Commissione europea, nell'ambito del VII Programma Quadro, ha finanziato il progetto *Inter-connected European Information and Documentation System for Ethics and Science: European Ethics Documentation Centre (Ethicsweb)*, di cui l'ISS è leader del Work Package 4 (*Semantics*). Nel corso del 2009 nell'ambito del Progetto europeo *Ethicsweb* sono stati realizzati, in collaborazione con il Settore Informatica, i seguenti schemi XML per lo scambio e la descrizione di dati documentari nel campo dell'etica e della scienza: *Document Like Information Objects* (DLIO), Notizie, Eventi, Sistemi per l'organizzazione della conoscenza (KOS), Risorse sulla formazione, Esperti, Progetti. Il Settore ha anche partecipato ai lavori e alle riunioni dei Workpackage 1, 2 e 5.

Biblioteca

Nel 2009 ha svolto le seguenti attività:

- Acquisizione e gestione di oltre 2.000 periodici in formato cartaceo (con registrazione, trattamento e archiviazione di oltre 20.000 fascicoli) 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 (314 prestiti effettuati);
- Fornitura dei documenti per richieste provenienti dall'esterno (2.474, di cui 907 a pagamento);
- Fornitura dei documenti per richieste interne dei ricercatori dell'istituto (715);
- Catalogazione descrittiva e semantica dei volumi monografici 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.

Oltre al rinnovo del contratto per la fornitura del materiale periodico, quest'anno è stato possibile riattivare il contratto per la fornitura del materiale monografico (sia pure per un importo sensibilmente inferiore rispetto al passato), con conseguente ripristino delle normali attività lavorative degli uffici acquisti e catalogazione.

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 56 partner coinvolti. Ciò ha comportato un costante impegno di lavoro sia da parte del personale dirigente e direttivo che di quello operativo. Oltre alla gestione amministrativa di due milioni di euro assegnati al Sistema, si deve segnalare la partecipazione in qualità di docenti del personale della Biblioteca ai corsi ECM promossi in questo ambito dall'IRCCS "Bambin Gesù" di Roma. Sempre in ambito BIBLIOSAN la Biblioteca ha inoltre organizzato il IV Workshop BIBLIOSAN (3 dicembre 2009 – Aula Convegni del Ministero della Salute) per l'illustrazione dei risultati conseguiti e la presentazione dei prodotti elettronici acquistati attraverso il sistema.

Nel 2009 è proseguito inoltre il progetto per il recupero catalografico del fondo libri antichi e rari e la produzione di un catalogo, di una pubblicazione di pregio per la valorizzazione del fondo e di un archivio di immagini composto da oltre 5.000 tra riproduzioni di frontespizi e stampe. Il progetto è cofinanziato dall'ISS e dal Ministero per la Ricerca Scientifica e l'Università e prevede il suo completamento nel 2010.

Numerose sono state anche le partecipazioni del personale della biblioteca in qualità di relatori a Congressi sia a livello nazionale che internazionale, tra i quali spicca l'*International Congress on Medical Librarianship*, tenutosi a Brisbane (Australia) nel mese di settembre.

Nel settore della formazione la Biblioteca ha organizzato il Corso ECM "La biblioteca in rete. Le risorse elettroniche in ambito biomedico" (13-15 ottobre 2008), rivolto agli operatori dell'SSN e una serie di seminari, a partire dal mese di maggio e con cadenza mensile, destinati al personale interno dell'ISS per diffondere la conoscenza e l'uso di repertori e risorse elettroniche messe a disposizione degli utenti.

Settore Attività Editoriali (SAE)

Nel corso dell'anno il SAE ha svolto 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 e Congressi ISTISAN, Dispense per la scuola, e altre pubblicazioni); nel 2009 si è consolidato il cambiamento organizzativo degli Annali ed è stato richiesto all'ISI Thompson la valutazione al fine di ottenere l'impact factor. Si è ulteriormente sviluppata la produzione della newsletter sulle Malattie rare, in collaborazione con il CNMR con il quale è stato realizzato il primo concorso "Il Volo di Pègaso. Raccontare le Malattie Rare, parole e immagini" che ha dato anche luogo ad una pubblicazione, supplemento degli Annali. In occasione delle celebrazioni dei 100 anni del premio Nobel Rita Levi Montalcini (aprile 2009) è stato prodotto il volume "Curiosamente. Ritratti inediti di Rita Levi-Montalcini". La pubblicazione nelle diverse testate istituzionali è proseguita con regolarità ed è stata sviluppata la diffusione online.
- Gestione del database bibliografico delle pubblicazioni prodotte dai ricercatori ISS, con collegamenti al *full text* per le pubblicazioni edite dall'ISS e dagli editori che aderiscono alla logica di accesso libero ai risultati della ricerca (paradigma Open Access). Nel 2009, in collaborazione con il Settore Informatica, è stato definito in formato XML lo schema di metadati per la codifica dei documenti destinati all'archivio digitale DSpace ISS, deposito

istituzionale della produzione di letteratura scientifica dell'ISS, migrata dal database bibliografico interno, e delle istituzioni italiane di ricerca similari. A fine 2009 erano visibili in D-Space ISS circa 27.000 record. Nell'ambito del sistema Bibliosan, che si avvale della rete delle biblioteche degli Enti di ricerca biomedici italiani (IRCCS e IZS), si è costituito un Gruppo di lavoro su DSpace ISS. Gli obiettivi prioritari del Gruppo, finalizzati all'offerta di risorse informative a testo pieno, sono stati realizzati con il supporto del Settore Informatica ISS e hanno riguardato, nel 2009: il puntamento in remoto agli articoli di rivista tramite gli identificatori DOI e PMID (*PubMed identifier*) e l'attivazione del *link resolver* Ebsco per la fornitura di servizi di *document delivery* sulle riviste del pacchetto Bibliosan.

- Avvio del Progetto triennale *Network of Collaboration Between Europe and Latin America-Caribbean Countries to spread know how in scientific writing and provide the best tools to exploit open access information for the safeguard of public health* (NECOBELAC, www.necobelac.eu). NECOBELAC è un progetto europeo coordinato dall'ISS in risposta al bando FP7 della Commissione Europea (Sezione *Science in Society*) per la realizzazione di una rete di collaborazione tra Europa e America Latina sulla formazione professionale in tema di produzione, disseminazione e accesso aperto all'informazione scientifica. Si tratta del primo progetto europeo coordinato dal Settore attività editoriali che, pur avendo ricevuto in precedenza altri finanziamenti, non ha mai avuto la gestione di un progetto di ricerca di tale portata. Nel febbraio 2009 il progetto (www.necobelac.eu) è stato ufficialmente avviato con il *kick off meeting* di Roma che ha rappresentato il primo momento di incontro tra fra tutti i partner. Il Progetto ha avuto un budget complessivo di 800.000 euro (di cui 275 destinati all'ISS). Le attività ad esso relate hanno impegnato notevolmente parte del personale del SAE potenziando collaborazioni a livello nazionale e internazionale e dando luogo a numerosi e proficui incontri di lavoro (anche in Sud America) e numerose pubblicazioni, come si vede nella bibliografia ISS e nel sito di progetto. Il 19 ottobre 2009, in occasione della "Open Access week" è stato realizzato il primo convegno di collaborazione tra ISS e l'Istituto Italo-Latino Americano di Roma, con partecipazione in video conferenza di numerosi istituzioni europee e sudamericane.
- Realizzazione di materiale grafico, fotografico e multimediale prodotto a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS e a fini storico-documentari. Il SAE è stato anche impegnato nella realizzazione campagne pubblicitarie (antibiotico-resistenza). Nel 2009 è stata potenziata la produzione di opuscoli a carattere divulgativo e video.
- Recupero e conservazione degli strumenti di interesse storico-scientifico dell'ISS e recupero della memoria orale. La documentazione di valore culturale è ospitata nella collana "I beni storico-scientifici dell'ISS". Si è realizzata nel 2009 la pubblicazione del quaderno n. 4 intitolato "La microscopia elettronica all'Istituto Superiore di Sanità dal 1942 al 1992: dai Laboratori di Fisica al laboratorio di Ultrastrutture", in corso di stampa il quaderno n. 5 dedicato al Laboratorio di Malariologia. Per la valorizzazione della memoria orale è stato chiesto e ottenuto un finanziamento al Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR) con avvio nel 2009. In tale ambito è stato organizzato, il 2 marzo 2009, in collaborazione con il Comitato Pari Opportunità, il Convegno "Storie e memorie dell'Istituto Superiore di Sanità. Le donne raccontano". Durante questo convegno è stato presentato, tra gli altri, il filmato realizzato dal SAE dal titolo "PxV=K, La formula del Prof. De Tivoli, intervista a Fulvia Valente", una protagonista silenziosa "esemplare" nella storia dell'ISS. Il filmato è stato realizzato interamente dal SAE.

- Promozione dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici (es. Forum PA e Sanit a Roma, e Forum Risk management in Sanità ad Arezzo). In particolare nell'edizione del Forum PA 2009 è stata attivata l'offerta di informazione diretta al cittadino da parte di alcuni ricercatori ISS su temi di particolare interesse per il grande pubblico, tramite una serie di appuntamenti a tema: "Gli esperti rispondono".
- Attività di divulgazione scientifica rivolte alle scuole in collaborazione con docenti di istituti di istruzione secondaria e ricercatori presso i Dipartimenti BCN, MIPI, SPVSA e il CNESPS. Si sono realizzati incontri e iniziative di formazione destinati ai docenti. In collaborazione con il reparto Neurotossicologia e neuroendocrinologia, Dipartimento di BCN, è stato organizzato il seminario "Aspetti biologici e di salute della differenza di genere. Incontro con gli studenti di scuole medie superiori" in occasione della XIX Settimana della cultura scientifica e tecnologica, con replica nell'ambito del Festival Scienza 3 del terzo Municipio. Gli atti del convegno sono stati pubblicati nella collana "Dispense per la scuola". Sono stati organizzati due incontri con gli insegnanti per discutere sul tema della didattica delle scienze e per dare informazioni sull'Influenza da virus A/H1N1. È stato inoltre progettato e sperimentato nelle scuole secondarie il cd-rom "La zanzara tigre & Co – artropodi di interesse sanitario". Le attività di divulgazione scientifica nelle scuole sono state presentate alla *38th Annual Conference of the International Association of School Librarianship (IASL)*, Abano Terme (Padova), 2-4 September 2009, attraverso il *Poster Cooperation for health science at school: the experience of a research institute*.
- Organizzazione di corsi di formazione in scrittura scientifica. È stato realizzato un corso istituzionale di formazione "Laboratorio di scrittura scientifica" della durata di tre giorni (18-20 novembre 2009) con attribuzione di 14 crediti formativi ECM. Inoltre, su richiesta del CILEA, si è partecipato come docenti ad un corso di formazione su editoria scientifica.
- 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)* il personale del SAE ha avuto ruoli di responsabilità nell'organizzazione dei convegni annuali, oltre che partecipare al dibattito scientifico con relazioni e comunicazioni.
- Organizzazione di incontri nella serie "I giovedì della salute", in collaborazione con l'Università degli Studi Roma Tre su temi di divulgazione scientifica, diretti agli studenti della Facoltà universitari, docenti delle scuole interessati all'educazione alla salute, bibliotecari-documentalisti e mediatori culturali.
- Organizzazione, in collaborazione con il CNMR, del Primo concorso artistico- letterario "Il volo di Pègaso" oltre alla pubblicazione di due volumi (un supplemento degli Annali contenenti i vincitori del Concorso, e un volume fuori commercio) e ha portato all'allestimento di una mostra di tutti i lavori presentati a concorso.
- 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).

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 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;
- effettua seminari e corsi di formazione rivolti al personale interno e dell'SSN.

Settore II - Documentazione

Il Settore Documentazione ha come compito istituzionale il servizio di reperimento dell'informazione tecnico-scientifica disponibile online e la fornitura di documentazione scientifica in formato elettronico. A tal fine effettua il collegamento ai principali distributori di banche dati a pagamento e utilizza le risorse disponibili gratuitamente in Internet.

Inoltre, 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/>.

È il centro di riferimento nazionale per il MEDLARS (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*), della NLM di Bethesda, USA. In tale veste:

- effettua la fornitura di documenti non reperibili in Italia tramite il sistema DOCLINE della NLM, sia per l'utenza interna che, a pagamento, per quella esterna;
- svolge attività di assistenza e consulenza e organizza corsi di perfezionamento e aggiornamento sulle caratteristiche e le modalità di interrogazione del sistema MEDLINE/PubMed e di altre risorse informative disponibili in rete, rivolti al personale dell'SSN, università, istituti di ricerca, biblioteche e centri di documentazione;
- ha realizzato e cura l'aggiornamento della traduzione italiana dei *Medical Subject Headings* (MeSH) <http://www.iss.it/site/Mesh/>.

Il Settore partecipa come leader del Work Package 4 al progetto europeo Ethicsweb <http://www.ethicsweb.org/>, per la realizzazione di un centro europeo di documentazione in bioetica.

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 6.000 in formato 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, Rapporti e Congressi ISTISAN, Dispense per la scuola, I beni storico-scientifici dell'Istituto Superiore di Sanità e altre serie di rapporti tecnici);
- gestione della base dati bibliografica relativa alle pubblicazioni prodotte dai ricercatori dell'Istituto e dell'archivio digitale DSpace ISS (www.dspace.iss.it);
- realizzazione di materiale grafico, fotografico e multimediale a supporto delle attività tecnico-scientifiche dell'ISS;
- attività di divulgazione scientifica rivolta alle scuole;
- iniziative per la conservazione del patrimonio storico-documentario e degli strumenti di interesse museale dell'ente e per il recupero della memoria orale;
- cura dell'immagine istituzionale tramite partecipazione a eventi pubblici e predisposizione di pagine pubblicitarie;
- 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 2009 è stata pubblicata nella serie dei Rapporti Istisan (09/17) la "Relazione dell'Istituto Superiore di Sanità sui risultati dell'attività svolta nel 2008", 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 SIDBAE. 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'ISS. 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 inoltramento 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 2009 sono state curate le procedure relative alla partecipazione al Programma per la ricerca sanitaria 2008 del Ministero della Salute:

- Attività di ricerca finalizzata (progetti ordinari);
- Attività di ricerca finalizzata in materia di tutela della salute nei luoghi di lavoro (programmi strategici);
- Attività di ricerca finalizzata in materia di sicurezza alimentare;
- Bando progetti per giovani ricercatori 2008 (“under 40”);
- Progetti di Ricerca Finalizzata sulle Cellule Staminali;
- Progetti di Ricerca Finalizzata sulle Malattie Rare;
- Programma di ricerca e di formazione/informazione 2009 sui farmaci, sulle sostanze e pratiche mediche utilizzabili a fini di doping e per la tutela della salute nelle attività sportive.

La Segreteria del Presidente ha curato inoltre le procedure relative a:

- Ministero della Salute - Programma per la Ricerca AIDS – Biennio 2009-2010 (art. 1 comma 814 – Legge 27/12/2006 n. 296) - Progetti Innovativi e Progetti Qualificanti;
- Ministero della Salute - Programma CCM 2009 - presentazione delle relative “lettere d’intenti”;
- Regione Lazio - Proposte progettuali relative a LR 28/4/2006 – art. 182, comma 4, lettera b) Centri di Ricerca. Riqualificazione e ammodernamento dei laboratori di ricerca.

La Segreteria coadiuva i ricercatori nelle procedure di presentazione di progetti per l’Unione Europea, gli NIH 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 del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. 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;

La Segreteria si è occupata, durante il corso del 2009, dell’organizzazione di eventi di rilevanza scientifica, politica e sociale quali:

- Final Report Meeting relativo all’Accordo di Collaborazione Italia-USA (ISS, 15-16 aprile 2009) siglato nel 2003 con l’intento di dare nuovo impulso alla cooperazione tra i due Paesi in diversi campi della biomedicina. L’incontro ha visto la partecipazione di numerosi ospiti americani coinvolti nelle attività collaborative con l’Istituto, unitamente alla presenza dei nostri ricercatori. Nell’incontro sono stati illustrati i risultati raggiunti in campo scientifico, in modo particolare nell’oncologia, nelle malattie rare, nelle malattie infettive e nelle neuroscienze.
- Cerimonia, alla presenza di personalità di governo e scientifiche internazionali, per i 100 anni di Rita Levi Montalcini, alla quale è stata dedicata una prestigiosa sala conferenze quale testimonianza di stima e di apprezzamento per la sua attività di ricerca scientifica e per onorare la sua lunga, brillante carriera. Tale cerimonia si è svolta nell’ambito del Final Report Meeting - Accordo di Collaborazione Italia-USA.
- Presentazione del volume edito in collaborazione con l’Ansa “Dieci anni di ricerca dell’Istituto Superiore di Sanità. Più diagnosi, più terapie, più prevenzione”. La manifestazione si è tenuta il 14 dicembre 2009 presso la sala della Presidenza del Consiglio alla Galleria Colonna alla presenza del Sottosegretario alla Presidenza del Consiglio, Dott. Gianni Letta, e si è avuto l’intervento, con una loro testimonianza, dei Ministri che si sono succeduti alla guida del Ministero della Salute dalla riforma del 2001 ad oggi e del Direttore dell’Ansa. Il libro racconta, attraverso i numerosi comunicati lanciati dall’Ansa, la storia recente dell’Istituto in questi ultimi, significativi dieci anni, caratterizzati da importanti risultati.

Ufficio per le Relazioni Esterne

L’Ufficio progetta e organizza attività di formazione e aggiornamento per il personale dell’SSN e di enti e organi di promozione e tutela della salute che rispondano ai temi prioritari della sanità pubblica e delle azioni collegate, coerentemente con le linee di sviluppo stabilite dal Ministero della Salute. I corsi sono realizzati in collaborazione con Regioni, Università e istituzioni a carattere scientifico. Vengono, inoltre, promossi scambi scientifici a livello nazionale e internazionale, spesso in collaborazione con le Agenzie delle Nazioni Unite, organizzando convegni, conferenze, accordi bilaterali di cooperazione e ospitando delegazioni scientifiche o singoli ricercatori. In tutti i settori di intervento vengono svolte ricerche ed elaborate pubblicazioni:

– *Formazione*

In tema di Formazione a Distanza (FAD) è stata utilizzata la piattaforma basata su sistemi open source che è stata ulteriormente rinnovata, sempre in osservanza dei termini di legge (DDL n. 4 del 9/1/2004) per la PA: sono stati sviluppati corsi FAD avvalendosi di un

sistema standardizzato di linee guida per la produzione dei materiali forniti ai docenti, così come di una guida per i tutor (facilitatore del processo di apprendimento) e di una guida per il partecipante costituita da una parte relativa alla metodologia e da una parte attinente la componente informatica; è stata avviata una collaborazione con la ASL di Pordenone per l'ideazione e realizzazione di attività formative volte alla progettazione di interventi di promozione della salute rivolte agli operatori aziendali (metodo PBL); è stata effettuata una visita del centro GIMBE di Nino Cartabellotta a Bologna, per valutare possibili sinergie in ambito formativo; infine, è stato fornito supporto di consulenza tecnica e didattica al Centro Nazionale Malattie Rare per il corso online sulla promozione dell'utilizzo dell'acido folico in gravidanza e per il corso "La formazione dei formatori sull'uso dei Farmaci orfani: il *Problem Based Learning* e la Formazione sul Campo".

– *Attività di ricerca*

Sono stati promossi o portati a termine numerosi progetti sui temi del rischio clinico, della continuità assistenziale, della telemedicina, del governo clinico e della promozione della salute per conto del Ministero della Salute o di enti locali; si è concluso il progetto di ricerca corrente sull'analisi organizzativa dei processi amministrativi e gestionali dell'ISS, in collaborazione con la LUISS Business School.

– *Attività Internazionali*

Attività di assistenza tecnica organizzativa e/o didattica in vari Paesi in transizione e in via di sviluppo (Libia, Egitto, Iraq), allo scopo del rafforzamento delle competenze o del rinnovamento organizzativo e strutturale; finalizzazione degli accordi di cooperazione bilaterale con la Liberia; collaborazioni di studio in tema di promozione e integrazione delle discipline di Medicina Tradizionale Cinese, nell'ambito degli accordi di Cooperazione Scientifica e Tecnologica con la Cina; partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero Affari Esteri per attività relative ai Paesi dell'America Latina (Brasile, Venezuela) e al Canada; partecipazione a tavoli di lavoro del Ministero della Salute per progetti di cooperazione con l'area del Mediterraneo (Marocco, Egitto) e del Medio Oriente (Israele e Territori Palestinesi); riattivazione della collaborazione con la WHO in tema di *capacity building*. Avvio o prosecuzione delle attività di cooperazione tecnico-scientifica con Paesi industrializzati quali il Canada (*McGill University* di Montreal) e gli USA (*Harvard University* e *Fogarty Institute*); promozione di gare e contratti quadro per la Comunità Europea (Europaid e SANCO); prosecuzione della collaborazione con la *National Library of Medicine* nello sviluppo di database multimediali e risorse digitali per la formazione e per applicazioni virtuali.

Ufficio Stampa

In ottemperanza alla Legge 150/2000, l'Ufficio Stampa, nel 2009, ha curato i rapporti con gli organi di stampa promuovendo l'attività dell'ISS. In quest'ambito sono stati elaborati 14 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 1.500 notizie d'agenzia riguardanti l'Istituto soprattutto in relazione ad eventi e convegni nazionali e internazionali promossi dall'ISS.

La Rassegna Stampa ha testimoniato l'attenzione dei media verso il nostro Istituto mostrando un incremento di citazioni rispetto al 2008 in 900 articoli (3.430 nel 2009 e 2.500 nel 2008). I media nazionali, non solo la carta stampata ma anche radio e tv, hanno dedicato particolare attenzione sia ai progetti strategici che ai risultati delle ricerche, ma soprattutto sull'attività istituzionale per le alte competenze tecniche e scientifiche.

Grazie ai risultati raggiunti nel 2008 con la campagna dedicata al corretto uso degli antibiotici, l'Ufficio Stampa ha organizzato nel 2009 una nuova campagna di sensibilizzazione attraverso una diffusione capillare sul territorio nazionale che si è arricchita di uno spot in aggiunta alla pubblicità tabellare della precedente campagna che è stato trasmesso sulle reti nazionali. Insieme al MIPI è stato analizzato un sondaggio sull'uso degli antibiotici su un campione di popolazione. Inoltre, sempre con l'obiettivo di fornire uno strumento informativo sull'uso appropriato di questi farmaci diretto alla popolazione generale è stato aggiornato anche il sito www.antibioticoresponsabile.it.

L'Ufficio ha partecipato, unitamente alla Presidenza dell'Istituto, all'organizzazione della celebrazione per il compimento dei 100 anni del Premio Nobel Rita Levi Montalcini a cui l'ISS ha dedicato l'Aula dei Nobel. Nel corso della cerimonia in omaggio al Premio Nobel, l'Ufficio Stampa, in collaborazione con il Settore Attività Editoriali dell'Istituto ha realizzato il volume "CuriosaMente", una serie di ritratti inediti della scienziata intrecciati a brani tratti dal suo libro "Cantico di una Vita" curando direttamente anche una lettura professionale dei brani nel corso della cerimonia.

Nell'ambito dell'informazione sulla ricerca per la sanità pubblica è stato realizzato, in collaborazione con l'Ansa, un testo dedicato agli ultimi dieci anni di ricerca dell'ISS.

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 2009.

Tabella 1. Attività svolta dall'Ufficio Stampa nel 2009

Tipologia di comunicazione	n
	.
Comunicati Stampa	1 4
Cartelle Stampa	1 4
Interviste audio e video	4 8 8
Agenzie Stampa nazionali	1 5 8

	2	
Rassegna Stampa	3	(articoli lavorati)
	7	
	0	
	2	
	3	
Primi Piani ISS	3	(articoli sulle testate)
	4	
	3	
	0	
	1	(articoli sulle maggiori testate)
	3	
	2	
	7	

Canale "Ufficio Stampa"

Argomenti trattati in:

Primo Piano

106

Ufficio organi collegiali

Il Decreto del Presidente ISS 24 gennaio 2003, concernente "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) incardina l'Ufficio Organi Collegiali tra gli Uffici di diretta collaborazione della Presidenza precisandone, nel contempo, compiti e funzioni.

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

Al riguardo, si precisa che il Dirigente attualmente incaricato della Direzione dell'Ufficio Organi Collegiali, fin dall'anno 2003, assomma anche le funzioni di Segretario del suddetto Comitato Scientifico.

In merito alle attività poste in essere nel corso dell'anno 2009, si rappresenta che, in coerenza con le proprie attribuzioni, l'Ufficio Organi Collegiali ha curato la preparazione di cinque riunioni del Consiglio di Amministrazione e tre riunioni del Comitato Scientifico.

A tal fine, ha provveduto alla predisposizione e acquisizione della documentazione da sottoporre all'esame dei suddetti organi, in relazione ai diversi punti posti all'ordine del giorno, curando anche tutta l'organizzazione di supporto necessaria a consentire il corretto e ottimale svolgimento delle riunioni.

In tal senso, sia nella fase antecedente che successiva a dette riunioni, l'Ufficio Organi Collegiali ha svolto un'imprescindibile opera di coordinamento tra le diverse strutture di questo Ente, tecnico-scientifiche e amministrative, interessate alle tematiche, di volta in volta, oggetto di trattazione.

Ha, inoltre, curato la stesura delle deliberazioni assunte dagli Organi suddetti e dei verbali riguardanti le diverse riunioni provvedendo, altresì, alla formalizzazione e alla regolare tenuta di detti atti.

Ha assicurato la dovuta pubblicità alle determinazioni assunte dai richiamati Organi, trasmettendo gli atti deliberativi sia all'Albo dell'Istituto per la prevista affissione, sia ai

responsabili delle diverse Unità di questo Ente competenti all'adozione dei conseguenti adempimenti.

Nell'ambito dei compiti più strettamente segretariali, l'Ufficio ha curato particolarmente i rapporti con le strutture di appartenenza dei singoli componenti del Consiglio di Amministrazione e del Comitato Scientifico al fine di corrispondere al meglio ad ogni esigenza di carattere amministrativo o funzionale.

Unità di bioetica

L'Unità di Bioetica ha partecipato, con ruolo di membro, ai lavori di cinque comitati etici istituiti presso altrettanti Istituti di ricerca, tra cui l'ISS.

Ha partecipato, con l'incarico di esperto, al Gruppo Misto CNB-CNBBSV (Comitato Nazionale per la Bioetica – Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita), collaborando alla stesura dei documenti pubblicati durante l'anno.

Ha partecipato, come responsabile di un'unità operativa, al Programma 1 del Programma Straordinario di Ricerca oncologica: "Riduzione delle disparità nell'accesso dei pazienti ai mezzi diagnostici e alle terapie" (Servizio Nazionale di Informazione e Comunicazione Oncologica per il Cittadino) di ACC.

Ha partecipato, come responsabile del work group 4 ("Ethical issues"), al work package 8 ("Regulatory issues for a joint EATRIS infrastructure") del progetto "EATRIS: The European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine".

Ha partecipato come membro del *Data and Safety Monitoring Board* al progetto "Antipsicotici e demenza di Alzheimer: una sperimentazione clinica multicentrica a lungo termine" (ISS).

Ha partecipato come membro alla Commissione nazionale di esperti per la revisione periodica della lista delle patologie per le quali l'uso delle cellule staminali a scopo trapiantologico è scientificamente comprovata (Ordinanza Ministeriale 26 febbraio 2009).

Ha partecipato, come membro, alla Consulta Tecnica Permanente per i Trapianti; alla Commissione Nazionale per il Programma di Trapianto di rene incrociato; alla Commissione per la Definizione dei Criteri di Allocazione dei Reni, operanti presso il CNT.

Ha partecipato, come membro, al Gruppo Interdipartimentale di Oncologia dell'ISS.

Ha fornito, su mandato del Presidente, pareri ufficiali al CSS, al CNS, al CNT.

L'Unità di Bioetica ha svolto attività didattica presso l'ISS e altre istituzioni, e con incarichi universitari.

DIREZIONE GENERALE

Il Direttore Generale nel corso dell'anno 2009 ha svolto le funzioni proprie della sua carica previste dal DPR 70/2001 e, al fine di garantire il regolare funzionamento della struttura, ha dato attuazione ai numerosi provvedimenti deliberati dal Consiglio di Amministrazione dell'Ente.

Oltre allo svolgimento delle funzioni amministrative ordinarie, nella consapevolezza dell'importanza che rivestono da un punto di vista sociale, politico e ambientale gli aspetti connessi alla sicurezza e alla salute dei lavoratori, la Direzione Generale ha provveduto a proseguire e sviluppare le iniziative, già avviate nel corso del 2008, finalizzate a favorire il benessere organizzativo dei lavoratori e ad agevolare così lo svolgimento dell'attività scientifica, principale attività dell'Ente.

Tali iniziative sono state di tipo strutturale per quanto concerne gli interventi di progettazione e di attuazione delle misure tecniche sugli impianti e gli edifici dell'Istituto e di tipo organizzativo/formativo rivolte al personale operativo e a quello di supporto.

La Direzione Generale ha collaborato al processo di revisione del Decreto del Presidente ISS 24 gennaio 2003: "Regolamento recante norme per l'organizzazione strutturale e la disciplina del rapporto di lavoro dei dipendenti dell'Istituto Superiore di Sanità" modificato e integrato con DP 6 marzo 2009 e pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 66 del 20/3/2009.

Il DP 6 marzo 2009 oltre a prevedere, agli art. 23 e 24, una riorganizzazione degli uffici afferenti alle due Direzioni Centrali, ha istituito, con l'art. 24 bis, nell'ambito della Direzione Generale, l'Unità organizzativa di "Gestione Tecnica patrimonio immobiliare e tutela della sicurezza e della salute dei lavoratori" (GTPSL) che ha assorbito al proprio interno il Servizio di prevenzione e protezione, prima facente parte della Direzione Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali.

Tale Unità si è occupata di progettazione e di direzione dei lavori di ristrutturazione e manutenzione ordinaria e straordinaria richiesta dalle varie strutture interne all'Istituto, provvedendosi sia con personale interno (operai), sia avvalendosi di apposito appalto di manutenzione generale per tutti gli edifici e impianti dell'ISS e, in alcuni casi, ricorrendo a interventi in economia.

Particolare attenzione è stata rivolta all'inserimento di tutti gli interventi progettati nel contesto territoriale di riferimento e alla verifica della loro compatibilità con le normative di riferimento: Norme Tecniche di Attuazione del Piano Regolatore Generale (PRG) del Comune di Roma, pareri di Soprintendenza Comunale, pareri del Ministero per i Beni Archeologici e Ambientali, ASL, ecc.

Nel corso del 2009 si è dato poi inizio ad una serie di studi sulla gestione e la manutenzione delle centrali e degli impianti comuni dell'ISS.

In particolare, suddetta Unità ha provveduto a seguire i lavori di consolidamento dell'edificio principale di Viale Regina Elena 299: intervento volto al miglioramento statico dell'edificio principale che nel corso degli anni ha subito alcune lesioni.

Nel mese di aprile sono sorti inoltre numerosi problemi legati alla realizzazione dell'intervento, i cui lavori erano stati consegnati nel mese di febbraio e, pertanto, a partire dal 30 aprile 2009, con l'insediamento della dirigenza dell'Ufficio, è stata effettuata una ricognizione sugli appalti in corso e sulle relative problematiche.

L'Unità di Gestione Tecnica ha seguito inoltre la realizzazione dei laboratori GLP a Via Giano della Bella la cui produzione di lavori è progettata da personale interno all'Ufficio e diretta dal personale interno.

L'Unità di Gestione Tecnica ha poi esaminato e approvato i seguenti capitolati speciali di appalto:

- manutenzione ordinaria programmata e straordinaria degli armadi di sicurezza collocati nel complesso dell'ISS (approvato il 16 luglio 2009);
- manutenzione programmata e straordinaria delle cappe chimiche collocate nel complesso dell'ISS (approvato il 16 luglio 2009);
- manutenzione ordinaria e assistenza tecnica triennale degli impianti di condizionamento dell'aria e degli ambienti a servizio dei laboratori a contaminazione controllata (P3 e camere sterili) nel complesso dell'ISS (approvato il 17 luglio 2009);
- servizio triennale di manutenzione ordinaria e straordinaria degli impianti elevatori nel complesso dell'ISS (approvato il 17 luglio 2009);
- servizio di noleggio di un sistema di archiviazione criogenica di campioni biologici per un periodo di sei anni presso i locali dell'ISS (approvato il 23 luglio 2009).

In merito ai punti 2 e 3 l'Unità ha seguito anche l'affidamento dei servizi, poiché di importo inferiore a 206.000 euro (soglia comunitaria), con procedure in economia e ha redatto il CSA relativo al servizio di manutenzione e conduzione caldaie dell'I.S.S.

A tale proposito ha:

- elaborato uno studio di fattibilità (approvato in data 6 ottobre 2009), per la redazione dell'intervento di sostituzione dei due generatori di vapore all'interno della centrale termica,;
- incaricato un progettista per la redazione del progetto preliminare e definitivo nonché della redazione del piano di coordinamento e sicurezza in fase di progettazione ai sensi del DL.vo 81/2008;
- affidato ad un professionista esterno mediante lettera contratto del 28 ottobre 2009 l'incarico di cui sopra;
- approvato il progetto preliminare presentato dal professionista incaricato mediante Conferenza di Servizi del 9 novembre 2009;
- presentato il progetto del locale centrale termica al Comando Provinciale dei Vigili del Fuoco di Roma ottenendo il parere favorevole con prescrizioni in data 12 novembre 2009.

Suddetto incaricato ha quindi redatto il progetto definitivo per la sostituzione dei generatori di vapore e per l'ottenimento del certificato di prevenzione incendi.

Nel corso dell'estate del 2009 sono inoltre stati eseguiti lavori urgenti sulla facciata dell'edificio principale in seguito al distacco di superfici di intonaco e di marmo che hanno per diverso tempo resa necessaria l'installazione di un ponteggio di protezione sul portone principale di accesso.

Sono stati effettuati numerosi interventi di manutenzione ordinaria e straordinaria come:

- manutenzione su impianti antincendio;
- manutenzione del verde;
- manutenzione colonne di scarico edificio principale;
- manutenzione straordinaria e sostituzione condizionatori;
- manutenzione straordinaria e ordinaria su impianti di acqua demineralizzata;
- manutenzione ordinaria e straordinaria di alcune superfici terrazzate per problemi di infiltrazione delle acque meteoriche;
- manutenzione ordinaria di numerosi impianti tecnologici (condizionamento, riscaldamento, idrico, distribuzione del vapore ecc.).

Sono state inoltre avviate una serie di progettazioni che di seguito si elencano:

- ristrutturazione delle stanze 97,104 e 107 livello B edificio principale, progetto condiviso con il Dipartimento interessato e inviato alla Soprintendenza che ha espresso a riguardo parere favorevole;

- studio di fattibilità per la ristrutturazione dell'impianto di climatizzazione a servizio dell'edificio 8 a e dell'impianto di condizionamento dell'Aula Magna;
- lavori di manutenzione straordinaria dell'edificio 20 livello D Dipartimento BCN (progetto esecutivo appaltato);
- manutenzione straordinaria delle scale antincendio dell'ISS (progetto definitivo in corso di stesura);
- servizio di bonifica ambientale da manufatti in cemento amianto presso il piano I dell'edificio principale (progetto esecutivo in corso di redazione);
- progetto di ristrutturazione dell'aula Giardino d'Inverno (progetto preliminare approvato, progetto definitivo in fase di redazione);
- lavori di manutenzione straordinaria dei servizi igienici dell'edificio principale e di altri edifici (progetto esecutivo redatto);
- studio di fattibilità (in corso di elaborazione) per la ristrutturazione dell'impianto di illuminazione di emergenza in ISS;
- progettazione di numerosi ambienti segnalati dal Dipartimento TES (progetto preliminare eseguito).

Al fine di affrontare in maniera organica e programmatica una serie di interventi nel campo dell'adeguamento delle strutture e degli impianti alla sicurezza e alle previsioni legislative del DL.vo 81/2008, l'Unità di Gestione Tecnica ha predisposto un programma di interventi prioritari approvato dal Consiglio di Amministrazione dell'8 ottobre 2009 (deliberazione n. 2 allegata al verbale n. 90 della seduta dell'8/10/2009) e, ai fini dell'ottenimento del finanziamento, è stato successivamente sottoposto all'attenzione del Ministro della Salute.

Il programma di interventi prioritari prevede un costo di circa 7 milioni e 500 mila euro riguardando interventi nel campo dell'antincendio, dell'adeguamento degli impianti elettrici, della ristrutturazione di impianti di climatizzazione, dello smaltimento dell'amianto, di ristrutturazione delle facciate deteriorate, di ristrutturazione degli impianti elevatori, di ristrutturazione delle superfici vetrate, ecc.

Si è inoltre provveduto all'acquisto di lampade a basso consumo di energia. Tale iniziativa consentirà un risparmio dei consumi energetici pari ad un 30-40%.

Sono state, poi, avviate le pratiche necessarie allo sgombero di attività presenti nell'immobile di Via delle Messi d'Oro con sopralluoghi congiunti, attivando contatti con il Demanio per definire tempi e modalità del rilascio dei locali e realizzando una prima bozza di convenzione con l'Agenzia del Demanio per la cessione di tale immobile.

In seguito all'evento sismico dell'aprile 2009 sono state riprese le attività di monitoraggio delle lesioni presenti nell'edificio principale e a riguardo si sta procedendo ad un nuovo monitoraggio con cadenza mensile di tutte le fessurazioni poste sotto controllo.

L'Unità di Gestione Tecnica si è inoltre occupata della vigilanza sul contratto di smaltimento dei rifiuti in ISS, sul contratto di manutenzione degli impianti elevatori e sul contratto degli impianti di acqua demineralizzata, provvedendo al controllo di autoclavi, apparecchi in pressione, caldaie, impianti autonomi presenti nei vari Dipartimenti ed effettuando un controllo sulle autorizzazioni previste e sulla manutenzione di suddetti apparecchi.

Il Servizio di Prevenzione e Protezione, assorbito all'interno dell'Unità di Gestione Tecnica, nello specifico delle proprie competenze ha predisposto le seguenti attività:

- richiesta alla Soprintendenza del Ministero per i Beni Culturali del materiale documentale relativo alla realizzazione dell'edificio principale presso l'Archivio Centrale di Stato. Tale iniziativa ha permesso così di ottenere i certificati di collaudo statici dell'epoca della costruzione dell'edificio;

- avvio di un programma di soluzione delle non conformità censite dal Servizio di Prevenzione nel corso degli anni 2008-2009 attraverso tecnici e operai della Gestione Tecnica, provvedendo ad un consequenziale lavoro di eliminazione delle non conformità;
- applicazione, in seguito a segnalazione del Servizio di Prevenzione e Protezione, delle strisce antidrucciolo su gran parte delle scale dell'ISS;
- avvio del servizio di espletamento di indagini di laboratorio e accertamenti specialistici con una procedura di gara in economia affidata nel corso del 2009 ad una società specializzata nel settore;
- convenzione con la ASL RM E per il medico competente;
- incarico alla società specializzata nel settore di redigere il documento di valutazione dei rischi della sede di Via Gianio della Bella di cui non si disponeva;
- incarico al personale interno di redigere il documento di valutazione dei rischi degli spazi comuni e degli uffici della Presidenza e della Direzione Generale;
- avvio del piano di valutazione dei rischi per l'edificio 17 sede della centrale termica dell'ISS;
- piano di adeguamenti di sicurezza antincendio e di previsione di vie di esodo nonché di attività soggette a certificato di prevenzione incendi;
- verifiche periodiche e biennali ai sensi dell'art. 13 del DPR 162/1999 e le verifiche biennali ai sensi del DM del 23 luglio 2009 sugli impianti elevatori in servizio nell'ISS;
- predisposizione e approvazione delle note tecniche di sicurezza sulle norme di emergenza per i casi di dispersione di agenti chimici organici volatili nei posti di lavoro, e della linea guida di sicurezza "Acquisto e noleggio di autoclavi di sterilizzazione".

Nel corso del 2009 periodo ottobre-novembre la GTPSL ha poi organizzato presso l'INAIL il corso per gli addetti al servizio di prevenzione e protezione dell'ISS provvedendo così alla formazione di almeno due persone per ogni Dipartimento.

Un particolare aspetto legato alla sicurezza è connesso all'affidamento di lavori e di servizi e forniture: per ogni appalto in questione il Servizio di Prevenzione e Protezione elabora il DUVRI (Documento Unico di Valutazione dei Rischi da Interferenza) quantificando i relativi costi dovuti alla sicurezza che l'appaltatore dovrà assolutamente osservare e che non sono soggetti a ribasso. Per ogni appalto di lavori è stato incaricato il coordinatore per la sicurezza sia in fase di progettazione che in fase di esecuzione.

Al riguardo sono stati predisposti dei corsi di aggiornamento per il personale preposto agli incarichi di coordinamento.

Si è inoltre avviato il processo di gestione delle verifiche obbligatorie della sicurezza nonché di prevenzione incendi e di tenuta della relativa documentazione, predisponendo le documentazioni necessarie per le verifiche degli organi preposti al controllo (ISPESL, ARPA ecc.).

Ai fini della organizzazione di tutta la macrostruttura Gestione Tecnica con deliberazione del Consiglio di Amministrazione del 22 dicembre 2009 si è provveduto ad una articolazione dell'Unità suddividendo la stessa in due settori:

- I Settore: Tecnologico Manutentivo
- II Settore: Tutela della Sicurezza e Salute dei lavoratori.

I due Settori così individuati saranno successivamente ulteriormente organizzati in Sezioni le cui competenze saranno individuate con successivo atto dirigenziale.

Sempre nell'intento di garantire una maggiore sicurezza per i dipendenti e una lineare organicità strutturale, nell'atto dell'espletamento delle attività istituzionali, la Direzione Generale ha inteso effettuare un monitoraggio sulla dislocazione del personale interno all'Istituto.

A tal fine, in particolare, sono stati predisposti da questa Direzione Generale appositi modulari per il personale non in possesso di un contratto a tempo indeterminato o a tempo

determinato, relativi ai tempi di frequentazione dell'ente, alla ubicazione all'interno delle strutture e alla tipologia di rapporto con l'Istituto.

Tali modulari sono stati inoltrati dalla Direzione Generale all'Ufficio Matricola per essere compilati al momento del rilascio dei budget e consentendo così di potere effettuare periodicamente un'analisi e un monitoraggio effettivo sullo stato dell'arte del personale presente in Istituto.

Inoltre, in seguito all'emergenza sanitaria manifestatasi a livello nazionale e internazionale nell'autunno scorso, a causa della diffusione del virus H1N1 (influenza A), la Direzione Generale si è prontamente attivata per la pianificazione e la realizzazione di un piano pandemico che ha provveduto ad offrire al personale interessato l'immediata opportunità di sottoporsi a vaccinazione

Attività della Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali

L'anno 2009 si è caratterizzato per importanti processi di riforma che hanno coinvolto l'Istituto e di conseguenza hanno avuto un considerevole impatto anche sull'attività svolta da questa Direzione.

In particolare, si sottolineano significative novità normative, il DL.vo 150/2009 (decreto Brunetta) e la Legge 102/2009 che hanno richiesto un approfondito studio al fine di consentirne la corretta applicazione.

Di rilievo è stata anche la sottoscrizione del Contratto Collettivo Nazionale di Lavoro (CCNL), avvenuta in data 13/5/2009, che ha comportato un notevole impegno per la trattazione e la messa a punto dei nuovi istituti contrattuali.

Da ultimo, ma non meno importante, è stato il lavoro eseguito per completare il processo di stabilizzazione per il personale a tempo determinato previsto dell'art 1, comma 643 Legge 296/2006.

Di seguito sono relazionate le attività che gli uffici della Direzione risorse umane e affari generali hanno svolto nel corso dell'anno 2009.

Ufficio I. Affari legali

L'Ufficio I – Affari legali è incardinato nell'ambito della Direzione Centrale delle Risorse Umane e degli Affari generali di questo Istituto.

Ai sensi dell'art. 23, comma 2-I del DP 24 gennaio 2003 e s.m.e.i., l'Ufficio Affari Legali: “Fornisce consulenza giuridica in ordine alle diverse problematiche emergenti attinenti alla gestione dell'Istituto e alla corretta interpretazione e applicazione delle norme; provvede, su apposito mandato, a curare gli interessi dell'istituto davanti alle magistrature ordinarie e amministrative-contabili”.

Nell'ambito delle proprie attribuzioni, come innanzi descritte, l'Ufficio Affari legali svolge un'attività ampiamente articolata sia sotto il profilo della tutela degli interessi dell'Ente nell'ambito di procedimenti contenziosi innanzi alle diverse magistrature, sia sotto il profilo della formulazione di pareri giuridici in merito alle diverse questioni allo stesso sottoposte.

Si riassume, come segue, l'attività svolta dall'Ufficio nel corso dell'anno 2009:

– Attività concernente contenziosi

L'Ufficio I, dopo avere svolto tutte le attività istruttorie finalizzate all'acquisizione delle informazioni e dei documenti necessari, ha curato la predisposizione delle memorie difensive volte alla tutela di questa Amministrazione in diversi procedimenti giurisdizionali e nei diversi gradi di giudizio. A tal fine, ha interagito ampiamente con le strutture tecnico-scientifiche e amministrative di questo Ente e con i soggetti, anche

esterni, di volta in volta interessati, ponendosi quale punto di riferimento per le valutazioni di carattere giuridico in merito alle diverse questioni oggetto di trattazione. In particolar modo, ha provvedendo a mantenere stretti contatti con l'Avvocatura di Stato, quale Organo patrocinante, avviando rapporti di proficua collaborazione sia con l'Avvocatura Generale che con le sedi Distrettuali competenti.

Più analiticamente, le attività istruttorie e difensive svolte hanno riguardato:

- ricorsi giurisdizionali al Tribunale Amministrativo Regionale (TAR) e al Consiglio di Stato;
 - procedimenti innanzi al Giudice ordinario;
 - procedimenti innanzi alla Magistratura Contabile e attivazione di connessi procedimenti volti al recupero di crediti erariali;
 - ricorsi gerarchici e ricorsi straordinari al Capo dello Stato;
 - procedimenti per decreti ingiuntivi;
 - pignoramenti presso terzi (in tal caso l'Ufficio ha presenziato in udienza per rendere la dichiarazione ex art. 547 c.p.c.);
 - ricorsi al Prefetto/Giudice di pace per violazione di norme del codice della strada in relazione ad autoveicoli in dotazione all'ISS;
 - procedimenti per i sinistri riguardanti dipendenti di questo Ente con contestuale richiesta di risarcimento danni ex Legge 990/1969 e s.m.e.i.
- Attività consulenziale

L'Ufficio I Affari legali ha svolto un'importante e cospicua attività di consulenza fornendo pareri tecnico-giuridici in ordine alle diverse e numerose questioni allo stesso sottoposte dalle strutture tecnico-scientifiche e amministrative di questo Ente. A tal fine, considerata la complessità e la diversità delle questioni affrontate, ha provveduto ad acquisire la necessaria preparazione mediante una costante attività di studio e aggiornamento.

A titolo meramente esemplificativo e indicativo della diversità delle tematiche affrontate si citano, di seguito, alcuni dei pareri resi:

- parere in merito alla rideterminazione del trattamento economico e al recupero di emolumenti già erogati in favore di dipendente;
- parere in merito al pagamento di fatture relative alla fornitura e al trasporto di merci varie;
- parere riguardante l'attivazione del telefono verde presso il CNMR, tenuto conto della vigente normativa in materia di protezione dei dati personali.

Ufficio II. Affari generali, relazioni sindacali e servizi interni – Ufficio del Consegretario

All'Ufficio II sono assegnate le seguenti attribuzioni:

- affari generali e riservati; affari non attribuiti ad altri uffici;
- relazioni con le organizzazioni sindacali; coordinamento, monitoraggio e verifica dell'applicazione dei CCNL e dei contratti integrativi da parte dei vari uffici;
- Ufficio Protocollo e Archivio;
- Ufficio Postale;
- sorveglianza e portinerie;
- Ufficio del Consegretario.

Si riportano in dettaglio le attività relative a:

– Relazioni con le organizzazioni sindacali

Nel 2009 si sono svolte complessivamente n. 38 sedute di incontri sindacali, che hanno avuto come oggetto di discussione i seguenti argomenti:

Contrattazione integrativa su:

- Opportunità di sviluppo professionale del personale dei livelli IV-IX – Progressioni economiche nel livello (art. 53 CCNL 21/2/2002);
- Passaggi di fascia stipendiale per ricercatori/tecnologi (art. 8 CCNL 22/4/2006, biennio 2004-2005);
- Applicazione dell'art. 23 CCNL 13/5/2009 – Disposizione transitoria per lo sviluppo professionale;
- Trattamento economico accessorio per l'anno 2009;
- Benefici di natura assistenziale e sociale a favore del personale dell'ISS;
- Contrattazione integrativa per il personale della dirigenza amministrativa (a. Determinazione del trattamento accessorio per l'anno 2008; b. Graduazione delle posizioni dirigenziali per l'anno 2009).

Temi di natura non contrattuale:

- Consultazione sulle azioni dell'Amministrazione per il precariato;
- Aggiornamento e informazione sull'organizzazione delle attività di prevenzione e protezione dai rischi da lavoro in ISS;
- Informazione in tema di bilancio;
- Informazione sull'applicazione del nuovo CCNL 13/5/2009;
- Informazione sulla legge finanziaria in discussione in Parlamento con riguardo agli argomenti che coinvolgono l'ISS e le procedure di stabilizzazione del personale precario;
- Informazione su ipotesi di concorso per personale da destinare allo stabulario;
- Informazione sulla regolamentazione dell'utilizzo della rete e della posta elettronica dell'ISS;
- Informazione sulle avvenute assunzioni di personale disabile;
- Informazione sulla partecipazione a Fondazioni;
- Informazione sull'andamento della spesa relativa al trattamento accessorio e conseguenti determinazioni.

L'Ufficio II RU ha curato le relazioni sindacali degli incontri, provvedendo alla predisposizione delle lettere di convocazione, al coordinamento e alla verbalizzazione delle sedute.

Sono stati sottoscritti i seguenti accordi integrativi:

- Contratto integrativo sulla validità delle graduatorie delle selezioni relative alle opportunità di sviluppo professionale per il personale dal IV al IX livello – progressioni economiche nel livello e progressioni di livello nel profilo (artt. 53 e 54 – CCNL 21/2/2002: proroga validità graduatorie al 29/5/2009 – sottoscritto il 12/2/2009).
- Contratto integrativo sul trattamento economico accessorio. Proroga disciplina anno 2008 all'1/3/2009 – (sottoscritto il 12/2/2009).
- Contratto integrativo sui benefici assistenziali e sociali (sottoscritto il 12/2/2009).
- Contratto integrativo sulla validità delle graduatorie delle selezioni relative alle opportunità di sviluppo professionale per il personale dal IV al IX livello – progressioni economiche nel livello e progressioni di livello nel profilo (art. 53 e 54 – CCNL 21/2/2002: proroga validità graduatorie al 31/12/2009 (sottoscritto il 15/7/2009).

- Contratto integrativo sullo sviluppo professionale dei dipendenti ex art. 53 CCNL 1998-2001 (ampliamento graduatorie delle progressioni economiche nel livello) (sottoscritto il 29/7/2009).
- Contratto integrativo sul trattamento accessorio 2009 del personale dipendente (sottoscritto il 15/7/2009).

I contratti integrativi sono stati trasmessi, con nota scritta e relativi allegati, a:

- Agenzia per la rappresentanza negoziale delle Pubbliche Amministrazioni (ARAN) (ai sensi dell'art. 29, comma 5, del CCNL 7/4/2006);
- Organizzazioni sindacali interessate alla trattativa;
- Parte Pubblica (Presidente e Direttore Generale dell'ISS); Direttore Centrale delle Risorse Umane e degli Affari Generali; Direttore Centrale degli Affari Amministrativi e delle Risorse Economiche;
- Dirigenti amministrativi competenti sulle materie oggetto di trattativa.

Sono state sottoscritte le ipotesi di accordo integrativo relative a:

- Determinazione trattamento accessorio anno 2008 personale dirigenziale e graduazione delle posizioni dirigenziali 2009 (l'ipotesi di contratto è stata sottoscritta in data 23/11/2009, l'ipotesi è stata trasmessa all'Ufficio IV RU).
- Durata dei contratti del personale a tempo determinato dell'ISS (l'ipotesi di contratto è stata sottoscritta in data 21/12/2009, l'ipotesi è stata trasmessa agli Uffici IV e VI RU).
- Trattamento economico accessorio – proroga disciplina anno 2009 (l'ipotesi di contratto è stata sottoscritta in data 21/12/2009, l'ipotesi è stata trasmessa all'Ufficio IV RU).

Benefici di natura assistenziale e sociale

In data 12 febbraio 2009 è stato stipulato, fra la Delegazione di Parte Pubblica e le Organizzazioni Sindacali di categoria, l'accordo integrativo riguardante i benefici assistenziali e sociali a favore del personale in servizio presso l'Istituto, a tempo determinato e indeterminato.

Il contratto prevede procedure di erogazione di sussidi, nei limiti di uno stanziamento prefissato, per spese mediche di natura straordinaria, per assistenza di genitori non autosufficienti o figli disabili, per spese per asilo nido.

Nell'anno 2009 sono state esaminate le istanze pervenute nel biennio 2008-2009. Per ciascun anno lo stanziamento ammontava ad € 15.300 da erogare per sussidi per spese mediche straordinarie o assistenziali, ed € 35.700 per spese per asilo nido.

Nel 2008 sono pervenute 16 domande di intervento per spese mediche straordinarie o assistenziali (di cui 12 accolte) e 52 domande di intervento per spese per asilo nido (di cui 43 accolte pienamente ed 1 in maniera parziale). Il totale complessivo dei fondi erogati in sussidi è stato pari allo stanziamento previsto nell'accordo per l'anno 2008.

Per l'anno 2009 le richieste (66 domande pervenute per spese per asilo nido) hanno largamente ecceduto la disponibilità del finanziamento; tenuto conto degli indicatori di reddito, si è quindi provveduto all'erogazione di 36 interventi di sussidio per asilo nido a favore dei dipendenti con gli importi ISEE (Indicatore della situazione economica equivalente) più bassi.

Sono, inoltre, pervenute 29 richieste di intervento per spese di natura medica straordinaria o assistenziale, per le quali è stata redatta una graduatoria parziale, che sarà integrata con i dati relativi alle istanze pervenute nei mesi di novembre e dicembre 2008 e verrà formalizzata alla fine del mese di febbraio 2010, come previsto dall'accordo stesso.

Anche in questo ambito è prevista la completa utilizzazione della somma disponibile, che risulta fin da ora non sufficiente a soddisfare tutte le richieste pervenute.

– Ufficio Protocollo e Archivio:

L'Ufficio Protocollo e Archivio centrale svolge i seguenti compiti:

- Ricezione e spedizione della corrispondenza da e verso l'esterno dell'ISS. Nel 2009 sono stati protocollati 65.088 documenti.
- Tenuta del Registro di protocollo informatico.
- Gestione dell'Archivio Centrale dell'ISS, corrente e di deposito, consistente nella schedatura, associazione e deposito dei documenti, nonché nel prelevamento degli stessi in base alle necessità dei Dipartimenti e Centri.

Nello specifico, le operazioni svolte dal personale dell'Ufficio riguardano:

- la ricezione dei documenti tramite l'ufficio postale o i corrieri;
- l'apertura e lo smistamento di tutta la corrispondenza, con diretta assegnazione ai vari Uffici e Dipartimenti della corrispondenza nominativa;
- la protocollazione della corrispondenza generica indirizzata all'Istituto mediante l'applicazione sul documento di un'etichetta con codice a barre, generata da apposito macchinario e riportante il numero di protocollo elettronico univoco, la data di creazione e la classifica;
- la successiva scansione dei documenti, tramite lettura dell'etichetta apposta;
- la schedatura finale dei documenti, con l'indicazione di mittente, destinatario, oggetto e classifica;
- lo smistamento della corrispondenza in entrata per i Dipartimenti e Centri direttamente ai suddetti;
- l'invio in visione della corrispondenza in entrata e in uscita per gli uffici amministrativi ai due Direttori Centrali, rispettivamente per quanto di loro competenza.

Parte estremamente rilevante della corrispondenza in entrata e in uscita riguarda il Ministero della Salute, che nel corso del 2008 ha raggiunto il numero di oltre 16.000 pratiche. Oltre alle operazioni suddette, questo tipo di corrispondenza prevede l'archiviazione sia elettronica che manuale delle pratiche e l'accesso alle stesse qualora siano richieste.

Nell'ambito dell'ufficio è operativa la sezione "Ufficio campioni". L'Ufficio campioni è addetto alla ricezione di plichi contenenti materiali biologici, pericolosi e non, recapitati all'Istituto per gli accertamenti/controlli previsti dalla legge o per ricerche varie. L'ufficio provvede al ritiro del campione, previo accertamento dell'integrità del confezionamento e della documentazione allegata, alle registrazioni previste e alla consegna al legittimo destinatario, responsabile dell'attività da svolgere sul materiale o per mezzo del materiale ricevuto. Nel 2009 sono stati accettati 2.218 campioni (campioni, controlli, analisi di revisione) – +25% rispetto all'anno precedente – e 2.249 pacchi consegnati dai corrieri e dall'Ufficio Postale, indirizzati ai ricercatori e strettamente inerenti ai progetti di ricerca istituzionali e non (-19% rispetto all'anno precedente).

La sezione "Fatture" è dedicata esclusivamente alla protocollazione e all'assegnazione delle fatture in entrata, data la rilevante quantità di documenti contabili affluenti in Istituto (nel 2009 sono state protocollate 17.046 fatture).

– Affissione all'albo dell'ISS

Nell'anno 2009 sono state effettuate complessivamente n. 77 affissioni all'Albo dell'ISS, di cui: n. 28 concernenti bandi per il conferimento di incarichi temporanei di

collaborazione; n. 27 concernenti bandi di selezioni pubbliche del personale; n. 10 concernenti delibere adottate dal Consiglio di Amministrazione dell'ISS; n. 10 concernenti bandi di gare di appalto; n. 2 di vario oggetto.

Si è provveduto, inoltre, a far predisporre uno spazio apposito in Intranet in modo che gli atti affissi all'albo potessero essere immediatamente consultati tramite la rete interna da tutto il personale dell'ISS.

– Ufficio Postale

L'Ufficio Postale è addetto al ritiro di tutta la posta in entrata e all'invio di quella in uscita dall'ISS. In particolare, provvede allo smistamento della posta in entrata presso le strutture interne dell'Istituto. Gestisce la ricezione e la spedizione di pieghi. È dotato di un servizio di trasmissione di telegrammi in convenzione con Poste Italiane per l'invio di comunicazioni relative a concorsi, revisioni di analisi, ecc. Cura, infine, il servizio di fax ufficiale dell'ISS.

L'Ufficio II gestisce il Capitolo 128 "Spese postali e telegrafiche" del bilancio dell'ISS. Nell'anno 2009 su tale articolo sono stati stanziati € 240.000,00.

– Ufficio del Consegnatario

L'Ufficio del Consegnatario è responsabile della gestione di tutte le categorie di beni materiali e immateriali destinati ad essere utilizzati durevolmente all'interno dell'Istituto.

In particolare, l'attività svolta nel 2009 ha comportato:

- n. 276 autorizzazioni per uscita di materiale;
- n. 3.934 cespiti inventariati (di cui 1.974 libri e pubblicazioni);
- n. 780 cespiti alienati;
- n. 4.143 variazione cespiti.

Il Consegnatario provvede, inoltre, a coordinare le richieste di acquisto di materiali di consumo provenienti dai vari settori dell'ISS. Nel 2009 tali richieste hanno riguardato l'ordinativo dei seguenti materiali di magazzino:

- prodotti chimici;
- prodotti monouso e vetreria
- bombole, azoto liquido e ghiaccio secco;
- prodotti tecnici;
- 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 2009 si è registrato il seguente flusso: n. 4.700 documenti recanti ordini da parte dell'Istituto, n. 111 documenti di materiali radioattivi e n. 1.538 altre causali di trasporto.

– Settore Sorveglianza/portinerie

Sono operative cinque portinerie, di cui quattro dislocate presso la sede centrale dell'Istituto e una presso la sede di Via Giano della Bella, con apertura di 14 ore al giorno (dalle ore 6.00 alle ore 20.00), ad eccezione di una portineria che effettua la chiusura alle ore 14.00.

La copertura di queste esigenze richiede due unità per ogni portineria (due in turno mattutino e due in turno pomeridiano), per un totale di 20 unità di personale giornaliero sempre presenti.

Due sorveglianti a turno, secondo un calendario programmato mensilmente, sono reperibili durante le ore notturne per gestire ogni sorta di emergenza (intrusioni, allarme incendi, allagamenti, black-out elettrici, allarmi vari, consegne campioni urgenti da parte di Ospedali o NAS, gestione del centralino telefonico per chiamate in casi di suddette emergenze, ecc.).

Inoltre, sono di competenza del servizio di sorveglianza le attività di controllo e sicurezza in occasione delle manifestazioni che si svolgono in Istituto e, più in generale, i sorveglianti adempiono ad esigenze aggiuntive straordinarie, disposte di volta in volta dai vertici dirigenziali dell'Istituto.

Nel 2009 sono state utilizzate n. 21 unità di personale che hanno effettuato, nel corso dell'anno, un totale di 4.090 turni (di cui 94 festivi).

Servizio di sorveglianza notturna. Nell'ottica del contenimento delle spese di bilancio, l'Amministrazione ha proposto la reinternalizzazione del servizio di sorveglianza notturna, che è stata avviata dal primo luglio 2009.

Con accordo integrativo sul trattamento accessorio del 15 luglio 2009 sono state destinate alla sorveglianza notturna dieci unità di personale, di cui sei destinate al "complesso storico" (edificio principale e area Castro Laurenziano – P.le Valerio Massimo) e quattro destinate alla sede di Via Giano della Bella.

L'organizzazione del servizio prevede per ciascun addetto un orario dalle ore 20.00 alle ore 7.00 del giorno seguente, con due giorni di riposo compensativo dopo due giorni consecutivi di turno.

Gli addetti al servizio notturno assicurano:

- presidio fisso, di almeno una unità, della portineria dove sono concentrati il centralino telefonico, gli allarmi antincendio, i sistemi di videosorveglianza e gli apparati ricetrasmittenti;
- due giri di controllo, con inizio rispettivamente alle 22.00 e alle 02.30, di tutto il comprensorio, gli edifici e i piani dell'Istituto.

Ufficio III. Trattamento giuridico del personale – Ufficio matricola, Gestione del contenzioso del lavoro e Provvedimenti disciplinari

Le attività svolte da questo Ufficio evidenziano un'attività intensa e crescente, per la quale ragione, a fianco della relazione descrittiva, è stata elaborata una apposita tabella riassuntiva (Tabella 2) riportante i risultati conclusivi del 2009. L'anno appena trascorso è stato caratterizzato da importanti innovazioni normative che hanno imposto il necessario approfondimento, quali l'applicazione della Legge n. 133/2008, la Legge n. 102 del 3/8/2009, il DL.vo n. 150/2009 e la sottoscrizione del nuovo CCNL 2006/2009.

Le attività svolte dall'Ufficio, quindi, sono state indirizzate a dare adeguata applicazione alle disposizioni sopra indicate, oltre a svolgere l'ordinario carico di lavoro, tra cui sono da segnalare per il Settore I – Posizioni giuridiche del personale: il completamento delle progressioni di livello e di profilo, con la formazione delle graduatorie delle selezioni effettuate e l'emanazione dei conseguenti decreti di inquadramento; le operazioni per la generale revisione delle modalità e del periodo di fruizione del part time.

Il Settore II – Presenze del personale ha affrontato un elevato tasso di rinnovamento in relazione alle prescrizioni della citata Legge n. 133/2008 che ha introdotto le decurtazioni sul salario accessorio per le giornate di assenza e l'immediato invio delle visite fiscali nelle ipotesi di malattia; ciò ha imposto una riorganizzazione delle procedure del settore e una continua opera di consulenza con l'utenza interna per la definizione delle assenze interessate dal provvedimento.

Tabella 2. Tabella di sintesi dell' attività 2009

Processi	Attività 2009	Note
Settore I - Posizioni giuridiche del personale		
Aspettative per incarichi dirigenziali	1	
Comandi	34	
Trasferimenti di UO	82	
Passaggio di fascia	172	
Incarichi uffici ISS	29	
Comunicazione incarichi esterni	346	
Autorizzazione incarichi esterni	308	
Segnalazioni anagrafe prestazioni	1.088	
Permessi di studio (150 ore)	32	
Aspettative per studio	3	
Concessione part time	70	
Benefici Legge 104/1992	35	
Passaporti di servizio	186	
Infortuni sul servizio	32	
Risarcimenti danni	13	ottenuti rimborsi per euro 14.811,79
Conferme in ruolo	173	
Situazione dipendenti e ruolo	751	
Distacchi e "fuori ruolo"	2	
Aspettative per prova	3	
Inquadramenti per progressioni	31	
Inquadramenti per mobilità	2	
Incarichi dirigenziali e altri decreti	5	
Settore II - Presenze del personale		
Congedo straordinario matrimonio	19	
Astensione obbligatoria maternità	45	
Congedi parentali	324	
Aspettativa motivi di famiglia	21	
Assenze per malattie	36	
Aspettativa Legge 104	14	
Verifica presenze/die	2.268	
Richiesta medico fiscale	2.911	
Infortuni non <i>in itinere</i>	2	
Decurtazioni economiche	3.406	
Ufficio Matricola		
Buoni pasto	240.012	
Conteggi per ruolo	812	
Rilascio tessere e badge	862	
Inserimenti anagrafe del personale	613	
Gestione fascicoli personali	1.274	
Rilascio certificati e copie	94	
Ufficio per il contenzioso del lavoro e procedimenti disciplinari		
Istruttoria procedimenti contenziosi	9	
Rappresentanza nei collegi	10	
Istruttoria procedimenti disciplinari	9	

L'Ufficio per il contenzioso del lavoro e le procedure disciplinari ha dovuto fronteggiare un incremento della conflittualità, in particolare a seguito delle selezioni effettuate per le progressioni di livello e di profilo e per le stabilizzazioni del personale a tempo determinato.

Anche sotto il profilo disciplinare la più rigorosa attenzione al comportamento dei dipendenti ha ingenerato un aumento delle attività di competenza.

Per quanto attiene all'Ufficio Matricola nel corso del 2009 si sono poste le basi per l'avvio di una profonda opera di revisione delle procedure e con la predisposizione di un progetto per la digitalizzazione degli atti da trattare, si sono poste le basi per un recupero di efficienza e di efficacia.

Ufficio IV. Trattamento economico, di previdenza e di quiscienza

L'anno 2009 è stato caratterizzato da consistenti innovazioni normative, in parte introdotte nel precedente anno. Tali innovazioni hanno richiesto una faticosa azione interpretativa al fine di consentire una corretta applicazione operativa. In particolare nel settore pensionistico nel quale le modifiche apportate dalla Legge n. 133/2008, a loro volta modificate in corso di anno, hanno determinato un consistente incremento dei pensionamenti, anche sulla base delle delibere del CdA.

Ciò ha comportato un incremento di attività per rivedere i provvedimenti di trattenimento in servizio, per predisporre i trattamenti pensionistici e i trattamenti di fine servizio, così come attento studio è stato dedicato alle nuove disposizioni in materia di accesso al pensionamento delle lavoratrici dipendenti.

Inoltre, in relazione a quanto previsto dai commi 1-6 dell'art. 72 della citata Legge 133/2008, si è dato corso alle procedure per l'esonero dei dipendenti che hanno presentato la relativa istanza, avendo maturato i 35 anni di contributi, procedure che, per gli adempimenti connessi sia all'aspetto pensionistico che all'aspetto del trattamento economico, hanno comportato un concreto impegno di studio e messa a punto.

Del tutto notevole, poi, è risultato lo sforzo di allineare i trattamenti alle disposizioni del nuovo CCNL 2006/2009 procedendo, altresì, entro i termini di legge, alle riliquidazioni del personale già cessato nel quadriennio precedente.

Di assoluto rilievo, infine, è stato lo studio degli interventi necessari ad adeguare il trattamento economico alle modalità informatiche proposte dal "servizio SPT (Service Personale Tesoro)" del Ministero dell'Economia (c.d. progetto e-misti) con la produzione del tracciato telematico degli stipendi, sistema che dopo la positiva fase sperimentale, entrerà in linea dal primo gennaio 2010.

Nel settore del trattamento economico fondamentale la citata sottoscrizione del nuovo CCNL ha determinato una revisione dei trattamenti erogati e una liquidazione degli arretrati con consistenti operazioni di calcolo, cui devono essere aggiunte, a seguito della conclusione delle procedure di progressione previste dagli art. 53 e 54 del pregresso CCNL, le attività di inquadramento economico e attribuzione dei nuovi parametri retributivi.

Il settore del trattamento accessorio, viceversa, ha subito, per le nuove norme, una incertezza nella determinazione del fondo e ha operato, quindi, nella continua attesa della contrattazione integrativa, che è pervenuta solo con accordi parziali, senza consentire una organizzazione equilibrata delle attività di competenza.

Alla consueta attività di liquidazione si è inoltre aggiunta la riliquidazione delle indennità conseguenti alla sottoscrizione del CCNL 2006/2009 e al nuovo inquadramento del personale transitato di livello con decorrenza 2007.

Nel settore del trattamento di missione, degli organi collegiali e delle gestioni complementari, oltre all'incremento dell'attività di provenienza dagli altri settori, è da registrare il sostanzioso aumento delle procedure per i compensi delle verifiche e ispezioni, effettuate su incarico dell'Istituto, dal personale dipendente ed esterno.

Si riportano in forma tabellare i risultati ottenuti nel 2009 (Tabella 3).

Tabella 3. Risultati ottenuti dall'Ufficio IV nel 2009

Trattamento di previdenza e quiescenza							
<i>Proiezioni pensione</i>	<i>Prov. cessazione servizio</i>	<i>Progetti pensione</i>	<i>Progetti TFS</i>	<i>Riliquidazione pensioni</i>	<i>Riscatti B.U.</i>	<i>Riliquidazione TFS</i>	<i>Riscatti e ricongiunzione</i>
200	75	59	74	102	42	117	127
Trattamento economico fondamentale							
<i>Dipendenti gestiti</i>		<i>N. mandati pagamento</i>		<i>Decreti emanati</i>		<i>Operazioni di revisione stipendi</i>	
1.800		308		330		5.858	
Trattamento economico accessorio							
<i>Cap.</i>	<i>Descrizione</i>		<i>Mandati</i>				
106	Personale di ruolo IV-IX livello		65				
109	Personale di ruolo I-III livello		29				
118	Personale a tempo determinato		70				
112	Equo premio		25				
509	Incentivi per la progettazione Legge 109/94		0				
vari	Personale assunto su progetto		324				
vari	IRAP Personale assunto su progetto		216				
vari	INPDAP Personale assunto su progetto		226				
143	Centro Nazionale Sangue		21				
141	Centro Nazionale Trapianti		23				
Trattamento missioni e organismi ausiliari							
<i>Capitolo</i>	<i>Descrizione</i>		<i>Mandati</i>				
104	Missioni per servizio		70				
156	Compensi per ispezioni OVA		178				
156	Missioni per ispezioni OVA		64				
157	Compensi per ispezioni marchio CE		25				
122	Organi collegiali istituzionali		71				
153	Commissioni di concorso e Comitati		24				
103	IRAP		49				
110	Oneri previdenziali INPDAP		60				
110	Oneri previdenziali INPGI		1				
161	Benefici assistenziali		4				
Gestioni complementari							
<i>Tipo Emolumenti</i>		<i>Mandati IRAP</i>		<i>Mandati Oneri previdenziali</i>			
Fondamentali		24					
Accessori		20		26			
<i>Convenzioni con Società finanziarie</i>	<i>Operazioni con Società finanziarie</i>	<i>Prestiti con INPDAP</i>	<i>Deleghe sindacali</i>	<i>Comandi gestiti</i>	<i>Cause di servizio</i>		
9	24	43	267	30	10		
<i>Capitolo</i>	<i>Tipologia personale</i>		<i>Unità</i>	<i>Mandati pagamento</i>			
141	Co.Co.Co. e Autonomi		5	50			

Ufficio V. Formazione e sviluppo delle risorse umane

Nel corso del 2009 ha soddisfatto esigenze di formazione specifica manifestate, nel corso dell'anno, da diverse strutture organizzative riuscendo, peraltro, ad ottimizzare le scarse risorse finanziarie disponibili.

Tale risultato è stato ottenuto, da un lato, sperimentando, con eccellenti risultati, l'attuazione di cinque incontri formativi organizzati da *Academy Johnson & Johnson Medical*, in collaborazione con la Direzione Generale e l'Ufficio Organizzazione, formazione e sviluppo delle Risorse Umane.

Dei suddetti corsi, ognuno destinato ad un diverso target di fruitori, tre si sono già conclusi, le tematiche da affrontare sono diverse: "Human Resources management e gestione del cambiamento nelle organizzazioni complesse", "Project Management nelle organizzazioni pubbliche: dalla costruzione alla realizzazione di un progetto", "I sistemi di programmazione e controllo: il ruolo del budget" e "Comunicazione efficace e la gestione delle relazioni" progettato in due date distinte.

Ai due corsi rimanenti hanno partecipato 30 persone per ogni singolo corso.

Invece per quanto riguarda la formazione specifica, su tematiche di interesse interdipartimentale, per le quali sono pervenute numerose richieste, i corsi sono stati organizzati, di concerto sia con il Dipartimento di SPVSA sia con il CRIVIB, utilizzando docenti interni, sui seguenti argomenti: "Conferma metrologica di apparecchiature: la norma ISO 10012-2004", "Approfondimenti di alcuni aspetti gestionali e tecnici della Norma UNI EN ISO/IEC 17025" e "Valutatori di sistemi di gestione per la qualità".

I primi due sono stati espletati nell'arco dell'anno, a tali corsi hanno partecipato complessivamente 81 dipendenti appartenenti ai Dipartimenti SPVSA e CRIVIB.

Il terzo corso si è svolto nel gennaio 2010, hanno partecipato 16 dipendenti appartenenti ai Dipartimenti SPVSA e CRIVIB.

Per questo tipo di corsi, inoltre, è stata effettuata una "valutazione di apprendimento" tramite un test finale di verifica del prodotto, predisposto dagli stessi docenti, che ha permesso di rilevare le conoscenze di fine corso acquisite dai discenti.

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.

Successivamente, sono state autorizzate richieste di corsi a catalogo, ai quali hanno partecipato 28 persone, verso società o enti il cui servizio di formazione, sebbene di elevato livello qualitativo, veniva offerto ad un costo inferiore.

Nel corso dell'anno 2009, l'Istituto, in qualità di ente di ricerca, ha finanziato con un contributo il "XX Corso della Scuola di formazione del personale addetto alla gestione degli EPR" che si è tenuto a Bressanone e al quale hanno partecipato 14 persone.

Ufficio VI. Reclutamento del personale e borse di studio

Per quanto concerne le procedure di stabilizzazione per il personale a tempo determinato per l'anno 2008, si illustra quanto segue.

L'art. 1, comma 643, stabilisce, per gli anni 2008 e 2009, che gli enti di ricerca pubblici possono procedere all'assunzione di personale con rapporto di lavoro a tempo indeterminato entro il limite dell'80% delle proprie entrate correnti complessive, come risultanti dal bilancio

consuntivo dell'anno precedente, purché entro il limite delle risorse relative alla cessazione dei rapporti di lavoro a tempo indeterminato complessive intervenute nel precedente anno.

Alla luce di quanto sopra il Consiglio di Amministrazione di questo Istituto nella seduta del 16/6/2008 ha stabilito di poter assumere a tempo indeterminato, a seguito di stabilizzazione di cui all'art. 1, comma 519, della Legge n.296/2006 e in virtù di quanto disposto dal comma 643 del medesimo articolo 1, le seguenti unità di personale:

Ricercatore	14 unità
CTER	12 unità
Collaboratore di Amministrazione	12 unità
Operatore tecnico	5 unità

Questo Ufficio ha provveduto, a seguito di autorizzazione di cui al DPCM 27 febbraio 2009, nel primo semestre 2009 all'assunzione delle predette unità e alla stabilizzazione di un altro Collaboratore tecnico enti di ricerca in sostituzione di una candidata che ha rinunciato ad essere stabilizzata.

Per quanto concerne la stabilizzazione per l'anno 2009 si illustra quanto segue.

Il Consiglio di Amministrazione, verificate le condizioni per poter procedere alla stabilizzazione di ulteriori unità di personale (art. 1 comma 643 Legge n. 296/2006) nella seduta dell'11/6/2009 ha deliberato la stabilizzazione del personale in servizio a tempo determinato per l'anno 2009 di ulteriori 59 unità e in data 16/6/2009 ha inviato l'apposita autorizzazione alla Presidenza del Consiglio dei Ministri e al Ministero dell'Economia. A tutt'oggi siamo in attesa che il DPCM autorizzativo sia pubblicato nella Gazzetta Ufficiale, per poter procedere alle su indicate stabilizzazioni.

La Legge 24 dicembre 2007, n. 244 (legge finanziaria 2008), infatti, all'art. 3 comma 90 stabilisce che "fermo restando che l'accesso ai ruoli della pubblica amministrazione è comunque subordinato all'espletamento di procedure selettive di natura concorsuale o previste da norme di legge e fatte salve le procedure di stabilizzazione di cui all'articolo 1, comma 519 della Legge 27 dicembre 2006, n. 296, per gli anni 2008 e 2009: a) le amministrazioni dello Stato, anche ad ordinamento autonomo, le agenzie, incluse le agenzie fiscali di cui agli articoli 62, 63 e 64 del DL.vo 30 luglio 1999, n. 300, e successive modificazioni, gli enti pubblici non economici e gli enti pubblici di cui all'art. 70, comma 4, del DL.vo 30/3/2001, n. 165, e successive modificazioni, possono ammettere alla procedura di stabilizzazione di cui all'articolo 1, comma 526, della Legge 27 dicembre 2006, n. 296, anche il personale che consegua i requisiti di anzianità di servizio ivi previsti in virtù di contratti stipulati anteriormente alla data del 28 settembre 2007". Alla luce di quanto stabilito dalla legge finanziaria 2008, hanno acquisito i requisiti per la stabilizzazione altri precari.

Si riportano le attività per tipologia:

– *Personale a tempo indeterminato*

Nel corso del 2009 sono stati espletati nove concorsi a tempo indeterminato in particolare tre per il profilo di Dirigente di ricerca, cinque per il profilo di Primo ricercatore e uno per il profilo di Dirigente tecnologo. In particolare, i tre concorsi per il profilo di Dirigente di ricerca e tre per il profilo di Primo ricercatore si sono conclusi e sono stati assunti i relativi vincitori, mentre per i rimanenti due, per uno al 31/12/2009 era in corso l'assunzione del vincitore e per l'altro, il decreto di approvazione della graduatoria di merito era stato inviato alla firma. Infine il concorso a Dirigente tecnologo, bandito in esecuzione della sentenza del TAR Lazio che ha annullato il bando dell'originario concorso, si è concluso e il relativo vincitore è stato assunto in quanto l'originaria assunzione era stata autorizzata. A seguito di chiamata idonei sono stati assunti due Primi ricercatori.

Inoltre nel corso del 2008 sono state indette quattro selezioni riservate, per titoli, per un totale di 130 unità di personale, ai sensi dell'art. 15 comma 6 del CCNL 7/4/2006, le quali si sono concluse e nel corso del 2009 e si è proceduto all'assunzione dei vincitori (circa 130 unità).

Per quanto riguarda le recenti normative riguardanti le assunzioni e i concorsi da bandire sono da segnalare l'art. 3 e l'art. 23 del CCNL 13 maggio 2009, e il comma 10 dell'art. 17 del DL 1/7/ 2009, n. 78 convertito in Legge 3/8/2009 n. 102.

In base a quanto previsto dalle predette disposizioni il Consiglio di Amministrazione nella seduta del 22 dicembre 2009 ha deliberato l'indizione di selezioni riservate, per un totale di 58 posti, di concorsi pubblici, per complessivi 46 posti, nonché l'avvio di procedure, per un totale di 67 posti, ai sensi dell'art. 5 comma 2, del CCNL 7/4/2006.

Si fa presente che, ai sensi del decreto Legge 25 giugno 2008, convertito, con modificazioni, dalla Legge 6 agosto 2008, n. 133, richiamata dalla legge finanziaria 2009, per avviare procedure concorsuali, gli enti di ricerca devono richiedere apposita autorizzazione alla Presidenza del Consiglio – Dipartimento della Funzione Pubblica – e al Ministero dell'Economia e delle Finanze, secondo le modalità di cui all'art. 35 del DL.vo 30/3/2001, n. 165 e successive modificazioni e integrazioni. Detta autorizzazione è stata inviata in data 29/12/2009, si resta in attesa della pubblicazione per provvedere all'espletamento delle predette procedure.

– *Personale a tempo determinato*

Nel corso del 2009 sono state espletate 21 selezioni a tempo determinato a progetto bandite nel 2008 e sono stati assunti i relativi vincitori.

Sono state, altresì bandite, 53 selezioni a tempo determinato su progetti di ricerca per i profili di Dirigente tecnologo, Ricercatore, Tecnologo, Collaboratore tecnico enti di ricerca, Collaboratore di amministrazione e Operatore tecnico, delle quali 17 sono terminate e si è proceduto all'assunzione dei relativi vincitori, di tre sono state approvate le relative graduatorie di merito, per altre tre selezioni è in atto il controllo degli atti delle commissioni esaminatrici, una graduatoria è da approvare, 23 sono in corso di espletamento e le restanti sei sono state appena pubblicate nella Gazzetta Ufficiale.

Inoltre, nella GU n. 64 del 19/8/2008 è stato pubblicato il bando per l'assunzione di complessive 117 unità di personale da assumere con contratti a tempo determinato gravanti sul Bilancio, in particolare: 17 unità di Ricercatore – Macroarea: Biomedicina; 17 unità di Ricercatore – Macroarea: Sanità Pubblica; 26 unità CTER – Macroarea: Biomedicina; 27 unità CTER – Macroarea: Sanità Pubblica; 15 unità Collaboratore di amministrazione; 10 unità di Operatore tecnico; 3 unità Funzionario di amministrazione e 2 unità di Tecnologo.

– *Assunzioni Legge n. 68/1999*

Anche quest'anno si sta procedendo all'attuazione della convenzione stipulata con la Provincia di Roma – Dipartimento XI – Ufficio collocamento disabili ai sensi della Legge n. 68/1999, circa il piano di assunzione disabili da effettuare dal 2008 al 2011. Nell'ambito di questo, nel corso del 2009, si è proceduto all'assunzione di tre unità di personale con i profili di Ricercatore e CTER, mentre per le assunzioni previste per l'anno 2009 si è chiesto, per ragioni organizzative e finanziarie, lo slittamento di un anno dall'attuazione della convenzione, che quindi dovrà essere attuata entro il 2012. Si è proceduto, comunque, a tutti gli adempimenti previsti dalla normativa in questione.

– *Borse di studio*

Ai fini di una formazione finalizzata alla ricerca in specifici settori, l'ISS, a partire dal 2006, bandisce pubblici concorsi per l'assegnazione di borse di studio finanziate da

convenzioni e progetti di ricerca direttamente gestiti dai Dipartimenti/Centri dell'Istituto. Nel corso del 2009 sono state assegnate 26 nuove borse di studio. Si è proceduto a rinnovare, inoltre, 34 borse di studio, assegnate negli anni 2006, 2007 e 2008, essendo stata ravvisata l'esigenza di proseguire l'attività di ricerca intrapresa nel primo, nel secondo e nel terzo anno.

Attività della Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche

L'organizzazione dell'ISS è definita dal DPR 70/2001. L'organizzazione amministrativa dell'Istituto si articola in due Direzioni centrali:

- Direzione centrale delle risorse umane e degli affari generali, articolata in sei Uffici;
- Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche, articolata in sei Uffici.

La Direzione centrale degli affari amministrativi e delle risorse economiche ha avuto, per l'anno finanziario 2009, come obiettivo strategico la creazione di un maggiore raccordo tra Centri di Responsabilità Amministrativa (CRA) e amministrazione centrale al fine di consentire una migliore gestione dei finanziamenti derivanti da enti esterni, attraverso la stipula di convenzioni, oltre che avviare un sistema di rilevazione dei costi secondo i principi di una contabilità analitica. Nel rispetto di tale indirizzo la gestione delle risorse economiche è stata effettuata al fine di ottimizzare il funzionamento dei Dipartimenti e dei Centri dell'Ente.

È stata predisposta la rappresentazione degli atti operativi adottati sia in contabilità finanziaria che economica in modo da garantire una corretta distribuzione delle risorse disponibili sulla base dei fabbisogni indicati dai CRA.

Sono stati sensibilizzati i responsabili dei CRA circa la possibilità di utilizzo del "Programma per la Razionalizzazione degli Acquisti nella PA" al fine di migliorare l'efficacia e l'efficienza dei processi di approvvigionamento di beni e servizi.

Si è proposto l'incremento del ricorso agli strumenti contrattuali del noleggio, leasing, comodato, permuta per fronteggiare il problema della contrazione dei finanziamenti destinati agli acquisti di beni durevoli e delle manutenzioni degli stessi.

Si è curata, con particolare attenzione, l'attività finalizzata all'aumento delle entrate c.d. "proprie" quali ad esempio quelle derivanti dai servizi a pagamento resi a terzi e dalle commesse svolte nell'ambito dell'attività di ricerca demandate all'Ente.

Ufficio I. Contabilità e bilancio

In concordanza con la "specifica" dell'attività individuata dal regolamento dell'Istituto e dal contratto individuale sottoscritto nel settembre 2008, e tenendo conto del fatto che – vista la delimitazione delle attività imposte dalla normativa vigente – gli obiettivi istituzionali sono gli stessi dell'anno 2008. Ulteriore obiettivo assegnato per l'anno 2009 è provvedere alla gestione dei rapporti con il nuovo Istituto di Credito incaricato del servizio di tesoreria dell'Istituto, Banca delle Marche S.p.A., avendo cura, per il settore di propria competenza, di seguire la fase transitoria e di passaggio dal precedente Istituto di Credito a quello attuale.

Nel corso dell'esercizio finanziario 2009, la gestione dell'Ufficio Cassa, soggetta per regolamento al controllo dell'Ufficio I – Contabilità e Bilancio, è stata oggetto delle verifiche effettuate dal Collegio dei Revisori (gennaio, aprile, luglio, ottobre). 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 sopra ricordate è stata, altresì, valutata positivamente sia la gestione dei sistemi di scrittura contabili previsti dalla normativa di riferimento sia l'attuazione dei controlli formali svolti dall'Ufficio scrivente in merito ad atti di accertamento, impegno, riscossioni o pagamenti. È stata, altresì, fornita costante rappresentazione delle risultanze contabili rilevate in contabilità generale, verificate con continuità dal Collegio dei Revisori.

È stato anche predisposto il bilancio di previsione per l'anno 2010 comprensivo del budget articolato per centri di costo, approvato dal Consiglio di Amministrazione con delibera n. 3, verbale 92 del 22 dicembre 2009. Sono state predisposte variazioni di bilancio approvate dal C.d.A. di questo Istituto con le delibere: n. 1, verbale 89 dell'11 giugno 2009; n. 2, verbale 90 dell'8 ottobre 2009; n. 2, verbale 92 del 22 dicembre 2009. Si è proceduto, altresì, alla circolarizzazione dei crediti e dei debiti dell'Istituto finalizzata alla corretta qualificazione e quantificazione della situazione creditoria e debitoria dell'Ente nei confronti di terzi.

Nel corso del 2009, successivamente alla pronuncia del Consiglio di Stato, relativa alla definitiva aggiudicazione del servizio di tesoreria a favore dell'Istituto di credito Banca delle Marche, il 19 gennaio 2009 si è perfezionato il passaggio tra l'Istituto Tesoriere BNL e l'Istituto di credito Banca delle Marche. Di tale passaggio è stato redatto apposito verbale sottoposto al controllo del Collegio dei Revisori.

Con pari puntualità e correttezza si sono svolte, nel corso del 2009, le procedure coordinate con l'Ispettorato Generale per la finanza delle pubbliche amministrazioni (IGEPA) del Ministero dell'Economia e Finanze per la gestione dei flussi finanziari effettuati tramite la Tesoreria Centrale presso la Banca d'Italia.

Si segnala, inoltre, l'attività di formazione e supporto svolta da questo Ufficio nel corso del precedente esercizio finanziario a favore del personale dei diversi Centri di Responsabilità di questo Istituto.

Tale attività è risultata possibile in ragione della intensa collaborazione realizzata con l'Ufficio fiscale al fine di trattare congiuntamente i problemi di interesse comune.

Si sottolinea, infine, che l'attività svolta è stata realizzata in virtù dell'elevata professionalità del personale dell'Ufficio diretto dallo scrivente.

Ufficio II. Affari fiscali

In concordanza con la "specificità" dell'attività individuata dal regolamento dell'Ente e dal contratto individuale sottoscritto nel luglio 2009, e tenendo conto del fatto che – vista la delimitazione delle attività imposte dalla normativa vigente – gli obiettivi istituzionali sono gli stessi dell'anno 2008, gli ulteriori obiettivi assegnati per l'anno 2009 sono:

- Provvedere nel rispetto dei termini di legge al versamento delle ritenute gestite in partita di giro;
- Quadratura in contabilità generale dei debiti relativi alle predette ritenute;
- Raccogliere i mod. 730 dei dipendenti dell'ente e provvedere alla trasmissione degli stessi al Sistema informatico del Dipartimento della Ragioneria generale dello Stato (SPT) per la contabilizzazione delle risultanze nei cedolini paga.

Per quanto concerne la materia fiscale, si sottolinea come l'attività dell'ufficio fiscale è individuata e delimitata dagli adempimenti prescritti in via ordinaria dalla normativa vigente. A tale proposito si rappresenta come anche nel corso del 2009 sono stati rispettati tutti i termini previsti dalla legge e il raggiungimento degli obiettivi prefissati. Ciò premesso, si riportano di seguito le attività espletate nel corso del 2009 e in particolare:

- Effettuazione di tutte le operazioni connesse agli adempimenti IVA (Imposta sul valore aggiunto) 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 Legge n. 427/1993) ed extracomunitari.

- Determinazione dell'imposta sul reddito derivante dalla predetta attività commerciale, verifiche e quadratura della contabilità economico-patrimoniale, versamento dell'Imposta sul reddito delle società (IRES) nei termini di legge.
- Predisposizione e invio della comunicazione dati IVA il 27/2/2009 e delle dichiarazioni fiscali annuali nei termini di legge (mod. 770 semplificato e ordinario il 30/7/2009, il modello UNICO enti non commerciali e la dichiarazione IRAP – Imposta regionale sulle attività produttive – il 24/9/2009).
- 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). A tale proposito si precisa che i modelli 730 presentati e lavorati sono stati complessivamente 925 di cui 141 relativi a dichiarazioni congiunte.
- Consulenza fiscale ai Dipartimenti, Centri e Uffici dell'ente su tutte le tematiche di interesse. In particolare si segnalano:
 - Modalità di erogazione del “Bonus famiglia” introdotto dal DL 29 novembre 2008, n. 185 convertito in Legge n. 2 del 28 gennaio 2009.
 - Applicazione dell'IVA per cassa introdotta dal DL suddetto che ha sancito la sospensione del versamento dell'IVA sino all'incasso della fattura emessa.
 - Differimento del versamento di quota parte dell'acconto IRPEF (Imposta sul reddito delle persone fisiche) 2009.
 - Nuove regole in materia di prestazione di servizi in ambito comunitario (applicazione delle Direttive Comunitarie 2008/8/CE, 2008/9/CE e 2008/117/CE).
- Formazione diretta del personale delle diverse UO di questo Istituto.
- 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.

Nel corso del 2009, a seguito della risposta dell'Agenzia delle Entrate prot. 9/10/2008 n. 59064, sono state ribadite con Decreto del Direttore Generale dell'Istituto n. 97/2009 le attività svolte dall'Ente che si trovano in una posizione di inequivoca e diretta strumentalità e di intrinseca connessione con le finalità istituzionali assegnate all'ISS, al fine di usufruire della riduzione dell'aliquota IRES riconosciuta dall'Agenzia in presenza delle condizioni suddette con la risposta sopracitata.

Si rappresenta, infine, che nel 2009 sono state realizzate, con esito positivo, in collaborazione con l'ufficio IV RU della Direzione centrale delle Risorse umane, le verifiche propedeutiche al passaggio, a partire dalla mensilità di gennaio 2010, ad un sistema telematico di trasmissione, da parte di SPT, degli emolumenti e delle relative ritenute erogate al personale dipendente dell'ente.

Ufficio III. Contratti, Servizi e Spese in economia, Contratti all'estero

Gli obiettivi del 2009 sono stati i seguenti:

- effettuazione degli acquisti di beni e servizi in modo tale da assicurare la tempestività e l'economicità dei fabbisogni segnalati anche attraverso l'adesione alle convenzioni stipulate dalla Consip S.p.A, o mediante ricorso al mercato elettronico della Pubblica Amministrazione;

- controllo della compatibilità tra la spesa derivante dalle forniture richieste e le risorse economiche stanziare dall'ente al fine di assicurare, tra l'altro, la tempestività dei pagamenti ai fornitori in conformità con quanto previsto dalla normativa vigente e, in particolare, dal DL.vo n. 231/2002;
- formazione continua del personale dei Dipartimenti e dei Centri nazionali incaricato di procedere ad acquisti di beni e servizi tramite procedure in economia e redazione di circolari e linee guida volte a standardizzare le procedure amministrative adottate da ogni singola struttura, al fine di garantire il rispetto della normativa che disciplina tutte le fasi delle procedure in parola;
- gestione e aggiornamento dell'Albo dei fornitori dell'ISS;
- effettuazione di tutti gli adempimenti contabili, amministrativi e fiscali, connessi ai pagamenti di contratti stipulati con ditte europee ed extraeuropee;
- espletamento di tutte le procedure previste per la gestione amministrativa e contabile di convegni, congressi e altre manifestazioni scientifiche organizzate dai Dipartimenti e Centri dell'ente.

Nel corso dell'anno 2009, sono stati stipulati i seguenti contratti relativi all'affidamento di servizi, lavori e forniture:

- realizzazione laboratori GLP presso la sede di Via Giano della Bella, 34;
- contratto per la somministrazione triennale di prodotti di vetreria e materiale vario;
- contratto per l'affidamento del servizio di pulizia;
- contratto per la fornitura di gas naturale;
- realizzazione del progetto "SCI 2009-Web Edition e fatturazione elettronica";
- affidamento dei servizi relativi alle attività finalizzate alla realizzazione del progetto di ricerca "operazione naso rosso";
- affidamento dell'incarico di Responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione;
- affidamento del servizio di disinfestazione e derattizzazione nel complesso dell'ISS;
- contratto di locazione finanziaria per l'acquisto di una soluzione chiavi in mano di "Unified Storage";
- convenzione per l'attività di medico competente.

Da quanto emerge dalla lista dei contratti stipulati, gli affidamenti in questione hanno riguardato una serie di somministrazioni di prodotti impiegati nello svolgimento dell'attività di ricerca, nonché l'affidamento di servizi/forniture/lavori di interesse per l'Ente.

Nell'elenco citato si evidenzia come si sia fatto ricorso, tra le procedure contemplate dal Legislatore, nel più ampio contesto del codice degli appalti (DL.vo n. 163/2006 e successive modifiche e integrazioni) a procedure aperte, ristrette e negoziate, oltre che all'affidamento di un incarico in base all'art. 12 del DPR n. 70/2001.

Sono, inoltre, in corso di espletamento le seguenti procedure di gara:

- procedura aperta per l'affidamento del servizio triennale di manutenzione ordinaria e di pronto intervento degli impianti elevatori nel complesso dell'ISS;
- appalto misto per il noleggio di contenitori criogenici e relativa installazione, fornitura di impianti di monitoraggio, ventilazione, videosorveglianza, controllo accessi, hardware e software, nonché manutenzione ordinaria e straordinaria dei contenitori e dell'intero sistema di archiviazione criogenica di campioni biologici;
- servizio triennale di raccolta, trasporto e smaltimento dei rifiuti sanitari a rischio infettivo (rsp-i) e a rischio chimico (rsp-c) e dei rifiuti sanitari non pericolosi (rspn) riconducibili alle definizioni riportate nel DPR 15/7/2003 n. 254 "Regolamento recante la disciplina per la gestione dei rifiuti sanitari" e nel DL.vo 3/4/2006 n. 152 e s.m.i., prodotti dall'ISS;

- servizio per la realizzazione di interventi comunicativi, informativi e di supporto rivolti ad operatori sanitari e non sanitari e ad altri portatori di interesse nell'ambito della salute pubblica presso l'ISS.

Tenuto conto di quanto contemplato dal legislatore in ordine agli affidamenti tramite procedure "in economia", sono stati affidati, tra gli altri, la procedura per l'affidamento della "fornitura triennale di prodotti Microsoft, formula contrattuale Campus Agreement per i Dipartimenti, Centri e Servizi dell'ISS", nonché la procedura per l'affidamento della fornitura di "materiale librario a carattere tecnico-scientifico, pubblicato in Italia e all'estero, per la Biblioteca dell'ISS prodotto in forma cartacea, elettronica su supporto digitale, elettronica con accesso online via web".

A tale proposito, occorre rilevare che le strutture dipartimentali in cui si articola l'Istituto, nella loro qualità di Centri di Responsabilità Amministrativa, possono procedere ad acquisti ricorrendo alla procedura in economia e/o ad indagini di mercato "sotto soglia".

Per tali procedure i medesimi Dipartimenti e Centri nazionali provvedono a tutti gli adempimenti che tradizionalmente erano svolti centralmente dal competente Ufficio amministrativo.

Proprio tenuto conto della pluralità e complessità degli adempimenti posti a carico delle strutture dipartimentali, si è proceduto alla formazione e all'aggiornamento del personale di Dipartimenti e Centri nazionali operanti nel settore degli acquisti e alla redazione di "linee guida" finalizzate a rendere edotti gli stessi di tutti i principali obblighi posti a loro carico.

Tale documento, congiuntamente al facsimile dei principali atti in cui si articola una procedura di gara in economia, è stato messo a disposizione dei Dipartimenti, per una agevole consultazione e utilizzo, attraverso uno specifico collegamento nel sito intranet dell'Istituto.

Con la medesima finalità, l'Ufficio III RE Contratti, servizi e spese in economia, contratti all'estero ha provveduto a tenere (e provvederà anche nei prossimi mesi) degli incontri di aggiornamento i cui destinatari sono stati i dipendenti incaricati, nel più ampio contesto delle strutture scientifiche, di procedere all'acquisto di beni e servizi.

Si è proceduto, altresì, all'adesione alle convenzioni stipulate dalla CONSIP S.p.A., nonché al ricorso al mercato elettronico della PA per le seguenti forniture/servizi:

- acquisto di toner;
- materiale di cancelleria;
- fornitura di energia elettrica;
- noleggio di fotocopiatori;
- buoni benzina;
- gasolio da riscaldamento,
- PC desktop e portatili – stampanti;
- carta per fotocopie;
- mobili da ufficio;
- servizio di disinfestazione e derattizzazione nel complesso dell'ISS.

Nel contesto dello svolgimento della ordinaria attività contrattuale, si è continuato il doveroso adempimento agli obblighi informativi di cui all'art. 7, commi 8 e 9 del DL.vo 12 aprile 2006, n. 163 con particolare riguardo alla trasmissione dei dati relativi ai contratti pubblici di lavori, servizi e forniture nei settori ordinari e speciali di importo superiore ai 150.000,00 euro, e concretizzati nel c.d. sistema "SIMOG" (Sistema Informativo Monitoraggio Gare).

Di particolare rilevanza, ai fini della presente nota, sono le disposizioni tese ad assicurare la tempestività dei pagamenti da parte delle Pubbliche Amministrazioni, introdotte, da ultimo, con il DL 1/7/2009 n. 78 (convertito con Legge 3/8/2009 n. 102), e, rispetto al quale, è stata adottata la Direttiva del 3 luglio scorso da parte della Presidenza del Consiglio dei Ministri.

In estrema sintesi il legislatore ha rafforzato il precedente impianto normativo (introdotto con il DL.vo n. 231/2002 e s.m.i.), teso a scongiurare il crearsi di situazioni debitorie nei confronti di soggetti che instaurino rapporti con la PA per somministrazioni, forniture e appalti.

Proprio con questa preminente finalità e sulla scorta delle disposizioni di legge già adottate, è stato assicurato il puntuale adempimento di tutti gli obblighi di accertamento finalizzato a verificare che il pagamento sia compatibile con i relativi stanziamenti di bilancio e con le regole di finanza pubblica.

Nel più ampio contesto dell'attività contrattuale da realizzare da parte dell'ente occorre segnalare, altresì, l'acquisto di apparecchiature scientifiche attraverso il finanziamento previsto dall'art. 20 della Legge n. 67/1988.

A tale proposito si ricorda che, terminata la ricognizione delle apparecchiature scientifiche da acquistare, sulla base delle esigenze prospettate dai singoli Dipartimenti, si è provveduto ad inoltrare la richiesta di finanziamento al Ministero competente.

Terminata la necessaria istruttoria da parte del Ministero, l'acquisto delle apparecchiature richieste avverrà tramite la stipula di uno o più contratti di compravendita.

Per quanto concerne il settore degli acquisti all'estero è stato assicurato il consueto supporto amministrativo alle necessità di acquisto di beni e servizi offerti da ditte europee o extraeuropee. Tale supporto è consistito nel pagamento delle forniture e nell'esecuzione di tutte le registrazioni fiscali propedeutiche al versamento dell'IVA.

Ufficio IV. Convenzioni, consorzi, fondazioni, partecipazioni societarie, brevetti

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. Completata l'azione coordinata di lotta alle pandemie in Paesi come lo Sri Lanka, Uganda e Sudafrica, attività di notevole impegno e ricaduta sociale è stata indirizzata, mediante la gestione di apposito accordo stipulato nel corso del 2008 con la DGCS del MAE (finanziamento di 20 milioni di euro), alla realizzazione nell'ultimo Paese menzionato di una sperimentazione clinica di fase II del vaccino TAT sviluppato dall'Istituto nella lotta all'HIV/AIDS, nonché al supporto *in loco* alla creazione di una rete di siti clinici per l'erogazione di assistenza sanitaria di base alla popolazione. Notevole importanza è stata inoltre attribuita all'assistenza tecnica e formazione delle risorse umane locali necessarie al Sudafrica per acquisire autonomia nella gestione della malattia infettiva in questione. Iniziative di valenza analoga sono state intraprese, sempre a seguito di accordo con la menzionata DGCS, per il sostegno in Camerun del Centro Internazionale di Referenza Chantal Biya (CIRCB) in tema di prevenzione e presa in carico dei pazienti affetti da AIDS con particolare riferimento, ancora una volta, alle tematiche dell'educazione e comunicazione sanitaria. Ulteriore progetto di significativo rilievo, la cui gestione è iniziata nel 2009, concerne l'assistenza al Ministero della Salute della Liberia per la riqualificazione dell'"A.M. Dogliotti Medical College" di Monrovia finalizzata alla ripresa da parte di questa istituzione delle attività di docenza nel campo della medicina, con un importante finanziamento di circa tre milioni di euro.
- 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 completamento un importante progetto che si propone di individuare strategie finalizzate alla protezione delle cellule sane del comparto midollare dall'azione citotossica delle terapie antitumorali, mentre si avvia alla conclusione altro programma di ricerca 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: mediante 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 per le spese di personale, di strumentazioni, attrezzature e prodotti software; spese per stage e missioni all'estero di ricercatori coinvolti nel progetto; costo dei servizi di consulenza e simili utilizzati per l'attività di ricerca; altri costi di esercizio direttamente imputabili all'attività di ricerca, anche 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. Nel corso dell'anno 2009 si è continuata la gestione degli 11 progetti in essere concernenti la tematica in parola.
- FISR: il Fondo Integrativo Speciale per la Ricerca finanzia progetti specifici di Ricerca su tematiche considerate strategiche, in base a quanto indicato dal PNR. Il FISR rappresenta lo strumento per l'integrazione delle attività di ricerca miranti all'ampliamento delle conoscenze scientifiche e tecniche non connesse a specifici e immediati obiettivi industriali o commerciali. Attualmente è in fase di chiusura l'importante progetto, in cooperazione con altri enti, dedicato alla valorizzazione del prodotto ittico nazionale attraverso una capillare attività di tipizzazione geografica dell'esposizione ambientale a sostanze micro contaminanti.
- 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 in accordo con l'ISPESL, le Agenzie per i Servizi Sanitari Regionali, gli IRCCS, pubblici e privati e gli IZS. 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. Per quanto attiene la relative attività, nell'anno 2009 il Ministero della Salute ha erogato € 9.000.000 circa per il finanziamento di progetti presentati dal Dipartimento del FARM e da quello di SPVSA, nonché dal CNT e dal CNS. Nell'ambito del finanziamento concesso sono state sottoscritte 41 convenzioni concernenti collaborazioni con enti esterni coinvolti nella realizzazione delle attività previste per un importo complessivo di € 6.692.000.
- Attività di formazione: Al momento, trascurando il reclutamento diretto di borsisti, si sottolinea che al fine di agevolare le scelte professionali mediante la conoscenza diretta

del mondo del lavoro e realizzare momenti di alternanza tra studio e lavoro nell'ambito dei processi formativi in forza del disposto della Legge 24/6/1997 n. 196 sono stati nell'anno 2009 perfezionati 26 tirocini formativi. Soggetti promotori dell'iniziativa sono stati, in particolare, l'Università di Roma "Tor Vergata" e Sapienza, l'Università di Cagliari, la LUMSA e l'Università di Lione. Si sottolinea che gli instaurati rapporti di tirocinio non comportano oneri aggiuntivi a carico dell'Istituto. Sono state altresì stipulati accordi con diverse Università per il finanziamento di borse di dottorato nell'ambito di settori di particolare interesse quali le scienze biologiche, la patologia umana, la microbiologia medica e immunologia, le malattie infettive e la biologia applicata alla salute dell'uomo. Nel corso dell'anno sono stati conclusi 18 accordi per il sovvenzionamento in parola con riferimento al XXV ciclo di dottorato decorrente da novembre 2009.

- Programma straordinario oncologico nazionale: il DM 21 luglio 2007 ha individuato l'Istituto, in coordinamento con l'associazione ACC, quale destinatario di fondi (trenta milioni di euro) per l'attivazione di interventi diretti a: ridurre le disparità di accesso dei pazienti ai mezzi terapeutici e alla terapie (attivazione di 23 accordi esterni); integrare le attività di ricerca con la creazione di reti di collaborazione interistituzionale (92 accordi esterni); trasferire le conoscenze (definite 11 convenzioni); attivare collaborazioni internazionali (un accordo). Nel corso del 2009 si sono continuati a gestire contabilmente gli accordi formalizzati nell'anno precedente. Ulteriore attività nel campo oncologico è stata svolta, mediante l'utilizzo dello strumento giuridico di gestione delineato dall'art. 12 e 12 bis del DL.vo n. 502/1992, con l'utilizzo di circa € 6.000.000 trasferiti dal Ministero della Salute. Sulla base del predetto finanziamento sono state stipulati 21 accordi di ricerca con enti terzi per un importo complessivo di circa € 3.600.000. Anche per il settore in parola si è provveduto in corso d'anno alla ordinaria gestione dei fondi assegnati. Importanti risultano, sempre per lo stesso anno 2009, i progetti proposti dall'Istituto nella materia in parola e approvati dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) nel numero complessivo di 11 e per un finanziamento complessivo di € 660.000.
- Progetti europei: L'Istituto, ha, altresì, deliberato la partecipazione alla richiesta di finanziamenti nell'ambito dei bandi di ricerca scientifica e tecnologica – VII Programma Quadro – pubblicati dalla Commissione Europea. Anche tale partecipazione ha richiesto una maggiore attenzione nella gestione finanziaria dei finanziamenti accordati, soprattutto per quel che riguarda l'imputazione di tutte le spese sostenute. È da sottolineare che ormai il finanziamento della CE – così come anche altre tipologie di finanziamento nazionale – riveste la caratteristica di un contributo alle spese totali che, per quanto attiene le azioni indirette costituite dai progetti di collaborazione (finalizzati allo sviluppo di nuove conoscenze e tecnologie) nonché dalle "reti di eccellenza" non supera il 75% di quest'ultime. Anche la relativa metodologia della rendicontazione delle spese sostenute si presenta di particolare complessità e delicatezza, in particolare per la documentazione della specie di costi diretti data dal personale dipendente di ruolo, per cui si è reso necessario ricorrere ad un sistema di registrazione del tempo lavorato sullo specifico progetto al netto di ferie, malattia e altri permessi e depurato dal servizio impiegato per attività istituzionale o correlato ad altri progetti di ricerca. Nel corso dell'anno stati sottoscritti dall'Istituto 32 accordi con la Comunità europea, per un finanziamento complessivo di oltre cinque milioni di euro.
- AIDS: si è proseguito nelle attività amministrative di erogazione dei ratei intermedi e saldi previsti, in uno con il controllo della correlata documentazione.

- 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. Nel 2009 sono stati sottoscritti 15 nuovi accordi a tale scopo con il Ministero della Salute.
- 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 gli NIH americani: le attività scientifiche sono prevalentemente indirizzate a tematiche quali le neoplasie, salute della donna e neuroscienze, studio delle malattie rare, oncologia. Nel corso dell'anno 2009 sono stati stipulati accordi nell'ambito dello studio delle malattie rare con alcune Regioni (Puglia e Marche) nel contempo gestendo trasferimenti previsti in favore di enti terzi, per un importo complessivo di € 230.000 circa. Di rilievo anche la gestione di apposito accordo, finalizzato all'identificazione del rischio individuale di tumore al polmone nei fumatori mediante analisi del profilo di proteomica in soggetti sottoposti a tac a spirale o controllo: sono stati in proposito sottoscritti otto accordi per procedere all'arruolamento, da parte di altrettanti Centri clinici, di diversi soggetti fumatori. L'arruolamento riveste carattere competitivo e pertanto il maggiore finanziamento verrà corrisposto ai Centri che risulteranno in grado di arruolare un maggior numero di soggetti, sino al tetto massimo predefinito di 1.000.
- Ulteriori tematiche di particolare interesse hanno riguardato la procreazione assistita e, per quanto concerne la gestione contabile di fondi già assegnati nell'anno precedente, le malattie infettive a forte impatto sociale con eziogenesi correlata all'utilizzo di armi non convenzionali (bioterrorismo) e i programmi di ricerca su farmaci, sostanze e pratiche mediche utilizzabili ai fini di doping nelle attività sportive. Particolare rilievo riveste, per l'anno 2009, la stipula di alcuni accordi nell'ambito del programma di "crioconservazione degli ovociti" che hanno determinato, in particolare, una stretta collaborazione con i consultori della Regione Toscana, Emilia Romagna, Sicilia e Liguria per la tutela della salute sessuale / riproduttiva nel mondo giovanile. L'importo dei finanziamenti allo scopo gestiti risulta di circa mezzo milione di euro. Si segnala altresì per il rilevante significato sociale rivestito, il progetto affidato dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri per la realizzazione di una strategia di prevenzione e di riduzione del rischio legato al consumo di alcol nei locali notturni, con l'individuazione da parte dell'Istituto di partner tra le strutture del privato sociale operanti, complessivamente, in più di dieci Province italiane. Il finanziamento previsto è di € 2.000.000. Pari importanza assume ulteriore analoga iniziativa, sempre coordinata dalla Presidenza del Consiglio / Dipartimento della Gioventù, che tende all'approfondita analisi dei nuovi consumi giovanili al fine anche di mettere a punto e diffondere tra i giovani questionari informativi su farmaci psicotropi, "droghe non droghe", *energy-drink* e integratori dietetici.

A fini puramente statistici e orientativi si ritiene utile fornire i seguenti dati riassuntivi:

- totale convenzioni attivate nell'anno 2009 (n. 293)
- totale convenzioni in essere nel 2009 (anche se attivate in anni precedenti) (n. 940).

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.

Tra le attività svolte dall'Ufficio rientra quella della gestione giuridica ed economica del personale a contratto nonché quella contabile afferente i dipendenti a tempo determinato assunti con oneri gravanti su fondi non istituzionali.

A caratterizzare la gestione dell'anno 2009 è stata la sensibile riduzione del numero di collaboratori coordinati e continuativi cui siano stati conferiti incarichi, passati dai circa 270 del mese di gennaio 2009 a quello di 163 unità cui è stato corrisposto l'emolumento nel mese di dicembre dello stesso anno.

Di converso, il numero dei lavoratori a tempo determinato con oneri a carico di progetti di ricerca ha subito un significativo aumento dovuto alla necessità di fruire di tali posizioni lavorative per la conduzione tecnico/scientifica dei programmi di ricerca interessati, raggiungendo a fine 2009 il numero complessivo di circa 200 unità.

Per soddisfare esigenze correlate a specifici programmi di ricerca, si è fatto ricorso, attualmente in circa 60 casi, alla concessione di borse di studio a seguito di pubblica selezione previa delibera del Consiglio di Amministrazione su conforme parere del Comitato Scientifico di questo Istituto.

Sono state altresì conferite, sempre per supportare le attività progettuali in cui l'Istituto è stato coinvolto, circa 150 prestazioni professionali / occasionali con conseguente gestione fiscale e, in alcuni casi, di prestazioni occasionali, anche previdenziale per l'obbligo di versamento alla Gestione Separata INPS.

La gestione sopra descritta sommariamente ha dovuto fronteggiare alcune innovazioni normative come in appresso indicate:

- innalzamento delle aliquote previdenziali INPS, nel tentativo di assimilare sempre più il lavoro parasubordinato a quello dipendente, con gravosa rideterminazione dell'onere complessivo gravante sugli impegni contabili afferenti a questa tipologia di incarico;
- obbligo di gestione della ritenuta previdenziale INPGI (Istituto Nazionale Previdenza Giornalisti) con le stesse modalità previste per la Gestione Separata INPS e dunque con il diretto versamento all'INPGI medesimo degli importi dovuti sulle retribuzioni corrisposte ad alcuni collaboratori.

Particolarmente gravosa è poi risultata la gestione contabile correlata alle posizioni lavorative subordinate aperte a valere su fondi di progetto, attesa la non agevole quantificazione della pertinente spesa per motivi che possono di seguito così riassumersi:

- corresponsione di emolumenti accessori (oneri specifici per Ricercatori, indennità di rischio, ecc.) a carattere non sistematico e non agevolmente prevedibile;
- applicazione di istituti a carattere giuridico / economico (passaggi di fascia stipendiale; malattie anche parzialmente non retribuite; astensioni obbligatorie per maternità e congedi parentali) con salienti effetti sulla gestione delle partite contabili di progetto ove si effettua l'impegno di spesa;
- determinazione e riparto dell'onere correlato alla messa a regime dei nuovi importi stipendiali dovuti all'applicazione dei CCNL di comparto quadriennio 2006-2009 con la quantificazione degli arretrati delle posizioni contabili in essere per ciascun dipendente.

È opportuno segnalare, con riguardo al settore previdenziale, come sia stato esteso 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 è stata applicata, nel corso dell'anno 2009, in dieci casi.

Ufficio V. Centro Elaborazioni Dati, Affari amministrativi e Relazioni con il pubblico

In concordanza con la “specifica” dell’attività individuata dal regolamento dell’Ente e dal contratto individuale sottoscritto nel settembre 2008, e tenendo conto del fatto che, vista la delimitazione delle attività imposte dalla normativa vigente, gli obiettivi istituzionali sono gli stessi dell’anno 2008, gli ulteriori obiettivi assegnati per l’anno 2009 sono:

- Provvedere alla manutenzione delle procedure del Sistema Contabile e Gestionale (SCI), del Sistema di gestione del Personale (SPI) e del Sistema gestione Presenze con particolare attenzione alle attività di adeguamento alle novità legislative e alle esigenze organizzative.
- Tenere aggiornati i registri delle politiche di accesso alle funzioni gestionali e i registri delle utenze anche nel rispetto delle misure minime di sicurezza dettate dal codice in materia di protezione dei dati personali.
- Svolgere funzioni di supporto informatico agli uffici amministrativi nell’ambito delle competenze assegnate all’Ufficio V RE-CED.

Si riportano le attività per tipologia:

– *Gestione Sistema Contabile Integrato*

Il Sistema Contabile SCI è composto di diversi moduli applicativi: contabilità finanziaria, gestione dei programmi progetto, contabilità economico-patrimoniale e per centri di costo, acquisti, magazzino e inventario, contabilità cespiti, fatturazione attiva e missioni. Nell’anno 2009 il CED ha svolto le seguenti attività centralizzate:

- contatto con la ditta fornitrice che cura la manutenzione del software;
- gestione delle segnalazioni di errore o di difformità comunicate dagli utenti;
- installazione e test degli aggiornamenti delle procedure;
- funzioni di supporto operativo, tecnico e funzionale agli utenti;
- formazione nuovi utenti;
- gestione delle politiche di accesso, nel rispetto delle regole sulla sicurezza dei dati personali;
- generazione di nuove utenze e/o manutenzione delle autorizzazioni e dei profili per un totale di circa 98 movimentazioni per i 490 utenti attivi;
- parametrizzazione e controllo delle tabelle di base;
- gestione, verifica e invio certificato all’Agenzia delle Entrate, tramite supporto ENTRATEL, dei flussi telematici relativi a Mod. 770 e pagamenti diversi tramite F24 (IRAP, IVA, INPS, INPGI) mediante utilizzo del software della Sogei (F24 Online e 770 Semplificato). Nel 2009 sono stati effettuati circa 77 invii;
- chiusure annuali di tutte le contabilità, delle missioni, degli ordini e dei magazzini;
- generazione del flusso telematico verso SPT, con procedura web PRE96, per la comunicazione dei dati imponibili accessori liquidati ai dipendenti di ruolo ai fini del conguaglio fiscale e previdenziale di fine anno e della generazione dei CUD.

– *Gestione Sistema Personale Integrato*

Il Sistema SPI, integrato con il sistema contabile, è utilizzato per la gestione delle retribuzioni del personale non di ruolo, suddiviso in diverse categorie a seconda del diverso trattamento economico: co.co.co. (ISS e CNT), borsisti e organi collegiali.

Nell’anno 2009 il CED ha svolto funzioni di:

- assistenza tecnica e funzionale agli utenti (circa 58)
- formazione nuovi utenti
- generazione nuove utenze, manutenzione profili e gestione tabelle

- gestione, creazione e invio telematico certificato delle denunce EMENS verso INPS (dei compensi e della contribuzione mensile dei co.co.co.). Nel corso dell'anno 2009 sono state inviate 12 denunce EMENS.
- manutenzione ordinaria e straordinaria della procedura ACCORDI, (utility Client/Server per la gestione contabile dei progetti/convenzioni di ricerca di questo Istituto) integrata con il sistema SPI per il controllo di cassa e per la rendicontazione dei programmi progetto. Nel 2009 è stata effettuata una implementazione della procedura finalizzata alla gestione del personale tempo determinato su progetti (scarico mensilità da SPT con conseguente aggiornamento della situazione fondi dei relativi progetti, interrogazioni puntuali sui dati con invio su stampa e/o file)
- realizzazione/creazione di stampe e file (excel, word) di dati del personale co.co.co., borsista, tempo determinato su progetto/convenzione di ricerca
- manutenzione e assistenza procedura PayPacket (utility Client/Server di stampa cedolini e controllo fiscale previdenziale) come strumento di supporto all'Ufficio fiscale RE per il controllo dati CUD
- Manutenzione e assistenza procedura DichFornitori (utility Client/Server di gestione delle dichiarazioni dei fornitori all'erario) come strumento di supporto all'Ufficio contabilità e bilancio RE.

Inoltre, nel 2009 è stata sviluppata la nuova procedura SPTDP (utility Client/Server di gestione della spesa del personale a tempo determinato su progetti (scarico mensilità da SPT, interrogazioni puntuali sui dati con invio su stampa e/o file).

– *Gestione sistema delle presenze e del controllo accessi*

Il sistema comprende sia i moduli applicativi software sia la gestione dell'impianto dei 28 tornelli di ingresso/uscita pedonali e carrai, con relative apparecchiature informatiche di lettura cartellini e raccolta/trasmissione delle timbrature di ingresso e di uscita.

I moduli applicativi sono: gestione presenze, gestione web di consultazione cartellino, gestione funzioni di utilità, gestione controllo accessi pedonali e carrabili, gestione dei parcheggi.

Nell'anno 2009 il CED ha svolto le seguenti attività:

- sorveglianza sugli interventi di manutenzione del software, dei tornelli d'ingresso e dei lettori;
- assistenza tecnica e funzionale agli utenti, (circa 160 utenze attive di gestione distribuite fra l'Ufficio III RU e le segreterie, e circa 1.990 utenze web di consultazione cartellino);
- formazione nuovi utenti;
- assegnazione nuove utenze, variazioni e gestione parole chiave;
- gestione codici: orario, assenze e giustificativi;
- chiusure mensili e annuali;
- rettifiche dei periodi chiusi;
- calcolo mensile buoni pasto e gestione flusso verso ditta fornitrice;
- generazione flusso e invio telematico degli imponibili buoni pasto verso SPT.

Nel 2009 sono state ulteriormente sviluppate e aggiornate le procedure per il calcolo dell'assenteismo e per l'estrazione degli eventi di malattia e di altre assenze ai sensi del DL 112/2008, con generazione elenchi di controllo e liste di totalizzazione finalizzati alla decurtazione delle indennità accessorie e al monitoraggio mensile sulle assenze dei dipendenti pubblici promosso dal Ministero per la Pubblica Amministrazione e per l'Innovazione.

In ottemperanza alle disposizioni della Legge n. 69 del 18 giugno 2009 (“Disposizioni per lo sviluppo economico, la semplificazione, la competitività nonché in materia di processo civile”) art. 21, comma 1, che impone a tutte le pubbliche amministrazioni di rendere note, attraverso i propri siti internet, alcune informazioni relative ai dirigenti (curriculum vitae, retribuzione, recapiti istituzionali) e i tassi di assenza e di presenza del personale, aggregati per ciascun ufficio dirigenziale, è stata messa a punto una nuova procedura per il calcolo delle assenze di tutto il personale amministrativo, con rilevazione delle percentuali di assenza, distinte per ufficio amministrativo. Il CED ne cura l’esecuzione e la pubblicazione mensile sul sito web dell’ISS.

Inoltre, in collaborazione con l’Unità di crisi per la pandemia dell’H1N1 è stata predisposta una nuova procedura per l’analisi e l’extrapolazione di dati riferiti al codice “malattia dei primi dieci giorni”, eseguita con scadenza settimanale; la procedura fornisce i dati per il monitoraggio della casistica sulla popolazione ISS soggetta a timbratura.

– *Altre attività 2009*

Altre attività svolte sono state:

- manutenzione dei server installati
- manutenzione delle operazioni di aggiornamento, di salvataggio e di sicurezza
- supporto tecnico per l’installazione delle procedure gestionali presso gli utenti e per la soluzione delle problematiche legate alla funzionalità e alla manutenzione delle apparecchiature informatiche
- attività di assistenza tecnica diretta. Nel 2009 sono state evase circa 550 chiamate di intervento e/o sostituzioni parti di ricambio su PC e stampanti
- manutenzione e aggiornamento della procedura sviluppata dal CED per generazione flusso ordini di bonifico verso banca dei compensi stipendiali comunicati dall’SPT
- manutenzione e aggiornamento della procedura sviluppata dal CED di estrazione dati contabili per controllo versamento imposte
- realizzazione/creazione di stampe e tabelle di controllo (excel, word) su richiesta degli uffici interessati
- predisposizione del Regolamento per l’utilizzazione di Internet e della posta elettronica: “Disciplinare interno per l’utilizzo degli strumenti informatici, della rete e della posta elettronica dell’ISS”, approvato dal CDA con deliberazione n. 7 del 20/12/2009
- manutenzione e aggiornamento della sezione del sito web ISS: “Comitato paritetico sul fenomeno del mobbing dell’ISS”.

– *Relazioni con il Pubblico*

L’Ufficio fornisce supporto alle strutture in materia di trasparenza e accesso ai documenti amministrativi e per le questioni attinenti alla privacy.

Nel 2009 sono state svolte le seguenti attività:

- consulenza alle strutture per la stesura delle informative e per la comunicazione di eventuali nuovi trattamenti
- funzione di indirizzo agli uffici competenti delle richieste di accesso ai documenti amministrativi da parte di soggetti esterni (e relativa consulenza per gli adempimenti)
- regolamentazione del trattamento dei dati dell’ISS da parte dei clienti/fornitori, e dei dati dei clienti/fornitori da parte dell’ISS
- espletamento delle pratiche per le nomine a responsabili o incaricati dei trattamenti dei dati personali presso le nuove strutture dell’ISS o in occasione di nuove nomine direzionali
- aggiornamento della sezione “Trasparenza e Privacy” del sito web ISS

- contatti con l’Autorità del Garante
- supporto per l’aggiornamento e la pubblicazione annuale del DPS previsto dal DL.vo 196/2003 per il trattamento con strumenti informatici di dati personali sensibili e giudiziari
- supporto alle strutture per la stesura delle informative e la definizione dei flussi di dati oggetto di comunicazione nell’ambito della istituzione della Rete nazionale per le malattie rare e del Registro dei farmaci orfani
- supporto per la gestione del flusso dei dati personali all’interno del concorso letterario “Il volo di Pègaso”
- consulenza per la gestione di alcuni trattamenti di dati personali all’interno dell’”Unità di gestione tecnica, patrimonio immobiliare e tutela della sicurezza e salute dei lavoratori”
- adempimenti relativi alle nuove disposizioni del Garante per la Privacy in tema di amministratori di sistema (provvedimento concernente “Misure e accorgimenti prescritti ai titolari dei trattamenti effettuati con strumenti elettronici relativamente alle attribuzioni delle funzioni di amministratore di sistema” del 27 novembre 2008).

PARTE 3
Progetti speciali

Si presenta di seguito la programmazione dell'attività di ricerca dell'ISS dei Progetti Speciali (in ordine alfabetico).

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), finalizzato a sviluppare e a potenziare attività di ricerca e sanità pubblica su selezionate malattie rare, ha consentito nel 2006 il finanziamento di 82 progetti di ricerca. I progetti sono stati sviluppati nell'ambito di tematiche relative a:

- modelli di studio per la prevenzione di malattie rare;
- caratterizzazione di entità nosologiche e condizioni morbose senza diagnosi certa (dal sospetto diagnostico, alla caratterizzazione fenotipica e management clinico);
- 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.

Resoconto attività 2009

I risultati preliminari dei progetti finanziati (raggiunti durante i primi sei mesi di attività), sono stati presentati durante il primo workshop che si è tenuto in occasione della Conferenza internazionale sulle malattie rare e i farmaci orfani (5-8 novembre 2007, ISS; in: Taruscio D., Salvatore M. *ISTISAN Congressi 07/C8*). A distanza di un anno i responsabili di ciascun progetto sono stati invitati a presentare il nuovo stato di avanzamento dei loro risultati in occasione del secondo workshop sui progetti svolti nell'ambito della collaborazione NIH-ISS tenutosi in occasione del Congresso internazionale "Malattie rare e farmaci orfani" (27-31 ottobre 2008, ISS). I risultati raggiunti sono stati riassunti da ciascun responsabile di progetto in un abstract raccolto all'interno di uno speciale volume edito dall'ISS (Taruscio D., Salvatore M. *ISTISAN Congressi 08/C10*).

Le tematiche affrontate nei progetti hanno riguardato principalmente temi legati a patogenesi, diagnosi, trattamento e gestione clinica di varie malattie rare e, ad ognuna di esse, è stata dedicata un'apposita sezione durante i lavori del workshop.

In particolare, i progetti di ricerca relativi alla "patogenesi" di malattie rare erano rivolti sia alla comprensione delle basi molecolari, genetiche e funzionali che allo studio della regolazione dei meccanismi di espressione genica in alcune malattie e tumori rari.

I progetti di ricerca relativi alla "diagnosi" erano rivolti principalmente a: i) diagnosi genomica e classificazione attraverso tecnologie avanzate di alcune malattie rare caratterizzate, ad esempio, da ritardo mentale e difetti nello sviluppo neurale; ii) sviluppo di nuovi approcci diagnostici nello studio di alcune patologie caratterizzate da neuropatie e difetti cardiovascolari; iii) analisi di fattori genetici ed epigenetici sottesi ad ampie coorti di pazienti affetti da sindrome di Beckwith-Wiedemann, epidermolisi bullosa ereditaria, linfomi e tumori maligni rari; iv) diagnosi e possibili bersagli terapeutici di rare malattie metaboliche, cardiache e del sangue.

Infine, un gruppo di progetti era strettamente legato alla tematica del "trattamento e gestione clinica" e finalizzato pertanto allo sviluppo di nuove strategie e terapie innovative per alcune rare patologie neurodegenerative, muscolari, immunologiche e metaboliche.

Sebbene la maggior parte dei risultati presentati siano stati ottenuti da eccellenti gruppi di ricercatori italiani, è importante sottolineare che molti progetti sono stati sviluppati all'interno di più ampie collaborazioni a livello internazionale, attraverso lo sviluppo di specifici network di collaborazione con enti di ricerca e associazioni di pazienti di tutto il mondo. Tutto questo ad indicare il ruolo sempre più determinante dell'approccio interdisciplinare nella ricerca rivolta alla comprensione delle malattie rare.

Attività programmata 2010

Nel corso del 2010 verranno continuate e concluse le attività di ricerca sui progetti finanziati. I risultati definitivi verranno presentati nel corso di un workshop finale a questi dedicati che si svolgerà nel mese di febbraio 2010 presso l'ISS.

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 la *George Mason University* (Virginia, USA) e utilizzate con successo per valutare le modifiche del corredo proteico nel siero di pazienti affetti da neoplasie. 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. Le informazioni derivate dalla sieroproteomica applicata ai tumori umani possono consentire di individuare dei *pattern* predittivi per la diagnosi precoce e il monitoraggio della malattia neoplastica. Il programma Italia-USA di Oncoproteomica si propone di applicare tali metodiche ad alcune neoplasie molto diffuse, mettendo in stretta collaborazione il gruppo statunitense di Liotta-Petricoin e i principali IRCCS e Centri Oncologici di ricerca italiani, sotto il coordinamento dell'ISS. Il programma prevede la raccolta di circa 11.000 sieri correati 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.

La fosfoproteomica per l'identificazione di farmaci a bersaglio molecolare

L'analisi proteomica applicata allo studio delle vie di trasmissione del segnale (fosfoproteomica) ha evidenziato differenze significative nei network intracellulari attivi nei tessuti tumorali rispetto ai tessuti sani. La conferma dell'effettivo coinvolgimento di alcuni *pathway* nelle cellule tumorali, attualmente in corso, rappresenta la strada per lo sviluppo di terapie innovative basate sull'individuazione di farmaci a bersaglio molecolare di possibile applicazione nella terapia dei tumori. Uno degli aspetti più rilevanti di questi studi è la prospettiva di personalizzare i trattamenti antineoplastici, grazie alla possibilità di identificare, sulla base delle caratteristiche individuali del tumore di ogni singolo paziente, i farmaci più efficaci, con significativi vantaggi in termini di salute pubblica e di costi per l'SSN.

I microRNA: la nuova frontiera dell'oncologia

I microRNA sono una classe di geni che agisce regolando l'espressione di geni bersaglio e quindi la sintesi di specifiche proteine. 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. Questo è particolarmente vero in campo oncologico in quanto il ruolo di questa classe di geni nello sviluppo e nella progressione neoplastica è ormai indiscutibile, così come il loro potenziale per fini diagnostici/prognostici e terapeutici in oncologia.

Resoconto attività 2009

Nel corso del 2009 è continuata la raccolta di sieri e di schede da parte dei Centri, con relativo stoccaggio e spedizione dei campioni alla Biobanca dell'Ospedale Maggiore di Milano e immissione dei dati delle schede cliniche nel database presso l'ISS. Sempre nell'ambito della sieroproteomica, nel corso del 2009, è stata messa a punto una metodica basata sulle cosiddette nanotecnologie, grazie alla quale è possibile migliorare in modo straordinario la misurazione e quindi la rintracciabilità dei marcatori tumorali nei fluidi ematici. Questo risultato è stato oggetto di alcune pubblicazioni scientifiche di rilievo che hanno avuto anche un'eco sulla

stampa sia statunitense che italiana, ed è merito in particolare del lavoro costante di un gruppo di giovani ricercatori finanziati dal Programma, coordinati dai Prof. Liotta e Petricoin. Inoltre, gli studi avviati negli USA con i sieri raccolti in Italia hanno identificato numerosi potenziali biomarcatori tumorali in diversi tumori solidi come il carcinoma del colon, del polmone, della mammella ecc., sui quali sono in corso gli studi di validazione su larga scala. Se confermati, questi biomarcatori potranno essere utilizzati come nuovi strumenti per la diagnosi precoce dei tumori.

Di rilievo per gli sviluppi futuri e il trasferimento di *know-how* dai laboratori USA al nostro Paese, sono state create alcune piattaforme tecnologiche di supporto ai Centri italiani per la ricerca traslazionale sul cancro, e in particolare due piattaforme di fosfoproteomica (presso l'Università di Padova e presso l'ISS), un servizio di sieroproteomica e una *facility* per l'analisi dei microRNA (presso l'ISS), e una piattaforma di bioinformatica per l'analisi dell'enorme mole di dati generati con le suddette strumentazioni (presso il CNR di Avellino).

Nell'ambito del Programma inoltre, durante il 2009, sono stati avviati due importanti studi multicentrici: il primo diretto all'identificazione di biomarcatori prognostici per la diagnosi precoce del carcinoma polmonare, mediante analisi proteomica di campioni ematici di soggetti fumatori (Progetto Help-MILD); il secondo, inizialmente testato mediante un progetto pilota, volto alla identificazione di fattori molecolari predittivi di risposta alla chemioterapia in pazienti con metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto, grazie alla messa a punto di metodiche per la micro dissezione laser.

Infine, nel campo degli studi sui microRNA (miR), sono stati ottenuti nel corso del 2009, ulteriori approfondimenti circa il ruolo del miR-221/-222 nella progressione del melanoma, dimostrando che il silenziamento di questi miR su modelli animali è associato ad una riduzione della crescita e della disseminazione metastatica del tumore, risultati che aprono nuovi orizzonti terapeutici.

Attività programmata 2010

In considerazione dei successi ottenuti dal Programma in termini di formazione di giovani ricercatori presso laboratori di ricerca statunitensi (circa una trentina) e di produzione scientifica, comprendente 19 brevetti a titolarità congiunta Italia e USA, è estremamente importante promuovere il proseguimento dello stesso, e a tal proposito è stata avanzata agli organi competenti, nel corso del 2009, richiesta di rifinanziamento per l'avvio di una seconda fase di sviluppo.

L'attività programmata riguarda in particolare la validazione dei marcatori tumorali diagnostici e prognostici individuati grazie agli studi di sieroproteomica effettuati, e che potrebbero avere un'applicazione clinica in tempi relativamente brevi, e la scoperta e la validazione di nuovi bersagli molecolari, grazie agli studi di fosfoproteomica e all'analisi dei microRNA, per lo sviluppo di farmaci "intelligenti" di possibile applicazione nella terapia dei tumori.

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 dell'ISS 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 Genome 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; George Mason University.

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.

Sono in scadenza i Progetti ISS-NIH, che hanno prodotto straordinari risultati nel campo della biomedicina. Risultati che sono testimoniati non solo dalla produzione di alcuni brevetti ma anche dal numero rilevante di articoli pubblicati su riviste internazionali con elevato *Impact Factor*. Le relazioni finali di tali progetti, con il dettaglio degli esiti raggiunti, dei brevetti e delle pubblicazioni, sono contenute in un volume della serie Rapporti ISTISAN: Garaci E., D'Addazio C., Giuliano F. (Ed.). *Programma di collaborazione ISS-NIH: relazioni conclusive dei progetti/ISS-NIH Collaborative Programme: final report of the projects*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/5).

Ad aprile 2009 l'ISS ha ospitato un convegno internazionale nel quale sono stati descritti tutti i Progetti ISS-NIH e i risultati raggiunti.

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 di fase I 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 $\Delta V2$ 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 CNAIDS esperimenti di immunizzazione combinando Tat di HIV-1 e Gag di SIV o Tat e $\Delta V2$ -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 CNAIDS.

Resoconto attività 2009

Obiettivo dell'accordo, finanziato pariteticamente dal Ministero della Salute e da Novartis (ex Chiron), è la creazione di una *task force* accademico-industriale, competitiva a livello internazionale, volta a sviluppare ricerche innovative nel campo dei vaccini contro l'AIDS. Il candidato in fase più avanzata di sviluppo è un vaccino basato sulla combinazione della proteina Tat con il prodotto di geni strutturali di HIV (Env, Gag).

In questo contesto, sono stati prodotti nuovi lotti della proteina Tat e di un suo mutante privo di attività transattivante (Tatcys22), nuovi lotti della proteina $\Delta V2$ Env e della proteina Gag, del

DNA di HIV-1 esprimente Gag, del DNA di Δ V2 Env, peptidi di HIV -1 Env, la proteina Gag di SIV mac239, e adiuvanti mucosali (MF59, LT-K63). Sono stati inoltre prodotti vettori basati sugli alphavirus per l'espressione di Tat e di un Env modificato delecto della regione V2 (Δ V2 Env).

Studi pre-clinici nel modello murino hanno dimostrato l'innocuità e l'immunogenicità delle componenti usate singolarmente o in combinazione (Caputo *et al. Vaccine* 2008;26:1214-27; Brave *et al. Vaccine* 2007;25:6882-90; Gavioli *et al. Vaccine* 2008;26:727-37).

Nel 2009 è stata conclusa la sperimentazione della combinazione Tat/ Δ V2 Env relativa al secondo protocollo di vaccinazione sistemica e mucosale con *challenge* intrarettale con SHIV R5-tropico nelle scimmie *Macaca fascicularis*. Tutte le scimmie in protocollo si sono infettate produttivamente (viremia plasmatica >50 copie di RNA/mL) ad eccezione di quattro delle otto vaccinate con Δ V2 Env ed 1/8 delle vaccinate con Tat/ Δ V2 Env combinati. Alla 41ma settimana dopo il *challenge* tutte le scimmie vaccinate con Tat/ Δ V2 Env combinati si sono negativizzate per plasma viremia, che è rimasta invece rilevabile in 2/8 animali vaccinati con Δ V2 Env da solo e 1/8 dei macachi vaccinati con solo Tat.

Il follow-up clinico e virologico (viremia plasmatica, DNA provirale, conta dei linfociti CD4+) attualmente in corso servirà a determinare se la vaccinazione con Tat/ Δ V2 Env combinati conferisca un migliore controllo dell'infezione durante la fase cronica.

Attività programmata 2010

È stata finalizzata una bozza per il rinnovo dell'accordo fra ISS e Novartis che prevede la prosecuzione degli studi oggetto del precedente accordo.

Accordo tra ISS e National Library of Medicine (NLM): formazione medica e servizi sanitari

La collaborazione dovrebbe svilupparsi secondo due linee fondamentali: lo sviluppo di database conoscitivi multimediali, utilizzabili nelle attività che prevedono l'erogazione di azioni formative a distanza basate sulla piattaforma digitale che l'ISS ha perfezionato; l'utilizzazione delle risorse digitali della NLM per la conduzione di attività di supporto ai progetti di virtualità che l'ISS sta impostando (paziente virtuale, ospedale virtuale, distretto sanitario virtuale). Uno sviluppo particolare è previsto nell'ambito del *Visible Human Project* della stessa NLM, con l'attivazione di una sede *mirror* presso l'ISS, utilizzabile soprattutto per l'impostazione e la conduzione di *trial* clinici virtuali.

Risultati attesi: Moduli formativi multimediali evoluti; paziente virtuale e organizzazione sanitaria virtuale approntati e disponibili su portale dedicato; *trial* virtuali impostati e validabili anche attraverso una specifica collaborazione che verrà proposta all'autorità regolatoria nazionale.

Trasferibilità: Anche se lo sviluppo digitale non è sottoposto a brevettazione, si definiranno pacchetti di servizio che saranno erogati secondo il nomenclatore tariffario dell'ISS. Quanto sviluppato in open source sarà depositato presso il sito del riuso dell'autorità informatica centrale.

Resoconto attività 2009

Nel 2009 è proseguita la collaborazione istituzionale con la *National Library of Medicine*, NIH, USA, secondo le due linee fondamentali: lo sviluppo di database conoscitivi multimediali, utilizzabili nelle attività che prevedono l'erogazione di azioni formative a distanza basate sulla piattaforma digitale che l'ISS ha perfezionato; l'utilizzazione delle risorse digitali della NLM per la conduzione di attività di supporto ai progetti di virtualità che l'ISS sta impostando (paziente virtuale, ospedale virtuale, distretto sanitario virtuale).

Attività programmata 2010

Nell'ambito della collaborazione istituzionale con l'NLM, NIH, USA si prevede uno sviluppo particolare relativamente al *Visible Human Project* della stessa NLM, con l'attivazione di una sede *mirror* presso l'ISS, utilizzabile soprattutto per l'impostazione e la conduzione di *trial* clinici virtuali.

Finanziamenti: 100 mila euro (MAE, su progetto *Joint Lab Italia-USA*) e risorse finanziarie ricavate dall'erogazione di attività didattiche secondo piani tariffari ISS.

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 l'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).

- Tat ± deltaV2 Env (*prime* e *boost* con proteina)
- 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.

- Multi-HIV antigeni/epitopi [geni rev, tat, nef, gag (p17, p24), e più di 0 epitopi T delle proteine Pol, Proteasi ed Env di *clade* virali diverse (A,B,C, FGH)].
- HIV vaccino basato su una combinazione multigenica (nef, rev, tat, gag, rt, env).

L'efficacia dei diversi antigeni che compongono i candidati vaccinali di AVIP, è stata dimostrata in modelli preclinici. Inoltre, per alcuni di questi antigeni (HIV Tat *clade* B, MVA-HIV Nef *clade* B, Multi-HIV antigeni/epitopi *clade* B, HIV multigene *clade* B) *trial* clinici sono stati già completati, o sono in corso (HIV deltaV2 Env *clade* B, Multi-HIV antigeni/epitopi multiclade, HIV multigene *clade* A,B,C), mentre per altri (HIV Tat + deltaV2 Env e HIV Nef + deltaV2 Env) i *trial* clinici inizieranno a partire dal 2006.

L'analisi comparativa dei *trial* preclinici e clinici di fase I di questi candidati vaccinali permetterà la selezione di candidati vaccinali da valutare in *trial* clinici di fase II/III nell'ambito di una partnership tra Europa e Paesi in via di sviluppo (EDCTP).

Le attività del progetto AVIP sono le seguenti:

- 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 del 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 CNAIDS, 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 2009

In considerazione dei risultati ottenuti, la Commissione Europea ha esteso il progetto fino al 31 gennaio 2010.

Il progetto AVIP, è continuato nel 2009 come da programma raggiungendo tutti gli obiettivi che si era prefissato (valutazione di immunogenicità ed efficacia di quattro diversi approcci vaccinali, sviluppo delle capacità cliniche e di laboratorio di siti in Sudafrica e in Swaziland per la conduzione di *trial* clinici con vaccini contro l'HIV/AIDS). In particolare, 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 I sono stati completati, (HIV ΔV2 Env *clade* B e C, Multi-HIV antigeni/epitopi multiclade, HIV multigene *clade* A,B,C).

Le seguenti attività del progetto AVIP nel corso del 2009 sono state:

- Studi di immunogenicità ed efficacia in scimmie con proteine Tat e ΔV2 Env (*clade* B) infettate rettamente con SHIV R5-tropico dopo vaccinazione. I risultati dello studio, volto ad individuare la migliore modalità e via di somministrazione del vaccino, sono in fase di valutazione.
- Standardizzazione di test, scambio di Procedure Operative Standard (*Standard Operating Procedures* SOPs,) al fine di migliorare il rilevamento delle risposte immuni, training inter-laboratorio di personale, trasferimento tecnologico.
- Produzione in GMP degli antigeni vaccinali, valutazione della tossicità, preparazione del dossier per l'approvazione dell'uso sull'uomo. È stato acquisito ΔV2 Env *clade* C *research grade* e GMP.
- Interazione di scimmie *cynomolgus* con SHIV-1157ipd3N4 di *clade* C al fine di sviluppare SHIV patogeni di *clade* C da utilizzare come virus *challenge*. I dati sinora ottenuti su scimmie *cynomolgus* hanno indicato che a fronte di una viremia plasmatica nella fase acuta dell'infezione, segue una fase cronica in cui il virus non è più rilevabile a livello plasmatico anche se a livello periferico, è stato quantizzato di DNA provirale (< 10 copie mg/DNA) ma non in maniera consistente nel tempo. Ad oggi non si sono evidenziati significative deplezioni di cellule T CD4+.
- Conduzione di studi virologici per l'identificazione di sottotipi di HIV immunologici focalizzati al riconoscimento *cross-clade* dei candidati vaccinali di AVIP ed epidemiologici, preparatori a futuri *trial* clinici di fase II/III da condurre nei Paesi in via di sviluppo (Sudafrica e Swaziland). In tale ambito, di particolare importanza sono continuati studi iniziati nel corso del 2008, tendenti a studiare la evoluzione genetica di HIV-1 (in particolare nelle regioni V1-V2 del gene Env di HIV *clade* C) in relazione al tempo di infezione e alla progressione dell'infezione.
- Utilizzo della "European Vaccine against AIDS (EVA) Programme: Centralised Facility for AIDS Reagents (NIBSC, UK)" quale banca centralizzata di reagenti standardizzati.
- Inserimento delle attività AVIP nell'ambito del progetto EUROPRIME mirante allo creazione di un network europeo per lo sviluppo di vaccini contro HIV/AIDS.

L'insieme delle attività condotte tra il 2005-2008 nel contesto del progetto AVIP e del progetto MUVAPRED (in cui il CNAIDS partecipa quale partner) indica che la vaccinazione di scimmie *Cynomolgus* con le proteine Tat e ΔV2-Env di HIV-1 da sole e in combinazione, somministrate per via sistemica o mucosale, protegge dall'infezione con uno SHIV CCR5-tropico somministrato per via intrarettale. L'insieme di questi risultati hanno creato le basi per la pianificazione di *trial* clinici in Italia e in Sudafrica.

Nel 2009, nell'ambito del progetto AVIP sono stati organizzati i seguenti congressi/workshop:

- “Scientific and Steering Committee meeting”, Stoccolma, 3 e 4 maggio, 2009.
- “Scientific and working meeting”, Roma, 28 e 29 maggio, 2009.
- “Plenary Meeting with Advisory Board and Monitoring Committee Members plus Steering Committee meeting”, Parigi 23 ottobre, 2009. Questo meeting è stato il meeting finale del Progetto.

Attività programmata 2010

Il Progetto terminerà il 31 gennaio 2010, e tuttavia alcune attività continueranno nel corso del 2010. In particolare:

- si proseguirà il monitoraggio delle scimmie inoculate con SHIV-1157ipd3N4 di *clade C* per determinarne la patogenicità e quindi generare un clone molecolare. A questo proposito, al sacrificio, particolare attenzione sarà posta all’isolamento di virus da tessuti mucosali e linfoidi considerati come potenziali *reservoir* di virus.
- come sopra riportato, si continueranno gli studi sulla evoluzione genetica di HIV-1 (in particolare nelle regioni V1-V2 di Env *clade C*) allo scopo di identificare nuovi potenziali immunogeni e generare nuovi virus chimerici SIV/HIV.

Archivi sostanze e preparati pericolosi

Presso il CSC 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 Centro, 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, Banca Dati Cancerogeni, 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*, il *Report on Carcinogens*, l'*US Environmental Protection Agency* e la Commissione Consultiva Tossicologica Nazionale.

La Banca Dati Bonifiche, realizzata in collaborazione con il Reparto "Suolo e Rifiuti" del Dipartimento AMPP e con il Settore I – Informatica del SIDBAE, e di libero accesso sul sito dell'ISS, contiene i valori di riferimento proposti dall'ISS per sostanze di interesse nelle procedure di bonifica di siti contaminati (DL.vo 152/2006).

La Banca Dati Sensibilizzanti, realizzata in collaborazione con il CRIVIB e con il Settore I – Informatica del SIDBAE e di libero accesso sul sito dell'ISS, contiene informazioni su sostanze sensibilizzanti o potenzialmente tali.

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 2009

L'Inventario Nazionale delle Sostanze Chimiche ha risposto a numerose richieste esterne e interne all'ISS. Sono state aggiornate circa 200 schede dell'Inventario Nazionale Sostanze Chimiche e predisposte 150 nuove schede.

L'attività del 2009 della Banca Dati sui Preparati Pericolosi si può sintetizzare in tre punti:

- Attività di segretariato con la validazione di 331 nuove società registrate e consulenze, a mezzo e-mail, per un totale di 105 e 63 a mezzo fax di reinoltro user. Non calcolabili sono le risposte telefoniche che giornalmente pervengono.
- Attività tecnico-informatica: è stata supportata con 550 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 250 e-mail, oltre alla giornaliera assistenza telefonica.

Il lavoro di aggiornamento della Banca Dati Bonifiche ha portato all'inserimento di oltre 300 nuove entrate.

Il lavoro di aggiornamento della Banca Dati Cancerogeni ha portato all'inserimento di oltre 400 nuove entrate.

Il lavoro di aggiornamento della Banca Dati Sensibilizzanti ha portato all'inserimento di oltre 60 nuove entrate.

È stata ultimata la migrazione della banca dati su sistema Bòaid Server, che ha modificato l'architettura tramite il sistema FE (*Front end*) e BE (*Back end*) e backup dei dati su storage, al fine di migliorare la sicurezza/violazione dei dati.

Si sta ultimando la migrazione dell'attuale database sotto piattaforma SQL, questo al fine di abbattere i costi di manutenzione esterna. Sono stati inoltre implementati i livelli di controllo per i file di notifica in ingresso.

Attività programmata 2010

Per l'anno 2010 si prevede il termine della migrazione sulla nuova piattaforma software e la riscrittura del programma client (ISSFormula), verrà inoltre data la possibilità alle aziende di eseguire sia le modifiche che l'inserimento di nuovi preparati direttamente via web.

Continuerà l'attività di controllo sulla conformità dei dati con le relative comunicazioni alle ditte interessate.

Verrà inoltre predisposto un accesso per il Ministero della Salute (Liv.04) per la consultazione dei preparati detergenti con la possibilità di sviluppo di query mirate.

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 e la prosecuzione di un progetto speciale dell'ISS appaiono particolarmente opportune, 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 pre-clinica in sperimentazioni cliniche nel settore delle bioterapie nell'ambito di attività sia a livello nazionale (azioni di coordinamento relative ai programmi 2 e 3 del progetto "ISS per Alleanza contro il Cancro" previsti dall'art. 3 del DM 21 luglio 2006) che internazionale

(partecipazione alle fasi preparatorie per la costruzione delle infrastrutture europee di ricerca nel settore della biomedicina, con particolare riferimento a EATRIS e a ECRIN).

Resoconto attività 2009

Attività relative a FaBioCell

Nel corso del 2009 sono state completate le attività di convalida della procedura di produzione su larga scala di cellule dendritiche (IFN-DC), differenziate in presenza di IFN alfa, a partire da monociti raccolti mediante procedure di aferesi. La procedura è stata ripetuta per tre volte consecutive e i risultati ottenuti hanno mostrato una notevole consistenza e riproducibilità delle caratteristiche dei prodotti ottenuti. È stato quindi svolto un programma di stabilità sui farmaci cellulari prodotti valutando, ad intervalli di tempo regolari, le caratteristiche immunofenotipiche e funzionali delle IFN-DC. I risultati ottenuti ad oggi, ad un anno circa dalla produzione, mostrano il mantenimento della stabilità di tutti i parametri valutati in termini di vitalità (valori compresi tra l'80 e il 90%), caratteristiche immunofenotipiche (CD83 > 10%, CD86 > 50%, CD80 > 80%, HLA-DR e HLA-ABC > 90%) e funzionali. Come parametro funzionale è stata studiata la capacità di incorporazione della proteina ovalbumina coniugata con fluoresceina. La percentuale di incorporazione è variabile tra le cellule dei lotti prodotti ma si mantiene costante nel tempo per ciascun lotto.

A maggio 2009 è stata effettuata, da parte degli ispettori designati dell'AIFA, l'ispezione per l'accertamento della conformità dell'officina ai requisiti di GMP. Nel corso della visita non è stata riscontrata alcuna deviazione critica, in particolare per quanto riguarda le caratteristiche strutturali. Sono state riscontrate non conformità, imputabili ad imprecisioni del sistema di qualità applicato, e alcune non conformità analitiche. Le deviazioni sono state risolte ed è attesa la visita di follow-up che dovrebbe portare alla definitiva autorizzazione dell'officina farmaceutica.

È stato inoltre redatto l'*Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD) in cui sono raccolti i dati relativi alla convalida del farmaco cellulare IFN-DC. Il documento verrà sottoposto alla valutazione della "Commissione per l'autorizzazione delle sperimentazioni cliniche di fase I" come parte del dossier relativo alla sperimentazione clinica descritta nelle attività previste per il 2010. La commissione valuterà la conformità regolatoria delle procedure sviluppate.

Attività di ricerca clinica in studi coordinati dall'ISS nel settore dell'immunoterapia

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 "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"). Iniziative di promozione di workshop su temi specifici e di coordinamento nel settore delle bioterapie antitumorali sono state intraprese nel 2009 anche nell'ambito della partecipazione dell'ISS alle attività del Network italiano per le Bioterapie Antitumorali (NIBIT).

Attività programmata 2010

Attività relative a FaBioCell e a studi clinici collegati

È previsto, per quest'anno, l'avvio del primo studio clinico di fase I basato sull'inoculo intralesionale di IFN-DC dopo trattamento chemioterapico in pazienti oncologici mediante l'uso del prodotto cellulare sviluppato precedentemente nell'officina farmaceutica FaBioCell. Il razionale alla base di tale approccio prevede che gli antigeni tumorali liberati a seguito dell'azione citotossica dell'agente chemioterapico vengano catturati dalle IFN-DC inoculate nella lesione, con conseguente induzione di risposta immune antitumorale (vaccinazione *in situ*). L'attuale fase di disegno dello studio clinico di fase I considera l'arruolamento di pazienti affetti dalle seguenti neoplasie: i) melanoma metastatico cutaneo (inoculo di IFN-DC nelle lesioni cutanee), ii) stadio IIIc-IV non operabile e trattabile con chemioterapia; iii) carcinoma dell'ano recidivante; iv) carcinoma della cervice uterina (inoculo di IFN-DC nelle lesioni tumorali residuali dopo chirurgia); v) metastasi locali dei tumori della testa e del collo. Il dossier per l'autorizzazione alla sperimentazione è attualmente in fase di sottomissione all'autorità regolatoria. L'arruolamento dei pazienti partirà non appena ottenute le necessarie autorizzazioni. Lo scopo principale dello studio è di valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia del trattamento immunoterapico combinato con la chemioterapia in pazienti con tumore in stadio avanzato. La sicurezza e la tollerabilità del trattamento, che costituiscono l'*endpoint* principale, saranno valutati in base alla frequenza, al tipo e all'intensità di eventuali eventi avversi avvertiti dai pazienti. *Endpoint* secondari dello studio saranno la determinazione della risposta immune, valutata mediante l'analisi dei linfociti CD8⁺ tumore specifici e dell'infiltrato cellulare intratumorale, nonché l'analisi della progressione della malattia e del tasso di sopravvivenza comparati con i parametri immunologici rilevati.

Attività di promozione e coordinamento a livello nazionale (ISS per ACC) 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, anche in collaborazione con il NIBIT. Il Dipartimento BCN, anche attraverso il ruolo attivo di referenti dell'ISS appartenenti al Gruppo Interdipartimentale di Oncologia (GIO), coordinerà peraltro la gestione complessiva di altri programmi nel contesto del progetto "ISS per ACC" (art. 3 DM 21 luglio 2006), con particolare riferimento ai programmi 2 ("reti inter-instituzionali"), 3 (ricerca traslazionale e *trial* clinici di fase I) e programma 4 (progetti internazionali con particolare riferimento a quelli europei).

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 pre-clinici 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

Come ripetutamente sottolineato nelle relazioni relative agli anni precedenti, la valutazione dei medicinali si effettua esaminando la qualità, la sicurezza d'uso e l'efficacia, tutti parametri che forniscono una indicazione globale sul medicinale stesso. In tale processo di valutazione sono coinvolti ovviamente l'AIFA e per numerosi aspetti l'ISS che, agendo in sinergia, assicurano sempre che i medicinali utilizzati siano sempre del massimo livello possibile. La valutazione avviene attraverso l'esame dettagliato della documentazione, compilata dal proponente secondo il formato attualmente in vigore che prevede cinque moduli distinti (di cui i moduli 1 e 2 sono dedicati ad aspetti amministrativi e al sommario della documentazione mentre i moduli 3, 4 e 5 sono dedicati alla parte di qualità, non clinica e clinica, rispettivamente). 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 GMP. Il rispetto di tali condizioni è valutabile esclusivamente attraverso visite ispettive o ispezioni alle Officine Farmaceutiche produttrici, effettuato da personale adeguatamente addestrato per lo specifico settore. In tale ambito ispettivo, un aspetto fondamentale è rappresentato dalla armonizzazione delle attività dei vari Ispettori nei vari Paesi europei e non, 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, Europa e Giappone, Europa e PIC/S e Italia e WHO, anche secondo quanto stabilito dalle Procedure di Mutuo riconoscimento delle Attività Ispettive definita in sede internazionale. Come già detto nei precedenti anni, in questa Procedura di Mutuo riconoscimento è stato ovviamente coinvolta sia l'AIFA sia una parte dell'Istituto come struttura che ha fornito e fornisce supporto analitico all'AIFA stessa ma anche per il fatto di fornire personale attivamente coinvolto nella effettuazione delle ispezioni stesse. L'insieme delle strutture di AIFA, Istituto e anche dello Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (entrambi questi ultimi legati all'AIFA da specifici accordi di collaborazione) svolge attività ispettiva sotto il coordinamento e la responsabilità dell'AIFA, al fine di valutare la conformità alle GMP. L'accordo di collaborazione instaurato tra Istituto e l'allora Ministero della Sanità è stato quindi rinnovato con l'AIFA e focalizzato sempre meglio nel tempo, oltre che sulla effettuazione di un certo numero di ispezioni, anche su alcuni altri aspetti fondamentali quali quello legato all'ulteriore sviluppo di un Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ), in grado di gestire tutte le attività dell'Ispettorato, che inizialmente a carico dell'Istituto è poi stato integrato nel Sistema di Qualità dell'AIFA. Tra i vari compiti che ora sono da sottolineare e che costituiscono un aspetto importante dell'accordo di collaborazione anche di recente rinnovato occorre segnalare la effettuazione di audit interni all'Ufficio Ispezioni GMP dell'AIFA, svolti da personale dell'ISS, in particolare successivamente al 2006, da quando l'AIFA si è dotata di un proprio Sistema di Assicurazione della Qualità. Inoltre, scopo dell'accordo di collaborazione sin dall'inizio era anche quello di reclutare nuovi Ispettori attingendo alle risorse di personale dell'Istituto e di continuare a formare gli Ispettori già arruolati e qualificati per questa attività. L'area inizialmente coperta dalle attività relative all'accordo di collaborazione era quella delle ispezioni ad Officine farmaceutiche produttrici di medicinali, ma successivamente 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 2009

L'attività relativa alla valutazione della qualità, sicurezza d'uso e l'efficacia dei medicinali viene condotta dall'AIFA e dall'ISS 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 ispezioni sono condotte da Ispettori dell'AIFA o/e dell'Istituto, opportunamente addestrati e coadiuvati da Esperti a seconda delle varie tipologie del farmaco stesso.

Come riportato nella precedente relazione relativa all'anno 2008, 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 vari altri Paesi, 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 parte legato allo sviluppo per il Ministero, da parte dell'Istituto, di un Sistema di Assicurazione della Qualità (SAQ) che ha consentito di dare valenza formale a tutti quei processi di fatto già soddisfacenti da un punto di vista sostanziale. L'istituzione di una struttura di SAQ per l'Ispettorato nell'ambito dell'Istituto, con Manuale della Qualità e procedure valide, ha consentito di fatto il conseguimento di una completa equivalenza con i requisiti imposti dall'Unione Europea e dal Canada nell'ambito del processo allora in atto.

L'impegno dell'Istituto a supporto delle attività ispettive si è focalizzato nel 2003 sulla messa a regime di tutte le attività, processo che è stato già descritto nelle precedenti relazioni relative appunto al 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 e 2009, il Progetto 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. In totale, per il 2009 sono state effettuate 52 ispezioni ad Officine che producono specialità medicinali e 43 ispezioni ad Officine produttrici di API, per un totale di 95 ispezioni, ciascuna di durata da due (per le ispezioni di follow-up) a cinque giorni (per le ispezioni di revisione generale), con una media di circa quattro giorni. Il numero di ispezioni è stato leggermente più elevato di quanto pianificato e di quanto richiesto.

Nel 2009 inoltre, in linea con quanto concordato con l'AIFA e in relazione a quanto previsto sin dal primo accordo di collaborazione, sono state effettuate dal Responsabile dell'Assicurazione della Qualità del CRIVIB gli audit dell'intero Sistema Ispettivo AIFA relativo alle specialità medicinali, affiancando il Responsabile dell'intero Sistema di Assicurazione della Qualità dell'AIFA stessa.

È stato inoltre sostanzialmente rispettato per il 2009 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 revisione e ottimizzazione.

Attività programmata 2010

Nell'ambito dell'accordo novembre 2008-novembre 2009 (prorogato a momento a fine febbraio 2010), già siglato nel novembre 2008, si prevedeva il mantenimento a regime di tutte le

attività incluse nell'accordo di collaborazione stesso e avviate/sviluppate con successo nel 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 e 2009. 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, che nel corso del 2009 sono leggermente aumentati di numero. Come riportato sopra, nel periodo di validità del precedente accordo sono state effettuate quasi 90 ispezioni a fronte delle 80 richieste, e pertanto è lecito ritenere che tale livello potrà essere almeno mantenuto se non superato nel corso del 2010.

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'Associazione Farmaceutica Italiana (AFI) verrà nuovamente coinvolta 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 2010 un programma di audit interni a continuazione di quello definito e svolto nel 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 e 2009, in base a quanto stabilito dal SAQ in vigore e in accordo con il Responsabile dell'Assicurazione della Qualità dell'AIFA. Da sottolineare che per il 2010 il nuovo accordo di collaborazione che dovrebbe essere siglato tra breve posto in vigore, a far data dal novembre 2008 per la durata di un anno, prevederà per il 2010 l'effettuazione di un numero certamente non inferiore a quello previsto nell'accordo precedente.

Da sottolineare che con la creazione del CRIVIB nel corso del 2008, l'ultimo accordo di collaborazione ha incluso specificamente una sezione dedicata all'attività differente dal coordinamento ispettivo che il CRIVIB stesso svolge per l'AIFA. In particolare, tranne l'attività analitica di *batch release* che il Centro svolge e per il quale le ditte sono soggette a versamento di una tariffa all'Istituto, tutte le rimanenti attività svolte per l'AIFA, quali ad esempio quelle di valutazione di dossier e di sorveglianza post marketing dei medicinali, prevedono ora un finanziamento da parte dell'AIFA ben definito per tali scopi. Tale parte di attività, quantizzata anche in termini di numero e tipologia, ha costituito e costituirà anche per il 2010 un impegno comunque non nuovo visto che il CRIVIB ora, e il GdL/IBL-MIPI prima, ha da sempre svolto tale attività a livello elevato ma solo ora riconosciuto anche per quanto riguarda l'aspetto formale in un accordo anche di natura finanziaria. Questa parte del progetto costituirà un finanziamento importante per il 2010 che consentirà un consolidamento di molte attività del CRIVIB inerenti alla collaborazione con l'AIFA.

Autorizzazione alla sperimentazione clinica di fase I

La sperimentazione clinica di fase I è volta a stabilire il profilo di tollerabilità e quello farmacocinetico/metabolico di un prodotto medicinale e talvolta, nei casi di impiego sui malati, anche alcuni parametri di efficacia. Al fine di eseguire tale sperimentazione in condizioni di sicurezza per i soggetti da arruolare è necessaria una corretta interpretazione dei risultati della sperimentazione preclinica.

La valutazione di questi risultati, ai fini della definizione degli effetti tossici e farmacodinamici sull'uomo, è un'attività di "eccellenza" in campo regolatorio, per la quale è necessario coinvolgere esperti con elevata competenza in particolari settori (qualità,

farmacologia e tossicologia previsionale) e consolidata esperienza nella valutazione dei farmaci ai fini regolatori.

Così la normativa italiana, sin dal 1973 (Legge 519/73), ha previsto la formulazione di un parere dell'ISS prima di avviare la sperimentazione clinica di fase I in Italia.

Il DL.vo 211, 24 giugno 2003 ha poi rafforzato tale concetto, stabilendo che l'Istituto è l'autorità competente per l'autorizzazione della sperimentazione clinica con farmaci di nuova istituzione (cioè che vengono utilizzati per la prima volta nell'uomo). L'Istituto, che si avvale per questa attività di un'apposita Commissione (Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I), diventa così l'organismo che autorizza la sperimentazione clinica.

Già a partire dal 2008, l'attività della Commissione è stata resa molto più gravosa dall'entrata in vigore di due nuove norme. Il DL.vo 200 del 6 novembre 2007 ha stabilito che l'ISS rappresenta l'autorità competente per tutte le sperimentazioni cliniche di fase I, e non più solo per quelle riguardanti i prodotti farmaceutici di nuova istituzione come previsto dalla precedente normativa. Anche l'entrata in vigore del DM 21 dicembre 2007 ha introdotto delle novità molto importanti in termini di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche. Tale decreto, in particolare, ha stabilito delle nuove modalità di inoltro della richiesta di autorizzazione all'autorità competente, introducendo l'obbligatorietà dell'inserimento delle domande nell'osservatorio della sperimentazione clinica attivo presso l'AIFA. Questo nuovo decreto ha comportato nuovi obblighi e nuove responsabilità anche per la segreteria della Commissione per la fase I.

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.

Con queste iniziative e altre simili, 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 2009

È rimasta in carica la Commissione per la valutazione dell'ammissibilità alla sperimentazione clinica di fase I, nominata nel luglio 2008, e riunitasi 11 volte nel corso del 2009.

Nell'arco dell'anno sono state ricevute 54 domande di autorizzazione e oltre 100 richieste di emendamenti sostanziali a protocolli già autorizzati.

L'aumento del carico di lavoro ha impegnato notevolmente la segreteria tecnico-scientifica, che attualmente si avvale del supporto (a tempo parziale) di cinque unità di personale (un dirigente di ricerca, un dirigente tecnologo, due primi ricercatori e un ricercatore) e la segreteria amministrativa (che nel 2009 si è avvalsa del lavoro, sempre a tempo parziale, di tre unità di personale). Tutto il suddetto personale appartiene al Dipartimento del Farmaco.

Il tempo medio effettivo di valutazione delle domande si è mantenuto ai livelli dell'anno passato (circa 38 giorni). In considerazione dei tempi di istruttoria previsti dalla normativa (30, 60 o 90 giorni a seconda della tipologia dei prodotti e/o delle indicazioni terapeutiche proposte), si può affermare che gli attuali tempi di valutazione sono del tutto adeguati.

Il programma di *Scientific Advice* ha continuato a richiamare un notevole interesse fra i ricercatori delle istituzioni pubbliche e private: nel corso del 2009 sono state infatti concesse

otto audizioni. Tale programma dovrebbe essere ulteriormente potenziato, prevedendo anche l'utilizzo di teleconferenze con proponenti sia italiani che stranieri.

Nel corso dell'anno sono state aggiornate le tariffe relative alla valutazione delle nuove domande di autorizzazione, con differenziamento delle sperimentazioni *first in man* e *non first in man*, dei prodotti con AIC o già sperimentati in un paese europeo o meno. È stato inoltre introdotto il pagamento della tariffa anche per le richieste di emendamento sostanziale.

Nel 2009, infine, l'Istituto ha siglato un accordo con AIFA e Assobiotech al fine di incentivare ulteriormente la sperimentazione clinica di fase precoce nel nostro Paese.

Attività programmata 2010

Oltre alla normale routine di valutazione delle domande di sperimentazione clinica di fase I in Italia, si proseguirà con il programma di approfondimento di temi specifici di natura tecnica che via via saranno identificati.

Nel corso del 2010 sarà aggiornata la lista degli esperti dell'ISS. Si prevede inoltre di mettere in atto un programma di formazione e aggiornamento degli esperti stessi.

L'attività relativa alla gestione della banca dati di terapia genica e cellulare somatica sarà riorganizzata in maniera più funzionale.

Infine, la Commissione continuerà 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.

È ancora in corso di attuazione l'arricchimento del sito, con l'inserimento di sezioni anche in lingua inglese.

Banca di campioni biologici

La banca di campioni biologici è un sistema che conserva a basse temperature tipi differenti di materiale biologico utilizzabile per future ricerche, non pianificate all'inizio dello studio, nel campo della biochimica, della biochimica molecolare e della genetica.

Il parcellizzare i diversi materiali biologici in più aliquote di minimo volume, paillette, permette di utilizzare le stesse per differenti analisi in diversi laboratori o in tempi differenti, evitando lo spreco al momento dello scongelamento. La processazione dei campioni avviene adottando materiali resistenti alle basse temperature, metodologie semplici, altamente standardizzate, adatte ad un uso multi potenziale del materiale; il sistema di stoccaggio è affidato ad una macchina con tubi di aspirazione ed iniezione, capaci di immettere in ogni paillette di 0,5 mL il materiale biologico e di chiudere le paillette a caldo da entrambi i lati, in condizioni di contatto minimo con l'esterno; le paillette sono etichettate per il riconoscimento con un codice a barre e con un manicotto di colore diverso a seconda del campione biologico conservato. Sono raggruppate in *visotube* di differenti colori; i *visotube* sono 12, contenuti in bicchieri (*globelet*), i quali sono stipati all'interno di *canister*. Il materiale così suddiviso viene conservato in contenitori di azoto liquido.

La numerazione e la mappatura nel contenitore di azoto liquido del materiale biologico è archiviata attraverso un software che permette il riconoscimento e il ritrovamento del materiale conservato. Essendo l'archivio informatizzato è possibile appaiare le informazioni della banca biologica con quelle della banca dati epidemiologici.

La stazione criogenica necessita del riempimento dei contenitori di azoto liquido a scadenze fisse, che dipendono dalla capacità dei contenitori e dalla quantità del materiale conservato.

Nel CNESPS esiste una stazione criogenica composta da quattro contenitori di azoto liquido, di cui due contengono campioni biologici immersi in azoto liquido (temperatura raggiunta -196°C) e due contengono campioni in vapori di azoto liquido (temperatura raggiunta di -132°C).

Sono disponibili quattro freezer a -80°C che contengono campioni di siero, plasma e *buffy coat* in *ependorf*, contenute in scatolette, impilate in cestelli. Nei tre freezer a -30°C sono contenuti campioni di urine per le determinazioni da effettuare in tempi brevi; nel freezer a -80°C sono contenuti i campioni di urine da tenere a lunga conservazione.

I freezer sono collegati con l'azoto liquido in modo che qualora si verificasse una interruzione della corrente elettrica, oltre all'attivazione del gruppo elettrogeno, la temperatura all'interno dei freezer può essere mantenuta tramite i vapori di azoto.

I campioni conservati riguardano gli studi del progetto CUORE (8.095 soggetti); IPREA (1.094 soggetti); DEMENZE (1.862 soggetti); OEC (9.582 soggetti); il Registro GEMELLI (2.000 soggetti).

I campioni raccolti dai differenti studi sono tutti identificati con appropriati codici alfa numerici atti a distinguere sia il codice del paziente sia il liquido biologico conservato (*pellet*, siero, plasma citrato, plasma estratto da campione con EDTA, urina, saliva) nel rispetto della privacy. I campioni vengono prelevati, manipolati e congelati entro poche ore dal prelievo. Le procedure di raccolta, di stoccaggio e di invio di materiale biologico (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine, saliva) vengono eseguite seguendo metodologie standard, impiegate in diversi studi internazionali. La documentazione sulle differenti procedure adottate in laboratorio per la preparazione del campione è facilmente reperibile negli archivi del CNESPS. Un archivio centrale garantisce la reperibilità delle informazioni dei soggetti partecipanti agli studi.

Il controllo della stazione criogenica è affidato ad una ditta esterna; una persona del Reparto di epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari quotidianamente controlla il livello dell'azoto nei contenitori e la temperatura dei freezer.

Resoconto attività 2009

Nell'ambito dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey*, sono stati raccolti e stoccati i campioni biologici di 1.860 persone di età compresa fra 35 e 79 anni, arruolate ed esaminate nelle seguenti regioni: Basilicata, Calabria, Sardegna, Lazio e Piemonte. Lo studio comprensivo della conservazione del materiale biologico è stato approvato dal comitato etico dell'ISS. Ogni partecipante ha sottoscritto la propria approvazione allo studio e alla donazione dei propri campioni biologici dopo aver ricevuto una nota informativa con gli obiettivi dello studio, con la motivazione della conservazione dei campioni, con l'autorizzazione alla conservazione per la durata minima di 30 anni e con specifiche riguardanti la possibilità di cancellazione futura del consenso. Tale durata è dovuta al fatto che questo è il tempo minimo per lo sviluppo di un numero consistente di eventi cardio e cerebrovascolari che permetta lo studio della associazione tra fattori di rischio e malattia. Tale procedura è stata approvata dal Comitato Etico dell'ISS in data 23 novembre 2009. Oggi non è possibile elencare quali saranno le indagini future in quanto l'obiettivo della creazione di una banca di campioni biologici è proprio quella di conservare materiale per analizzarlo in futuro, quando appariranno nuove

scoperte o esigenze particolari in sanità pubblica. In ogni caso qualsiasi analisi non potrà mai essere presentata a livello individuale, ma i risultati verranno considerati insieme a quelli di tutti gli individui che in questi anni hanno accettato di collaborare e hanno dato il loro consenso per essere seguiti nel tempo.

Il materiale biologico è stato stoccato in paillette di polietilene ossia in tubicini finissimi simili a cannucce, riconoscibili per il colore del manicotto o del tampone di cotone (siero con manicotto giallo, plasma con manicotto rosso, *buffy coat* con manicotto azzurro, emazie impacchettate con manicotto verde) e per la numerazione (codice a barre); sono state riempite e saldate a caldo con una macchina speciale.

Nella stessa popolazione sono state raccolte le urine delle 24 ore e i campioni di urine sono stati stoccati e vengono conservati in freezer a -80°C.

Del campione CUORE sono stati selezionati tutti gli eventi coronarici e cerebrovascolari che si sono sviluppati nella coorte fino al 2002 (205) e sono stati appaiati con tre controlli selezionati per età e sesso (585). Di questi campioni è stato estratto il DNA.

Nel 2009 la banca è stata catalogata nell'Osservatorio P3G nei *Population Based Study* e riconosciuta come membro associato del *Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure*.

Attività programmata 2010

Continuerà la raccolta e lo stoccaggio dei campioni biologici delle persone di età compresa fra 35 e 79 anni esaminate nell'ambito dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/*Health Examination Survey*, nelle seguenti regioni: Lombardia, Marche, Umbria, Toscana e Veneto. Il materiale biologico verrà stoccato in *paillette* seguendo le procedure standardizzate già descritte.

Proseguirà l'estrazione del DNA nei nuovi casi sviluppati nella coorte CUORE e verranno selezionati tre nuovi controlli appaiati per età e sesso. Proseguirà altresì la raccolta di DNA estratto da saliva e da sangue intero di gemelli donatori afferenti al Registro Nazionale Gemelli.

Durante il 2010 verrà costituito un network di banche genetiche di popolazione presenti sul territorio nazionale. All'interno del network verranno avviati gruppi di lavoro dedicati alle varie aree (management, sicurezza, aspetti etico-legali) che, previa ricognizione generale delle procedure standard esistenti all'interno delle banche da mettere in rete, individuino i punti di forza e le carenze, al fine di realizzare procedure standardizzate e condivise per:

- la gestione dei campioni (raccolta, catalogazione, trasporto, processamento, stoccaggio, tracciabilità, controllo di qualità, distribuzione)
- la gestione dei dati (raccolta, standardizzazione delle informazioni, set minimo per la condivisione)
- l'implementazione delle misure di sicurezza (di laboratorio e dei sistemi informatici) secondo la normativa vigente.
- il trattamento degli aspetti etico-legali (note e consensi informati, ricontatto dei donatori/pazienti; comunicazioni dei risultati di eventuali studi; ruolo dei comitati etici; diritti dei donatori, procedure di anonimizzazione)
- l'accessibilità dei campioni all'interno di progetti condivisi e/o attraverso la rete italiana di biobanche.

Caratterizzazione dei ceppi di agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane e animali in Italia

La natura dell'agente trasmissibile delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) 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 e per lo spettro di specie suscettibili all'infezione.

La descrizione della variante della MCJ (vMCJ), causata dall'agente responsabile della BSE ha dimostrato il potenziale zoonotico delle EST animali e ha reso urgente la caratterizzazione dei ceppi di EST animali e umani 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'inattesa fonte di rischio per l'uomo (*Opinion on "pre-emptive risk assessment should BSE in small ruminants be found under domestic conditions"*, Scientific Steering Committee – SSC, 8-9 febbraio 2001). Altri elementi di preoccupazione derivano dalla recente identificazione di forme in precedenza sconosciute di EST nei bovini (BSE-H e BSE-L) e nelle pecore (Nor-98) che sono in questo momento oggetto di intense ricerche allo scopo di verificarne diffusione geografica e spettro d'ospite.

La caratterizzazione dei ceppi umani potrebbe consentire di identificare quali, tra le diverse forme umane, presenta affinità con le forme animali note. Le forme sporadiche di EST umane si presentano con un fenotipo caratterizzato dai segni clinici all'esordio, dalla durata della malattia, dal tipo e dalla distribuzione della spongiosi e degli accumuli di proteina prionica nel sistema nervoso centrale. Determinanti fenotipici della malattia sono inoltre il polimorfismo al codone 129 del gene della proteina prionica (Met/Met, Met/Val, Val/Val) che assieme al tipo di PrP prodotta (tipo 1 o tipo 2, determinato in base alla mobilità elettroforetica della proteina su gel) possono essere utilizzati per classificare le varie forme di Creutzfeldt-Jakob sporadica in sei sottotipi (MM1, MM2, VV1, VV2 e MV2). Vi sono tuttavia delle forme di malattia che si discostano da questa classificazione e che potrebbero essere causati da altre rare varianti dei ceppi noti o potrebbero derivare da episodi di trasmissione zoonotica non identificati. L'UE ha, infatti, posto l'accento sulla necessità di condurre studi di caratterizzazione dei ceppi di EST in numerosi documenti ufficiali quali: *Opinion on "The criteria for diagnosis of clinical and pre-clinical TSE disease in sheep and for differential biochemical diagnosis of TSE agent strains"*, SSC (Regolamento CE n.999/2001; SSC, 13-14 aprile 2000; e *Opinion on "The use of non-human primate models for human TSEs"*, SSC, 6-7 settembre 2001.) In particolare, grande attenzione è rivolta alle forme rare e/o atipiche di EST umane che potrebbero essere il risultato di una sconosciuta zoonosi e potrebbero contenere un potenziale di trasmissibilità interumana ancora ignoto.

Coerentemente con le sue responsabilità in ambito di sanità pubblica, l'ISS conduce da alcuni anni un ampio programma di caratterizzazione, mediante trasmissione sperimentale ad animali di laboratorio, dei ceppi di EST umane e animali circolanti sul territorio nazionale, in collaborazione con altre strutture dell'SSN (IZS, Centro di riferimento per le Encefalopatie Animali dell'IZS di Torino) che sono coinvolte nella sorveglianza su questo gruppo di malattie.

Il lavoro svolto in questi anni ha consentito di dimostrare che esistono distinti ceppi infettanti di EST nella popolazione umana che, tuttavia, non hanno mostrato analogie stringenti con i ceppi di scrapie e BSE studiati sinora. È evidente l'esigenza di proseguire questi studi allargando il numero di forme naturali di EST umane e animali da sottoporre a questi studi.

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 e, come già accennato, ciascuna linea murina ricevente

presenta una diversa sensibilità al ceppo infettante e può dunque fornire risultati con diverso contenuto informativo. L'adozione di nuovi modelli animali da utilizzare per la trasmissione sperimentale consente di ottenere risposte mirate a specifici quesiti: l'utilizzo di topi transgenici per la proteina prionica umana capaci di esprimere i diversi polimorfismi osservati nell'uomo può essere decisivo per definire i fattori di suscettibilità dei diversi genotipi umani ai ceppi in studio.

Questo studio si propone pertanto di valutare la presenza nella popolazione umana di ceppi dotati di maggiore potenziale 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 garantisce 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 le eventuali correlazioni tra i diversi ceppi di BSE e la loro diffusione nel patrimonio ovi-caprino italiano allo scopo 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 2009

In quest'anno (2009) quattro casi italiani di malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica (tre casi atipici e uno tipico, utilizzato come ceppo di riferimento) sono stati inoculati in topi transgenici umanizzati (prodotti dall'*Institute for Animal Health, Neuropathogenesis Unit*, dell'Università di Edimburgo) i quali presentano in sostituzione del gene murino della PrP il gene umano inserito nella stessa posizione di quello originario. Le tre linee di topi transgenici utilizzate sono state usate per simulare i tre polimorfismi al sito 129, comunemente espressi nella popolazione (MM, MV, VV). Ciascun isolato umano è stato inoculato in gruppi di 20 topi per ogni genotipo per un totale di circa 130 topi che sono stati seguiti dal punto di vista clinico per l'intero decorso della malattia fino al sacrificio in atmosfera ad alto tenore di CO₂ con il prelievo del materiale cerebrale (metà cervello congelato e metà in formalina) che è stato poi sottoposto a indagini biochimiche per il rilevamento della proteina prionica e sua caratterizzazione rispetto al pattern di corsa elettroforetica (emisfero congelato), e ad analisi neuropatologica e immunoistochimica per determinare estensione e distribuzione della spongiosi e caratterizzazione degli accumuli di proteina prionica (emisfero in formalina).

Per i topi transgenici inoculati con omogenato cerebrale umano, è stato piuttosto difficile definire dei criteri clinici di avvenuta trasmissione a causa della scarsa specificità dei sintomi che sono abbastanza simili a quelli che si può osservare in animali vecchi (il tempo d'incubazione è vicino alla vita media degli animali) pertanto si è ritenuto che la trasmissione sia avvenuta con successo in uno dei seguenti casi: presenza di spongiosi, presenza di proteina prionica patologica rilevata tramite immunoistochimica o *western blot*.

Per ciascuno dei gruppi di animali inoculati, sono stati calcolati l'*attack rate*, che definisce la percentuale degli animali infettati con successo rispetto al numero degli animali inoculati, il tempo medio di sopravvivenza degli animali ritenuti positivi in accordo ad almeno uno dei criteri definiti in precedenza, le curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier e i profili delle lesioni spongiotiche.

In sostanza tutti i ceppi si sono rivelati trasmissibili sia pure con differenze importanti tra i vari isolati e, all'interno di uno stesso isolato, con marcate differenze a seconda del ceppo di topi utilizzati come ospiti. Poiché la costruzione delle curve di sopravvivenza, i profili delle

lesioni e i risultati dell'immunoistochimica sono al momento ancora in corso, la valutazione complessiva dell'esperimento è rimandata a quando tutti i risultati saranno disponibili.

Attività programmata 2010

L'attività per il 2010 prevede per gli esperimenti in corso

- Costruzione profili delle lesioni.
- Analisi immunoistochimiche.
- Costruzione curve di sopravvivenza.

In particolare, per la costruzione del profilo delle lesioni, faremo riferimento ad un sistema di valutazione codificato che assegna un punteggio compreso tra 0 e 5 (0: no lesioni, 5: grave degenerazione spongiosa) a nove aree di sostanza grigia encefalica (midollo allungato, cervelletto, collicoli superiori, ipotalamo, talamo, ippocampo, corteccia posteriore, corteccia anteriore). I punteggi per le varie aree vengono posti in ordinata mentre in ascissa si allineano le aree cerebrali. La linea che unisce i diversi punteggi prende il nome di profilo delle lesioni. Sulla base delle analogie tra l'andamento di diverse curve, questo sistema permette di rilevare con un elevato livello di affidabilità le analogie tra ceppi infettanti correlati.

Le analisi immunoistochimiche verranno eseguite mediante protocolli standard del nostro laboratorio allo scopo di convalidare la diagnosi di infezione e per evidenziare la quantità, la distribuzione e la morfologia degli accumuli di PrP patologica.

Le curve di sopravvivenza verranno costruite mediante il metodo di Kaplan-Meier, uno strumento di analisi statistica che ci consente di costruire il grafico della relazione esistente tra la probabilità di sopravvivere e il tempo di osservazione a seconda dell'inoculo utilizzato. Analoghe curve di sopravvivenza possono indicare la presenza di ceppi con caratteristiche simili.

Nuovi esperimenti di trasmissione verranno effettuati nel 2010, in particolare è nostra intenzione approfondire due tematiche:

- Caratterizzazione dei ceppi associati alle varianti amiotrofiche di EST umane.
- Sulla base delle somiglianze tra EST umane e animali ricavate dalla trasmissione sperimentale a roditori selvatici, intendiamo utilizzare il modello di topo transgenico umanizzato per verificare nuove ipotesi di forme zoonotiche di EST.

In relazione alla prima tematica eseguiremo esperimenti di trasmissione primaria di casi di MCJ amiotrofica in topi transgenici portatori di diversi genotipi in posizione 129 allo scopo di definire le caratteristiche e la singolarità del ceppo infettante.

Nel secondo ambito, faremo riferimento a dati non ancora pubblicati ottenuti in seguito a trasmissione sperimentale di casi naturali encefalopatie spongiformi trasmissibili animali per scegliere forme specifiche di encefalopatie umane da trasmettere. Tra queste, oltre a particolari sottotipi di MCJ sporadica, intendiamo trasmettere anche particolari forme genetiche allo scopo di verificare la loro analogia con un particolare ceppo di encefalopatia spongiforme animale che è stato appena caratterizzato nel nostro Istituto.

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, nell'ambito del Dipartimento TES, 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 2009

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 2009 sono stati emessi 32 certificati di tipo e 118 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 Ministero della Salute, il Consiglio Superiore di Sanità (CSS), le Regioni e in generale tutti gli organismi del sistema sanitario nazionale. Nel corso del 2009 sono stati emessi dieci pareri.
- Controllo sui dispositivi medici prelevati dai Nuclei Antisofisticazioni e Sanità (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 2009 sono state evase due 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 Device* e attività di elaborazione normative in ambito comunitario. Sono state eseguite nel corso del 2009 nove ispezioni mediamente di tre giorni, un incontro presso il Comitato Elettrotecnico Italiano (CEI) di Milano della durata di un giorno e due incontri presso il *Comité Européen de Normalisation Electrotechnique* (CENELEC), uno ad Amsterdam, e uno a Monaco della durata di tre giorni ciascuno.

Attività programmata 2010

Nel corso del 2010 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 dell'SSN.

Proseguirà l'attività di partecipazione a commissioni tecniche e gruppi di lavoro sia in ambito nazionale che internazionale al fine di seguire direttamente l'elaborazione di normative e

norme in ambito comunitario relative ai dispositivi medici che dovranno successivamente essere controllati.

Coordinamento della rete di epidemiologi per il controllo dei rischi per la sanità pubblica nei Paesi dell'area del Mediterraneo (Sud Europa, Balcani, Medio Oriente e Nord Africa): la rete EPISOUTH

I Paesi del Mediterraneo, pur non facendo parte di un'unica organizzazione economica e politica, hanno un ecosistema condiviso e problemi sanitari simili.

L'obiettivo generale del progetto è quello di "Creare una rete di collaborazione in ambito epidemiologico in modo da migliorare la sorveglianza delle malattie infettive, la comunicazione e la formazione nei Paesi dell'area del Mediterraneo e dei Balcani".

L'ambizione del Progetto EpiSouth, avviato nell'ottobre 2006, è stata di coinvolgere quasi 30 Paesi (tra europei e non-europei) del Mediterraneo e dei Balcani con l'obiettivo di realizzare un quadro strutturato per raccogliere e divulgare informazioni sulle malattie infettive, rafforzare e formare le risorse umane e creare una rete di istituzioni di sanità pubblica permettendo di avere un quadro più chiaro del contesto peculiare in questa regione.

La partecipazione dei Paesi dell'Unione Europea (dieci partner in nove Paesi: Italia-ISS; *Teaching Hospital*, Padova; Francia-*Institute for Public Health Surveillance*, Saint Maurice Cedex; Spagna-*Carlos III Health Institute*, Madrid; Bulgaria-*National Center of Infectious and Parasitic Diseases*, Sofia; Grecia-*Hellenic Center for Diseases Control and Prevention*, Athens; Malta-*Ministry of Health, Elderly and Community Care*, Msida; Cipro-*Ministry of Health*, Nicosia; Romania-*Institute of Public Health*, Bucharest e Slovenia-*Institute for Public Health*, Ljubljana) prevista dal progetto EpiSouth è co-finanziata dalla Commissione Europea (DG SANCO), mentre il Progetto EpiMed (Ministero della Salute italiano) supporta la partecipazione al progetto dei Paesi non-europei al fine di consentire concretamente l'istituzione di una "rete mediterranea" che possa far fronte alle sfide dei prossimi anni (es. libero mercato, applicazione delle *Italian Hardware Research – IHR*, ecc.).

La sinergia tra il progetto EpiSouth e il progetto EpiMed si è mostrata efficace e vincente consentendo il consolidamento della Rete EpiSouth-EpiMed che consta al momento di 26 Paesi (nove dell'Europa, sette dai Balcani, quattro dal Nord Africa e sei dal Medio Oriente: Italia, Francia, Spagna, Bulgaria, Grecia, Malta, Cipro, Romania, Slovenia, Albania, Algeria, Bosnia Erzegovina, Croazia, Egitto, Repubblica Ex Jugoslava di Macedonia (*the former Yugoslav Republic of Macedonia*) (FYROM), Israele, Giordania, Kosovo, Libano, Montenegro, Marocco, Palestina, Serbia, Siria, Tunisia, Turchia), che hanno nominato un totale di 66 *Focal Point* (31 di Paesi UE e 35 di non-UE), più sette rappresentanti delle istituzioni che collaborano con la Rete (EU-DGSANCO, EU ECDC, WHO EMRO, WHO EURO, WHO HQ e Ministero della Salute italiano).

Il progetto EpiSouth, che si sviluppa in coordinamento con il Progetto EpiMed, si articola in otto Pacchetti di Lavoro (WP) gestiti da differenti istituzioni di sanità pubblica.

L'ISS in Italia (Reparto di Malattie infettive del CNESPS) fornisce il supporto tecnico-scientifico e gestionale finalizzato a garantire un'alta qualità del progetto e la diffusione dei risultati prodotti (WP1-Coordinamento e WP2-Diffusione risultati).

I tre pacchetti di lavoro, WP6-*Epidemic intelligence trans-frontiera* (Institut de Veille Sanitaire, Francia), WP7-Epidemiologia delle malattie prevenibili da vaccino e popolazioni migranti (*National Center of Infectious and Parasitic Diseases*, Bulgaria) e WP8-Epidemiologia e preparazione a infezioni zoonotiche emergenti trans-frontiera (*Hellenic Center for Diseases Control and Prevention*, Grecia), costituiscono i pilastri tecnici e le tematiche prioritarie su cui si sviluppano le attività progettuali.

I due pacchetti di lavoro trasversali, WP5-Formazione in epidemiologia applicata e di campo (*Istituto de Salud Carlos III*, Spagna) e WP4-Rete di Istituzioni di Sanità Pubblica (Azienda Ospedaliera di Padova, Italia) creano le basi formative e di scambio che consentono a tutti i partner della Rete di partecipare proficuamente alle attività. Il Progetto è monitorato e valutato attraverso il WP3-Valutazione (Azienda Ospedaliera di Padova).

Dopo tre anni di attività sono stati conseguiti alcuni risultati rilevanti che hanno determinato una visibilità e un riconoscimento della Rete sia a livello nazionale dei Paesi partecipanti che internazionale (ci si riferisce in particolare alla menzione speciale ricevuta dal Progetto in occasione della *Second Euromediterranean Ministerial Conference on Health* che si è svolta al Cairo dal 16 al 17 novembre 2008-*Declaration Second Euromed Ministerial Conference On Health Euromed Countries Together For Health*, Egypt, 17 november 2008).

Principali risultati conseguiti dal Progetto (2007-2008)

Il coordinamento ha comportato, oltre alla gestione del sito web e della piattaforma di lavoro, l'organizzazione tecnico-scientifica e logistica di due meeting del progetto (circa 150 persone in totale per i due meeting), tre meeting dello *Steering Committee* (circa 20 persone per ogni meeting) e il supporto organizzativo all'esecuzione dei due moduli formativi (circa 60 persone in totale) e agli incontri operativi dei Gruppi di lavoro del progetto. I principali risultati conseguiti sono:

- Istituzione ed estensione della Rete EpiSouth-EpiMed (da nove Paesi della UE a 26 Paesi della UE e non-UE);
- Istituzione del portale del progetto (www.episouth.org), includente una piattaforma di lavoro con accesso riservato ai membri della Rete;
- Realizzazione di una indagine sui bisogni formativi degli epidemiologi dei paesi della Rete che ha consentito di realizzare in modo appropriato i moduli formativi (risultati disponibili nel Rapporto EpiSouth 6/2008 "*Report of Training Needs Assessment in Countries Participating in the EpiSouth Project*");
- Due moduli formativi di cinque giorni (settembre 2007 e giugno 2008) condotti a Madrid dall'*Istituto de Salud Carlos III*, con la partecipazione di più di 60 persone provenienti dai Paesi della Rete;
- Realizzazione di una indagine per verificare gli sviluppi della Rete nel contesto dell'implementazione del progetto, valutazione degli approcci, apprezzamenti e riserve dei partecipanti ecc. (risultati disponibili nel Rapporto EpiSouth 3/2008 "*Monitoring Tool of Network Development: results from the questionnaire distributed during the First and the Second Project Meetings*");
- Realizzazione di un'indagine pilota atta ad identificare le attività di *Epidemic Intelligence* attive nei Paesi della Rete (risultati disponibili nel Rapporto EpiSouth 5/2008 "*Cross-Border Epidemic Intelligence evaluation: results from the questionnaire on countries' needs and expectations*");
- Produzione di e-web bollettini riportanti info di *Epidemic Intelligence* sia a livello internazionale che regionale (Mediterraneo e Balcani);
- Realizzazione del prototipo della piattaforma di *Epidemic Intelligence* per lo scambio di allerte tra i Paesi della Rete;

- Realizzazione di un'indagine pilota per verificare attività, procedure e programmi e normative riguardo i migranti e le malattie prevenibili con vaccinazione nei Paesi della Rete.
- Realizzazione di un'indagine atta ad identificare le cinque zoonosis prioritarie per i Paesi della Rete per le quali rafforzare la collaborazione tra Sanità Umana e Veterinaria (risultati disponibili nel Rapporto EpiSouth 4/2008: "Selection of zoonoses of priority in the Episouth countries: final report on the assessment conducted in July 2007").

Resoconto attività 2009

Durante l'anno 2009 le attività previste per il raggiungimento degli obiettivi prefissati hanno raggiungendo la loro massima espressione richiedendo attenzione particolare nei seguenti settori: coordinamento; messa a punto di strumenti adeguati per lo scambio di informazioni e allerte tra i Paesi partecipanti (che a partire dall'aprile 2009 hanno mostrato la loro prima estesa applicazione in occasione nella pandemia del virus AH1N1); finalizzazione di raccolte dati indispensabili alla stesura di documenti e linee guida e articoli per la divulgazione.

Attività di coordinamento

- Meeting di coordinamento per la preparazione del terzo meeting di progetto svoltosi a Sofia il 12 e 13 gennaio 2009.
- Quarto *Steering Committee Meeting* del progetto (30 marzo, Sofia).
- Terzo meeting di progetto (30 marzo-1 aprile, Sofia). Rapporto del meeting disponibile sul sito web di EpiSouth https://www.episouth.org/outputs/wp4/3rd_meeting_report.pdf.
- Riunione presso la DG *Relex* della Commissione Europea (27 marzo 2009, Bruxelles) per possibili sviluppi futuri della Rete EpiSouth-EpiMed.
- Quinto *Steering Committee Meeting* del progetto (12 e 13 novembre, Venezia) – https://www.episouth.org/outputs/wp1/Agenda_5th_Steering_Committee-Venice2009.pdf

Networking/Rete di Istituzioni di Sanità Pubblica (WP4)

Preparazione tecnica del terzo meeting di progetto e stesura dei quattro documenti strategici (*Epidemic intelligence trans frontiera*; Epidemiologia delle malattie prevenibili da vaccino e popolazioni migranti; Epidemiologia e preparazione a infezioni zoonotiche emergenti trans-frontiera; Formazione in epidemiologia applicata e di campo) che verranno presentati alla Conferenza EpiSouth su Malattie trasmissibili e Sanità Pubblica nel Mediterraneo e nei Balcani che si svolgerà in ISS a Roma dal 21 al 23 aprile 2010.

Formazione in epidemiologia applicata e di campo (WP5)

Nel periodo 15-19 giugno 2009 si è svolto a Madrid il terzo Modulo formativo organizzato dall'*Istituto de Salud Carlos III*, con la partecipazione di un totale di 24 persone, 14 delle quali provenienti da istituzioni di Paesi non appartenenti all'Unione Europea (UE).

Tutta la relativa documentazione è disponibile nel sito web del progetto EpiSouth – http://www.episouth.org/project_outputs.html.

Epidemic intelligence trans frontiera (WP6)

Nel contesto della pandemia causata dal virus AH1N1 a partire dall'aprile 2009, le attività di *epidemic intelligence trans frontiera* hanno consentito lo scambio degli aggiornamenti inviati dai Paesi membri della Rete e la messa a punto della *secured electronic platform* per la condivisione protetta di allerte tra i Paesi della Rete.

Gli aggiornamenti EpiSouth sono stati inseriti nei Bollettini AH1N1 pubblicati dall'ECDC.

Come in precedenza, è continuata la produzione di e-web bollettini settimanali riportanti info di *epidemic intelligence* sia a livello internazionale che regionale (Mediterraneo e Balcani).

Epidemiologia delle malattie prevenibili da vaccino e popolazioni migranti (WP7)

Analisi dei dati raccolti con l'indagine multi-paese atta a verificare attività, procedure e programmi e normative riguardo i migranti e le malattie prevenibili con vaccinazione nei Paesi della Rete.

Epidemiologia e preparazione a infezioni zoonotiche emergenti trans-frontiera (WP8)

Meeting di coordinamento dello *Steering Team* del WP8 (Malta, 5 e 6 novembre) - https://www.episouth.org/doc/Agenda_W8STMalta2009.pdf.

Attività programmata 2010

Si ricorda che il Progetto EpiSouth (EC DGSanco) aveva una durata prevista di tre anni che è stata estesa in seguito all'approvazione di una proroga di nove mesi. Il Progetto EpiSouth terminerà il 30 giugno 2010. Il Progetto EpiMed (Ministero della Salute italiano) aveva una durata prevista di due anni che è stata estesa in seguito all'approvazione di una proroga di sei mesi. Il Progetto EpiMed terminerà il 31 maggio 2010.

Con tale premessa è comprensibile come le attività progettuali dell'ultimo semestre di Progetto siano orientate soprattutto ai seguenti due aspetti:

- conclusione e consolidamento delle attività al fine di consentire il raggiungimento dei risultati previsti;
- perfezionamento di attività già poste in essere finalizzate ad assicurare un sostegno alla Rete EpiSouth per consentire l'avvio di nuove attività riscontrate prioritarie per i Paesi coinvolti.

Riguardo al primo aspetto, di particolare rilievo sarà l'attività dedicata alla finalizzazione dei quattro Documenti Strategici (*Epidemic intelligence* trans frontiera; *Epidemiologia delle malattie prevenibili da vaccino e popolazioni migranti*; *Epidemiologia e preparazione a infezioni zoonotiche emergenti trans-frontiera*; *Formazione in epidemiologia applicata e di campo*) che verranno presentati alla Conferenza EpiSouth su Malattie trasmissibili e Sanità Pubblica nel Mediterraneo e nei Balcani che si svolgerà in ISS a Roma dal 21 al 23 aprile 2010.

Come appena citato, uno sforzo particolare sarà dedicato all'organizzazione della Conferenza EpiSouth che prevede la partecipazione di circa 200 delegati (tra i quali i 66 *Focal Point* della Rete, rappresentanti dei Ministeri e delle Istituzioni di Sanità Pubblica dei Paesi coinvolti ed esperti nei settori di attività del Progetto).

Riguardo al secondo aspetto, intensa attività verrà dedicata alla finalizzazione di proposte di Progetto, già accolte con interesse da alcune Direzioni Generali della Commissione Europea, che consentiranno il prosieguo delle attività della Rete soprattutto nei seguenti settori:

- Consolidamento delle attività avviate durante la prima fase del progetto
 - Potenziamento della Piattaforma di *Epidemic Intelligence* per lo scambio di allerte tra i Paesi della Rete del Mediterraneo e dei Balcani (con particolare riferimento alle zoonosi prioritarie emergenti e malattie prevenibili con vaccinazione);
 - Moduli Formativi atti a soddisfare le necessità emerse con l'analisi dei bisogni formativi non coperti nella prima fase
- Nuovi settori di attività

Nel corso dell'implementazione della prima fase del progetto sono emersi vari settori di attività considerati prioritari per la Rete. In particolare:

- Istituire una Rete Regionale (Mediterraneo e Balcani) di Laboratori di Riferimento dei Paesi coinvolti (sulla base delle Strutture già esistenti);
- Rafforzamento delle *capacity* nazionali in termini di “*Preparedness and response to health threats and other risks*” al fine di facilitare un’azione di risposta immediata e coordinata;
- Verificare criteri base, procedure e normative per la Sorveglianza delle Malattie Infettive nei Paesi della Rete e individuare criteri condivisi per favorire l’armonizzazione dei Sistemi e lo scambio di dati e informazioni anche alla luce dei requisiti richiesti dalle *International Health Regulations* (WHO, IHR-2005).

Establishment of quality assurance for detection of highly pathogenic bacteria of potential bioterrorism risk

Il gruppo di ricerca sulla preparazione agli attacchi bioterroristici del MIPI partecipa come Unità Operativa e gestionale ad un progetto europeo coordinato dal *Robert Koch Institute* di Berlino. Nel progetto la nostra UO sarà sottoposta a controlli di qualità sull’efficienza e rapidità della diagnosi di batteri potenziali agenti di bioterrorismo classe A e B, a partire da *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis* e *Francisella tularensis*. La diagnosi sarà effettuata su campioni ciechi e di controllo sia isolati che in matrici organiche e ambientali.

Resoconto attività 2009

Il progetto ha svolto le attività previste e in particolare ha superato tutti i test di *proficiency* per la diagnosi degli agenti batterici di classe A.

Attività programmata 2010

Il progetto prevede un meeting delle unità partecipanti ad aprile 2010 e la presentazione di un nuovo piano di ricerche che prevedono la fusione con un nuovo progetto che tratterà anche la diagnosi degli agenti virali di classe A.

EU Joint Action: health examination survey

La *Joint Action* è un’azione congiunta, lanciata dalla Commissione Europea, rivolta a raggiungere obiettivi di particolare interesse in salute pubblica, comuni a tutti i Paesi dell’Unione Europea, caratterizzata dall’identificazione e dal sostegno da parte dei Ministeri della Salute dei Paesi membri di gruppi di lavoro e di esperti nel settore di interesse. Per valutare l’andamento delle malattie cardiovascolari, che costituiscono le malattie di maggior frequenza in Europa, e per valutare le azioni comuni rivolte a contrastare le malattie cronicodegenerative, è necessario disporre di dati confrontabili, rappresentativi dei Paesi, periodicamente raccolti con metodologie comuni e standardizzate. A tutt’oggi, nonostante la grande massa di indicatori routinari disponibili, sono molto scarsi quelli confrontabili e validati, a causa delle diverse procedure e metodologie applicate nella loro raccolta, raramente standardizzate. Per questo motivo è stata lanciata la *Joint Action* per la *Health Examination Survey* (HES), sull’esempio della *National Health and Nutrition Examination Survey*

(NHANES), indagine periodica condotta negli Stati Uniti dal Centro per il Controllo delle Malattie per valutare lo stato di salute. L'applicazione di metodologie comuni e standardizzate con il controllo di qualità europeo per la raccolta di informazioni e l'esame diretto di campioni di popolazione rappresentativi della popolazione dei vari Paesi costituisce la modalità più appropriata per sviluppare un sistema di sorveglianza e di prevenzione comune ai Paesi dell'Unione Europea, stimando la prevalenza delle forme più gravi di cardiopatia ischemica e di ictus, del diabete, della bronco pneumopatia cronico ostruttiva, della disabilità, della percezione dello stato di salute, dei livelli medi dei fattori di rischio, della prevalenza delle condizioni a rischio e degli indicatori di trattamento, degli stili e abitudini di vita.

Obiettivo della *Health Examination Survey*/Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare è quello di partecipare alla *Joint Action* attraverso:

- la raccolta di informazioni e la misurazione di determinanti della salute su un campione rappresentativo italiano, estratto in ciascuna Regione, di uomini e donne di età 25-79 anni, seguendo metodologie standardizzate raccomandate nello studio europeo *Feasibility European Health Examination Survey* (FEHES), in particolare misure antropometriche, peso, altezza, circonferenza della vita, pressione arteriosa – tre misurazioni al braccio destro in posizione seduta – valutazione centralizzata dell'assetto lipidico – colesterolemia totale e HDL e glicemia a digiuno – nonché informazioni su stili e abitudini di vita nei diversi livelli socio-economici;
- la descrizione su un campione statistico rappresentativo della popolazione generale di 35-79 anni alcune caratteristiche individuali, riconosciute come fattori di rischio, e abitudini di vita (alimentazione – consumo dei vari nutrienti, in particolare di sale, di alcol e di grassi saturi – e attività fisica);
- la valutazione della prevalenza di condizioni a rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemie, sovrappeso e obesità, diabete, abitudine al fumo di sigaretta);
- il monitoraggio di campagne nazionali sugli stili di vita, in particolare valutare se il consumo di sale nell'alimentazione della popolazione italiana diminuisce nel tempo a seguito delle differenti azioni raccomandate a livello europeo, come ad es. l'accordo con i panificatori nell'ambito del programma Guadagnare Salute;
- l'identificazione di aree di patologia, fattori di rischio e altre condizioni per le quali è necessario intervenire in termini preventivi, diagnostici, terapeutici e assistenziali;
- lo studio dell'andamento temporale dei fattori e del rischio cardiovascolare confrontando i dati raccolti con quelli di indagini condotte negli anni '90.

Le HES si basano su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, quindi rivolti a tutta la popolazione inclusi i migranti, particolarmente utili per fornire indicazione sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione (non attraverso questionari di autovalutazione) vengono raccolti dati su misure antropometriche, fisiologiche, cliniche e parametri ematochimici, nonché informazioni utili per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la necessità e l'accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale e lo stato nutrizionale. La numerosità richiesta per la realizzazione degli obiettivi previsti è quella dell'esame di 9.020 individui di età compresa fra 35 e 79 anni. Tale numerosità deve essere raggiunta attraverso l'arruolamento di 20 campioni regionali, estratti in modo casuale dalla popolazione generale, un campione di 220 persone ogni milione e mezzo di abitanti, 25 persone per decade di età e sesso, 10 per l'ultimo quinquennio; ciò permette di ottenere una numerosità sufficiente per valutare l'andamento nel tempo e identificare eventuali cambiamenti della distribuzione dei fattori di rischio, delle condizioni a rischio e delle malattie cardiocerebrovascolari e più in generale delle malattie cronic-degenerative. Il Progetto è stato approvato dal comitato etico dell'ISS nel marzo 2008 e il 23 novembre 2009.

Nella primavera e autunno del 2008 è stato condotto lo studio pilota in Friuli-Venezia Giulia e nel Molise e sono state testate tutte le procedure e metodologie per una raccolta uniforme su diversi campioni di popolazione.

Resoconto attività 2009

Sono stati messi a punto il protocollo e il manuale delle operazioni, che contiene descrizioni dettagliate sugli strumenti da utilizzare e sulle procedure e metodologie da adottare nella esecuzione degli esami e nella raccolta dei dati. Gli esami strumentali includono l'elettrocardiogramma, la spirometria, la densitometria ossea, la valutazione del monossido di carbonio. Abitudini e stili di vita vengono raccolti attraverso un questionario autosomministrato, in particolare un questionario alimentare basato su frequenza di consumo e alimenti, sulla attività fisica e sulla abitudine al fumo, nonché alla esposizione sul fumo passivo; analisi ematochimiche per la valutazione dell'assetto lipidico vengono eseguite centralmente, presso il Laboratorio di Epidemiologia Genetica e Ambientale dell'Università Cattolica di Campobasso collegato con i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Atlanta per il controllo di qualità delle determinazioni lipidiche. Viene effettuata la raccolta delle urine delle 24 ore per la valutazione della escrezione urinaria di sodio. Per ogni persona vengono conservati campioni biologici (siero, plasma, *buffy coat*, emazie impacchettate, urine) nella biobanca del CNESPS. Tutto il materiale prodotto è disponibile sul sito web del progetto Cuore (www.cuore.iss.it); è stato realizzato un software per l'estrazione del campione, un software per la raccolta informatica delle caratteristiche individuali, incluso di programma per il controllo di qualità dei dati raccolti, di elaborazione dei risultati da consegnare alla persona esaminata, di archiviazione dei dati e di archiviazione dei campioni biologici conservati a bassa temperatura.

L'indagine si è svolta in sette Regioni italiane: sono state esaminate, nella fascia di età 35-79 anni, 660 persone in Emilia Romagna, 660 persone in Sicilia, 220 persone in Calabria, 220 in Basilicata, 220 in Sardegna, 660 nel Lazio e 660 nel Piemonte. La partecipazione media è stata del 63% variando in base alla località rurale, urbana e metropolitana. Sono state distribuite ai partecipanti le risposte agli esami a cui sono stati sottoposti, accompagnati da suggerimenti sul miglioramento dello stile di vita per mantenere basso il rischio.

Tutti gli operatori che hanno condotto l'indagine sul campo sono stati addestrati per l'applicazione delle procedure e delle metodologie standardizzate per la raccolta dei dati, sono stati seguiti e sottoposti a controlli di qualità per i primi sette giorni dello screening nei vari comuni. Sono state effettuate centralmente le determinazioni di laboratorio relative all'assetto lipidico e alla glicemia come previsto dal protocollo; i campioni biologici sono conservati nella banca biologica del CNESPS.

I dati raccolti sono disponibili per Regione sul sito web del Progetto CUORE (www.cuore.iss.it).

I primi dati analizzati, se confrontati con gli omologhi dati raccolti dieci anni prima, mostrano negli uomini un aumento dell'obesità accompagnato dalla diminuzione dell'abitudine al fumo di sigarette; una leggera riduzione del valore medio della pressione arteriosa sistolica e diastolica.

Attività programmata 2010

Verranno tradotti in lingua inglese il protocollo e il manuale delle operazioni; i manuali dei diversi Paesi così tradotti verranno discussi assieme nella *Joint Action*.

Verranno inviati i dati della parte che costituisce il *core* del progetto su campioni regionali di età compresa fra 25 e 64 anni, in particolare dati su pressione arteriosa misurata (tre misure al braccio destro in posizione seduta rilevate consecutivamente e arrotondate a 2 mmHg), peso (con bilancia a bascula) altezza, con statimetro a muro, determinazione di colesterolemia totale e HDL su siero e glicemia a digiuno su plasma; questionario con abitudini al fumo, stato sociale (scolarità e anni di studio, numero di conviventi con più di 18 anni). Verranno condivise difficoltà e differenze rilevate nei tassi di partecipazione allo screening nei vari Paesi; verranno tenute in considerazione differenze nella partecipazione dei diversi livelli dello stato socio-economico e migranti. Verrà discussa l'inclusione di altri indicatori comuni ai vari Paesi.

Proseguiranno le operazioni di screening in Lombardia, Marche, Veneto, Toscana e Umbria seguendo le stesse procedure e metodologie descritte nel manuale delle operazioni. Si cercherà di includere una fascia di età più giovane (25-34 anni) in modo da completare la raccolta dei dati richiesta nell'ambito della *Joint Action*.

Al fine di valutare in modo più approfondito lo stato di salute della fascia di età più anziana verrà identificata la metodologia per la valutazione della capacità cognitiva e della performance fisica da implementare nella fascia di età superiore a 60 anni. Questo permetterà di avere una visuale più ampia non solo di alcune patologie cronico-degenerative dell'età media, come malattie cardio-cerebrovascolari, diabete, obesità, bronco-pneumopatie cronico-ostruttive, ma anche dei disturbi cognitivi e della disabilità in età avanzata. Verrà inoltre aggiunta una informazione relativa a peso e altezza autoriportati, informazione importante che verrà condivisa con il gruppo dell'Istituto Centrale di Statistica, che segue l'indagine sulla salute degli Italiani, per valutare la differenza fra valore antropometrico autoriportato e raccolto attraverso un esame valutativo diretto.

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 – Dipartimento del Farmaco – il coordinamento di un esteso *Network of Excellence* sulla ricerca clinica HIV/AIDS in Europa.

Le attività del Network NEAT sono focalizzate sullo sviluppo di nuovi approcci e strategie terapeutiche (dalle terapie antiretrovirali di combinazione alle terapie immuno-mediate 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 interagisce inoltre con le autorità regolatorie nazionali ed europee per armonizzare la raccolta dei dati di efficacia e tossicità. NEAT contribuisce infine a implementare le nuove direttive comunitarie sulla sperimentazione clinica, a ottimizzare risorse e infrastrutture, e a diffondere tecnologia e norme etiche.

Il programma comune delle attività del NEAT era strutturato in 14 Work Package. Il progetto è stato riorganizzato in quattro aree principali per un miglior funzionamento e coordinazione dei partner:

- Funzionamento del Network: prevede le attività di gestione del network, come management, ricerca di fondi, contatti internazionali, tecnologia di informazione e qualità.
- Ricerca clinica: conduzione coordinata di attività di ricerca clinica focalizzata in particolare su studi clinici randomizzati.
- Promozione dell'integrazione e armonizzazione della ricerca clinica a livello europeo.

- Diffusione dell'eccellenza attraverso programmi di formazione.

Il Network coinvolge 40 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 2009

NEAT ha continuato le attività di training focalizzate sulla ricerca clinica nel campo dell'HIV/AIDS e mirato soprattutto ai Paesi dell'Europa dell'EST, e le attività di Ricerca clinica Integrata approvando più di 30 progetti di educazione e più di dieci di integrazione. NEAT inoltre ha completato tutte le procedure inerenti alla implementazione del primo grande *trial* randomizzato pan-europeo (NEAT001) che comparerà due strategie terapeutiche iniziali di trattamento antiretrovirale e che coinvolge 92 siti per il reclutamento dei pazienti in 15 Paesi della comunità europea. È stato inoltre realizzato il sito web che descrive le attività NEAT, oltre che dare un continuo aggiornamento sulle novità nel mondo della ricerca sull'HIV/AIDS.

Attività programmata 2010

Si prevede di continuare l'attività di integrazione con piccoli finanziamenti per studi clinici che coinvolgono diversi partner dell'Europa, in particolare dell'est, tramite un ulteriore bando nei primi mesi dell'anno.

Per quanto riguarda lo studio clinico NEAT001, si prevede l'arruolamento del primo paziente e il completamento delle procedure regolatorie.

Avrà inoltre inizio uno studio osservazionale sull'epidemiologia, il decorso naturale e le strategie di trattamento dei pazienti HIV positivi con infezione acuta da epatite C in Europa. Il reclutamento dei pazienti inizierà nei primi mesi dell'anno.

European and Developing Countries Clinical Trials Partnership for Poverty Related Diseases (EDCTP)

HIV/AIDS, malaria, tubercolosi (*poverty related disease*) affliggono numerosi Paesi in via di sviluppo al punto di ostacolare 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 disease*.

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 2009

L'EDCTP 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.

Durante il 2009 l'EDCTP ha lanciato numerosi *call for proposal*. L'attività principale è stata tuttavia orientata a ridisegnare il Programma per il prossimo decennio.

Attività programmata 2010

Nel corso del 2010 sono iniziate le consultazioni con la Commissione Europea per un possibile rifinanziamento del Programma (2011-2020). Elemento essenziale di questa negoziazione è la possibilità di assicurare il co-finanziamento da parte degli Stati membri dell'Unione Europea. L'elemento determinante che riguarda la partecipazione italiana a questo importante progetto europeo sarà quello di rendere disponibili co-finanziamenti istituzionali che permettano al nostro Paese di partecipare ai progetti su HIV, TB e Malaria con i tanti gruppi di ricerca italiani di altissimo livello che lavorano in questo settore.

Il sistema di sorveglianza PASSI

Il Piano sanitario nazionale 2006-2008 ha indicato l'esigenza di monitorare i fattori comportamentali di rischio per la salute e la diffusione delle misure di prevenzione. Il Ministero della Salute ha, quindi, affidato al CNESPS dell'ISS il compito di sperimentare un sistema di sorveglianza della popolazione adulta dedicato a questi temi, che è stato denominato Passi, cioè "Progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia".

Passi è concepito per fornire informazioni con dettaglio a livello aziendale e regionale, in modo da consentire confronti tra le ASL e le Regioni partecipanti e fornire elementi utili per la programmazione e l'*advocacy* a livello locale, regionale e nazionale.

Il sistema si basa sul lavoro dei Dipartimenti di prevenzione delle ASL che sono inserite, quindi, in un network nazionale, che tende ad operare come una comunità di pratica, integrando la formazione nell'attività di sorveglianza epidemiologica. Infine, una attenzione specifica è rivolta a trasformare i risultati in messaggi diretti ai soggetti potenzialmente interessati.

Pertanto, il sistema di sorveglianza Passi funziona con quattro componenti strettamente interconnesse: il sistema informativo, il network, la formazione e la comunicazione.

Sistema informativo

Operatori sanitari delle ASL, specificamente formati, intervistano al telefono persone di 18-69 anni, estratte dalle anagrafiche delle ASL, mediante un campionamento casuale stratificato per sesso ed età. La rilevazione (minimo 25 interviste al mese per ASL) avviene continuamente durante tutto l'anno. I dati raccolti sono trasmessi in forma anonima via internet e registrati, direttamente dalle ASL, in un database nazionale.

Il trattamento dei dati avviene secondo la normativa vigente per la tutela della privacy.

Il questionario è costituito da un nucleo fisso di domande, che esplorano i principali fattori di rischio comportamentali e interventi preventivi.

Gli ambiti indagati sono: abitudine al fumo, attività fisica, abitudini alimentari, consumo di alcol, rischio cardiovascolare, screening oncologici, salute mentale, sicurezza stradale, incidenti domestici, vaccinazioni contro l'influenza e la rosolia, stato di salute percepito, counselling degli operatori sanitari.

Sono disponibili altresì moduli opzionali, che le Regioni possono adottare per rispondere a specifiche esigenze (es. aggiuntivo sicurezza stradale, sicurezza sul lavoro), oppure a particolari situazioni come la recente epidemia da virus influenzale A/H1N1.

Lo staff del CNESPS produce il software per l'analisi standard dei dati e ciascuna Regione o ASL partecipante è in grado di ricavarsi gli indicatori previsti. Nel secondo trimestre dell'anno sono disponibili i dati relativi all'anno precedente.

Il database fornisce in automatico alcuni indicatori di completezza, di qualità e di processo che consentono il monitoraggio della rilevazione.

Il Network

I team aziendali sono coordinati da Coordinatori Aziendali. Questi partecipano ad un gruppo di lavoro regionale guidato da un Coordinatore Regionale, con compiti operativi, e da un Referente Regionale che svolge il ruolo di raccordo con l'istituzione.

A livello centrale, la Direzione del CNESPS, avvalendosi di uno staff dedicato, guida il sistema affiancata da un Gruppo Tecnico formato da consulenti.

Gli scambi all'interno del network sono resi possibili da diverse modalità di comunicazione:

- portale (www.passidati.it) ad accesso riservato e gerarchico, finalizzato alla comunicazione tra gli attori del sistema, consente consultazione e analisi dei dati, accesso a questionari, piani e programmi di analisi, estrazione degli indicatori e creazione di grafici e mappe;
- forum riservato: consente il confronto e la discussione;
- comunicazione dal CNESPS a mailing list dei rappresentanti regionali Passi (Referenti e Coordinatori) per aggiornamenti routinari e straordinari;
- comunicazione da Società che gestisce il database a mailing list di tutti gli operatori per comunicazioni di servizio su database;
- incontri del Coordinamento nazionale, incontri del gruppo tecnico e incontri con gruppi di interesse;
- *site visit* per monitorare lo stato di avanzamento a livello locale, punti critici e opportunità.

Altrettanto importanti sono gli scambi informali e il diffondersi di un atteggiamento di aiuto reciproco.

Formazione

La formazione realizzata per l'avvio del sistema è stata orientata alle diverse figure professionali in riferimento ai compiti inerenti al loro ruolo (*job description*), utilizzando una modalità del tipo *train-trainer* o "a cascata". Il piano formativo si basa sui bisogni formativi dedotti dall'analisi della situazione nei singoli contesti. Per tutte le attività formative contenuti e metodi sono stati standardizzati dal Centro, in modo tale da garantire uniformità di applicazione del sistema, su tutto il territorio nazionale. La formazione è stata completa, per quanto riguarda l'acquisizione dei contenuti da parte degli operatori. Nella fase di assistenza alla messa a regime del sistema, continuano le attività di formazione (aggiornamento/retraining).

Anche gli incontri del coordinamento nazionale e di quelli regionali, ove possibile, vengono accreditati perché hanno una valenza formativa e includono specifici spazi dedicati alla formazione.

Comunicazione

La comunicazione dei risultati del sistema utilizza diversi canali:

- rapporti ISTISAN;
- report, nazionali, regionali e locali;
- schede tematiche su singoli problemi di salute monitorati dal sistema;

- sito web (www.epicentro.iss.it/passi) per la maggior parte aperto al pubblico, pubblica i report regionali e aziendali, modelli di rapporto e schede tematiche, materiale informativo rivolto a target differenziati (lettere, brochure, locandine, diapositive, schede tematiche, comunicati, *press kit*, *booklet*), per favorire lo scambio di materiali ed esperienze;
- newsletter Passi-one: bollettino elettronico contenente gli aggiornamenti principali;
- comunicazioni in convegni delle associazioni scientifiche e professionali che hanno interesse nei risultati del sistema;
- articoli scientifici.

Resoconto attività 2009

Funzionamento del Sistema informativo

- prodotto kit analisi dati 2008;
- elaborazione dei dati nazionali, regionali e aziendali per la produzione di stime delle principali variabili, da rendere disponibili agli operatori e al pubblico;
- effettuata manutenzione e aggiornamenti nuove definizioni / esigenze;
- predisposte nuove modalità campionamento, ove necessario;
- effettuato monitoraggio della qualità della raccolta dati nelle Regioni/ASL; verifica e correzione dei dataset, discussione con i coordinatori;
- passaggio graduale del sistema al metodo CATI: in crescita disomogenea presso le Regioni;
- aggiornamento e manutenzione del sistema informativo (client, ecc.);
- predisposta e testata la nuova versione questionario 2010 (moduli fissi e opzionali).

Funzionamento del Network

- organizzati incontri: 11 mensili del Gruppo di consulenza tecnica e tre trimestrali dei Coordinatori e referenti regionali;
- aumentata la produttività degli incontri con agenda strutturata;
- help desk telefonico e via mail;
- bandita borsa per uno statistico,
- differenziate le funzioni all'interno dello staff: management dati, analisi dati e comunicazione interna, coordinamento;
- connettere lo staff PASSI (e il GT e il coordinamento) con i Reparti del CNESPS e rapporti organici con: IGEA, CUORE;
- predisposto un progetto che identifica gli attributi da misurare per la valutazione conclusiva della sperimentazione;
- effettuate *site visit* regionali e testata la lista di controllo;
- aggiornamento sistematico sito web: rassegna stampa, prodotti comunicativi ASL/Regioni, sei numeri bollettino elettronico Passi-one.

Formazione

- Predisposto documento per il supporto alle Regioni per attività formative locali;
- pianificata l'organizzazione di corsi di *retraining* per i coordinatori regionali a livello centrale.

Obiettivi istituzionali

- mantenuto appoggio del Ministero e delle Regioni: Passi è parte del piano nazionale della prevenzione;
- inclusione nel Programma Statistico Nazionale per il 2009 e 2010.

Comunicazione

- rapporti nazionali: Rapporto Istisan dati 2007 <http://www.iss.it/publ/rapp/cont.php?id=2342&lang=1&tipo=5&anno=2009>; Report sintetico annuale PASSI 2008 http://www.epicentro.iss.it/passi/sorvRisultati.asp#Livello_nazionale.
- comunicazione ai convegni nazionali: AIE, SIMG, SITI, AIMEF, Osservatorio nazionale screening,
- rapporti regionali e aziendali. Le Regioni e Province autonome e alcune ASL hanno elaborato i propri report e ne hanno fatto una opportuna divulgazione. In tutto, i report pubblicati dalle Regioni e Province autonome sono 23, mentre i report aziendali sono stati 41 (<http://www.epicentro.iss.it/passi/sorvRisultati.asp>)
- Binkin N, Gigantesco A, Ferrante G, Baldissera S. Depressive symptoms among adults 18-69 years in Italy: results from the Italian behavioural risk factor surveillance system, 2007. *Int J Public Health*. 2009 Dec 22.
- partecipazione scientifica della rete PASSI alla manifestazione nazionale di Guadagnare Salute tenutasi a settembre a Napoli, con otto presentazioni e comunicazioni orali, 37 poster, approfondimenti;
- progettato e implementato modulo per la sorveglianza sui comportamenti della popolazione nella Pandemia, tre contributi ai numeri FluNews;
- presentato e ottenuto il finanziamento di un progetto sulle Conseguenze sulla Salute del Terremoto de L'Aquila basato sul Passi.

Attività programmata 2010

Funzionamento del Sistema informativo

- Rilevazione: migliorare la copertura (35.000 record); rilascio e implementazione client e-Passi 4 (tutte le ASL devono utilizzare il nuovo client); re-training intervistatori e coordinatori aziendali.
- Gestione database: database 2009 caricato con dati corretti; interrogazione più rapida per favorire il monitoraggio; dati monitoraggio disponibili e feedback a Coordinatori Regionali.
- Analisi dei dati: kit analisi aggiornato con programmi di analisi regionale e aziendale per tutte le sezioni del questionario; output con tabelle, grafici e mappe standard su dataset 2009 e tabella principali indicatori.
- Data management: cambiamenti delle ASL: modificare struttura campionamento (numerosità, stratificazione, per ASL e aggregati); verifica e correzione (Statistiche dai diari del *pool* di ASL); analisi: coerenza interna delle risposte; effetto intervistatore.
- Questionario: ottenere le proposte dalle Regioni al Coordinamento nazionale per moduli aggiuntivi e modifiche 2011; domande o moduli questionario 2011 ideati e testati.

Costruzione del network

- Quattro workshop accreditati di Coordinatori e Referenti regionali; costruire accordi e collaborazioni con IGEA, ONS, Cuore, Medicina generale, Salute mentale; effettuare *site visit* in tutte le Regioni sotto standard; effettuare self audit nelle Regioni con standard adeguato; ideare e pianificare l'audit intraregionale.

Comunicazione dei risultati

- Arricchimento sito web con una alimentazione sistematica; report aziendale, regionale; rapporto nazionale; schede tematiche nell'ambito delle giornate nazionali di Guadagnare Salute dedicate a temi specifici; comunicazione a livello locale (collaborazione progetto PINC – Programma di informazione e comunicazione a sostegno degli obiettivi del

programma “Guadagnare salute”). Creare modelli per la comunicazione nella comunità locale; Comunicazione scientifica: documento prodotto/approvato di *policy* per l'*authorship*; contributi in reportistica di settore: giornali delle associazioni professionali; contributi nei convegni delle principali associazioni professionali di sanità pubblica; produzione di quattro articoli scientifici per il BEN (Bollettino Epidemiologico Nazionale), tre articoli scientifici per la letteratura internazionale.

Formazione

- Aggiornamento Operatori ASL; corso centrale e modello per corso regionale di Re-training per intervistatori/coordinatori aziendali; quattro incontri accreditati ECM per coordinatori regionali; percorso di formazione per comunicazione in locale per selezionati coordinatori aziendali; *community* di analisti Passi.

Studi specifici collegati al sistema Passi

- Conseguenze sulla Salute del Terremoto de L'Aquila (studio CemeteS); atteggiamenti della popolazione nei confronti dell'epidemia da virus influenzale A/H1N1; stili di vita della Popolazione diabetica; pap test; documento valutazione complessiva sistema PASSI.

Il volo di Pègaso

“Il Volo di Pègaso” è un concorso artistico-letterario ideato dal CNMR per dare visibilità alle centinaia di migliaia di persone che convivono con una malattia rara.

Le persone con malattie rare condividono numerose difficoltà di diagnosi e cura; pazienti e familiari vivono spesso in un cerchio di isolamento, che ulteriormente amplifica difficoltà e solitudine. La medicina talvolta dimentica che dietro ogni singola malattia c'è una persona e relega in secondo piano le emozioni, le paure e le speranze di quanti sono costretti a convivere con essa. Il concorso “Il Volo di Pègaso” intende ricordare ad ognuno di noi che parlare di malattie rare vuol dire parlare, sì, di alterazioni molecolari e sintomi, ma anche di esperienze di vita, di emozioni e di diritti. Assicurare il diritto alla salute di queste persone significa anche garantire loro spazi di espressione e visibilità. L'impegno dell'ISS va anche in questa direzione e questo concorso ne è una prova concreta.

“Il Volo di Pègaso” utilizza tutte le forme espressive della medicina narrativa: dalla narrazione, alla poesia, alle forme d'arte visiva. La prima edizione del concorso si è tenuta nel 2009 ed è stato un grande successo, perché sono pervenute numerosissime opere (racconti, poesie, fotografie, disegni, pitture e sculture). Nel 2010 è stata organizzata la seconda edizione, anch'essa di grande successo. Per ogni edizione de “Il Volo di Pègaso” il CNMR pubblica un libro contenente tutti gli elaborati dei partecipanti.

Inoltre, tutte le attività del “Volo di Pègaso” sono visibili sul sito web ad esso dedicato (www.iss.it/cnmr).

Resoconto attività 2009

Nel 2009 il CNMR, in occasione della Giornata mondiale di sensibilizzazione sulle malattie rare (MR), ha organizzato il primo concorso artistico-letterario “Il Volo di Pègaso”. La scelta del cavallo alato Pègaso non è stata casuale, rappresenta, infatti, la forza di librarsi da terra e intraprendere il viaggio verso l'ignoto; inoltre Pègaso è un essere raro e spiega quindi la scelta del CNMR di dedicargli il concorso.

L'obiettivo principale dell'evento era di dare voce e visibilità alle numerose persone che convivono con una malattia rara, comunicare le difficoltà, ma soprattutto le esperienze di vita e le emozioni, la capacità di reagire e di affermare i propri diritti.

Il concorso è stato articolato in sezioni di letteratura (narrativa e poesia) e di arte (disegno, fotografia, pittura e scultura). Pègaso ha inteso l'arte come espressione del "sé" ma anche, e soprattutto, come mezzo per comunicare esperienze di vita. Comunicare attraverso l'espressione artistica ha contribuito, con successo, a superare isolamento, barriere comunicative e percezione di diversità che spesso si associano alla malattia rara: ecco il simbolo di Pègaso come ponte tra mondi differenti.

Hanno partecipato all'evento più di 250 persone: pazienti con malattie rare, genitori, parenti, studenti, ricercatori, medici, operatori sociali e sanitari, giornalisti e artisti.

Le numerose opere pervenute sono state valutate, per ciascuna sezione, da una giuria esterna all'ISS; il 28 febbraio all'ISS sono stati premiati i vincitori, come riconoscimento all'originalità e alla qualità delle opere. Per tale occasione, è stata allestita la mostra con tutte le opere figurative e inoltre è stato pubblicato il libro contenente gli elaborati dei partecipanti.

Attività programmata 2010

Il 2 marzo 2010, in occasione della Giornata mondiale per le malattie rare, si è svolto all'ISS, l'Incontro nazionale dedicato alla premiazione dei vincitori del secondo Concorso artistico-letterario "Il Volo di Pègaso: raccontare le malattie rare, parole e immagini", organizzato dal CNMR.

Il concorso è articolato in sezioni di letteratura (narrativa e poesia), di arte (disegno, fotografia, pittura e scultura) e, per la prima volta, anche il cortometraggio.

Il tema di questa seconda edizione del Concorso, intitolata "Raccontare le malattie rare con immagini e parole. Oltre l'ignoto", è ispirato alla sensazione di attesa e sospensione fra la percezione della malattia e la conoscenza della reale natura della malattia stessa ("io so di essere malato/a, ma non so di quale malattia soffro"). Il concorso ha stimolato la partecipazione di circa 300 partecipanti: pazienti, genitori, parenti, studenti, ricercatori, medici e operatori socio-sanitari coinvolti nell'esperienza di una malattia rara, un'esperienza dalla quale affiorano, sulle ali di Pègaso, parole e immagini miste di paura, coraggio, angoscia e speranza.

Una giuria esterna all'ISS ha valutato le 300 opere pervenute e selezionato, per originalità e qualità, i vincitori.

Durante la premiazione dei vincitori è stata allestita la mostra con tutte le opere figurative; inoltre è stato pubblicato il Libro contenente tutti gli elaborati dei partecipanti.

Incidenti in ambienti di civile abitazione

L'incidente in ambienti di civile abitazione è definito come un evento accidentale avvenuto in casa o nelle sue pertinenze (cortili, garage, giardini, scale, ecc.) che porta la vittima al Pronto Soccorso. Tali incidenti sono stimati intorno a 1.800.000 eventi l'anno (circa 3.200 ogni 100.000 residenti l'anno).

La Legge 3 dicembre 1999, n. 493, relativa alle "Norme per la tutela della salute nelle abitazioni e istituzione dell'assicurazione contro gli infortuni domestici" istituisce (e finanzia) un Sistema Informativo Nazionale sugli Infortuni in Ambienti di Civile Abitazione (SINIACA).

L'art. 4 della stessa Legge attiva "presso l'ISS un sistema informativo per la raccolta (*omissis*) dei dati sugli infortuni negli ambienti di civile abitazione rilevati dagli osservatori epidemiologici regionali (*omissis*)".

A tal proposito, l'ISS ha attivato il SINIACA, nominando un responsabile, fornendo stime affidabili su molti aspetti del fenomeno e individuando strategie praticabili per la prevenzione dello stesso. Negli incontri con i rappresentanti regionali, avvenuti presso l'ISS nel corso del 2001, sono stati definiti i contenuti del Sistema: mortalità, accessi al Pronto Soccorso, Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), invalidità.

Alla luce dei finanziamenti previsti dalla Legge 493/1999, resisi disponibili recentemente, nel corso del 2002 si attuerà la fase sperimentale di rilevamento a livello nazionale della mortalità e degli accessi al Pronto Soccorso.

È bene sottolineare che, per quanto riguarda la valutazione della gravità dei traumi e dei relativi costi, queste attività sono già state promosse all'interno del progetto EUROCOST e proseguiranno nell'ambito del progetto GRAVIT.

Resoconto attività 2009

Nel corso del 2009 le attività del SINIACA sono state volte al consolidamento del sistema. Conclusa positivamente la fase di avvio e acquisiti, successivamente a tale fase, i dati inviati dai centri al pronto soccorso ospedaliero (PS) del campione nazionale che regolarmente registra i dati di incidente domestico secondo il formato SINIACA, si è provveduto ad effettuare il controllo di qualità dei dati inviati negli anni successivi a quelli di avvio e a collegare i dati di PS con quelli delle SDO per i pazienti soggetti a ricovero. Le informazioni elaborate sono state analizzate per la stima dell'incidenza del fenomeno, la definizione dei gruppi a rischio nella popolazione e lo studio delle principali caratteristiche degli incidenti rilevati e dei traumi ad essi secondari. I risultati sono stati presentati al Senato della Repubblica nel corso di apposita audizione della Commissione Parlamentare di Inchiesta sugli Infortuni sul Lavoro. Inoltre sono in corso di pubblicazione sia uno specifico rapporto dell'ISS relativo al caso di studio di tre Regioni italiane (Veneto, Abruzzo, Sardegna) sia il consueto Rapporto Nazionale del SINIACA di cui è in corso di preparazione la seconda edizione. Infine nel corso dell'anno è stato attivato apposito sito Internet dell'ISS per la diffusione dei risultati del sistema e degli studi dei ricercatori del Dipartimento di AMPP in materia di sicurezza domestica.

Parallelamente è proseguita l'attività di integrazione del SINIACA col sistema europeo di sorveglianza degli incidenti e della violenza *Injury Database* (IDB) detenuto dalla Commissione Europea. Allo scopo l'ISS ha assunto le funzioni di coordinamento per l'Italia del progetto europeo INTEGRIS (*Improved methodology for data collection on accidents and disabilities – Integration of European Injury Statistics*), nell'ambito del VII Programma Quadro Europeo di ricerca scientifica e tecnologica. In proposito sono state messe a punto le procedure per l'avvio in Italia di una sorveglianza campionaria dei traumatismi e degli avvelenamenti secondo il formato comune europeo IDB.

In ragione della sua funzione di *National Database Administrator* (NDA) per l'Italia dell'IDB, l'ISS ha curato la diffusione nazionale del rapporto 2009 "Injuries in the European Union: Statistic Summary 2005-2007" del sistema europeo di sorveglianza degli infortuni.

Attività programmata 2010

Le attività di progetto prevedono la sperimentazione in tre ospedali pilota italiani del nuovo sistema europeo di codifica degli incidenti volto all'estensione della rilevazione dai soli incidenti domestici e del tempo libero a tutte le tipologie di incidenti e violenza, nonché il *data linkage* delle registrazioni di PS con quelle della SDO, in modo da poter seguire il paziente lungo tutto il decorso dell'episodio ospedaliero.

Parallelamente proseguirà su base volontaria la registrazione degli infortuni da incidente domestico registrati nei centri di pronto soccorso di un campione di ospedali italiani, mediante scheda semplificata di rilevazione di PS. I dati ottenuti mediante questa attività di sorveglianza verranno incrociati, per l'analisi, con quelli ottenibili dalle rilevazioni correnti di mortalità e ricovero ospedaliero (certificati di morte e SDO).

L'obiettivo principale delle attività sarà il mantenimento di una rete di sorveglianza nazionale degli incidenti, integrata in quella europea in attuazione della raccomandazione del Consiglio dell'Unione Europea n. 2007/C 164/2001 che prevede l'utilizzo dei dati esistenti in materia di infortuni e lo sviluppo di sistemi di sorveglianza atti a fornire informazioni comparabili, monitorare l'evoluzione dei rischi di infortunio e fornire informazioni sulla necessità di azioni relative alla sicurezza dei prodotti e dei servizi. Sarà inoltre sperimentata una progressiva estensione della rilevazione dagli incidenti domestici e del tempo libero a tutte le tipologie di incidenti e violenza (traumatismi e avvelenamenti). Nel contempo si provvederà, negli ospedali partecipanti all'INTEGRIS, alla registrazione secondo codifica europea, delle tipologie di prodotti coinvolti nell'incidente per la definizione di classi di prodotto a rischio per frequenza e/o gravità degli infortuni causati, mediante incrocio di questi dati con quelli rilevati da centri specializzati per l'individuazione degli specifici prodotti a rischio. A questo proposito saranno incluse nel SINIACA le attività del Sistema di Sorveglianza delle Esposizioni Pericolose e delle Intossicazioni (SEPI), basato sulla casistica rilevata dai CAV, e attivato in fase pilota in conformità con la specifica delibera della Conferenza Stato Regioni del 28 febbraio 2008. Questo in considerazione del fatto che analisi effettuate sulla casistica rilevata dal sistema SEPI hanno evidenziato una componente pari a circa l'80% di incidenti domestici, con dettaglio informativo di interesse per il SINIACA

Laboratori di riferimento nazionali e internazionali

Il Dipartimento SPVSA svolge da tempo un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo nelle aree della sanità pubblica veterinaria, della sicurezza alimentare e delle patologie nutrizionali. Grazie a queste attività e all'eccellenza scientifica raggiunta, il Dipartimento è sede di laboratori e centri di riferimento a livello nazionale e internazionale: otto Laboratori Nazionali di Riferenza (LNR): quattro per i fattori di rischio biologici (Qualità e Sicurezza del latte, Contaminazioni virali dei molluschi, Escherichia coli VTEC, OGM) e quattro per i fattori di rischio chimici (Micotossine, Metalli, Residui e contaminanti negli alimenti di origine animale e Idrocarburi policiclici aromatici). Il Ministero della Salute ha inoltre designato il Dipartimento quale sede dei Laboratori di Riferimento per il Botulismo, la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di prioni, le indagini per la diagnostica e la tipizzazione dei Norovirus in caso di episodi epidemici. Il Dipartimento è anche sede del Centro di Collaborazione FAO-WHO per la Sanità Pubblica Veterinaria.

Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR)

e Community Reference Laboratory (CRL) per Escherichia Coli

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). Fin dagli anni '90, il Dipartimento SPVSA ha svolto un'intensa attività di ricerca, sorveglianza e controllo sulle infezioni da VTEC, sia in campo veterinario che medico. Nel 2006, il Dipartimento è stato designato dal Ministero della Salute quale LNR per questi patogeni e dalla Commissione Europea quale CRL per *E. coli*. Le attività includono la tipizzazione fenotipica degli stipiti a fini epidemiologici, la messa a

punto di strumenti e metodi diagnostici innovativi per la diagnosi di infezione e la ricerca negli alimenti, l'organizzazione di test inter-laboratorio a livello comunitario e nazionale. 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. 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.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali

La scrapie, EST propria dei piccoli ruminanti e ampiamente diffusa in Italia, si è aggiunta alla BSE tra le malattie ritenute di interesse prioritario per l'UE (Reg. CE/999/2001). 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 e Regno Unito dei primi casi di BSE in due capre. 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 un attento governo sanitario e ad una qualificata attività di ricerca.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per il controllo della contaminazione batteriologica e virale dei molluschi bivalvi

È stato designato nel 2000 e i suoi compiti sono:

- coordinare le attività dei Laboratori Periferici che effettuano i controlli virologici e batteriologici dei molluschi bivalvi;
- assistere le competenti autorità dello Stato membro nell'organizzare un sistema di monitoraggio per le contaminazioni batteriche e virali dei molluschi bivalvi;
- organizzare saggi comparativi tra i vari Laboratori periferici relativamente ai parametri microbiologici da controllare;
- disseminare le informazioni provenienti dal CRL;
- collaborare con il Laboratorio Comunitario di Riferimento.

Laboratorio Nazionale di Riferimento in materia di analisi e di prove sul latte e sui prodotti a base di latte

I compiti sono previsti dal DPR del 14 gennaio 1997 n. 54 (pubblicato nella GU 12 marzo 1997, n. 59 SO) e prevedono la collaborazione con i CRL 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.

Laboratorio Nazionale di Riferimento sugli idrocarburi policiclici aromatici (IPA)

L'attività è incentrata sui seguenti compiti:

- assistere i laboratori nazionali per il controllo ufficiale degli alimenti con lo sviluppo e la validazione di metodi analitici per la determinazione degli IPA in matrici alimentari;
- organizzare circuiti inter-laboratorio;
- aiutare ad armonizzare il controllo ufficiale;
- aiutare a coordinare e promuovere campagne di monitoraggio per la determinazione degli IPA negli alimenti.

Tale attività fa riferimento al Regolamento della Commissione Europea n. 1881/06/CE che fissa livelli massimi di benzo(a)pirene (BaP) in alcuni alimenti, al Regolamento della Commissione Europea n. 333/07/CE che stabilisce i criteri per il campionamento e le analisi di BaP negli alimenti e alla Raccomandazione della Commissione Europea n. 108/05/CE che richiede ulteriori dati sui livelli di IPA in alcuni alimenti.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli additivi nei mangimi

Questo LNR svolge attività di sostegno del *Community Reference Laboratory* (CRL) in materia di valutazione e validazione dei metodi per gli additivi nei mangimi per fornire pareri per l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA). Nell'ambito delle attività a sostegno del CRL per le autorizzazioni degli additivi negli alimenti per animali, previste dal Regolamento CE 1831/2003 e in accordo con il Regolamento 378/2005, che nomina ufficialmente il Dipartimento come LNR per la partecipazione al Consorzio di LNR europei, è stata effettuata dal 2005 ad oggi la valutazione critica dei fascicoli relativi alle sostanze e ai preparati per i quali è stata richiesta alla Commissione Europea l'autorizzazione quali additivi negli alimenti per animali. In particolare sono stati valutati i dossier relativi ai principi attivi appartenenti alle categorie degli antiossidanti, dei promotori della crescita, dei coccidiostatici e istomonostatici.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui negli alimenti di origine animale

Al Dipartimento fanno capo le attività concernenti le sostanze ad effetto anabolizzante e sostanze non autorizzate (Cat. A), le sostanze antibatteriche (Cat. B1), altri prodotti medicinali veterinari (Cat. B2) e altre sostanze e agenti contaminanti per l'ambiente quali elementi chimici e micotossine (Cat. B3b e B3d) come elencate nell'allegato 1 del DL.vo 4/8/1999 n. 336 (GU n. 230 del 30/9/1999, recepimento della direttiva 96/23/EC del 29/4/1996). Le attività includono:

- sviluppo e validazione di metodi di screening, post-screening e conferma per l'analisi di farmaci ad attività antibatterica, di altri farmaci e di contaminanti in alimenti di origine animale;
- assistenza al Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali nella stesura annuale dei Piani Nazionali Residui di cui all'art. 13 del citato DL.vo n. 336;
- organizzazione periodica di prove comparative per la verifica delle prestazioni analitiche degli IZS.

Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB)

L'attività del CNRB è stata formalizzata con lettera del luglio 1988 e successiva Circolare n. 9 del 1/7/1996 del Ministero della Sanità, "Misure di prevenzione e controllo delle intossicazioni da botulino" e può essere così sintetizzata:

- rapida diagnosi di laboratorio dei casi sospetti sia di origine alimentare che infettivo nell'uomo e negli animali;
- isolamento, tipizzazione sierologica, sub tipizzazione molecolare e gestione dei ceppi di clostridi neurotossigeni isolati da casi di botulismo umano e animale;

- collaborazione con le strutture periferiche dell'SSN per l'individuazione del veicolo alimentare nei casi di botulismo alimentare mediante indagini epidemiologiche;
- collaborazione con il Sistema di Allerta del Ministero della Salute per la gestione delle emergenze alimentari in caso di coinvolgimento di conserve di origine industriali;
- raccolta ed elaborazione delle informazioni e dei clinici ed epidemiologici relativi alle notifiche di sospetto caso di botulismo umano e animale;
- formazione del personale che opera presso le strutture periferiche dell'SSN;
- sviluppo e coordinamento di attività di ricerca con partner nazionali e internazionali.

Resoconto attività 2009

Nel corso del primo semestre 2009 è stata completata l'unificazione dei Sistemi di Gestione per la Qualità (SGQ) dell'ex CNQARA e dell'ex Dipartimento SAAN e ad ottobre è stata effettuata con esito favorevole la verifica ispettiva di sorveglianza da parte dell'Ente di accreditamento (SINAL).

È stato inoltre attuato, in collaborazione con il SIDBAE, il processo di informatizzazione di alcune attività quali la gestione della documentazione prescrittiva di origine interna ed esterna dell'SGQ, della documentazione ufficiale inerente all'attività di prova, la gestione delle apparecchiature e dei prodotti. Parallelamente, sempre in collaborazione con il SIDBAE, sono state svolte attività formative riguardanti le modalità di utilizzo degli applicativi sviluppati.

In ambito metrologico sono inoltre state sviluppate procedure che consentono di effettuare internamente le operazioni di taratura per quanto riguarda le grandezze massa e temperatura.

Al fine di ottemperare ai requisiti del Reg. CE 882/2004 (art. 12) è stata presentata al SINAL la richiesta formale di estensione dell'accreditamento ad altre otto prove effettuate nell'ambito del controllo ufficiale degli alimenti e dagli LNR e riguardanti sia determinazioni di tipo chimico che microbiologico. La verifica SINAL di estensione dell'accreditamento si è svolta nel mese di dicembre e ha avuto esito positivo.

Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR)

e Community Reference Laboratory (CRL) per Escherichia Coli

È stata svolta attività diagnostica sia per le infezioni umane che su materiali derivanti da attività di sorveglianza e controllo su animali, alimenti e ambiente. Gli esami hanno riguardato un totale di 611 campioni e hanno portato all'identificazione di 78 ceppi VTEC, isolati da diverse fonti, e di 29 sieri umani positivi per presenza di anticorpi anti-LPS. Trenta dei 107 campioni di feci umane esaminati sono risultati positivi per verocitotossina libera al saggio di citotossicità su cellule.

Il laboratorio ha organizzato un ring test per gli LNR dei Paesi UE per gli IZS. Il test era dedicato alla ricerca dei VTEC in campioni animali, con l'obiettivo di preparare i laboratori a condurre le indagini relative al monitoraggio dei VTEC nelle popolazioni animali che l'EFSA sta programmando, probabilmente per il 2010. Poiché il piano di monitoraggio EFSA nei bovini sarà basato sulla ricerca dei VTEC in tamponi superficiali di carcasse, prelevati al macello mediante spugnette umide, lo studio del 2009 ha riguardato l'esame di spugnette che potevano contenere sia VTEC O157 che non-O157, insieme ad altra flora batterica. Ai laboratori è stato richiesto di ricercare i VTEC O157 usando il metodo ISO 16654:2001 per *E. coli* O157 negli alimenti, modificato nella fase di arricchimento, e i VTEC non-O157 (facoltativa) con il metodo di Real-Time PCR utilizzando *primer* e *probe* descritti in una linea-guida proposta dal CRL-VTEC.

Al test hanno partecipato 29 LNR europei e 11 laboratori IZS. I risultati sono stati molto soddisfacenti per quanto riguarda la ricerca e la caratterizzazione molecolare di VTEC O157. Al contrario, solo metà laboratori ha effettuato la ricerca della presenza di VTEC non-O157 appartenenti ai sierogruppi patogeni utilizzando il metodo di Real-time PCR.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) degli animali

I risultati sono stati: i) analisi del gene della proteina prionica (PrP) in tutti i casi di EST ovina confermati in Italia; ii) caratterizzazione dei ceppi e discriminazione tra scrapie e BSE in tutti i casi di EST ovicaprina confermati in Italia; iii) 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; iv) sviluppo e trasferimento di metodiche di analisi genetica ai laboratori che effettuano le analisi; v) controanalisi genetiche su campioni oggetto di contenzioso; vi) armonizzazione di metodi di analisi impiegati dai laboratori riconosciuti e organizzazione di prove interlaboratorio; vii) addestramento tecnico ad operatori dell'SSN; viii) attività ispettiva e di verifica nei laboratori che eseguono analisi genetiche su richiesta del Ministero della Salute; ix) assolvimento dei debiti informativi verso la Commissione Europea, il Ministero della Salute, il Centro di Riferenza Nazionale, gli IZS e altri Enti.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per il controllo della contaminazione batteriologica e virale dei molluschi bivalvi

Ha continuato a svolgere tutte le attività di competenza, quali coordinamento e formazione del personale dei laboratori periferici afferenti all'SSN e di consulenza per il Ministero della Salute. L'attività di ricerca è focalizzata principalmente su problematiche relative a microrganismi emergenti, come virus enterici (NoV e HAV) e vibriani patogeni (*V. parahaemolyticus* e *V. vulnificus*), hanno portato allo sviluppo di metodi innovativi (Real Time PCR e *colony hybridization*) per la loro determinazione.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli additivi nei mangimi

Ha operato principalmente con la finalità di formare e informare coloro che operano nei laboratori ufficiali di controllo nazionali, relativamente al proprio settore di competenza. Ha mantenuto pertanto strette relazioni con il CRL ISS e con i Laboratori ufficiali degli IZS per conoscere le esigenze in termini di sviluppo di metodiche analitiche, di organizzazione di studi collaborativi o *proficiency testing*. Le attività di controllo ufficiale (analisi di revisione e pareri) espletate dall'LNR nell'anno 2009 hanno riguardato la determinazione di Hg, Cd e Pb in alimenti di origine animale. È stato organizzato un circuito interlaboratorio nazionale per la determinazione delle concentrazioni totali di As, Cd e Pb in latte vaccino.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui negli alimenti di origine animale

Ha svolto attività didattica, organizzazione di prove valutative, attività organizzativa con organizzazioni o istituzioni internazionali e nazionali, partecipato alla stesura della guida per la validazione dei metodi di screening (versione 6); aggiornamento della lista dei metodi degli LRN (7 ediz); indagine sui metodi di screening utilizzati nei piani di monitoraggio in Italia e le relative matrici.

Centro Nazionale di Riferimento per il Botulismo (CNRB)

Nel corso dell'anno 2008, ha ricevuto 30 segnalazioni di sospetti eventi di botulismo umano che hanno coinvolto 39 persone, fra cui un caso di botulismo infantile e uno di botulismo da ferita (quest'ultimo è stato il primo caso italiano, per altro fatale, in un paziente di 48 anni che faceva uso di droghe iniettate sottocute). Sono stati inoltre studiati cinque episodi di botulismo animale. Nell'ambito delle attività di sorveglianza del botulismo umano, durante il 2009 sono stati analizzati 159 campioni biologici e 32 residui alimentari. Tali campioni sono stati inviati principalmente dagli Ospedali presso i quali è stato formulato il sospetto diagnostico, oppure dai Dipartimenti di Igiene Pubblica delle ASL di appartenenza dei pazienti.

Attività programmata 2010

La pianificazione delle attività relative al Sistema di Gestione della Qualità (SGQ) dipartimentale per l'anno 2010 prevede:

- l'inserimento nell'SGQ di alcune delle attività di prova svolte dal Reparto Dietetica,
- l'informatizzazione del processo di accettazione campioni e, in collaborazione con il SIDBAE, l'ottimizzazione degli applicativi attualmente in uso mediante collegamento ad altre basi dati utilizzate in ambito ISS,
- l'acquisizione della strumentazione e lo sviluppo di procedure necessarie per eseguire internamente la taratura delle micropipette
- l'estensione dell'accreditamento per alcuni gruppi di prove sia in ambito chimico che microbiologico.

È stato inoltre istituito un gruppo di lavoro con l'obiettivo di sviluppare entro il 2010 un sistema di gestione qualità relativamente all'attività di organizzazione di circuiti interlaboratorio, in conformità ai requisiti della UNI EN ISO 17043.

Al fine di garantire il costante aggiornamento del personale impegnato nelle attività relative all'SGQ e la formazione del personale di nuovo inserimento, è inoltre prevista l'organizzazione di seminari di formazione.

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 15/7/2004), il Ministero della Salute ha attribuito all'ISS specifiche funzioni di riferimento nazionale per la genetica e la caratterizzazione dei ceppi di EST che continueranno a essere svolti anche nel 2010 dall'LNR per la caratterizzazione dei ceppi e la genetica delle EST degli animali. In particolare, verrà dato particolare impulso allo sviluppo di metodiche di diagnosi precoce e *in vivo* mediante la tecnologia del *Protein Misfolded Cyclic Amplification* (PMCA) e allo studio del potenziale zoonotico delle malattie da prioni degli animali mediante confronto delle caratteristiche biologiche e biochimiche di un ampio e rappresentativo pannello di isolati provenienti da casi di malattie umana e animale raccolti in Italia e in numerosi altri Paesi europei.

Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR)

e Community Reference Laboratory (CRL) per Escherichia Coli

Manterrà gli standard di attività dell'anno precedente nei diversi settori, descritti in dettaglio nel resoconto di attività 2009. Tra le metodiche di tipizzazione, sarà perfezionata la tipizzazione batteriofagica dei ceppi di *E. coli* O157. Per l'attività di *proficiency testing* saranno organizzati due ring test: uno sulla ricerca dei principali sierogruppi patogeni di VTEC non-O157 negli alimenti mediante il metodo di RealTime PCR e uno sulla tipizzazione di ceppi VTEC. Continuerà inoltre la collaborazione alle attività di sorveglianza sviluppate dall'EFSA e dall'ECDC.

Laboratorio Nazionale di Riferimento

per il controllo della contaminazione batteriologica e virale dei molluschi bivalvi

Circa le attività dell'LNR per le contaminazioni virali dei molluschi bivalvi proseguiranno gli studi nell'ambito di progetti nazionali e internazionali, per la definizione della prevalenza e la distribuzione dei diversi virus circolanti. In particolare per i NoV oltre alla caratterizzazione genotipica degli isolati verranno condotti studi per l'evidenziazione di eventuali casi di ricombinazione. Per quanto riguarda i vibrioni potenzialmente patogeni sono in programma studi di approfondimento sugli aspetti clinici della patogenicità di *V. parahaemolyticus* (Vp) e della diffusione orizzontale dei *marker*, come trasferimento intraspecie e interspecie, verifica della patogenicità di altre specie recanti *marker* di patogenicità del Vp. Verranno quindi indagati

aspetti ambientali della circolazione dei Vibrio, quali la distribuzione dei tipi patogeni e i fattori ambientali/climatici che ne influenzano la presenza.

Laboratorio Nazionale di Riferimento per gli additivi nei mangimi

L'LNR per gli additivi nei mangimi si prefigge per il 2010 di eseguire la validazione dei metodi in uso, sviluppare nuovi metodi di analisi, realizzare il proprio sito web, organizzare prove valutative sulle matrici carne, latte, pesce e vegetali, svolgere attività di ricerca. Attività di formazione inerente al settore dei Regolamenti comunitari in materia di sicurezza alimentare con particolare riguardo al settore audit (rivolto a personale del sistema sanitario regionale).

Laboratorio Nazionale di Riferimento per i residui negli alimenti di origine animale

Per l'anno 2010 l'LNR sui residui negli alimenti di origine animale svolgerà attività di:

- Organizzazione di una indagine conoscitiva tramite questionario per valutare quali siano i metodi di screening per il controllo dei residui attualmente in uso nei laboratori italiani, il loro livello di validazione, e rilevare le eventuali necessità dei laboratori in tale ambito.
- Organizzazione e completamento di un circuito interlaboratorio a livello nazionale per la ricerca degli inibenti di natura antibiotica.
- Partecipazione ai saggi interlaboratorio organizzati dal CRL per il latte e a tutte le altre attività da questo proposte.
- Formazione: sarà mantenuta la disponibilità per l'effettuazione di training pratici per operatori dell'SSN relativamente ai metodi di screening per la ricerca di inibenti in latte e carne.
- Collaborazione con il Ministero della Salute o altri Laboratori per lo svolgimento di indagini relative al settore di sua pertinenza che possano emergere in futuro sul territorio nazionale.

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 le classi di sostanze dopanti e le pratiche mediche proibite;
- istituire la commissione per la vigilanza e il controllo sul doping e per la tutela della salute nelle attività sportive, (CVD) presiedere la commissione e stabilirne le modalità di organizzazione e funzionamento.

Con Decreto del 13 aprile 2001 (GU 08 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 procede alle verifiche ispettive sui laboratori, controllare sia la fase pre-analitica che post-analitica e la catena di custodia nei controlli antidoping stabiliti dalla CVD.

Resoconto attività 2009

In base all'accordo di collaborazione tra l'ISS e la CVD, si elencano le attività riguardo al doping:

- Nel corso dei mesi aprile-dicembre 2009 sono state effettuate 102 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.
- 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 stata aggiornata la sezione "doping" all'interno del sito web dell'Osservatorio Fumo, Alcol e Droga.
- È stata distribuita nel 2009 alle forze dell'ordine (NAS) una newsletter di aggiornamento sulle principali sostanze doping e i loro effetti.

Attività programmata 2010

Proseguimento di tutte le attività già in convenzione.

OKkio alla SALUTE

OKkio alla SALUTE è un sistema di sorveglianza dello stato ponderale dei bambini tra 6 e 10 anni e fattori ad esso associati (alimentazione, attività fisica, sedentarietà, fattori familiari e scolastici), promosso dal Ministero della Salute/CCM in collaborazione con il Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca e coordinato dall'ISS in collaborazione con le Regioni. Si tratta del primo monitoraggio condotto sulla popolazione in età evolutiva, con strumenti e parametri uniformi, in accordo con la WHO, in grado di fornire l'esatto quadro del fenomeno in Italia. La raccolta dei dati è stata effettuata da operatori dell'SSN appositamente formati (1.028 in tutta Italia) sulla base di un protocollo condiviso; per le misurazioni antropometriche (peso e altezza) sono stati utilizzati gli stessi modelli di bilance e stadiometri in tutte le Regioni.

Alla prima raccolta dati, effettuata nel 2008, hanno partecipato tutte le Regioni (tranne le Province autonome di Trento e Bolzano, che l'hanno effettuata nel 2009, e la Lombardia che ha partecipato con la sola ASL Città di Milano), che hanno raccolto dati su un campione di 45.590 bambini, appartenenti a 2.610 classi terze delle scuole primarie, sia statali che paritarie. Sono stati, inoltre, compilati questionari da 46.469 genitori e da 2.461 insegnanti e dirigenti scolastici. I tassi di rifiuto sono stati molto bassi (3,4% a livello nazionale).

Il 24% dei bambini è risultato in sovrappeso e il 12% è obeso; le percentuali più alte si registrano nelle Regioni del sud. L'eccesso ponderale (sovrappeso + obesità) risulta leggermente più alto tra i maschi e diminuisce col crescere dell'istruzione della madre.

Molto frequenti sono risultate anche abitudini alimentari scorrette e stili di vita sedentari. L'11% dei bambini non consuma la prima colazione e il 28% non fa una colazione qualitativamente bilanciata. Solo una minoranza di bambini (intorno al 14%) consuma un'adeguata merenda a metà mattina. Il 23% dei genitori dichiara che i propri figli non consumano quotidianamente frutta e verdura, mentre solo il 2% dei bambini supera le quattro porzioni giornaliere. Il 41% dei bambini assume quotidianamente bevande zuccherate e/o gassate (cola, aranciata, tè, succhi di frutta) e di questi il 17% più di una volta al giorno.

In media il 26% dei bambini campionati ha dichiarato di non aver praticato attività fisica nella giornata precedente l'indagine. È risultato che il 25% dei bambini effettua solitamente attività fisica per non più di un'ora a settimana e solo il 17% vi si dedica con continuità (da quattro a sette giorni). Oltre all'attività fisica, sono stati approfonditi alcuni comportamenti

sedentari dei bambini, come guardare la TV e usare i videogiochi. Solo il 23% dei bambini trascorre meno di due ore al giorno davanti alla TV o giocando al computer, come raccomandato a livello internazionale, mentre il 10% dedica a queste attività cinque ore o più. Anche in questo caso si osserva un gradiente nord-sud e un'associazione con il livello di istruzione della madre. A livello nazionale la metà circa dei bambini (49%) è risultato avere una TV nella propria stanza.

I genitori sembrano sottovalutare il problema in quanto, tra le madri di bambini in sovrappeso o obesi, circa una su quattro non ritiene che il proprio figlio sia in eccesso ponderale e, tra le madri di bambini non attivi fisicamente (ossia non impegnati in alcuno sport o gioco all'aperto, né in attività motorie a scuola nel giorno precedente l'indagine), una su due ritiene che il proprio figlio svolga un'attività motoria sufficiente o più che sufficiente.

Il sistema di sorveglianza prevede una raccolta biennale e partecipa con i propri dati al progetto della WHO europea "Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)". OKkio alla SALUTE permetterà di monitorare il fenomeno nel tempo e geograficamente e di promuovere interventi di prevenzione.

Resoconto attività 2009

Sono stati raggiunti, nel corso dell'anno, i seguenti risultati:

- Realizzazione della raccolta dati nelle Province autonome di Trento e Bolzano.
- Realizzazione della raccolta dati nella ASL Città di Milano.
- Realizzazione di uno studio di approfondimento sulle abitudini alimentari e altri fattori che possono contribuire a favorire l'obesità nei bambini, in collaborazione con l'INRAN.
- Partecipazione al progetto europeo "WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative", con l'invio dei dati per il confronto con gli altri Paesi partecipanti.
- Svolgimento di attività per la diffusione dei risultati (partecipazione a convegni, preparazione di pubblicazioni divulgative e scientifiche).
- Preparazione di materiale di comunicazione per la scuola, i genitori e i pediatri.

Attività programmata 2010

Verranno svolte le seguenti attività:

- Analisi dei dati relativi allo studio di approfondimento sulle abitudini alimentari e altri fattori che possono contribuire a favorire l'obesità nei bambini, in collaborazione con l'INRAN (Zoom8).
- Formazione degli operatori dell'SSN coinvolti nel progetto.
- Organizzazione di incontri con i referenti regionali.
- Realizzazione della seconda raccolta dati di OKkio alla SALUTE in tutte le Regioni italiane.
- Diffusione dei materiali per la comunicazione nelle scuole partecipanti alla seconda raccolta dati.
- Invio a tutti i pediatri di famiglia del materiale sulla comunicazione.
- Diffusione dei risultati attraverso convegni e pubblicazioni divulgative e scientifiche.

Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia

Stime condotte nella popolazione italiana hanno evidenziato come ancora oggi gran parte del territorio nazionale, sia pure con un'ampia variabilità da zona a zona, è caratterizzata da un apporto iodico insufficiente e che la maggior parte della popolazione è esposta alla carenza di questo micronutriente. È stato stimato che in Italia circa sei milioni di persone si ammalano di gozzo, ovvero più del 10% della popolazione del nostro Paese. Inoltre, studi condotti negli ultimi 20 anni hanno messo in evidenza che nella popolazione giovanile residente in alcune aree del nostro Paese il gozzo può superare la prevalenza del 20%. Infine, dai dati ISTAT sui ricoveri ospedalieri del 2000, si rileva che ci sono quasi 30 mila ricoveri ordinari con diagnosi di gozzo semplice, cioè quasi 50 ricoveri ogni 100 mila abitanti, ed è stato stimato che l'impatto economico di questa malattia è di oltre 150 milioni di euro all'anno. Va inoltre sottolineato che, anche se nessun nuovo caso di cretinismo endemico sia stato segnalato negli ultimi 20 anni in Italia, il rilievo di difetti minori a livello neurologico e psichico è sempre più frequente. Per ciò che riguarda infine l'ipotiroidismo congenito, l'incidenza di questa patologia in Italia è di un caso su 2.400 nati vivi ed è comparabile con quella documentata nei Paesi privi di un'efficace iodoprofilassi. L'unica eccezione nel nostro Paese è rappresentata dalla Provincia autonoma di Bolzano dove la iodoprofilassi viene attuata con successo da oltre 20 anni e dove l'incidenza di ipotiroidismo congenito è molto più bassa, ovvero un caso su 5.703 nati vivi.

Da quanto fin qui esposto è evidente che le conseguenze della carenza nutrizionale di iodio costituiscono, ancora oggi, un grave problema sanitario e sociale che interessa un numero elevato di persone e che l'integrazione della dieta con una adeguata quantità di iodio risulta di estrema importanza per la prevenzione delle patologie sopra descritte. La strategia raccomandata dalla WHO a livello mondiale, per l'eradicazione dei disturbi da carenza iodica, è quella di utilizzare come veicolo il sale alimentare arricchendolo delle opportune quantità di iodio. Tale scelta è giustificata dalle seguenti motivazioni: il sale è un alimento consumato da quasi tutta la popolazione, il suo consumo è stabile, le modalità tecnologiche di arricchimento sono compatibili sotto il profilo economico e potenzialmente implementabili negli stabilimenti di lavorazione del sale alimentare. Inoltre, risulta un prodotto alimentare sul quale è possibile attuare efficacemente programmi di sorveglianza nei diversi punti critici del sistema di produzione e distribuzione.

L'emanazione nel marzo del 2005 della Legge n. 55 "Disposizioni finalizzate alla prevenzione del gozzo endemico e di altre patologie da carenza iodica" mette a disposizione a livello nazionale un importante strumento legislativo volto a ridurre la frequenza dei disordini derivanti della carenza di iodio. La normativa prevede, infatti, una serie di misure volte a promuovere il consumo di sale arricchito su tutto il territorio nazionale, quali la presenza obbligatoria di sale arricchito con iodio nei punti vendita, la fornitura del sale comune soltanto su specifica richiesta dei consumatori, l'uso di sale arricchito di iodio nella ristorazione collettiva e la possibilità di utilizzazione nella preparazione e nella conservazione dei prodotti alimentari.

Il solo strumento legislativo non è però sufficiente ad assicurare il successo della iodoprofilassi ma è necessario che venga accompagnato da un idoneo piano di monitoraggio su scala nazionale in grado di garantire la verifica dell'efficienza e dell'efficacia del programma di prevenzione previsto dalla legge recentemente emanata. Questo è il motivo per cui, in virtù dell'Intesa Stato-Regioni del 26 febbraio 2009 (GUn. 75 del 31/3/2009), è stato istituito presso l'ISS l'Osservatorio Nazionale per il Monitoraggio della Iodoprofilassi in Italia (OSNAMI) che, in collaborazione con il Ministero del Lavoro della Salute e delle Politiche Sociali, il Comitato

Nazionale per la Prevenzione del Gozzo, l'Associazione Italiana Tiroide ed esperti del settore, avrà il compito di coordinare attività finalizzate alla verifica periodica dell'efficienza e dell'efficacia della iodoprofilassi e al monitoraggio di eventuali effetti avversi conseguenti all'uso generalizzato di sale arricchito di iodio nella popolazione. In particolare, l'efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di raggiungere la popolazione e quindi di migliorarne l'apporto iodico, verrà valutata attraverso l'analisi dei dati di consumo annuale di sale iodato, del contenuto di iodio nelle confezioni immesse sul mercato e infine, attraverso la determinazione della ioduria in campioni di bambini in età scolare rappresentativi della popolazione generale. Diversamente, l'efficacia della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di produrre un effetto positivo sulla popolazione in termini di riduzione di alcune patologie, verrà valutata attraverso l'analisi dei dati del TSH neonatale, che rappresenta un indicatore biologico molto sensibile alla carenza nutrizionale di iodio e che, grazie allo screening neonatale di massa per l'ipotiroidismo congenito, viene determinato in tutti i neonati italiani. L'efficacia della iodoprofilassi verrà anche valutata verificando l'attesa riduzione di alcune patologie da carenza iodica quali il gozzo, attraverso la realizzazione di specifiche indagini epidemiologiche sul territorio, e alcune forme di ipotiroidismo congenito grazie al contributo che verrà fornito dal Registro Nazionale degli Ipotiroidi Congeniti coordinato dall'ISS. Infine verrà anche monitorata la frequenza dei nuovi casi di ipertiroidismo, quale possibile e transitorio effetto avverso della iodoprofilassi. È prevista inoltre, un'attività di sostegno alla campagna di informazione sull'uso di sale arricchito di iodio presso la popolazione.

Le strutture dell'Istituto che contribuiranno alle attività dell'Osservatorio sono il Dipartimento di BCN, cui è affidato il coordinamento, il Dipartimento di SPVSA e il CNESPS che, già da diversi anni, sono coinvolte in attività connesse con le problematiche relative allo iodio e alla sorveglianza e allo studio di alcune patologie tiroidee.

Resoconto attività 2009

Nell'anno 2009 è continuata l'attività dell'Osservatorio mirata alla valutazione dell'efficienza della iodoprofilassi, ovvero la capacità del programma di prevenzione di raggiungere ampi strati della popolazione al fine di migliorarne l'apporto nutrizionale di iodio. Grazie alla collaborazione dei principali produttori e/o distributori di sale sul territorio nazionale, è stato possibile rilevare un trend in aumento delle vendite di sale iodato rispetto al sale non iodato (31% nel 2006; 35% nel 2007; 37% nel 2008), sebbene le percentuali rilevate siano ben lontane da quel 90% di vendita di sale iodato indicato dalla WHO come target da raggiungere perché il programma di iodoprofilassi possa avere successo.

Per ciò che riguarda la valutazione dell'efficacia della iodoprofilassi, ovvero la capacità di quest'ultima di produrre un effetto positivo sulla popolazione in termini di riduzione di alcune patologie, grazie alla collaborazione dei Centri di Screening di tre Regioni pilota (Lombardia, Marche e Calabria) è stato possibile analizzare per gli anni 2004 e 2008 i dati relativi al TSH neonatale (n. 194.511), quale marcatore biologico sensibile per il monitoraggio dello stato di iodocarenza della popolazione neonatale rappresentativa di una determinata area geografica. Le elaborazioni effettuate, mirate ad identificare la frequenza della popolazione neonatale con valori elevati (> 5 mUI/mL), hanno consentito di verificare che complessivamente in Italia la frequenza di tali valori, pur risultando significativamente ridotta nel 2008 rispetto al 2004 (5,49% vs 6,25%, $P < 0,01$), dimostra un'invariata situazione di lieve carenza iodica. Considerando le tre Regioni separatamente, tutte mostravano una frequenza di TSH $> 5,0$ mUI/L superiore al 3%, sebbene solo per la Lombardia fosse evidente una significativa riduzione nel

2008 rispetto al 2004 (5,36% vs 6,39%, $P < 0,01$; Marche: 7,61% vs 8,04%, $P = \text{NS}$; Calabria: 4,42% vs 4,46%, $P = \text{NS}$).

Infine, in collaborazione con l'Osservatorio Medicinali ISS è stato possibile monitorare, per gli anni dal 2005 al 2008, l'andamento delle prescrizioni di metimazolo (farmaco anti-tiroideo) in Italia, al fine di verificare eventuali effetti avversi (nuovi casi di ipertiroidismo) nella popolazione conseguenti all'uso generalizzato di sale iodato. L'analisi ha dimostrato che nei tre anni successivi all'introduzione della iodoprofilassi nessuna variazione significativa è stata rilevata in termini di "pezzi venduti/1.000 abitanti" (2005= 11,5 pezzi/1.000 ab; 2007= 10,8 pezzi/1.000 ab; 2008= 12,4 pezzi/1.000 ab).

In conclusione, i primi dati disponibili relativi all'attività di monitoraggio dell'OSNAMI indicano che, a tre anni dalla sua introduzione, il programma nazionale di iodoprofilassi necessita di un'ampia azione di informazione/sensibilizzazione della popolazione sui benefici derivanti dall'utilizzo del sale iodato, affinché tale intervento di prevenzione abbia un tangibile effetto sia in termini di efficienza che di efficacia.

È stato infine organizzato presso l'ISS un Convegno nazionale sulla Iodoprofilassi in Italia che ha visto la partecipazione dei più importanti esperti dell'argomento e che ha avuto come obiettivo la diffusione delle informazioni relative agli interventi di sanità pubblica attuati nel nostro Paese in tema di prevenzione del gozzo endemico e delle altre patologie da carenza iodica.

Attività programmata 2010

L'attività dell'OSNAMI prevista per l'anno 2010 vedrà la prosecuzione del programma di monitoraggio pianificato in accordo con le linee guida della WHO. In particolare, verranno avviati gli studi sul territorio finalizzati alla determinazione della ioduria e alla stima della prevalenza di gozzo in bambini in età scolare, verranno diffusi risultati più robusti (per il più lungo periodo di osservazione) relativi ai dati di vendita del sale iodato, verrà estesa ad un maggior numero di Regioni la valutazione del TSH neonatale, verrà attivata una collaborazione con i SIAN (Servizi di Igiene degli Alimenti e della Nutrizione), quale potente strumento a livello territoriale, per la promozione dell'uso di sale iodato presso la ristorazione collettiva (mense aziendali, scuole, ecc.). Inoltre, nell'ambito delle attività formative per gli operatori dell'SSN relative alla iodoprofilassi e previste dall'Osservatorio, verrà preparato un volume contenente le più recenti acquisizioni sull'argomento e che sia un riferimento operativo per i medici dei SIAN che svolgeranno attività di promozione dell'uso del sale iodato presso la popolazione. Verrà inoltre organizzato presso l'ISS il Convegno Nazionale sulla iodoprofilassi nel nostro Paese, durante il quale verranno diffusi i dati di monitoraggio raccolti dall'Osservatorio.

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 Piano Sanitario Nazionale e raccomandate dalla WHO e dall'UE. L'osservatorio attua programmi per il controllo e la promozione della salute e sicurezza negli ambienti di lavoro ed individua i modelli operativi più efficaci per la promozione degli stili di vita sani.

L'Osservatorio in questi anni ha:

- attivato un Telefono Verde su Fumo, Alcol, Droga, Doping e, recentemente, sul Progetto Naso Rosso;
- prodotto le “Linee guida cliniche per promuovere la cessazione dell’abitudine al fumo”;
- attuato una rete di centri per la disassuefazione;

Le attività dell’Osservatorio hanno ottenuto un favorevole impatto sia negli operatori sanitari, sia nei mezzi di comunicazione.

Le finalità sono ancora attuali e si ritiene importante attuare progetti 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 2009

Nel 2009 l’OssFAD ha organizzato il Convegno nazionale “Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale” giunto ormai alla XI edizione. Il tema del 2009 è stato “Avvertenze Sanitarie sul Tabacco”.

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.

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 2009 sono stati censiti 359 di cui 276 afferenti all’SSN e 83 alla Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT).

È proseguita la distribuzione dei kit contenenti materiale didattico e informativo alle scuole che ne hanno fatto richiesta.

È continuata l’attività del Telefono Verde anti doping (TVAD). Il servizio a carattere nazionale, anonimo e gratuito per l’utente, è attivo dalle ore 10.00 alle 16.00. Si rivolge all’intera popolazione e in particolare ai giovani e ai loro familiari, agli operatori sportivi e socio-sanitari, alle istituzioni pubbliche e private.

Sono state prodotte e diffuse brochure informative del servizio di TVD.

È stata predisposta l’attivazione del telefono verde relativo al progetto “Operazione Naso Rosso”, che promuove azioni di sensibilizzazione nei confronti dei giovani relativamente al tema della sicurezza stradale rispetto al consumo di sostanze alcoliche.

Ampio spazio è stato dato all’aggiornamento del sito web dell’OssFAD (www.iss.it/ofad). Il sito web mette a disposizione degli utenti una grande quantità di materiale sul tema delle dipendenze.

È stata attivata la nuova area NET_GAD come previsto dal progetto “Net_GAD (Network su Guida Alcol e Droga) il web per la conoscenza e l’approfondimento su guida, alcol e droga”. In questa area è ospitata una raccolta di materiale disponibile sul web in tema di alcol, guida e incidenti stradali. È stato inoltre realizzato il videogioco “Guida sicura con Giò e Vany” anch’esso accessibile all’interno dell’area NET_GAD.

Nella sezione ALCOL è stata attivata la nuova pagina dedicata al progetto “Operazione Naso Rosso” con il link diretto al sito www.operazionenasorosso.it.

Nella sezione FUMO è stato realizzato il nuovo kit NOSMOKIT, rivolto agli MMG che raccolgono strumenti per realizzare interventi di disassuefazione dal fumo nei propri pazienti.

Nella sezione DROGA è stato attivato il Corso FAD dal titolo “Dipendenze e Medicina Generale: un percorso formativo e informativo”, in collaborazione con il Ministero della Salute e con la Società Italiana di Medicina Generale.

All'interno della sezione DOPING si è provveduto ad aggiornare la lista delle sostanze vietate per doping e il codice mondiale antidoping della WADA. Inoltre è stata aggiornata tutta la normativa vigente in Italia nell'ambito del doping.

Nella sezione DROGA è stata aggiornata 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 2009 – Evoluzione del fenomeno della droga in Europa*, e il *World Drug report 2009* delle Nazioni Unite.

Attività programmata 2010

Le attività programmate nel 2010 sono:

- organizzazione nella giornata mondiale contro il tabacco promossa dalla WHO il XII Convegno Nazionale "Tabagismo e Sistema Sanitario Nazionale". Il tema per il 2010 sarà: "Le strategie di marketing del tabacco rivolto alle donne";
- il proseguimento delle attività del telefono verde contro il fumo, telefono verde alcol, droga, telefono verde doping;
- attivazione del telefono verde per il progetto Operazione Naso Rosso e svolgimento delle attività relative al progetto;
- 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.

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 (DM) ai sensi delle direttive comunitarie 90/385/CEE il cui campo di applicazione sono i DM impiantabili attivi e 93/42/CEE il cui campo di applicazione sono i DM 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 (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 2009

L'attività nell'ultimo anno ha permesso di preparare una bozza di manuale della qualità per la parte di ON 0373 relativ al solo Dipartimento TES, in accordo con quanto deliberato nella seduta del Consiglio di Amministrazione dell'11 giugno 2009, con Deliberazione n. 12 allegata al verbale n.89 con oggetto "Organismo Notificato per i Dispositivi medici" Direttiva Europea 93/42/CEE definendo una nuova struttura organizzativa (con incarico diretto all'attuale Direttore di Dipartimento) per il totale dell'attività di Certificazione del Dipartimento di TES, così da comportare una semplificazione della gestione documentale e garantire ai produttori snellezza procedurale e tempi certi. I ruoli identificati debbono ora essere completati per le attività dell'ON 0373 del Dipartimento TES, nell'ottica della riorganizzazione di tutte le attività di valutazione dei DM con al centro i laboratori di prova accreditati (*Test House*). In particolare il personale a contratto è stato formato con corsi certificati ai compiti relativi a detti ruoli e continua la sua formazione grazie alle convenzioni relative ai laboratori di prova di nuovi dispositivi da controllare.

È stata messa a punto la struttura di gestione documentale per tre linee di prodotto (stent, anelli per annuloplastica e vasi protesici) ed è in preparazione quella relativa alle protesi d'anca.

È tuttora in corso la preparazione dei supporti procedurali da legarsi al manuale di Qualità, per la gestione delle informazioni in arrivo alla segreteria tecnica, in particolare: è definita la modulistica in accordo con quanto fino ad ora utilizzato, mentre sono state predisposte le modifiche relative agli aggiornamenti normativi previsti per il recepimento delle modifiche alle direttive comunitarie del 2007.

È stato presentato il manuale di sistema al Direttore di Dipartimento attuale e da questi alla direzione ministeriale competente.

L'attività ha anche permesso di individuare nuovi DM da certificare sia di nuovi che di vecchi clienti dell'ISS.

Continua ad essere fornito supporto alla predisposizione dei documenti riorganizzativi a firma del Direttore del Dipartimento di TES, presentati alla Direzione e Presidenza dell'ISS, 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.

Attività programmata 2010

Nel prossimo anno si intende:

- Predisporre le modifiche relative agli aggiornamenti normativi previsti per il recepimento delle modifiche alle direttive comunitarie del 2007/47/CEE di prossimo recepimento nella legislazione nazionale.
- Procedere al riempimento dei ruoli di un nuovo schema organizzativo/funzionale con tutte le figure coinvolte nelle operazioni previste dalle procedure del sistema di qualità nel caso di rinnovo dell'organigramma e dello schema delle responsabilità necessario ad implementare nuove linee di prodotto, procedure per nuovi allegati (es. l'allegato II) e certificazione ISO 13485.
- Contribuire alla predisposizione dei documenti riorganizzativi a firma del Direttore del Dipartimento TES, da presentarsi alla Direzione e Presidenza dell'ISS.
- Supportare la messa a punto di un sistema di qualità completo per le attività di certificazione almeno all'interno del Dipartimento TES.

Il lavoro sarà così svolto di concerto con gli esperti di settore secondo le linee guida della direzione del Dipartimento.

Si intende proseguire la messa a punto della struttura di gestione documentale per tutte le linee di prodotto rimanenti comprese le nuove.

Si intende in tal senso 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, di concerto con gli esperti di settore secondo le linee guida della direzione del Dipartimento.

Valutare l'attuabilità della 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/CEE.

Mantenere aggiornato il tariffario e la messa a punto di un sistema automatico della selezione tariffa in funzione dell'offerta ISS.

Promuovere l'attività di valutazione oggetto della certificazione come attività di laboratorio d'eccellenza grazie alla possibilità di curare con le risorse opportune l'adeguamento delle dotazioni dei laboratori alle necessità manutentive attuali, agli aggiornamenti normativi come dote strumentale d'eccellenza del dipartimento TES e infine curare il rinnovo del sito web dell'ON 0373.

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 2009

Nel corso del 2009, non essendo stati assegnati fondi per uno sviluppo del progetto, così come era accaduto dal 2005 al 2008, 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 4/1/1990). In particolare, un notevole lavoro è stato svolto per quanto attiene l'impiego delle cosiddette lampade abbronzanti.

Attività programmata 2010

Nel corso del 2010 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 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 ed 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.

Resoconto attività 2009

L'attività 2009 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 17/4/1995, 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 2010

Non è più di pertinenza del Dipartimento AMPP.

Progetto ERA (Epidemiologia e Ricerca Applicata) studio della mortalità evitabile e dei ricoveri ospedalieri

La mortalità evitabile è un'acquisizione scientifica consolidata e si definisce classicamente come la mortalità dovuta a cause rispetto alle quali vi sono robuste evidenze scientifiche di interventi di prevenzione, diagnostica e terapia capaci di "evitare" (nel senso di contrastare e ridurre al massimo) il numero di decessi da esse provocati.

La mortalità evitabile si distingue in tre categorie, a seconda del tipo di intervento in grado di contrastare le varie cause:

- evitabile con interventi di prevenzione primaria (es. il tumore al polmone attraverso la lotta al tabagismo),
- evitabile attraverso interventi di prevenzione secondaria (es. il tumore al collo dell'utero attraverso la diffusione di screening per la diagnosi precoce);
- evitabile attraverso interventi di igiene e assistenza sanitaria (es. le gravi patologie cardiache che si giovano di tempestivi interventi di soccorso).

La mortalità evitabile rappresenta un interessante indicatore che consente di misurare e confrontare i periodi di vita persi per cause prevenibili e può fornire un utile contributo ai fini della programmazione di interventi di sanità pubblica.

L'ISS, attraverso il suo Ufficio di Statistica, è da tempo impegnato nello studio della mortalità evitabile. Tale attività di ricerca si è avvalsa di una proficua collaborazione multidisciplinare e interistituzionale: l'Università di Tor Vergata (Cattedra di Igiene), l'ISTAT, il Ministero della Salute e la Nebo Ricerche.

Lo studio, chiamato in acronimo ERA (Epidemiologia e Ricerca Applicata) si è proposto di descrivere il quadro demografico, la mortalità evitabile e i ricoveri avvalendosi di rigorosi metodi scientifici, applicati ai dati ufficiali resi disponibili dall'ISTAT e dal Ministero della Salute.

Lo studio si è già svolto in tre fasi e ha dato luogo a tre corposi volumi (Atlante ERA 2006 – Mortalità evitabile e contesto demografico per USL, Atlante ERA 2007 – Mortalità Evitabile per Genere e USL, Atlante ERA 2008 – Schede di Dimissione Ospedaliera per Genere e USL)

che hanno fornito una descrizione demografica, di mortalità e dei ricoveri che muove da un sintetico quadro nazionale, prosegue con una visione di insieme regionale, viene approfondito attraverso le mappe provinciali e si conclude con l'analisi per ciascuna delle quasi 200 USL italiane.

I fase dello studio

Nella prima fase lo studio ha seguito l'indicazione classica della mortalità evitabile, analizzando i decessi nella fascia di età 5-69 anni.

Nonostante negli ultimi anni la situazione della mortalità evitabile stia costantemente migliorando (non a caso l'Italia è uno dei Paesi più longevi al mondo), ancora nel 2002, anno analizzato nell'Atlante 2006, quasi 70 mila persone sono morte per cause evitabili, come dire che un morto ogni dieci di quell'anno aveva tra cinque e 69 anni di età e la causa di morte era fra quelle che la letteratura scientifica riconosce come comprimibile con azioni preventive adeguate.

II fase dello studio

Nella seconda fase si è effettuata un'evoluzione e un approfondimento alla luce di due importanti elementi di cui le politiche attinenti alla salute nel nostro Paese debbono tenere conto: l'allungamento della vita media e le differenze di genere; i risultati sono dunque riferiti alle età 0-74 anni e ad uomini e donne.

Uomini e donne si differenziano nettamente nella caratterizzazione delle cause di morte contrastabili. Gli uomini muoiono soprattutto per tumori maligni dell'apparato respiratorio (circa 16.200 decessi nel 2002) e per malattie ischemiche del cuore (15.600 decessi), seguiti dai decessi per tumore dell'apparato digerente e per incidente (circa 10.000 decessi per ciascuna delle due cause). Diverso è il quadro per il genere femminile, dove spiccano i *big killer*, ovvero i tumori maligni del seno e dell'apparato riproduttivo (circa 8.000 decessi). Altre cause rilevanti, sono i tumori maligni dell'apparato digerente, le malattie ischemiche e le malattie cerebrovascolari (circa 5.000 decessi ciascuna).

Si evidenzia dunque che per entrambi i generi, e soprattutto per gli uomini, sono appropriate le iniziative di prevenzione primaria, mentre per le donne è anche opportuno estendere le iniziative di screening, quali quelle riguardanti le mammografie e i Pap-test.

III fase dello studio

Il fenomeno della mortalità evitabile rappresenta la punta dell'iceberg della situazione dello stato di salute delle popolazioni e dunque il Progetto si propone di integrare l'informazione sulla mortalità analizzando un nuovo "universo" di informazioni sanitarie, costituito dalle SDO. Nella piena consapevolezza che le SDO contengano dati non raccolti con finalità epidemiologica, ma che si inseriscono piuttosto in processi di natura amministrativo-contabile, si ritiene tuttavia che l'analisi dei ricoveri per diagnosi fornisca un quadro ampio e articolato dell'ospedalizzazione, fenomeno di grandissimo rilievo per la sanità pubblica, sia per l'importanza delle patologie per le quali si ricorre a questo servizio, sia per il consistente impegno finanziario che le varie realtà territoriali della sanità dedicano alle strutture ospedaliere.

Disseminazione dei risultati: i convegni e il sito web

In primo luogo gli Atlanti sono stati presentati nel corso di tre Convegni scientifici, che si sono svolti presso l'ISS e hanno visto, negli anni, la partecipazione di figure istituzionali, studiosi e operatori di sanità pubblica.

Per consentire inoltre una disseminazione dei risultati ampia e agevole, è stato particolarmente curato il sito web (www.atlantesanitario.it). Esso contiene tutti gli Atlanti scaricabili direttamente, i valori di tutti gli indicatori calcolati, le indicazioni bibliografiche.

Resoconto attività 2009

È stato rivisitato il sito (www.atlantesanitario.it) che ora è molto ricco e facilmente fruibile; esso contiene in forma scaricabile tutti e tre gli Atlanti prodotti, i dati corrispondenti a tutti gli indicatori calcolati, i riferimenti bibliografici, le presentazioni svolte in occasione dei tre Convegni scientifici nel corso dei quali gli Atlanti sono stati presentati.

È stato inoltre appositamente sviluppato l'applicativo ERAweb che consente all'utente la costruzione online di cruscotti di benchmark e mappe epidemiologiche di tutti gli indicatori elaborati negli Atlanti: si tratta di 340 indicatori demografici, di mortalità evitabile, rischio di ospedalizzazione e mobilità interregionale per genere. Costruito secondo criteri di massima semplicità, fruibilità e immediatezza, l'applicativo permette anche l'esportazione in .pdf di cruscotti e cartogrammi, oltre che della relativa base di dati. Seguendo una politica di parsimonia nonché di fruibilità pubblica dei risultati scientifici, consona ad un Ente pubblico quale l'ISS, il sito è stato elaborato con software open-source.

Nel realizzare ERAweb si è posta particolare attenzione ai cruscotti di benchmark (i "tachimetri") e alle mappe epidemiologiche per USL, per tutto il ventaglio degli indicatori realizzati e non solo per il circa dieci per cento di quelli portati a stampa nei diversi Atlanti pubblicati.

Ciascun tachimetro consente un efficace benchmark grazie a diversi, semplici, punti di riferimento rispetto ai quali valutare il valore assunto dall'indicatore osservato nella USL prescelta: la media nazionale, quella regionale, i valori minimo e massimo e i valori soglia del quinto e del novantacinquesimo percentile i quali costituiscono un modo robusto e immediato per verificare eventuali criticità.

Nella versione web il cruscotto di indicatori è costituito da un massimo di dieci coppie di tachimetri (una per genere). Ogni coppia è riferita ad un indicatore selezionabile fra tutti quelli predisposti per le due ultime edizioni della ricerca (l'Atlante 2006 non era per genere).

Anche le mappe per USL costituiscono un contributo originale degli Atlanti di ERA. Esse consentono di suddividere le circa 200 USL in cui è articolato il territorio italiano in cinque classi, a seconda della distanza dalla media, rappresentate con scala "colorimetrica". La versione online fornisce la possibilità di realizzare, a scelta, la mappa epidemiologica per genere di tutti gli oltre 300 indicatori presenti nelle edizioni 2007 e 2008 di ERA contro le circa 20 mappe per USL pubblicate e commentate a stampa.

Anche ERAweb è stato presentato nel corso di un Convegno scientifico.

Attività programmata 2010

Nel 2010 verrà elaborato un Atlante dedicato alla "Ospedalizzazione Evitabile", intesa come "comprimibile con una migliore assistenza sanitaria extraospedaliera, finalizzata alla prevenzione della condizione morbosa, al controllo degli episodi acuti, e la gestione della malattia cronica"; si tratterà di un'analisi sistematica ma concettualmente prudente, in quanto fondata su ricerche autorevoli rintracciate in letteratura.

L'Atlante avrà una sezione introduttiva, con cartine generali per genere, che dovrà consentire di aggiornare al 2007 le evidenze riscontrate per il 2005 nell'ultimo Atlante sui ricoveri e collocare le successive analisi di "evitabilità" nella dimensione ospedaliera complessiva.

Seguirà il cuore del volume, l'ospedalizzazione evitabile per ASL, che vedrà anche due focus. Un primo approfondimento partirà dalla considerazione che gli episodi di ospedalizzazione sono efficacemente comprimibili, nel medio/lungo periodo, anche con appropriati e programmati interventi di prevenzione primaria, cioè interventi volti a ridurre gli incidenti sulla strada, in casa e sul lavoro, l'incidenza delle malattie legate al fumo o all'abuso

di alcol, l'incidenza delle malattie cardiache legate a stili di vita non appropriati. A questa sezione verrà dunque dedicato un focus che si inserisce peraltro nel filone della particolare attenzione del Progetto ERA per la cultura della prevenzione. Un secondo approfondimento terrà conto dell'analisi della letteratura, che consentirà di identificare una ristretta lista di procedure che danno fondatamente luogo a possibile ospedalizzazione evitabile; si tratta di un elenco limitato a una decina di voci, per lo più derivate dall'Agenzia americana per la ricerca e la qualità dell'assistenza sanitaria (*Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ*), che le definisce come “*potentially inappropriate utilization of hospital procedures*”. Seguirà l'Atlante regionale e per ASL, con schede appositamente costruite e progettate, sulla base di indicatori tratti dalle sezioni appena descritte. Una sezione metodologica e bibliografica chiuderà il volume che si avvarrà per la prima volta del potente strumento ERA web per asciugare e rendere più snelli i contenuti a stampa.

Per attuare un'ampia disseminazione dei risultati del Progetto, l'Atlante sarà presentato nel corso di un convegno scientifico, a cui parteciperanno figure istituzionali, studiosi, ricercatori, operatori di sanità pubblica; esso sarà inoltre incluso nel sito www.atlantesanitario.it e sarà quindi integralmente scaricabile; inoltre, sarà elaborabile con l'applicativo ERAweb e quindi si potrà effettuare il benchmark con i cruscotti e le mappe anche per gli indicatori elaborati sui “Ricoveri Evitabili”.

Progetto europeo: strategie neuro protettive per la sclerosi multipla – NeuroproMiSe

Al progetto NeuroproMiSe, coordinato dall'ISS, afferiscono 18 gruppi di ricerca e tre *Small and Medium Enterprise* (SME) di nove stati membri dell'Unione Europea che si propongono di contribuire all'avanzamento delle conoscenze sulla eziopatogenesi della sclerosi multipla (SM) e allo sviluppo di terapie anti-infiammatorie e neuroprotettive in modelli preclinici attraverso il conseguimento dei seguenti obiettivi: i) identificazione dei geni che influenzano il rischio di SM attraverso un approccio combinato in modelli sperimentali e nei pazienti (Sottoprogetto “Identification”); ii) identificazione dei meccanismi immunopatogenetici che sottendono alla formazione delle lesioni cerebrali responsabili dei deficit neurologici progressivi caratteristici di questa malattia, attraverso la messa a punto di modelli sperimentali idonei ad analizzare il danno mielinico e neuronale causato dall'infiammazione e l'analisi di tessuto cerebrale *post-mortem* da pazienti con SM (sottoprogetto “Mechanisms”); iii) identificazione di nuovi marcatori molecolari di neurodegenerazione e di bersagli terapeutici per il trattamento delle forme recidivanti-remittenti e progressive della SM (sottoprogetto “Validation”); e iv) creazione di infrastrutture e piattaforme tecnologiche per l'analisi e comparazione dei profili di espressione genica e proteica in materiale biologico da pazienti con SM e modelli sperimentali di neuroinfiammazione (sottoprogetto “Horizontal Integration”). Il progetto ha inoltre finalità formative attraverso l'organizzazione di workshop tematici e di corsi tecnici e teorici indirizzati sia ai componenti del consorzio che a studenti e giovani ricercatori in ambito europeo e internazionale (sottoprogetto “Training”). L'ISS è responsabile del coordinamento delle attività scientifiche, formative e amministrative del progetto attraverso una struttura interna con il supporto dei servizi amministrativi e informatici dell'ISS e di un comitato di gestione composto da sette partner del consorzio (sottoprogetto “Management”).

Resoconto attività 2009

Nel corso del 2009 sono proseguite le attività di ricerca, formazione e coordinamento in accordo con il piano di lavoro approvato dalla Commissione Europea. Nell'ambito del sottoprogetto "Identification", sono stati conseguiti importanti risultati nell'identificazione di geni non-MHC (*Major Histocompatibility Complex* – Complesso Maggiore di Istocompatibilità) e di interazioni tra geni MHC di classe I e II che regolano le risposte immunitarie predisponendo allo sviluppo della SM e di patologie neuroinfiammatorie in modelli sperimentali, e nella messa a punto di piattaforme sperimentali per l'analisi dei meccanismi molecolari implicati nei processi infiammatori e neurodegenerativi. Nell'ambito del sottoprogetto "Mechanisms", il progetto ha contribuito all'avanzamento delle conoscenze sul contributo dell'immunità innata e acquisita ai processi demielinizzanti e neurodegenerativi e sul ruolo del virus di Epstein-Barr nell'induzione della risposta immunitaria umorale e cellulare che caratterizza la SM. Nell'ambito del sottoprogetto "Validation", l'identificazione di *pathway* molecolari implicati nei processi anti-infiammatori e neuroprotettivi è proceduta in parallelo con lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche cellulari e di composti che regolano detti *pathway* molecolari, e con lo studio in modelli sperimentali dell'azione neuroprotettiva di composti utilizzati in *trial* clinici. Il progetto ha prodotto 56 pubblicazioni su riviste internazionali *peer-reviewed*; informazioni riguardanti attività scientifica e didattica e iniziative promosse dal consorzio sono disponibili online (www.neuropromise.eu).

Il team ISS ha contribuito alle attività svolte nell'ambito dei sottoprogetti sopra menzionati. Sul piano scientifico, è da sottolineare il contenuto altamente innovativo delle ricerche sul coinvolgimento del virus di Epstein-Barr nella genesi delle lesioni cerebrali, e l'ampliamento dell'ipotesi di lavoro ad altre patologie autoimmuni, quali la *miastenia gravis* e l'artrite reumatoide. Il team ISS ha inoltre collaborato nell'ambito di ricerche sulle vie di segnalazione del fattore di necrosi tumorale (*Tumor Necrosis Factor* – TNF) nei processi infiammatori cerebrali e sui meccanismi di attivazione microgliale. Sul piano delle iniziative a carattere divulgativo e didattico è stato organizzato in ISS un workshop internazionale (*CD8 T cells in CNS inflammation* (5-6 marzo 2009, 25 relatori, 170 partecipanti) e sono stati promossi in ambito nazionale e internazionale workshop e simposi dedicati ai temi emergenti dell'eziologia virale della SM e delle terapie neuroprotettive. Il team ISS ha coordinato le attività di gestione scientifica e amministrativa del consorzio e ha curato la presentazione delle relazioni annuali per la Commissione Europea. A conferma della rilevanza dei risultati conseguiti, per il quarto anno consecutivo sia la Commissione Europea che l'*International Advisory Board* di NeuroproMiSe hanno espresso un giudizio molto positivo sulle attività del progetto.

Attività programmata 2010

Per il 2010, è prevista la prosecuzione delle attività scientifiche, didattiche e gestionali del progetto in accordo con il programma di implementazione per i prossimi 12 mesi approvato dalla Commissione Europea. Verranno ampliati gli studi sulle interazioni tra fattori genetici e ambientali implicati nello sviluppo della SM, sulla risposta immunologica umorale e cellulare al virus di Epstein-Barr in pazienti con SM, e sulle correlazioni tra parametri neuropatologici, marcatori liquorali e decorso della malattia. Verranno inoltre proseguiti gli studi in modelli sperimentali mirati a ottenere maggiori informazioni sui meccanismi di danno cerebrale mediati dall'infiammazione e a validare i meccanismi di neuroprotezione e immunosoppressione che sottendono all'azione terapeutica di nuovi composti generati nell'ambito del progetto. È prevista l'organizzazione presso l'ISS del *Final General Meeting* del Progetto (21-22 ottobre 2010) con lo scopo di diffondere i risultati scientifici ottenuti durante l'intero periodo di durata del progetto stesso e valutarne l'impatto a livello conoscitivo e clinico.

Programma di informazione e comunicazione a sostegno degli obiettivi del programma GUADAGNARE SALUTE

Il programma “Guadagnare Salute. Rendere facili le scelte salutari”, promosso dal Ministero della Salute e approvato con il DPCM del 4 maggio 2007, si propone di facilitare i singoli cittadini nella scelta di stili di vita salutari attraverso accordi e iniziative integrate intersettoriali. In linea con gli orientamenti della WHO (programma “Gaining Health”) prevede la programmazione di interventi, concertati fra istituzioni e governo, a tutela della salute pubblica per una trattazione globale dei principali fattori di rischio (fumo, alcol, scorretta alimentazione e inattività fisica), nonché azioni regolatorie e strategie intersettoriali per modificare l’ambiente di vita.

Parte fondamentale del Programma è lo sviluppo di attività di comunicazione e formazione volte a ridurre comportamenti a rischio, promuovere stili di vita salutari e costruire una rete tra i soggetti coinvolti (operatori sanitari/non sanitari e i diversi soggetti sociali) che valorizzi e integri le iniziative già presenti sul territorio.

In tale ottica il progetto “Programma di informazione e comunicazione a sostegno degli obiettivi del programma Guadagnare Salute” (PinC), avviato il 4 agosto 2008 e coordinato dal CNESPS dell’ISS, si propone di attivare processi di consapevolezza e di *empowerment* per scelte di vita salutari a livello individuale e collettivo, attraverso iniziative di comunicazione e formazione di tipo partecipativo rivolte sia alla popolazione generale o a target specifici, sia agli operatori sanitari e non sanitari, figure chiave nel rapporto con i cittadini.

In linea con l’ottica intersettoriale del programma Guadagnare salute il progetto si sviluppa attraverso il coinvolgimento di istituzioni sanitarie e non sanitarie e di partner presenti nella società civile (associazioni, volontariato, sindacati, produttori e distributori). Inoltre valorizza le informazioni provenienti dai sistemi di sorveglianza per l’elaborazione di messaggi efficaci finalizzati alla promozione di stili di vita salutari e si propone di potenziare le competenze dei cittadini e degli operatori funzionali alla promozione della salute.

Coerentemente con l’approccio partecipativo, che supera l’idea di comunicazione intesa solo come processo unidirezionale di divulgazione di messaggi attraverso campagne medianiche, la progettazione del piano di comunicazione si propone di raggiungere in modo capillare, a livello nazionale, regionale e locale, molteplici soggetti (target), con iniziative di comunicazione concordate e integrate che prevedono il coinvolgimento di istituzioni intersettoriali. Particolare attenzione è riservata al raccordo con altre iniziative esistenti in tema di informazione e promozione della salute, soprattutto se sviluppate in coerenza con gli obiettivi di “Guadagnare Salute”, da amministrazioni centrali e locali anche di settori diversi da quello specificamente sanitario.

Lo scopo è rendere possibile l’adozione di comportamenti salutari fornendo informazioni, strumenti e supporto per la popolazione generale e per specifici target (adolescenti, donne, adulti, famiglia, anziani) e garantendo azioni, strumenti e competenze agli operatori sanitari e non sanitari coinvolti nel programma “Guadagnare salute”.

L’obiettivo generale si articola a sua volta in tre obiettivi specifici:

- identificare attività e accordi intersettoriali esistenti a sostegno del Programma Guadagnare salute e del Piano Nazionale Prevenzione (PNP) nelle aree comuni, con particolare attenzione a iniziative di sorveglianza e di comunicazione e ai materiali e prodotti già realizzati, per creare una rete che valorizzi e integri diverse attività ma che permetta anche la condivisione degli obiettivi tra gli attori coinvolti;
- progettare una strategia che, attraverso l’attivazione di partnership intersettoriali, supporti la diffusione di messaggi fondati su un’evidenza consolidata e preveda l’identificazione di: target, obiettivi comunicativi, modalità di comunicazione adeguate agli interlocutori,

mezzi di comunicazione, contesti nei quali veicolare i messaggi, tempi, criteri di monitoraggio e valutazione;

- elaborare prodotti editoriali e iniziative di confronto e di formazione rivolti a specifici target secondari (MMG, pediatri, operatori del Dipartimento di Prevenzione, operatori di consultorio, farmacisti, insegnanti, associazioni di cittadini, personale delle amministrazioni comunali), che sono le figure chiave per raggiungere i target primari (adulti, adolescenti, bambini, donne, anziani) in situazioni specifiche.

Il piano di comunicazione, articolato in tre fasi (avvio, realizzazione e conclusione) comprende i punti di seguito specificati:

- Realizzazione di interventi informativi, formativi e di supporto verso gli operatori e gli altri portatori di interesse, a sostegno dell'attività di comunicazione rivolta alla popolazione generale.
- Realizzazione di campagne mediatiche rivolte alla popolazione generale e a gruppi specifici di popolazione.
- Realizzazione di uno spazio virtuale (web) dedicato al programma "Guadagnare Salute", nell'ambito dei siti web di uno dei partner istituzionali coinvolti.
- Valutazione.

La formazione si sviluppa seguendo i passaggi di seguito indicati:

- Identificazione dei bisogni formativi (valutazione formativa o propedeutica) delle "figure chiave" sanitarie e non sanitarie (MMG, pediatri, operatori dei Servizi Igiene degli Alimenti e Nutrizione (SIAN), operatori del consultorio, farmacisti, insegnanti, associazioni dei cittadini, personale delle amministrazioni comunali).
- Progettazione e realizzazione di un piano di formazione integrato *blended*.
- Disponibilità e implementazione di una piattaforma per l'e-learning.
- Sperimentazione delle attività di formazione tra pari sulle *Life Skills* nella scuola secondaria inferiore e superiore.
- Valutazione delle attività di formazione (valutazione di processo, di impatto e di outcome).

L'implementazione di tale progetto costituisce un tassello chiave per sostenere la diffusione e l'utilizzo dei dati della sorveglianza epidemiologica di popolazione e per "agganciare" l'informazione alle azioni di prevenzione e promozione della salute in sanità pubblica. Esso rappresenta, inoltre, un'occasione importante di coinvolgimento e partecipazione degli operatori sanitari e non sanitari, creando scambio e condivisione su tutto il territorio nazionale.

Resoconto attività 2009

Il gruppo di lavoro dedicato al progetto presso il CNESPS ha completato il protocollo tecnico del progetto esecutivo e ha in parte definito l'area riguardante la valutazione. Ha svolto attività di revisione di articoli scientifici e manoscritti pubblicati sulla letteratura nazionale e internazionale a sostegno di *evidence*, teorie e metodi cui riferirsi nelle fasi di programmazione e svolgimento delle attività progettuali.

Il progetto si è dotato di un acronimo: PinC (Programma d'informazione e Comunicazione per guadagnare salute) e di un logo proprio che richiama quello di Guadagnare Salute nelle linee e nei colori.

È stato attivato il processo di coordinamento con altri progetti aventi come oggetto le aree tematiche del Programma Guadagnare salute sia all'interno del CNESPS sia all'esterno con l'obiettivo di favorire la conoscenza del progetto e di proporre possibili sinergie e interazioni.

La ricognizione dei progetti e delle attività è stata rielaborata e rappresentata sia in formato cartaceo che digitale (immagini e presentazioni in Power Point) con successiva creazione di poster divulgativi sullo stato attuale dei progetti.

Nell'ottica della sinergia tra progetti è stata avviata la collaborazione con il progetto di sorveglianza sugli stili di vita e i comportamenti salutarì dell'età evolutiva (6-15 anni) OKkio alla SALUTE e con il Sistema di Sorveglianza PASSI per la realizzazione di attività di formazione sulla pianificazione della comunicazione e sulla progettazione e valutazione di strumenti di comunicazione rivolta ai Referenti/coordinatori regionali e ai coordinatori ASL al fine di sostenere la comunicazione dei risultati della sorveglianza.

Nell'ambito della collaborazione con OKkio alla SALUTE è stata inoltre concordata con i referenti regionali la realizzazione di strumenti di comunicazione rivolti ai genitori (opuscolo informativo) e ai pediatri (scheda informativa tematica) che sono stati testati con il coinvolgimento dei target ai quali erano destinati. Per quanto riguarda la comunicazione ai genitori è stata anche effettuata la valutazione degli effetti dell'intervento attraverso un questionario KAP (*Knowledge, Attitude, Practice*). Il progetto PinC ha inoltre concordato con i referenti regionali di OKkio alla SALUTE ulteriori iniziative di comunicazione da realizzare rispettivamente nel contesto scolastico e nello studio dei pediatri di libera scelta (poster da parete per lo studio dei pediatri di libera scelta, poster interattivo e totem per educazione nelle scuole).

Sono state completate le procedure amministrative per l'espletamento della gara europea per l'affidamento di un servizio della durata di un anno a far data dalla lettera di esecutività del contratto per la realizzazione concordata di iniziative di comunicazione verso gli operatori sanitari/non sanitari e gli altri portatori di interesse, a sostegno dell'attività di comunicazione rivolta alla popolazione generale e a specifici target.

È stata inoltre pianificata l'attività di formazione sulla promozione della salute rivolta agli operatori sanitari/non sanitari e gli altri portatori di interesse coinvolti nel programma Guadagnare salute.

Il progetto PinC è stato presentato in convegni, meeting e incontri.

Ha inoltre organizzato due incontri nazionali:

- Il convegno nazionale "Le iniziative e i progetti per Guadagnare Salute: rendere facile le scelte salutari" svoltosi a Roma il 15 giugno 2009 presso il Ministero della Salute che ha costituito un'occasione per favorire il confronto tra i vari progetti, attraverso la valorizzazione delle iniziative ed esperienze regionali e locali;
- la manifestazione nazionale "Guadagnare Salute: i progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia" svoltasi a Napoli il 23 e 24 settembre 2009, focalizzata sui risultati ottenuti dal PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) che ha rappresentato la prima vera occasione per riunire esperti e operatori che si occupano di prevenzione, promozione della salute e sorveglianza epidemiologica. Nella pagina web del sito di EpiCentro è stata resa disponibile tutta la documentazione relativa <http://www.epicentro.iss.it/gs-napoli2009/default.asp>.

È stata attivata la partecipazione a congressi internazionali e a progetti europei (Progetto europeo di *Joint Action Green Lase* programma di comunicazione di contrasto all'obesità giovanile, target di popolazione: ragazzi 11-15 anni, nell'ambito del Programma Quadro europeo).

Attività programmata 2010

Con la conclusione della gara europea sarà realizzato il piano di comunicazione che rappresenta l'attività centrale del progetto e che comprende: realizzazione di interventi informativi, di comunicazione e di supporto verso gli operatori e gli altri portatori di interesse, a

sostegno dell'attività di comunicazione rivolta alla popolazione generale; realizzazione di campagne mediatiche rivolte alla popolazione generale e a gruppi specifici di popolazione; sviluppo e implementazione di uno spazio virtuale (web) dedicato alla diffusione di messaggi efficaci per la promozione di stili di vita salutari nella popolazione e per la comunicazione agli operatori sanitari e non sanitari, coinvolti a diversi livelli istituzionali, secondo l'approccio intersettoriale previsto dal programma Guadagnare Salute.

Sarà realizzata l'attività di formazione rivolta agli operatori sanitari/non sanitari e agli altri portatori d'interesse coinvolti nel programma Guadagnare Salute con il coordinamento del gruppo di lavoro dedicato al progetto all'interno del CNESPS e in collaborazione con l'agenzia di comunicazione ZADIG. A tal proposito è previsto per il 6 maggio 2010 presso l'ISS l'incontro nazionale "Informati e competenti: percorsi per la promozione della salute" che rappresenterà un'occasione per un confronto sulle iniziative di formazione che possono favorire il miglioramento delle competenze degli operatori, che a vario titolo, si occupano di promuovere la salute dei cittadini e per evidenziare le abilità (*life skill*) fondamentali per mantenere e accrescere il ben-essere personale e collettivo.

Continuerà la collaborazione con i sistemi di sorveglianza OKkio alla SALUTE e PASSI per la comunicazione dei risultati. Sarà realizzata l'attività di formazione sulla pianificazione della comunicazione e sulla progettazione e valutazione di strumenti di comunicazione rivolta ai referenti/coordinatori regionali e ai coordinatori ASL del Sistema di Sorveglianza PASSI (percorso di formazione con tirocinio sul campo).

Sarà implementata l'attività di comunicazione dei risultati della sorveglianza OKkio alla SALUTE nel contesto scolastico e nello studio dei pediatri di libera scelta attraverso strumenti di comunicazione rivolti agli alunni, ai genitori, agli insegnanti e ai pediatri.

È prevista la pianificazione di iniziative di comunicazione nell'ambito del sistema di sorveglianza *Health Behaviour in School-aged Children* (HBSC) rivolte agli adolescenti e agli insegnanti della scuola secondaria di primo e secondo grado.

Sarà rafforzata la collaborazione con gli altri progetti nazionali e regionali previsti nell'ambito del Programma Guadagnare Salute nell'ottica del coordinamento delle attività. A tal proposito verrà richiesto un incontro al Coordinamento Interregionale della Prevenzione (CIP) per la presentazione delle attività del progetto in modo da coinvolgere le regioni e concordare le iniziative di comunicazione.

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 CNAIDS. 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 CNAIDS, 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 Italy/USA tra ISS e i *National Institutes of Health* (NIH), rinnovato a Palazzo Chigi nel 2003, per lo "Sviluppo di un Vaccino contro l'HIV/AIDS". L'ICAV è anche parte dello *European HIV/AIDS Prevention Network* (EAPN), un consorzio che riunisce specialisti europei nel campo della ricerca sull'HIV/AIDS, mirato allo sviluppo di vaccini e microbicidi. Molti partecipanti dell'ICAV sono anche parte del Consorzio europeo "*AIDS Vaccine Integrated Project (AVIP)*" che riunisce 20 centri da sette Paesi (Italia, Francia, Germania, Finlandia, Svezia, Regno Unito e Sudafrica) e si propone di sviluppare e saggiare in fase I quattro nuovi candidati vaccinali sviluppati dall'Italia, Svezia, Finlandia e Germania.

Resoconto attività 2009

Dal 2009, il Centro non coordina più 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. Il coordinamento del Programma nazionale AIDS è gestito dalla Direzione Generale della Ricerca del Ministero della Salute. All'ISS è rimasta la gestione dei fondi.

Il Programma ha portato l'Italia all'avanguardia nel campo scientifico, per qualità e importanza delle iniziative intraprese e per produttività scientifica. 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.

Per il biennio 2009-2010 il Programma avrà come obiettivi:

- Consolidamento e sviluppo di reti collaborative tra istituzioni ed enti con comprovata esperienza assistenziale e produzione di ricerca biomedica traslazionale, requisiti essenziali per la cura integrata del malato;
- Organizzazione delle reti coinvolgendo centri dotati di effettiva capacità operativa, tecnologica e professionale.

Il Programma è organizzato in quattro macroaree:

- Epidemiologia;
- Eziologia, patogenesi e sviluppo di vaccini;
- Clinica e terapia;
- Infezioni opportunistiche.

Attività programmata 2010

Il Programma sopra descritto è relativo al biennio 2009-2010. Anche nel 2010, il ruolo dell'ISS nel programma è quello della gestione dei fondi dei progetti finanziati. Nel 2010 verranno erogati i fondi ai progetti presentati nel 2009 che otterranno un finanziamento.

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 2009

È continuata la raccolta dei ceppi batterici antibiotico-resistenti e la ricerca sui determinanti delle resistenze in particolare per *Acinetobacter* (vedi Iacono *et al. Antimicrob. Ag. Chemother.* 2008;52:2616).

Attività programmata 2010

La ricerca proseguirà fino a chiusura prevista per il giugno 2010.

Programma Oncotecnologico

Sulla base dei risultati ottenuti nella sua precedente edizione, conclusasi al termine del 2008, si propone di proseguire il Programma Oncotecnologico con l'obiettivo di individuare terapie anti-tumorali innovative che possano arrivare rapidamente alla sperimentazione clinica. Il Programma intende perseguire diversi approcci scientifici e operare in forma di collaborazioni multipolari tra laboratori afferenti all'ISS e centri di ricerca universitari ed extra-universitari. Il coordinamento del Programma è affidato all'ISS.

Il Programma è suddiviso in tre principali aree di ricerca: i) identificazione di nuovi bersagli molecolari; ii) sperimentazione clinica; iii) nuovi metodi di screening e diagnostica.

Nell'ambito della prima area di ricerca, è previsto lo studio della trasduzione del segnale nel processo tumorigenico, con la valutazione dell'effetto di inibitori di vie del segnale intracellulare coinvolte nella sopravvivenza e proliferazione delle cellule neoplastiche. Questa indagine sarà effettuata in particolare sulla popolazione staminale di un vasto numero di neoplasie solide, incluso il tumore del colon-retto, del polmone, della mammella, dell'ovaio, il melanoma e il glioblastoma. La particolare attenzione dedicata alle cellule staminali tumorali per l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici deriva dal fatto che esistono consolidate evidenze circa il ruolo di tali cellule nella formazione, nel mantenimento e, molto probabilmente, nel processo di metastatizzazione tumorale. In altre parole, riuscire ad eliminare la componente staminale di un tumore potrebbe significare riuscire ad eradicarlo. Questa parte della ricerca sarà condotta mediante *arrays* di proteomica funzionale e utilizzando metodiche di screening in *high-throughput* rese possibili dalla disponibilità di diverse linee di cellule staminali tumorali stabilmente in coltura per i diversi tipi di tumore proposti. La collaborazione con centri di ricerca oncologici nell'ambito del Programma consentirà tra l'altro di arricchire ulteriormente la collezione di linee cellulari già disponibili e attualmente stoccate in una biobanca presso l'ISS. Oltre a librerie di inibitori specifici di vie di trasduzione del segnale, saranno valutati anche farmaci già in sperimentazione clinica per garantire la possibilità di procedere speditamente alla formulazione di *trial* clinici. Tra le varie terapie a bersaglio molecolare saranno valutati anche inibitori recettoriali o anticorpi neutralizzanti dell'interleuchina 4, che si comporta da fattore autocrino di crescita in alcuni tumori solidi, e di *Sonic Hedgehog*, fattore tipicamente coinvolto nella regolazione del *self-renewal* di cellule staminali. Lo screening verrà esteso anche a librerie di antagonisti di miRNA (miR), essendo emerso negli ultimi anni il ruolo di tali geni regolatori nel controllo della trasformazione neoplastica. Una volta individuata l'importanza di determinate vie di trasduzione del segnale e di miR, si procederà alla valutazione dei protocolli terapeutici identificati mediante utilizzo di modelli tumorali *in vivo* basati sull'inoculo di cellule staminali tumorali in topi immunocompromessi. Tali modelli animali, disponibili presso l'ISS, rappresentano il *gold*

standard per la sperimentazione preclinica, in quanto gli *xenograft* così generati replicano fedelmente il tumore umano di origine sia in termini morfologici e fenotipici, sia a livello dei *pathway* di segnalazione attivati. Per quanto riguarda la sperimentazione preclinica di miR, esistono evidenze circa la possibilità di interferire *in vivo* con l'attività dei miR utilizzando sequenze oligonucleotidiche modificate in modo da renderle più stabili.

Una possibilità terapeutica con immediata possibilità di applicazione clinica in oncologia – che verrà valutata nell'ambito della seconda area del Programma – è rappresentata dall'utilizzo di farmaci già approvati per altre indicazioni terapeutiche. È questo il caso dei farmaci inibitori di pompa protonica, tipicamente impiegati per il trattamento delle ulcere gastriche, per i quali è stato recentemente individuato un effetto antineoplastico nel melanoma e nell'osteosarcoma. Nell'ambito del Programma si procederà con la valutazione di efficacia per la terapia di altri tipi di tumore, in particolare di quelli non rispondenti alle terapie convenzionali sia in ambito clinico medico che veterinario. Rimanendo nell'ambito della sperimentazione clinica, si prevede di valutare il valore predittivo del test *extreme drug resistance* (EDRA), ovvero di un test *in vitro* di resistenza delle cellule tumorali a chemioterapici antiblastici, capace di predire la combinazione ottimale di farmaci da somministrare a ciascun paziente. In particolare, in linea con l'attività svolta nel corso della prima edizione del Programma, è previsto uno studio clinico multicentrico di fase II sull'utilizzo del test EDRA per orientare la scelta del trattamento di seconda linea in pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato che abbiano fallito il trattamento di prima linea. Una volta validata, 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.

Oltre alla individuazione di nuove terapie, il Programma comprende lo studio di metodi innovativi per lo screening, la diagnostica e la valutazione prognostica dei tumori. Grazie alla messa a punto di particolari test di laboratorio, si procederà con la definizione di potenziali marcatori tumorali, inclusi i miR, espressi dai cosiddetti esosomi, microvescicole di membrana rilasciate dalle cellule tumorali e rilevabili nel plasma dei pazienti neoplastici. Considerando l'importanza delle cellule staminali tumorali nel processo tumorigenico, l'indagine sarà estesa a tali cellule, sulle quali sarà anche effettuato uno screening mutazionale mediante sequenziamento ad alta processività di geni opportunamente selezionati. Tali approcci sperimentali volti alla identificazione di nuovi marcatori tumorali hanno un enorme potenziale nella pratica clinica, in quanto una migliore prognosi è in gran parte legata alla possibilità di fornire diagnosi precoci, e potrebbero fare compiere notevoli passi avanti nella lotta contro i tumori.

Resoconto attività 2009

La precedente edizione del Programma Oncotecnologico si è conclusa al termine del 2008. La proposta per il rinnovo del Programma, nella seconda edizione sopra descritta, verrà presentata all'Organo competente nel corso del 2010.

Attività programmata 2010

Nel corso del 2010, in seguito all'approvazione della proposta di rinnovo del Programma, si procederà con l'avvio delle attività previste e sopra descritte. In particolare, si prevede di implementare gli *array* di proteomica e gli screening di composti *in vitro* sulle linee di cellule staminali tumorali già a disposizione e stoccate nella biobanca presso l'ISS. Per quanto riguarda la sperimentazione clinica, si darà avvio al reclutamento dei pazienti presso i centri coinvolti, applicando i criteri di inclusione/esclusione specificati nei singoli progetti. Infine, in riferimento

alle attività sperimentali per l'identificazione di nuovi strumenti per lo screening e la diagnosi tumorale, si procederà all'analisi proteomica e genomica del compartimento esosomiale di cellule tumorali, e al sequenziamento dei geni selezionati nella popolazione cellulare staminale.

Registro nazionale AIDS (RAIDS)

Nel 1982 è stato istituito il Registro Nazionale dei casi di AIDS presso il Centro Operativo AIDS (COA) 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'ISS.

I dati del Registro sono resi disponibili, criptandone l'identificazione, a studiosi italiani e stranieri. Vengono inoltre inviati allo *European Centre for Disease Prevention and Control* dove vengono commentati 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 e dello stato in vita dei pazienti con AIDS, consentendo la stima della sottototale 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 permesso 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 tredici realtà locali (Piemonte, Veneto, Trento, Bolzano, Friuli-Venezia Giulia, Emilia Romagna, Lazio, Liguria, Sassari, Puglia, Marche, Valle d'Aosta e Catania) 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 stato 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. In data 31/3/2008 (GU n. 175 del 28/7/2008), il Ministero della Salute ha promosso l'attivazione del sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV, provvedendo ad aggiungere l'infezione da HIV all'elenco della Classe III delle malattie infettive sottoposte a notifica obbligatoria. Come indicato nel Decreto, l'ISS ha il compito di raccogliere, gestire e analizzare tali dati e di assicurare un pronto ritorno delle informazioni.

Resoconto attività 2009

Dall'inizio dell'epidemia al dicembre 2008, in Italia sono stati notificati 60.346 casi cumulativi di AIDS con un tasso di letalità totale del 64,7%. 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, 24% nel 2008). 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 2008 rispettivamente 43 e 40 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, 24,5% nel 2007-08) mentre quella attribuita a contatti eterosessuali è in aumento (6,6% nel 1991, 44,7% nel 2007-08). I casi pediatrici (età inferiore ai 13 anni) segnalati fino a dicembre 2008 sono stati 769 e hanno mostrato un andamento in diminuzione parallelo a quello dei casi adulti. Il 90,9% 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 22,1% nel 2007-08).

In collaborazione con l'ISTAT e con l'IRCCS di Aviano, è stata svolta la verifica della mortalità dei soggetti HIV positivi, fino al 2006. I dati raccolti mostrano che in Italia, la sopravvivenza delle persone con AIDS a due anni dalla diagnosi è più che raddoppiata in seguito all'introduzione delle *highly active antiretroviral therapy* (HAART), passando dal 31% negli anni 1990-1995, al 66% nel periodo 1996-1998, per raggiungere il 75% nel 2006. I dati delle persone con AIDS diagnosticate tra il 1999 e il 2005 sono stati incrociati – attraverso una procedura automatizzata e anonima di *record linkage* – con quelli registrati nel database della mortalità generale dell'ISTAT e relativi ad oltre quattro milioni di decessi avvenuti tra il 1999 e il 2006. Nel periodo in studio sono stati registrati 3.114 decessi tra i 9.662 casi di AIDS esaminati. Ben il 66% dei casi di AIDS era vivo dopo cinque anni dalla diagnosi – un guadagno netto di tre anni dal 1998. Lo studio ha inoltre rilevato il persistere di un più alto rischio di morte tra i casi di età superiore ai 50 anni, nei tossicodipendenti e nei casi di AIDS affetti da linfomi non-Hodgkin (soprattutto i linfomi primitivi cerebrali). Rispetto alle donne della popolazione generale affette da carcinoma della cervice uterina, le donne con AIDS presentavano ancora una aspettativa di vita inferiore – una osservazione che indica la necessità di intensificare ulteriormente gli sforzi per la diagnosi precoce di questo tumore nelle donne.

I risultati completi della ricerca possono essere letti su: *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2009;52(1):99-105.

Attività programmata 2010

Nel 2010 proseguirà la 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.

Verranno inoltre sviluppati modelli matematici per ricostruire l'incidenza dell'infezione da HIV e per valutare con buona approssimazione le dimensioni dell'epidemia HIV. Inoltre, attraverso l'uso di pacchetti statistici forniti dall'UNAIDS (Workbook, EPP e Spectrum) sarà

possibile non solo stimare il numero delle persone infette attualmente viventi in Italia ma anche fare proiezioni di possibili scenari e prevedere l'andamento futuro dell'epidemia.

Verrà, infine, svolto uno studio trasversale in un campione di centri clinici di III livello per stabilire quanti soggetti in Italia HIV+ sono seguiti presso le strutture cliniche e su quali sono le loro caratteristiche cliniche, immunologiche, virologiche e comportamentali. Gli obiettivi sono quelli di ottenere un profilo epidemiologico, socio-demografico, comportamentale, clinico, viro-immunologico, terapeutico delle persone che vivono con l'HIV/AIDS; analizzare il tasso di ricoveri e di uso del day-hospital; valutare l'accesso alla terapia HAART; studiare la distribuzione delle combinazioni terapeutiche prescritte e indirizzare i programmi di prevenzione verso popolazioni che risultano maggiormente colpite e ottimizzare così l'impiego delle risorse economiche per la prevenzione e per la cura.

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 (RNAOC) 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 CSS (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'ISS.

In seguito a tali disposizioni, il DM del 29 novembre 1993 ha stabilito che l'HGH dovesse essere somministrato solo ai soggetti con deficit accertato di tale ormone, inclusi i pazienti con sindrome di Turner, e che la prescrizione di tale farmaco potesse essere attuata solo da centri regionali abilitati (presidi sanitari delle ASL, centri universitari o ospedalieri di endocrinologia elencati nella GU n.165 del 16/7/1994).

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 dell'SSN. 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 GU 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, ad 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 all'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 mancanti di dati indispensabili o contenenti dati parziali. Il dato relativo al numero di segnalazioni delle visite di controllo rispetto alle visite di ingresso in terapia, con un rapporto pari a 1:1,5, già di per sé suggerisce una scarsa aderenza alla normativa.

L'analisi delle segnalazioni raccolte in oltre 15 anni evidenzia, quindi, un flusso discontinuo nel tempo 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 alla gestione di questa problematica attraverso l'utilizzo di un modulo di segnalazione che soddisfi i requisiti necessari. Per questo il progetto speciale riguardante l'RNAOC ha come primo obiettivo la produzione di una scheda di segnalazione condivisa e utilizzabile in ambiente web, che consenta di raccogliere comunicazioni complete da tutti i centri.

Resoconto attività 2009

Nel 2009 è stata completata la produzione della scheda di segnalazione web, che consente l'inserimento dei dati in maniera completa e guidata, da parte dei centri specializzati autorizzati e l'accesso alle Regioni. Tale scheda è stata formulata tenendo conto della normativa vigente.

La scheda è stata progettata dal Settore Informatica 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 del Dipartimento di Sanità pubblica e microbiologia dell'Università di Torino, che ha già in attività, da diversi anni, il Registro regionale del Piemonte, 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 avviate le procedure di individuazione dei referenti responsabili della farmacovigilanza regionale e dei responsabili dei Centri prescrittori dell'ormone somatotropo, invitati a partecipare sia da parte dell'RNAOC e attraverso l'Ufficio di farmacovigilanza dell'AIFA, ed è stato selezionato un gruppo di clinici che sperimenteranno la scheda prima della sua pubblicazione.

Il 4 dicembre 2009 è stato coorganizzato un congresso, con la Commissione regionale GH del Piemonte, presso la sede della Regione Piemonte, a Torino, in occasione dei dieci anni di attività del Registro regionale GH del Piemonte.

Si è anche provveduto all'aggiornamento del sito web, con gli appuntamenti e report delle riunioni.

Attività programmata 2010

È in corso di pubblicazione la scheda web che, in una prima fase, sarà accessibile ai clinici che si sono proposti per una breve sperimentazione. In seguito si procederà ad autorizzare gli accessi per i Centri Clinici che le Regioni hanno comunicato all'RNAOC come Centri Autorizzati alla prescrizione di GH.

Sarà completata la procedura di nomina dei membri e inizierà i suoi lavori la Commissione prevista dalle note in vigore, per la valutazione delle richieste di autorizzazione al trattamento con GH dei soggetti con diagnosi di *Small for Gestational Age*.

Sono previsti incontri tecnico-scientifici periodici finalizzati a supportare le attività legate al Registro Nazionale e all'attuazione della nota 39 dell'AIFA, tra cui insediamento e compiti delle Commissioni regionali e i requisiti utili per l'accreditamento dei centri autorizzati a prescrivere l'ormone della crescita.

È previsto 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 alle problematiche di attuazione a livello regionale.

Sul sito web del Registro (<http://www.iss.it/rnoc>) saranno riportati aggiornamenti sulle attività, in particolare riguardo gli appuntamenti, riunioni e convegno annuale, e le segnalazioni, sotto forma di dati aggregati a livello nazionale e disaggregati per Regione.

È in corso la collaborazione con il Prof. Stefano Cianfarani, dell'Università di Roma "Tor Vergata", nell'ambito del progetto europeo "SAGhE: Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe".

Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori

Il Registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari maggiori ha l'obiettivo di stimare l'occorrenza degli eventi coronarici e cerebrovascolari, fatali e non fatali, in aree geografiche rappresentative del Paese. In particolare permette di calcolare indicatori di frequenza di malattia, quali occorrenza (primi eventi e recidive), prevalenza, incidenza (nuovi eventi), letalità e di valutare la frequenza di utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche in fase acuta e post-acuta, studiando l'associazione tra letalità e procedure diagnostico-terapeutiche e l'associazione tra fattori di rischio e gravità della malattia.

Per realizzare questi obiettivi vengono utilizzate diverse fonti di informazione: i dati dei registri locali (Friuli, Brianza, Veneto, Firenze, Modena, Napoli, Caltanissetta), i dati raccolti attraverso l'HES, i dati degli studi longitudinali coordinati nell'ambito del progetto CUORE-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari. È infatti noto che per avere un quadro esaustivo dell'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari nella popolazione italiana è necessario tenere conto di molte fonti di informazione, sia quelle che valutano i pazienti che sopravvivono all'evento (HES, indicatore: prevalenza), sia quelli che valutano le persone che muoiono improvvisamente prima ancora di arrivare in ospedale (registri degli eventi coronarici e cerebrovascolari, indicatore: tasso di occorrenza e letalità; studi longitudinali: indicatore: incidenza). Inoltre, negli ultimi venti anni, grazie al miglioramento delle terapie in fase acuta, si è verificata una evoluzione verso un maggior numero di ricoveri in ospedale e di mortalità per quelle condizioni che rappresentano complicazioni o evoluzioni a lungo termine dell'infarto del miocardio o dell'ictus; pertanto ictus e infarto del miocardio insieme rappresentano meno del 50% dei ricoveri ospedalieri e della mortalità per le malattie del sistema circolatorio.

La metodologia applicata è standardizzata e validata, in modo da permettere il confronto con i dati raccolti negli anni precedenti. L'appaiamento dei dati di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera permette, assieme alla validazione di un campione di eventi scelti in modo casuale durante tutto l'arco del singolo anno, di identificare i valori predittivi positivi dei singoli codici delle malattie cardio-cerebrovascolari, al fine di stimare gli eventi coronarici correnti fatali e non fatali, e valutarne la letalità a 28 giorni.

Per quanto riguarda gli eventi coronarici, sono stati recentemente pubblicati i nuovi criteri per la definizione epidemiologica degli eventi coronarici acuti, basati su nuovi marcatori biochimici (troponina), molto sensibili nella identificazione degli eventi; questi marcatori fanno aumentare il numero di eventi non fatali o fatali ospedalizzati (la metodica può essere applicata solo se la persona raggiunge l'ospedale, in quanto la determinazione della troponina può essere effettuata solo in ospedale), includendo nella definizione anche l'angina instabile.

In letteratura esiste un dibattito ancora aperto sulla modalità più appropriata di gestione della componente ospedaliera degli eventi cerebrovascolari, considerata la necessità di ottenere indicatori di severità della malattia.

Il registro basato su popolazione non include gli eventi non fatali che si verificano fuori dell'area di sorveglianza. Di qui la necessità di integrare il registro nazionale con i dati raccolti attraverso l'HES. Le HES si basano su campioni di popolazione generale estratti in modo casuale, particolarmente utili per fornire indicazione sui comportamenti e sui determinanti della salute: attraverso esami diretti della popolazione (non attraverso questionari di autovalutazione) vengono raccolti dati su misure antropometriche, fisiologiche, cliniche e parametri ematochimici, nonché informazioni utili per valutare la prevalenza delle malattie croniche, la necessità e l'accesso ai servizi socio-sanitari, la capacità funzionale e lo stato nutrizionale; nel caso del registro nazionale degli eventi coronarici e cerebrovascolari, si tratta di valutare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e di fibrillazione atriale valutata attraverso un ECG letto con il codice Minnesota, nonché la presenza di *angina pectoris*, di *claudicatio intermittens* e di attacco ischemico transitorio (*Transient Ischaemic Attack* – TIA valutata attraverso uno specifico questionario standardizzato, identificato a livello internazionale per stima della occorrenza della patologia cardio-cerebrovascolare nella popolazione generale).

Infine attraverso il follow-up delle coorti longitudinali incluse nel progetto CUORE – Epidemiologia e Prevenzione delle Malattie cardio-cerebrovascolari – l'identificazione dello stato in vita e l'identificazione degli eventi sospetti fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e la loro validazione attraverso l'applicazione di criteri diagnostici standardizzati è possibile stimare l'incidenza (primo evento) nella popolazione italiana adulta.

Resoconto attività 2009

È stato aggiornato il software per l'appaiamento dei file di mortalità e delle diagnosi di dimissione ospedaliera nelle sette aree del Registro nazionale al fine di identificare gli eventi correnti; è stato messo a punto il software per la selezione del campione casuale di eventi da validare applicando i criteri diagnostici; è stato costruito il software per l'inserimento delle cartelle cliniche validate e costruito l'algoritmo diagnostico per gli eventi coronarici sulla base dei seguenti parametri storia del dolore precordiale (in base alla sede e alla durata); livelli ematici degli enzimi cardiaci entro le prime 72 ore dall'inizio della sintomatologia; evoluzione della corrente di lesione attraverso la lettura con il codice Minnesota, eseguita da un unico lettore centralizzato di almeno tre tracciati al ricovero, durante la degenza e alla dimissione, nonché la raccolta di informazione di cardiopatia ischemica precedente all'evento. Per gli eventi cerebrovascolari il software per l'inserimento delle cartelle cliniche a validazione avvenuta non segue un algoritmo diagnostico, ma la diagnosi di accidente cerebrovascolare sicuro viene fatta dal ricercatore applicando la definizione della WHO: per accidente cerebrovascolare si intende il caso con segni clinici a rapido sviluppo di disturbo della funzione cerebrale focale o globale, che dura più di 24 ore o porta alla morte senza causa apparentemente diversa dall'origine vascolare; comprende malati che presentano segni clinici e sintomi che fanno pensare a emorragia subaracnoidea o intracerebrale o necrosi cerebrale ischemica. Gli eventi da validare raccolti sono stati 2.000 per anno (1.000 coronarici e 1.000 cerebrovascolari), per ogni unità operativa, per gli anni 2004 e 2005. È in corso centralizzata la lettura degli ECG secondo il codice Minnesota. Sono state effettuate site visit per la valutazione delle attività di raccolta e appaiamento dei dati correnti a Caltanissetta e in Friuli. In dicembre è stato realizzato un workshop con tutti gli operatori locali per la discussione dei casi sospetti che sono risultati più problematici e la classificazione diagnostica è stata attribuita centralmente con un accordo comune.

È proseguito l'esame della popolazione arruolata nella HES: su un campione casuale di 220 persone ogni milione e mezzo di abitanti di età 35-79 anni, una serie di esami e di valutazioni vengono realizzati, in particolare un ECG, letto secondo il codice Minnesota, e un questionario standardizzato per valutare la presenza di *angina pectoris*, di infarto del miocardio, di ipertrofia ventricolare sinistra, di fibrillazione atriale, di TIA, di accidente cerebrovascolare, di *claudicatio intermittens*. Nel 2009 sono stati esaminati campioni di 220 persone in Basilicata, Calabria e Sardegna e di 660 persone nel Lazio e nel Piemonte per un totale di 1.860.

Per valutare l'incidenza è stato realizzato ed è tuttora in corso il follow-up delle coorti longitudinali incluse nel progetto CUORE per gli eventi fatali e non fatali, coronarici e cerebrovascolari e la mortalità specifica per tutte le cause.

Attività programmata 2010

Proseguirà l'attività di coordinamento dei Registri locali coronarici e cerebrovascolari per la validazione dei casi sospetti secondo l'applicazione dei criteri diagnostici del progetto MONICA e dei nuovi criteri diagnostici della ESC/ACC per gli eventi coronarici, che includono oltre all'ECG e alla storia clinica anche la determinazione della troponina. Proseguirà la lettura centralizzata degli elettrocardiogrammi secondo il Codice Minnesota presso il Reparto di Epidemiologia delle malattie cardio-cerebrovascolari. *Site-visit* sono programmate per la valutazione del controllo di qualità per l'identificazione degli eventi correnti e l'applicazione dei criteri diagnostici del progetto MONICA. Realizzata la disponibilità degli eventi correnti coronarici e cerebrovascolari per tutte le aree, verranno stimati, applicando i valori predittivi positivi derivati dalla validazione degli eventi sospetti, i tassi di attacco per primi eventi e recidive, per gli eventi coronarici e cerebrovascolari, per la fascia di età 35-74 anni, nonché la

letalità a 28 giorni. Data l'applicazione degli stessi criteri diagnostici nella validazione e dei controlli di qualità nel corso degli anni, sarà possibile studiare l'andamento confrontando i tassi di attacco e la letalità degli eventi coronarici e cerebrovascolari, fatali e non fatali dal 1998, al 2005, per tutta l'Italia e per macroaree.

Proseguirà il follow-up e la validazione degli eventi sospetti coronarici e cerebrovascolari fatali e non fatali identificati nella coorte degli studi longitudinali inclusi nel progetto CUORE; tale procedura prevede l'applicazione dei criteri diagnostici specifici degli eventi coronarici e cerebrovascolari, descritta nel manuale delle operazioni; in questo modo sarà possibile calcolare i tassi di incidenza suddivisi per età e sesso. I dati di incidenza degli studi longitudinali verranno elaborati assieme ai fattori di rischio raccolti alla linea-base attraverso un modello degli azzardi proporzionali; verranno inclusi nel modello nuovi fattori di rischio quali la familiarità per evento cardiovascolare in età giovanile, la frequenza cardiaca, e l'indice di massa corporea al fine di valutare se l'aggiunta di questi nuovi fattori migliora il modello predittivo per la popolazione italiana. Verrà elaborato l'aggiornamento della carta del rischio cardiocerebrovascolare.

Proseguirà per tutto il 2010 l'HES, le cui operazioni sul campo dovrebbero protrarsi per tutto il 2011; per il 2010 sono in programma l'esame di campioni di popolazione 35-79 anni nelle seguenti Regioni: Lombardia, Marche, Umbria e Toscana, con l'esame di un totale di circa 2.500 persone. I dati sulla prevalenza delle malattie cardio-cerebrovascolari di origine arteriosclerotica come infarto del miocardio, fibrillazione atriale, ipertrofia ventricolare sinistra, TIA, accidenti cerebrovascolari e *claudicatio intermittens* comunque saranno disponibili per macroaree per età e sesso e verranno messi a disposizione nel sito web www.cuore.iss.it.

Gli indicatori elaborati sulla base dei dati raccolti tramite le tre fonti di informazione descritte verranno presentati in modo da fornire indicazioni sull'impatto delle malattie cardio-cerebrovascolari.

Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti (RNIC)

L'Ipotiroidismo Congenito (IC) è la più frequente endocrinopatia dell'età evolutiva e rappresenta la principale causa di ritardo mentale oggi prevenibile grazie all'introduzione, nei Paesi ad elevato standard socio-sanitario, dello screening tiroideo di massa. 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 un 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 uno su 100.000) sono le forme secondarie di IC 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'IC può essere aspecifica, sfumata o spesso completamente assente, è estremamente difficile effettuare una diagnosi clinica della patologia in epoca neonatale. È invece possibile effettuare una diagnosi sicura mediante la

esclusiva determinazione biochimica dell'ormone ipofisario tireostimolante TSH (sempre al di sopra della norma nei casi di IC) o in associazione alla determinazione dell'ormone tiroideo T4, attraverso metodi di dosaggio in grado di determinare questi ormoni su piccolissime quantità di sangue prelevato e assorbito su carta prima della dimissione dal reparto di nascita.

In Italia lo screening neonatale tiroideo è iniziato nel 1977 estendendosi progressivamente a tutto il territorio nazionale e raggiungendo velocemente livelli eccellenti di copertura della popolazione neonatale. Dal 1995 la totalità dei nati in Italia viene sottoposta a screening grazie all'esistenza di 26 Centri di screening per la diagnosi precoce di IC, regionali o interregionali, dislocati su tutto il territorio nazionale (Legge n. 104 del 5/2/1992 che prevede, nell'ambito degli interventi di medicina preventiva, lo screening neonatale per l'IC).

L'attuazione su scala nazionale di tale programma di prevenzione ha comportato uno stretto collegamento tra reparti neonatali, centri di screening e strutture di riferimento per la cura e il follow-up dei bambini con IC, e la necessità di realizzare un coordinamento nazionale dello screening tiroideo e delle altre attività connesse a tale patologia attraverso il Registro nazionale degli Ipotiroidei Congeniti. Il Registro 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 IC che operano nel nostro Paese. Come previsto dal Piano Sanitario Nazionale e dal DPC del 9/7/1999, 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 IC 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:

- censimento di tutti i bambini con IC diagnosticati mediante screening neonatale;
- verifica dell'efficienza e dell'efficacia dello screening stesso;
- 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 IC).

Data l'elevata rappresentatività delle informazioni raccolte, il Registro negli anni si è rivelato non solo un efficace strumento di sorveglianza della patologia sul territorio, ma anche un potente strumento di ricerca. Dai dati del Registro infatti si sono originati studi multicentrici che hanno contribuito alla caratterizzazione dei bambini affetti dalle diverse forme di IC e hanno consentito di confermare definitivamente l'origine multifattoriale della patologia.

Resoconto attività 2009

Nell'anno 2009 l'attività di ricerca relativa al Registro nazionale degli ipotiroidei congeniti ha riguardato fundamentalmente 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'IC in cui vengono presentate e discusse le problematiche emergenti relative alla patologia.

In particolare, un'analisi aggiornata dei dati raccolti fino al 2005 ha messo in evidenza come l'intervallo tra nascita e inizio della terapia sostitutiva si sia ridotto nel corso degli anni (1987-99: mediana = 23 giorni; 2000-2005: mediana = 19 giorni) con significative differenze tra i diversi fenotipi (tiroide in sede = 23 giorni, disgenesia = 16 giorni). Tuttavia, esprimendo questi stessi dati in base alla distribuzione geografica dei Centri, si è potuto rilevare un gradiente che esprime tempi di inizio della terapia più brevi al Nord rispetto al Centro e al Sud d'Italia (Nord: tiroide in sede = 20 g, disgenesia = 14 g; Centro: tiroide in sede = 23g, disgenesia = 20 g; Sud: tiroide in sede = 26 g, disgenesia = 21 g). Per ciò che riguarda la dose della terapia si è osservato, in accordo con le linee guida internazionali, un aumento nel corso degli anni (1987-99: mediana = 8,0 microg/kg/die; 2000-05: 9,6 microg/kg/die). Anche l'utilizzo delle indagini strumentali è diventato più frequente. Oggi la diagnosi strumentale (scintigrafia e/o ecografia) viene eseguita prima dell'inizio della terapia in circa il 70% dei nati con IC e la frequenza dei diversi tipi di diagnosi è la seguente: 34% ectopia, 22% agenesia, 11% ipoplasia, 33% ghiandola in sede (normale/iperplasia).

L'analisi dell'incidenza della patologia effettuata utilizzando gli ultimi dati disponibili (periodo 1999-2005) ha rilevato un valore pari a 1:2.036 nati vivi, confermando un trend in aumento della patologia che solo in parte però, può essere spiegato dalla riduzione del *cut off* del TSH allo screening. Inoltre, sebbene le differenze di incidenza in alcune Regioni del Nord siano molto evidenti, è stato comunque confermato un gradiente di incidenza Nord-Sud con valori più bassi al Nord (1:3.588) rispetto al Centro (1:2.113) e al Sud (1:1.911).

Nell'anno 2009 è continuato lo studio multicentrico mirato alla identificazione dei principali fattori di rischio legati alla gravidanza, all'epoca neonatale e alla prima infanzia che possano essere associati all'insorgenza di deficit neuropsichici minori in bambini con IC, che pure sono stati sottoposti ad una diagnosi precoce e ad un trattamento terapeutico entro il primo mese di vita. È stato, inoltre, attivato uno studio finalizzato: i) all'individuazione di *cluster* ad alta incidenza di IC sul territorio nazionale, e ii) a verificare la sovrapposizione di *cluster* di IC con *cluster* di malformazioni congenite, al fine di identificare fattori di rischio ambientali comuni.

Attività programmata 2010

La stretta e continua interazione tra RNIC e Centri di Screening, Diagnosi e Follow-up attivi sul territorio ha consentito di raggiungere importanti risultati nel miglioramento della standardizzazione delle procedure di screening, con una conseguente e continua riduzione dell'età all'inizio della terapia nei bambini affetti da questa patologia. Tuttavia, le differenze che ancora permangono sul territorio in termini di diagnosi e cura dei bambini con IC, a fronte di un continuo aumento della patologia, testimoniano la necessità di un'attenta riflessione sulla possibilità di attuare un processo di armonizzazione e ottimizzazione del programma di screening per l'IC nella sua interezza, al fine di garantire una migliore qualità della vita a tutti i bambini affetti da questa patologia. Pertanto l'attività del Registro prevista per il 2010 verrà in parte dedicata alla individuazione di punti critici del programma di screening (es. variabilità del *cut off*, ottimizzazione del flusso informativo tra centro di nascita, centro di screening e centro di conferma diagnostica e follow-up finalizzata ad un più precoce intervento terapeutico, variabilità nell'approccio terapeutico, individuazione di "età critiche" per il follow-up neuropsichico, ecc.), al fine di produrre, in collaborazione con le Società scientifiche interessate alla patologia, linee guida per la diagnosi, il follow-up e la sorveglianza dell'IC che avrebbero l'obiettivo di realizzare un processo di armonizzazione e di ottimizzazione delle procedure che sono alla base del programma di screening per l'IC in Italia.

Verrà, inoltre, continuato lo studio di epidemiologia ambientale mirato alla individuazione di una possibile sovrapposizione di *hot spot* sul territorio ad alta incidenza di IC con aree

caratterizzate da agricoltura intensiva e/o dalla presenza di siti industriali. Questo studio consentirà di verificare il possibile contributo dell'esposizione durante la gravidanza a sostanze chimiche di sintesi in grado di interferire con la normale funzione tiroidea (interferenti tiroidei).

Verrà completato, infine, lo studio multicentrico finalizzato alla identificazione dei principali fattori di rischio legati alla gravidanza, all'epoca neonatale e alla prima infanzia che possano essere associati all'insorgenza di deficit neuropsichici minori in bambini con IC, che pure sono stati sottoposti ad una diagnosi precoce e ad un trattamento terapeutico entro il primo mese di vita.

Registro nazionale della legionellosi

Il Dipartimento di MIPI, insieme al CNESPS, ordina 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, per risalire, quando possibile, all'origine dell'infezione. Le informazioni relative a questa attività consentono inoltre di individuare le specie e i sierogruppi che sono maggiormente causa di malattia nel nostro Paese e la loro distribuzione sul territorio. Inoltre, effettuando studi volti alla caratterizzazione di tali ceppi da un punto di vista fenotipico e genomico, individuare quelli che posseggono caratteri di virulenza più marcati.

L'attività del Registro è stata pubblicata sul Notiziario dell'ISS (Rota MC, Caporali MC, Giannitelli S, Mandarino G, Scaturro M e Ricci ML. La legionellosi in Italia nel 2008. Rapporto annuale. *Notiziario dell'ISS* 2009;22(9).

Resoconto attività 2009

Il Laboratorio nazionale di riferimento per le legionelle ha continuato a ricevere campioni sia di origine ambientale che umana, per la diagnosi o per conferma diagnostica di legionellosi.

Abbiamo ricevuto infatti, prevalentemente da ospedali, campioni clinici (urine, sieri e secrezioni respiratorie) su cui abbiamo effettuato diagnosi di legionellosi.

I campioni ambientali analizzati, erano costituiti prevalentemente da campioni d'acqua, provenienti da laboratori di igiene pubblica, Arpa e Università.

Il ceppo isolato, sia dall'ambiente che dall'uomo, continua ad essere nel 100% dei casi *Legionella Pneumophila*, non avendo isolato altre specie. La diagnosi sierologica poche volte, come documentato in letteratura, rivela una sieroconversione. L'antigene urinario, si rivela invece il test più sensibile in pazienti immunocompromessi con quadro clinico di polmonite atipica.

L'Istituto ha partecipato inoltre, come accade ormai da più di dieci anni, a quattro controlli di qualità per la quantificazione e l'identificazione di *Legionella* in campioni d'acqua e quattro controlli di qualità per la diagnosi di legionellosi mediante antigene urinario, coordinati dalla HPA di Londra.

Per quanto riguarda l'attività di formazione, nell'ambito del progetto finanziato dal CCM "Sostegno al potenziamento delle capacità laboratoristiche locali per approntare la diagnosi microbiologica di legionellosi" è stato organizzato un corso il 28 e 29 novembre 2009 dal titolo "Infezioni da Legionella: diagnosi, terapia e prevenzione del rischio di infezione nelle strutture sanitarie".

Durante il 2009 il gruppo di lavoro per la revisione delle linee guida per il controllo e la prevenzione della legionellosi si è riunito una volta e lo stato di avanzamento dell'aggiornamento delle varie parti del documento è a buon punto. La pubblicazione in GU è prevista per la fine del 2010.

Attività programmata 2010

Nel 2010 continuerà l'attività di sorveglianza epidemiologica e microbiologica della legionellosi, prestando in particolare attenzione al verificarsi di *cluster* epidemici di legionellosi.

Continuerà anche l'attività relativa al progetto finanziato dal CCM, in particolare su uno studio comparativo effettuato in campioni clinici e ambientali utilizzando due metodi: l'esame colturale e la *Real Time* PCR.

Registro nazionale della malattia di Creutzfeldt-Jakob e sindromi correlate

Il Registro nazionale della 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 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 l'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 (DM 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 31/3/2003.

Resoconto attività 2009

Nell'ultimo anno sono state svolte le seguenti attività:

- sono state raccolte 191 nuove segnalazioni di casi con sospetto di MCJ. Per tutte le 191 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 i casi in base al decorso clinico, le indagini strumentali, biochimiche, genetiche e neuropatologiche eventualmente effettuate;
- è stato individuato il secondo caso di variante MCJ in Italia;
- sono stati visitati personalmente dal neurologo del Registro, secondo un protocollo clinico standardizzato, 21 nuovi casi sospetti ed è stato somministrato ai pazienti o a i loro parenti un questionario epidemiologico che riguarda fattori di rischio e anamnesi familiare;
- sono stati visionati i tracciati elettroencefalografici in 50 casi segnalati;
- sono state richieste e/o visionate le immagini di Risonanza Magnetica Nucleare di 22 casi segnalati;
- sono state coordinate tutte le attività inerenti al trasporto di materiale biologico potenzialmente infetto per i riscontri autoptici in 15 casi sospetti di MCJ;

- sono stati studiati con esame neuropatologico condotto su varie aree dell'encefalo fissato in formalina 24 pazienti deceduti con sospetto clinico di MCJ nel 2009. Di questi, 20 casi sono risultati affetti dalla forma sporadica della malattia, un caso è risultato forma genetica, e quattro sono stati classificati come affetti da altre patologie del sistema nervoso;
- sono stati 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 e collaboratori (*Ann. Neurol.* 1999;46:224-33);
- è continuata 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;
- si è provveduto all'aggiornamento mensile dei decessi per MCJ sul sito web del Registro della MCJ dell'ISS (<http://www.iss.it/rncj/index.php>) e all'aggiornamento trimestrale dei decessi per MCJ sul sito web della sorveglianza europea (<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/>);
- si è provveduto all'elaborazione dei dati di mortalità della MCJ e sindromi correlate negli anni 1993-2008;
- sono stati elaborati sette 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 31/3/2003;
- si è collaborato al progetto di validazione della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) cerebrale come nuovo criterio diagnostico per la MCJ sporadica;
- l'attività di coordinamento del nuovo database elettronico europeo per l'immissione dei dati sulle encefalopatie spongiformi trasmissibili umane precedentemente raccolti (periodo di sorveglianza 1993-2007) nel nuovo sito è continuata anche nel 2009, ma sarà valutato a breve se il progetto continuerà nel 2010;
- la collaborazione per la standardizzazione dei test diagnostici sul liquido cefalo-rachidiano è continuata anche nel 2009 con la pubblicazione dei risultati e programmando con altri Paesi europei il terzo *Ring-trial* coordinato dall'Università di Edimburgo;
- è stata avviata e conclusa positivamente un'indagine di fattibilità per progetto "Sorveglianza del Sangue in Medicina Trasfusionale dell'AIFA sul rischio di trasmissione della Malattia di Creutzfeldt-Jakob" che è stato approvato a fine 2008;
- conclusione di indagini epidemiologiche *ad hoc* sui casi di MCJ legati ad impianto di *Dura Mater* con la collaborazione delle Direzioni Sanitarie degli Ospedali in cui sono stati effettuati gli interventi di Neurochirurgia che purtroppo non hanno permesso di risalire ai lotti di dura madre impiegati.
- è stato concluso il 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 EST umane con la raccolta degli ultimi nove campioni di casi di sospetta MCJ per un totale di 37 campioni.

Attività programmata 2010

Per l'anno 2010 sono state programmate le seguenti attività, ma la loro attuazione dipenderà dalla possibilità di reperire il personale medico con specializzazione in Neurologia richiesto dalle particolari attività del Registro che al momento ne è sprovvisto:

- 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;

- si avvierà la raccolta di campioni di sangue in citrato da pazienti con sospetta MCJ, controlli sani e altre patologie neurologiche per lo studio dei casi genetici di TSE;
- 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;
- avvio dello studio di sorveglianza epidemiologica in medicina trasfusionale riguardo al problema della MCJ non appena saranno risolte le questioni legate alla privacy.

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 (PMA), 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 e ai trattamenti effettuati 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 2009

Le attività svolte durante il 2009 sono state:

- Aggiornamento costante delle liste dei centri autorizzati dalle Regioni.
- Aggiornamento costante dei recapiti (indirizzo, telefono, fax, email) dei centri autorizzati dalle Regioni.
- Analisi e valutazione raccolta dati sull'applicazione delle tecniche di PMA, degli embrioni formati e dei nati a seguito di tali tecniche relativa all'anno 2008.

- 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, ex chairman dello *European IVF Monitoring Consortium* (EIM), il Registro europeo della PMA.
- Preparazione entro il 28 febbraio della relazione al Ministro della Salute come previsto dalla Legge 40/2004.
- Implementazione delle variabili per la raccolta dei dati relativa all'anno 2008.
- Preparazione e consegna al Ministero della Salute di uno spot sui temi della prevenzione della sterilità e dell'infertilità trasmesso su emittenti televisive e radiofoniche.
- Riunione con tutti i centri detentori di servizi di crioconservazione del liquido seminale per creazione sistema di rete Registro Nazionale Banche del Seme con finalità epidemiologiche.
- Avviamento, gestione e monitoraggio dei seguenti progetti di ricerca:
- Procedure innovative per l'identificazione dei fattori etiopatogenetici, infertilità maschile
- Valutazione degli effetti delle radiazioni ionizzanti sulla spermatogenesi umana
- Valutazione di polimorfismi genetici correlati con risposta alla stimolazione ovarica.

Attività programmata 2010

Le attività previste per il 2010 sono le seguenti:

- Valutazione delle nuove variabili alla luce dei risultati ottenuti dalla raccolta dati relativa all'anno 2007.
- Raccolta dati relativa all'anno 2008.
- Preparazione della relazione al Ministro della Salute.
- Implementazione schede del Registro Nazionale con scheda di comunicazione reazione avversa grave e scheda di comunicazione evento avverso grave.
- Programmazione riunioni con referenti Regione per Regione per valutare le seguenti tematiche:
 - possibilità futura di divulgazione dei dati raccolti dal Registro Nazionale PMA non solo per regione ed area geografica ma per singolo centro;
 - bozza di scheda dei dati eventuali da diffondere e loro contestualizzazione;
 - implementazione delle schede di raccolta dati del Registro Nazionale PMA con l'adesione alla normativa europea;
 - suggerimenti per ampliare le finestre di dialogo fra Centri – ISS – Regione;
 - problematiche che i centri riscontrano nell'inserimento dati delle schede del Registro.
- Preparazione del convegno nazionale in occasione dei cinque anni di attività del Registro.

Registro nazionale gemelli

Il Registro nazionale gemelli (RNG – www.iss.it/gemelli) 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.

L'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. Ed 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 23.000 a fine 2009) 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 dell'RNG 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 della Sapienza Università di Roma, 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 all' RNG 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.

Resoconto attività 2009

Salute mentale

È stato concluso, su gemelli giovani adulti, uno studio finalizzato a quantificare la correlazione genetica tra i principali determinanti del benessere psicologico, e cioè l'autostima, la soddisfazione di vita e l'ottimismo, con risultati pubblicati sulla rivista *Behavior Genetics*. Sono state anche indagate le caratteristiche dell'attaccamento, nonché i tratti di tipo psicotico e ossessivo, e i rispettivi lavori scientifici sono in revisione. Sono in corso di pubblicazione sulla rivista *Journal of Anxiety Disorders* i risultati di uno studio su tratti di tipo ansioso in gemelli di età 8-17 anni. Nell'ambito del Progetto "Un approccio epidemiologico ai disturbi dello spettro autistico" del Ministero della Salute, è stato avviato uno studio con l'obiettivo di stimare la componente genetica e ambientale di endofenotipi dell'autismo.

Malattie autoimmuni

È in fase di completamento lo studio per stimare l'ereditabilità del diabete di tipo 1 (T1DM). Hanno partecipato 36 centri diabetologici che hanno permesso l'identificazione di una tripletta e 147 coppie di gemelli, 83 delle quali sono state arruolate allo studio e hanno acconsentito al *biobanking* del DNA.

Disturbi respiratori e allergie

Sono state arruolate coorti di gemelli in tre città target (Milano: 1.840 gemelli; Roma: 3.125 gemelli; Palermo: 1.012 gemelli) per il Programma Strategico Ambiente del Ministero della Salute sugli effetti a lungo termine dell'inquinamento atmosferico. È in corso la fase di raccolta dati. Nella città di Palermo è stato avviato uno studio clinico sulla salute respiratoria in bambini e adolescenti in collaborazione con il CNR.

Invecchiamento

È stato avviato uno studio per la stima dell'ereditabilità dell'aterosclerosi nella popolazione generale. Sono state arruolate e visitate 130 coppie di gemelli residenti a Roma e Padova.

Malattie rare

Sono state identificate 53 coppie di gemelli con un membro della coppia affetto da SLA. Le coppie con gemelli in vita sono state contattate per l'esame clinico del co-gemello e la raccolta di materiale biologico secondo il protocollo approvato dal comitato etico dell'ISS.

Oncologia

Nell'ambito del Programma Strategico Oncologia del Ministero della Salute, è stata contattata la popolazione gemellare su cui stimare la ereditabilità della sensibilità individuale (possibile marker genetico di suscettibilità al tumore) a differenti agenti mutageni ambientali noti.

Neonatologia

È stato portato a termine l'arruolamento delle mamme di gemelli per il progetto riguardante l'assunzione di acido folico come fattore di rischio per le gravidanze gemellari. In tutto sono state arruolate 337 mamme di gemelli, 127 mamme di non gemelli e raccolti 346 campioni di saliva. È iniziato lo studio di follow-up di gemelli alla nascita nelle città di Roma, Pisa e Palermo. È stato organizzato in collaborazione con l'unità di Neonatologia della Sapienza Università di Roma il "I Convegno nazionale. I gemelli in età pediatrica: epidemiologia, clinica e psicologia".

Privacy ed etica della ricerca

In relazione alle più recenti linee guida nazionali e alla normativa vigente, è stato messo a punto un *template* di consenso informato multiopzione per la raccolta di materiale biologico per la Banca biologica dell'RNG. Sono stati pubblicati sulla rivista *Medical Ethics* i risultati di una indagine sull'*understanding* e sulle motivazioni a partecipare alla ricerca e al *biobanking* da parte dei gemelli dell'RNG.

Attività programmata 2010

Salute mentale

Continuerà la raccolta dei dati per lo studio sulle componenti genetiche e ambientali degli endofenotipi dell'autismo e verranno prodotte analisi sui risultati preliminari. Si prevede di avviare nuovi studi su ipomania e su tratti di tipo schizofrenico nell'ambito di alcune collaborazioni internazionali. Inoltre, si continuerà a lavorare al progetto riguardante i correlati biologici del benessere psicologico. È previsto per la fine dell'anno un convegno internazionale su studi di psicologia clinica, salute mentale e genetica comportamentale che si avvalgano del disegno di studio gemellare.

Malattie autoimmuni

Continuerà la collaborazione con i network clinici di malattie autoimmuni per stimare l'ereditabilità delle varie patologie e, eventualmente, la loro correlazione genetica.

Disturbi respiratori e allergie

Verrà conclusa la fase di raccolta e registrazione dei dati sulle coorti di gemelli di Roma, Milano e Palermo per il Programma Strategico Ambiente, e verrà condotta l'analisi statistica sul campione totale; inoltre, sarà implementata una banca biologica di campioni di saliva donati dai gemelli.

Invecchiamento

Continuerà lo studio per stima ereditabilità dell'aterosclerosi. Verranno visitate circa 100 coppie di gemelli residenti a Perugia e verrà loro effettuato un ecodoppler carotideo, una ecografia transcranica, nonché una misurazione della rigidità arteriosa centrale e periferica.

Malattie rare

I centri clinici per la diagnosi e terapia della SLA, tramite i quali sono state identificate le coppie con gemelli in vita, effettueranno l'esame clinico del cogemello e la raccolta di materiale biologico di entrambi i gemelli, secondo il protocollo approvato dal comitato etico dell'ISS.

Oncologia

Verrà misurata la sensibilità individuale e la capacità riparativa in risposta a differenti agenti mutageni ambientali utilizzando linfociti di sangue periferico di coppie di gemelli MZ e DZ in due fasce di età (giovani adulti, adulti e anziani, circa 100 coppie dello stesso sesso). Tali parametri saranno messi in relazione con le informazioni raccolte sulle esposizioni ambientali, lo stile di vita e il benessere psicologico.

Neonatologia

Nel corso del 2010 altri tre centri (policlinico "A. Gemelli" di Roma, Azienda Ospedaliera "S. Anna" di Torino e Azienda Ospedaliera "S. Orsola Malpighi" di Bologna) cominceranno l'arruolamento delle nascite gemellari. I centri che già partecipavano al progetto continueranno con la raccolta dei dati di follow-up e con l'arruolamento di nuovi nati. Risultati preliminari del progetto verranno presentati a congressi nazionali di Pediatria. Nel 2010 verranno analizzati i dati epidemiologici e genetici relativi allo studio su assunzione di acido folico e rischio di gravidanza gemellare.

Privacy ed etica della ricerca

Sulla scia delle ricerche condotte nel Nord Europa, verrà messo a punto un questionario per indagare l'attitudine alla donazione per la ricerca e i *concern* che ruotano attorno alla ricerca genetica, all'uso dei campioni biologici e al loro impiego per studi futuri. L'indagine verrà condotta su un ampio campione di iscritti al Registro Nazionale Gemelli. La ricerca intenderà, inoltre, analizzare i possibili correlati tra una positiva disposizione verso la ricerca genetica e il benessere psicofisico.

Registro nazionale malattie rare

Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) è stato istituito presso l'ISS nel 2001 (in attuazione dell'art. 3 del DM 279/2001 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124").

Il Registro ha come obiettivo generale di effettuare la sorveglianza delle malattie rare e di supportare la programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti affetti da malattie rare (art. 3). Il Registro mira infatti a ottenere informazioni epidemiologiche (in primo luogo il numero di casi di una determinata malattia rara e la relativa distribuzione sul territorio nazionale), utili a definire le dimensioni del problema; si tratta, inoltre, di uno strumento utile per stimare il ritardo diagnostico e la migrazione sanitaria dei pazienti, per supportare la ricerca clinica e promuovere il confronto tra operatori sanitari per la definizione di criteri diagnostici.

L'attività dell'RNMR è iniziata nel 2001 e, per aumentare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, il CNMR, a partire dall'inizio del 2006, ha messo in atto una nuova modalità di raccolta dati che include un nuovo software; uno strumento che 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 si occupano del monitoraggio e del coordinamento delle attività relative al Registro e fanno da tramite tra il CNMR 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.

Il CNMR mette a disposizione il software gratuitamente sia alle Regioni che non hanno ancora attivato un proprio Registro regionale, sia a quelle che ne sono già in possesso.

Il software permette all'RNMR di ricevere i dati da ciascun Responsabile del Centro di Coordinamento per la raccolta dei dati epidemiologici.

Con tutte le Regioni è stato condiviso e concordato, all'interno dell'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007, un elenco di variabili obbligatorie (data set minimo) da inviare all'RNMR. Il data set minimo prevede campi obbligatori sia per la parte anagrafica di arruolamento del paziente, sia per la parte relativa alla patologia.

L'Accordo Stato-Regioni del 10 maggio 2007 ha stabilito anche che le Regioni avevano l'impegno di attivare registri regionali o interregionali sulle malattie rare entro il 31 marzo 2008 e di garantire il collegamento con l'RNMR.

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 2009

Il CNMR è impegnato in un'intensa attività di contatto con i referenti regionali e con il Tavolo Tecnico Interregionale, al fine di migliorare la copertura spazio-temporale della raccolta dati.

È stata concordata una nuova procedura per l'invio dei dati all'RNMR da parte delle Regioni in possesso di un proprio Registro regionale per le Malattie rare che utilizzano la piattaforma implementata della Regione Veneto (Veneto, Emilia Romagna, Province autonome di Trento e di Bolzano).

Al 31 dicembre 2009 risultano presenti nell'RNMR 67.374 schede suddivise per Regione come segue: Abruzzo (115), Basilicata (170), Calabria (1.442), Friuli-Venezia Giulia (6.496), Lazio (7.459), Lombardia (32.767), Marche (622), Molise (170), Piemonte e Valle d'Aosta (6.050), Puglia (2.229), Toscana (9.331), Sardegna (372), Provincia autonoma di Trento (151). Il 7 ottobre 2009 si è svolto nell'Aula Pocchiari dell'ISS il Convegno "Rete Nazionale Malattie Rare: il Registro Nazionale e i Registri Regionali". Il Convegno ha rappresentato un'importante occasione per illustrare e discutere le numerose iniziative intraprese a livello centrale e regionale per realizzare il Registro nazionale e i Registri regionali e per consolidare la Rete nazionale dedicata alle malattie rare.

Durante il Convegno sono state illustrate anche le principali iniziative nazionali e internazionali che l'ISS ha sviluppato nel corso degli anni in questo settore. Questa prima edizione del Convegno ha rappresentato inoltre una giornata di studio, aggiornamento e confronto in cui sono state presentate le esperienze regionali e i vari modelli organizzativi dei Registri regionali.

Uno spazio di approfondimento è stato dedicato a temi d'interesse comune quali gli aspetti metodologici e di supporto alle analisi epidemiologico-statistiche delle malattie rare.

Infine la partecipazione attiva delle Associazioni dei pazienti, con il loro ruolo fondamentale di stimolo e soprattutto nella loro capacità di “dare voce” ai bisogni dei pazienti e dei loro familiari, ha contribuito a focalizzare l'attenzione sulle ricadute pratiche delle azioni intraprese, soprattutto in termini di soddisfacimento di bisogni assistenziali. Il Convegno si è concluso con una Tavola Rotonda sulle proposte di azioni future da intraprendere: costituzione di un Gruppo di Lavoro per l'analisi dei dati epidemiologici sulle malattie rare, approfondimento del ruolo delle Associazioni dei pazienti nell'RNMR, richiesta di aggiornamento dell'Allegato 1 del DM 279 e della procedura di selezione delle malattie rare per i successivi aggiornamenti.

Attività programmata 2010

Nel corso del 2010 verranno continuate e concluse le attività di ricerca sui progetti finanziati. I risultati definitivi verranno presentati nel corso di un workshop finale a questi dedicati che si svolgerà nel mese di febbraio 2010 p.v. presso l'ISS.

Progetto SARS

Il progetto di ricerca “Lotta alla SARS”, finanziato dal Ministero della Salute attraverso fondi assegnati dalla Commissione per la Ricerca Sanitaria per l'anno 2003-2004, è stato proposto dall'ISS in riconoscimento non solo della necessità di prepararsi ad un'eventuale riemergenza di questa grave sindrome ma anche e soprattutto per la consapevolezza dell'importanza di studiare in maniera approfondita un gruppo di virus, i Coronavirus, francamente trascurato nel nostro Paese (e anche altrove) nonché per avviare studi più generali sulle infezioni virali respiratorie, in particolare per una loro rapida ed efficiente diagnosi, premessa quanto mai fondamentale per contrastare dette malattie. Sulla base di questi ragionamenti, sono state scelte ricerche proposte da Unità Operative che collettivamente e in maniera il più possibile integrata potessero affrontare la tematica in oggetto. Le proposte di ricerca includevano sia aspetti prettamente virologici e di patogenesi virale che finalità epidemiologiche, diagnostiche e terapeutiche, con condivisione di obiettivi di ricerca nei settori umani e veterinari, cosa di ovvia importanza per una malattia come la SARS, e più in generale per molte virosi respiratorie.

Resoconto attività 2009

Il progetto, rifinanziato nel 2009, è ripartito con uno studio in collaborazione con l'ENEA per la produzione di antigeni vaccinali da piante (Nicotiana).

Attività programmata 2010

Sarà completata la ricerca sul vaccino con antigeni vaccinali da piante.

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.
- Valutazione della proporzione dei casi di ciascun tipo di epatite acuta esposti a fattori di rischio noti.
- Per ciascun tipo di epatite virale, studio nel tempo delle variazioni dei rischi relativo e attribuibile associati a particolari esposizioni.
- Definizione di 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.
- Studi analitici, ove necessario, soprattutto in caso di epidemie, 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 un'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 2009

Nel corso del 2009 è proseguita l'attività di routine della SEIEVA. Alla fine del 2009 il numero delle ASL che inviano dati al SEIEVA è di 144 ASL, che coprono circa il 60% della popolazione italiana.

Nel corso del 2009 è continuato lo sviluppo del Sistema Informativo SEIEVA che consente, alle ASL che hanno richiesto l'accesso, di notificare i casi di epatite virale acuta direttamente attraverso web. Questo sistema ha permesso di velocizzare il processo di notifica e di migliorare la qualità dei dati raccolti, grazie ai sistemi di controllo introdotti nella pagina web di inserimento dati. Attualmente 115 delle 144 ASL partecipanti alla sorveglianza SEIEVA hanno anche aderito al Sistema Informativo SEIEVA, hanno ricevuto dall'ISS una Username e una Password per accedere al Sistema e, attualmente, immettono regolarmente dati attraverso il sito web. Una novità del 2009 è la possibilità, per le ASL o Regioni accreditate all'accesso al Sistema, di ottenere dei report che descrivano l'andamento dei casi da loro notificati per tipo di epatite, età, sesso e mese di insorgenza.

Nel dicembre 2009 si è tenuto a Porretta Terme il IX Workshop SEIEVA, che ha avuto i seguenti argomenti principali di trattazione e discussione: l'epatite A tra gli omosessuali; gli aggiornamenti epidemiologici sulle epatiti virali acute a trasmissione parenterale; l'epidemiologia dell'epatite E; l'aggiornamento sull'implementazione del Sistema Informativo SEIEVA; i risultati preliminari dello studio sull'immunogenicità a lungo termine del vaccino anti epatite B in una coorte di ragazzi nati nel 1992; i risultati preliminari di uno studio nazionale sullo screening per l'HBsAg nelle partorienti. Nell'ambito della discussione sulle varie presentazioni, sono emerse alcune proposte circa le modifiche da apportare per migliorare sempre più la qualità dei dati acquisibili attraverso il sistema di sorveglianza.

Oltre a questo, dal workshop sono pervenute raccomandazioni miranti a migliorare l'efficienza del SEIEVA, tra queste: la necessità di compilare il questionario in ogni sua parte, indipendentemente dal tipo di epatite diagnosticata; la raccomandazione di eseguire il test delle IgM anti-HEV in tutti i casi che risultino NonA-NonC; effettuazione di un prelievo di sangue nei casi di epatite B nei vaccinati; la necessità di genotipizzare il virus nei casi di epatite E attraverso un prelievo (di sangue e/o di feci) in fase di esordio clinico.

Qui di seguito sono elencati i principali studi epidemiologici che sono stati iniziati nel corso del 2009:

- Epatite B

Nel periodo settembre 2008-febbraio 2009 è stato condotto uno studio sulla prevalenza di HBsAg nelle gestanti. Grazie alla collaborazione di 43 ospedali collocati in 29 ASL diverse, sono state raccolte più di 17.000 schede epidemiologiche su tutte le gestanti che si sono recate a partorire negli ospedali aderenti allo studio.

- Immunogenicità vaccino Epatite B

Nel corso del 2009 ha avuto inizio un nuovo studio che permetterà di valutare la persistenza degli anticorpi anti-epatite B, a 17 anni dalla somministrazione del vaccino, in

una coorte di bambini nati nel 1992 e vaccinati alla nascita. Questo lavoro ha preso spunto da uno studio analogo condotto nel 2003 sulla stessa coorte di ragazzi che sono stati o verranno richiamati per lo studio attuale.

Attività programmata 2010

Nel corso del 2010 proseguirà la raccolta di casi di epatite virale acuta. A partire dal mese di maggio verranno sistemati e assemblati i dati relativi al 2009 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:

- Epatite C
Utilizzando l'archivio SEIEVA, verrà fatto un aggiornamento sull'epidemiologia dell'epatite C. Verranno studiati i tassi di incidenza per età, sesso e area geografica e i diversi fattori di rischio per evidenziare quali sono, attualmente, le principali vie di trasmissione dell'epatite C, in Italia. È previsto inoltre lo svolgimento di uno studio per valutare il rischio di epatite a trasmissione parenterale (B e C) inseguito a procedure invasive diagnostico-terapeutiche.
- Vaccino anti-epatite B
Un altro argomento che verrà affrontato nel corso del 2010 riguarda tutte le problematiche inerenti al 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. 165/91) o perché appartenenti a gruppi a rischio per i quali la vaccinazione è fortemente raccomandata.
- Screening per HBsAg nelle gestanti
Nel corso del 2010, terminata la rilevazione e il successivo controllo e informatizzazione delle informazioni raccolte, si potrà procedere all'analisi dei dati e alla stesura del corrispondente lavoro scientifico.
- Epatite B acuta
Nel corso del 2010 terminerà lo studio GISEBA con le elaborazioni finali e la stesura di comunicazioni per l'esterno.
- Immunogenicità vaccino Epatite B
Proseguirà lo studio sull'immunogenicità, a lungo termine, del vaccino per l'epatite B. Alla fine del 2009 quasi tutti i centri partecipanti avevano richiamato una prima volta tutta la popolazione coinvolta. Nel corso del 2010 verranno completate le visite di follow-up sui *non-responder* e i *low-responder*; si potrà, in seguito, procedere con l'analisi dei dati e la stesura di un lavoro scientifico per la comunicazione dei risultati.

Sistema Informativo dei Servizi Trasfusionali (SISTRA)

Il sistema informativo dei servizi trasfusionali (SISTRA), è stato istituito con Decreto del Ministro della Salute del 21/12/2007 quale strumento strategico di supporto per il conseguimento degli obiettivi che la Legge 219 del 21/10/2005 si prefigge: autosufficienza in sangue e derivati, sicurezza trasfusionale, livelli essenziali di assistenza (LEA) uniformi e sviluppo della Medicina trasfusionale. Il progetto si articola su tre macroaree: i) attività e programmazione, ii) compensazione emocomponenti e plasmaderivati, iii) emovigilanza.

La prima macroarea include la realizzazione di un'anagrafica delle strutture trasfusionali (comprendenti i centri regionali sangue, i servizi trasfusionali e le unità di raccolta), una sezione relativa alla raccolta e all'utilizzo del sangue e dei suoi componenti (comprendente la raccolta dei dati relativi alle modalità di raccolta, di produzione, di lavorazione, trattamento, assegnazione, distribuzione e utilizzo degli emocomponenti sia omologhi che autologhi), i dati gestionali comprensivi delle informazioni sulla qualità dei processi, dei prodotti e dei servizi, e infine la programmazione del fabbisogno di sangue e dei suoi componenti.

La seconda macroarea comprende il censimento e la gestione delle convenzioni tra Regioni, la costituzione di una bacheca nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari e la gestione e il monitoraggio degli scambi.

La macroarea relativa all'emovigilanza si articola nella sorveglianza epidemiologica e nelle reazioni indesiderate gravi nei donatori, nella notifica degli effetti indesiderati sui riceventi ed errori trasfusionali e nelle notifiche relative agli incidenti gravi.

Il progetto è stato affidato al CNS che provvede al coordinamento dei flussi informativi dei servizi trasfusionali (art. 12, comma 4, lettera i) della Legge 219 del 21/10/2005) e che si è avvalso per la sua realizzazione della collaborazione del gruppo di lavoro per lo sviluppo del SISTRA definito dalla Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale (CTPPST).

Il SISTRA viene sviluppato nel rispetto delle regole tecniche e delle politiche di sicurezza dei sistemi informativi del sistema pubblico di connettività, utilizza il linguaggio di *markup* aperto *eXtensible Markup Language* (XML) ed è predisposto per collegare soggetti pubblici e privati che conferiscono e condividono i dati relativi alle macroaree di attività individuate. Le informazioni sono codificate secondo lo standard UNI 10529, che permette l'identificazione univoca e la tracciabilità delle unità. Il sistema consente due impianti di accoglienza per la trasmissione delle informazioni: i) attraverso il sistema informativo regionale dei servizi trasfusionali; ii) direttamente attraverso il sistema SISTRA qualora la Regione non disponga ancora di un proprio sistema di accoglienza.

La realizzazione del progetto è stata affidata dal Ministero della Salute alla ditta Almaviva aggiudicatrice dell'appalto.

Il SISTRA è uno strumento fondamentale per la *governance* del complesso sistema trasfusionale italiano che offre al cittadino sia prestazioni di diagnosi e cura di medicina trasfusionale sia attività di produzione volte a garantire la costante disponibilità del sangue e dei suoi prodotti. L'analisi e la gestione dei flussi informativi sull'attività trasfusionale costituiscono i requisiti essenziali per un sistema di pianificazione della raccolta e della compensazione che sia flessibile, dinamico e in grado di consentire l'erogazione di LEA uniformi e il conseguimento dell'autosufficienza di sangue ed emoderivati, quale obiettivo sovra aziendale, sovra regionale e sovra nazionale.

Resoconto attività 2009

Il sistema è stato sviluppato e sottoposto ad una fase di beta-testing che ha coinvolto cinque Regioni, Emilia Romagna, Marche, Toscana, Lombardia e Sicilia, con caratteristiche organizzative e informatiche diverse. La fase di beta-testing, della durata di quattro mesi si è conclusa il 15 febbraio 2009. I suggerimenti e le osservazioni raccolte hanno permesso il miglioramento del sistema sia sulla struttura applicativa che su alcune funzioni tecniche. Il sistema è stato reso disponibile dal 2 marzo 2009 per le sezioni di anagrafica delle strutture, donatori e dati di attività. Le sezioni di sorveglianza epidemiologica, reazioni gravi dei donatori, effetti indesiderati gravi dei riceventi e incidenti gravi della macro area emovigilanza sono state rese disponibili tra il 23 marzo e il 20 aprile 2009. A giugno 2009 sono stati elaborati i primi prospetti riepilogativi relativamente alle macroaree sviluppate. La sezione dedicata

all'anagrafica delle convenzioni della macro area relativa alle compensazioni degli emocomponenti è stata ultimata nel mese di dicembre 2009. Per quanto riguarda le utenze di SISTRA, a fine anno sono stati abilitati 122 utenti per i dati di attività e donatori e 182 per i dati di emovigilanza.

Attività programmata 2010

L'attività programmata per il 2010 prevede la realizzazione della parte relativa alla macroarea compensazione di emocomponenti e plasma derivati, che comprende la gestione delle convenzioni tra Regioni e la costituzione di una bacheca nazionale per le situazioni di emergenza e per i gruppi rari nonché la gestione e il monitoraggio degli scambi. La gestione degli scambi sarà organizzata dal punto di vista tecnico e sarà gestita anche la parte economico-finanziaria secondo le regole della mobilità sanitaria a cui convergeranno tutti gli scambi di emocomponenti dal primo gennaio 2010.

Sarà realizzata e resa disponibile la sezione relativa alla programmazione emocomponenti per la gestione del monitoraggio periodico degli emocomponenti strategici ai fini dell'autosufficienza nazionale e la gestione degli stessi. A tal fine saranno effettuati studi appropriati per individuare indicatori validi e condivisi per monitorare la qualità delle performance all'interno delle strutture trasfusionali. Saranno elaborate e messe a disposizione degli utenti una serie di elaborazioni consuntive generate automaticamente dal sistema per evidenziare i trend dei consumi ed eventuali criticità della rete trasfusionale nazionale.

La parte relativa all'emovigilanza prevede sviluppi ulteriori soprattutto in relazione agli incidenti trasfusionali con la possibilità di codificare i presidi e le apparecchiature coinvolte. Oltre alla raccolta delle informazioni relative alle notifiche, sarà realizzata un'apposita sezione finalizzata alla raccolta delle informazioni di progetti di ricerca che esulano dal debito informativo. Questa sezione, gestita attraverso apposite funzioni dai responsabili dell'emovigilanza del CNS, sarà comunque consultabile dagli utenti del sistema.

Successivamente alla verifica, effettuata di concerto con le strutture regionali di coordinamento, della presenza, ambito e competenze di servizi regionali per la gestione del rischio clinico e l'esistenza di sistemi informativi regionali preposti a tale funzione, previa condivisione con le Regioni sarà sviluppata un'integrazione tra il sistema di emovigilanza nazionale e i sistemi regionali di gestione del rischio clinico.

In apposite sezioni di SISTRA saranno inserite le pubblicazioni consuntive periodiche relative alle anagrafiche, ai dati di attività, all'emovigilanza, all'uso dei plasmaderivati e alle altre analisi e valutazioni.

Solidarietà contro l'AIDS nei Paesi in via di sviluppo

L'Alleanza ESTHER è un programma di ricerca operativa ideato nel 2001 da Bernard Kouchner, co-fondatore di *Medecins sans Frontières* e attuale Ministro degli Esteri francese. Il programma prevede che centri clinici di Paesi europei possano gemellarsi con altrettanti Centri clinici africani in un comune progetto di supporto alla lotta contro le malattie della povertà che devastano il Sud del mondo, contribuendo in tal modo a perseguire uno degli otto obiettivi del *Millenium Development Goals*, che prevede la riduzione della diffusione della malattia da HIV e la garanzia d'accesso alle terapie per chiunque ne abbia necessità.

Resoconto attività 2009

La partecipazione italiana all'alleanza Europea ESTHER, finanziata dal Ministero della Salute e coordinata dall'ISS, si basa su una rete di dieci Centri clinici italiani "gemellati" con altrettante strutture sanitarie locali dell'Africa sub-sahariana.

Il compito svolto finora dall'ISS, in qualità di coordinatore del programma ha visto il Dipartimento del Farmaco impegnato:

- nella valutazione, nella selezione e nel coordinamento dei centri clinici inseriti nel progetto;
- nell'organizzazione della riunione ESTHER – Europa che si è tenuta in ISS il 10 dicembre 2009 e ha visto la partecipazione di tutti i Paesi europei coinvolti. Durante la riunione sono stati analizzati i risultati finora ottenuti e sono stati discussi gli obiettivi comuni che si intendono perseguire nel 2010.

Attività programmata 2010

Il Dipartimento è impegnato nell'organizzazione della riunione del gruppo ESTHER Italia che si terrà in ISS il prossimo 10 marzo 2010. In questa riunione, alla quale parteciperanno tutti i responsabili scientifici delle unità operative, verranno discussi lo stato di avanzamento del progetto e le prospettive future. Inoltre, verrà presentato un nuovo progetto che s'intende realizzare per consolidare la Rete- ESTHER Italia dal titolo "CASA (*Cohort of African persons Starting Antiretroviral therapy*): studio di coorte su pazienti con infezione da HIV che iniziano la terapia antiretrovirale nell'Africa sub-sahariana".

Il contributo italiano al progetto ESTHER intende andare oltre all'aiuto puntuale di singole realtà progettuali specifiche, seppure queste rappresentino certamente un punto qualificante dell'intervento, per tentare una sintesi conoscitiva dell'approccio di sanità pubblica in essere nelle differenti realtà nazionali dove i singoli interventi sono localizzati.

Gli obiettivi principali del Progetto ESTHER italiano 2010 sono i seguenti:

- Obiettivo 1
Descrivere il sistema sanitario del Paese in cui l'intervento si localizza, con la definizione dei livelli di assistenza, le previdenze sociali eventualmente in essere e l'entità della contribuzione individuale secondo la strategia del *cost recovery*.
- Obiettivo 2
Descrivere l'epidemia di infezione da HIV/AIDS nel Paese oggetto dell'intervento, contestualizzandola nell'ambito dei principali indicatori sanitari e socio-economici.
- Obiettivo 3
Descrivere le modalità di lotta contro l'infezione da HIV nel Paese oggetto dell'intervento a livello dei sistemi sanitari locali, in particolare le modalità di erogazione dei servizi di screening, presa in carico terapeutica, monitoraggio laboratoristico e assistenza sociale dei soggetti affetti da infezione da HIV in età adulta e pediatrica.
- Obiettivo 4
Contribuire alla lotta all'infezione da HIV/AIDS a livello locale, fornendo assistenza ai sistemi di presa in carico locale, sia in termini di assistenza medica ma anche a livello dell'organizzazione sanitaria, con interventi tangibili finalizzati: i) alla formazione del personale locale, ii) al miglioramento della diagnosi precoce e alla presa in carico delle persone affette da infezione da HIV/AIDS, iii) alla definizione di modelli pilota d'intervento e di somministrazione della terapia.

Risultati attesi dell'intervento sono i seguenti:

- Il complesso dei dati desunti dai differenti progetti finanziati da ESTHER Italia potrà consentire una ricognizione del ventaglio di strategie poste in essere dai singoli Governi dei Paesi a risorse limitate per fronteggiare l'epidemia di HIV.
- L'analisi della situazione potrà suggerire modalità innovative di supporto alla lotta contro l'HIV/AIDS in questi Paesi, sia in termini di progettualità sanitarie che di assistenza tecnica all'approccio di sanità pubblica che di formazione, realizzando al contempo un potenziale beneficio per il sistema sanitario nel suo complesso.
- Come già detto precedentemente, il Dipartimento del FARM promuoverà nel 2010 un nuovo progetto dal titolo "CASA (*Cohort of African persons Starting Antiretroviral therapy*): studio di coorte su pazienti con infezione da HIV che iniziano la terapia antiretrovirale nell'Africa sub-sahariana".
- Lo studio di coorte CASA è uno studio osservazionale con durata prevista di almeno cinque anni condotto su un'ampia coorte di persone con infezione da HIV che vivono nell'Africa sub-sahariana. L'unico criterio di inclusione è rappresentato dal non avere mai assunto farmaci antiretrovirali. Entreranno pertanto a far parte della coorte i pazienti *antiretroviral naïve* afferenti a Centri partecipanti. La scelta metodologica di disegnare uno studio osservazionale è stata motivata dall'esigenza di raccogliere informazioni, in un setting di comune pratica clinica e per un lungo periodo di tempo, sull'esito dei primi trattamenti antiretrovirali su parametri epidemiologici e clinici. Sarà anche valutato il ruolo di alcune variabili socio-demografiche correlate al genere, al vissuto e all'ambiente della persona.

Lo studio proposto prevede:

- valutazione della risposta clinica-immunologica al trattamento antiretrovirale a breve e lungo termine sull'intera popolazione studiata;
- valutazione della risposta clinica-immunologica al trattamento antiretrovirale, a breve e lungo termine, nei pazienti coinfezati HIV/TB;
- identificazione di indicatori predittivi (clinici, immunologici, demografici e sociali) di fallimento terapeutico;
- identificazione delle migliori strategie sequenziali di trattamento e delle migliori associazioni di classi farmacologiche;
- monitoraggio degli eventi avversi a breve e lungo termine;
- monitoraggio delle manifestazioni cliniche da immunoricostruzione (IRIS);
- incidenza delle patologie *non AIDS-defining*.

Gestione dei dati

L'ISS provvederà all'organizzazione e al coordinamento del progetto, anche attraverso il supporto di un'unità informatica. Il disegno informatico prevede la creazione di una rete che consenta la gestione centralizzata dei dati raccolti dai Centri Clinici africani aderenti al progetto. In termini tecnologici, sarà possibile determinarne più dettagliatamente il tipo di soluzione da sviluppare dopo avere verificato il tipo di connettività di ogni singolo centro. Parte integrante del progetto sarà lo sviluppo di un sito (ESTHER-Italia) collaborativo tra tutti i Centri italiani partecipanti al progetto.

Sperimentazione 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 CNAIDS 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 Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani" di Roma), allo scopo di valutare l'innocuità (obiettivo primario) e l'immunogenicità (obiettivo secondario) del vaccino basato sulla proteina Tat, in 20 volontari HIV-1 negativi non appartenenti a categorie ad alto rischio (protocollo preventivo), e in 27 volontari HIV-1 positivi, appartenenti alla categoria clinica A (secondo la classificazione CDC di Atlanta) con un valore di linfociti T CD4+ > 400/mL e un livello di viremia plasmatica <50.000 copie/mL (protocollo terapeutico). Il vaccino (ai dosaggi di 7,5, 15 e 30 mg) o il placebo è stato somministrato per via sottocutea in associazione con l'adiuvante Alum, o per via intradermica senza adiuvante, nelle settimane 0, 4, 8, 12, e 16.

I risultati ottenuti indicano che il vaccino è sicuro e immunogenico avendo indotto sia anticorpi che risposte cellulari specifiche, confermando il pieno raggiungimento degli obiettivi (primario e secondario) prefissati. È pertanto necessario proseguire rapidamente nella realizzazione di *trial* clinici di fase IIA e IIB del vaccino Tat, che verranno condotte su migliaia di volontari sieronegativi ad alto rischio di infezione e volontari infettati in differenti stadi di progressione della malattia, sottoposti a differenti regimi terapeutici. Nell'ambito di tali sperimentazioni saranno realizzate ulteriori valutazioni di innocuità e di immunogenicità dei candidati vaccinali. In particolare, la risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione sarà valutata come segue:

- Immunità umorale: determinazione e titolazione di IgG, IgA e 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 Linfociti T Citotossici (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 *Natural Killer* (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 2009

Il CNAIDS ha sviluppato nuovi approcci vaccinali, mirati alla induzione di un'immunità capace di controllare la replicazione virale e a impedire l'insorgenza e la progressione della malattia. L'approccio utilizza la proteina Tat di HIV-1, una proteina del virus che svolge un ruolo chiave nella trasmissione cellula-cellula e nella regolazione della replicazione virale.

Sulla base di questo razionale e dai promettenti 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), sia per quello terapeutico (nell'individuo sieropositivo) del vaccino anti-HIV/AIDS basato sulla proteina ricombinante Tat biologicamente attiva. La sperimentazione, conclusasi con il pieno raggiungimento degli obiettivi primari e secondari, ha dimostrato la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino (Ensoli *et al.* AIDS 2006; Ensoli *et al.* AIDS 2008).

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 basato sulla proteina Tat di HIV-1 sono in corso 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 Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. 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 con HAART (ISS OBS T-002), sia asintomatici (ISS OBS T-003). L'obiettivo è valutare la frequenza, l'intensità e la persistenza della risposta immune umorale e cellulare a Tat, e di 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, si è proceduto alla preparazione e all'attivazione nel luglio 2008 dello studio clinico di fase II, il cui scopo è quello di valutare in 128 soggetti sieropositivi in trattamento HAART, l'induzione della risposta immune specifica indotta dalla vaccinazione con la proteina Tat. L'arruolamento è iniziato in Italia durante il 2008.

Nel corso del 2008 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 dominio variabile V2 (V2 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 2010

Nell'ambito del progetto di sviluppo di un vaccino innovativo contro l'HIV/AIDS basato sulla proteina Tat biologicamente attiva, il CNAIDS continuerà gli arruolamenti dei volontari HIV-positivi in trattamento HAART che partecipano alla fase II della sperimentazione clinica con il vaccino basato sulla proteina Tat, in Italia, per il quale è stato recentemente proposto e approvato dai Comitati Etici un emendamento che estenderà l'arruolamento ad un numero più ampio di soggetti e prevederà criteri immuno-virologici di arruolamento meno restrittivi.

Il programma di sviluppo clinico per il 2010 prevede inoltre l'attivazione della sperimentazione clinica di fase I di vaccini innovativi basati sulla combinazione della proteina Tat con proteine virali strutturali, con particolare riferimento alla proteina Env deleta del dominio V2 precedentemente sviluppata nell'ambito dei progetti AVIP, VIAV e ISS/Novartis.

Nel 2010 si metterà a punto la produzione secondo norme GMP di formulazioni vaccinali di micro/nanoparticelle, sviluppate nell'ambito del programma ICAV per la veicolazione del vaccino Tat, al fine di ottenere una maggiore stabilità del prodotto.

Infine, per il 2010, sono previste attività preparatorie per la sperimentazione clinica vaccinale di fase II basata sul vaccino Tat in Sudafrica, dove è attualmente in corso di attivazione uno studio osservazionale, *cross-sectional* per la valutazione della sieroprevalenza di anticorpi diretti contro la proteina Tat in soggetti con HIV. Queste attività fanno parte del progetto "Program to support the Ministry of Health of South Africa in the implementation of a national program of global response to HIV and AIDS", finanziato dal MAE.

Le sperimentazioni cliniche condotte in Italia sono finanziate dal Ministero della Salute.

Sperimentazione del flusso informativo per l'istituzione del Registro Italiano delle ArtroProtesi (RIAP)

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 160.000 interventi di sostituzione protesica, 91.000 dei quali relativi all'anca e 57.000 al ginocchio. 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, alla *technology assessment*, alla valutazione costo-efficacia.

L'ISS dal 2002 è stato coinvolto in progetti inerenti a questa tematica nei suoi vari aspetti: Realizzazione del Registro, Valutazione dell'esito, Valutazione costo-efficacia *in primis* per l'anca e recentemente per il ginocchio. 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.

Essendo pertanto tutte le Regioni e Province autonome italiane favorevoli alla realizzazione di un Registro nazionale visto come coordinamento di Registri regionali coordinato dall'ISS, dal 2006 il Ministero della Salute (DG Farmaco e Dispositivi Medici), riconoscendo la validità del Registro come strumento per il controllo dei dispositivi impiantati all'interno dell'SSN, ha supportato questa attività attivando quattro accordi di collaborazione con l'ISS:

- Studio preliminare ed elaborazione di un modello di Registro nazionale degli interventi di sostituzione protesica dell'anca (2006-2007);
- Studio per l'avvio delle attività preliminari alla realizzazione del Registro nazionale degli impianti di protesi di anca (2007-2009);

- Proseguimento delle attività inerenti all'implementazione del flusso informativo in tema di protesi di anca. Arruolamento di ulteriori cinque Regioni (2008-2011);
- Registro Italiano ArthroProtesi: organizzazione del flusso informativo su base multiregionale per la tracciabilità delle protesi di ginocchio (2010-2012).

Il presente progetto scaturisce e costituisce il naturale proseguimento delle attività svolte nei progetti in cui l'ISS è stato coinvolto negli ultimi anni. Lo studio, che trae 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 della Commissione Unica del Dispositivo Medico (CUD), società scientifiche e aziende. È stato costituito il Comitato Scientifico del progetto con funzioni di supervisione tecnico-scientifica che vede al suo interno rappresentanti dell'ISS, del Ministero della Salute, della CUD, delle Regioni coinvolte, dei Registri regionali esistenti, della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia, dei fabbricanti (ASSOBIOMEDICA), dei pazienti (Associazione Nazionale Malati Reumatici – ANMAR). La raccolta dati è 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. Le Società scientifiche del settore sono disponibili a divulgare e sostenere l'iniziativa nella comunità degli ortopedici.

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 dieci anni. In questo ambito vi è evidenza che la variabile di esito più sintetica e significativa sia la misura della qualità della vita.

Si è partiti dall'inclusione delle tre Regioni che già dispongono di un Registro (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia); attualmente sono coinvolte nel network dodici Regioni che stanno avviando la raccolta dati utilizzando il tracciato record e il flusso informativo messo a punto dall'ISS e approvato dal Comitato Scientifico del progetto.

È stato inoltre avviato uno studio per la validazione della versione italiana del questionario *Hip Osteoarthritis Outcome Score* (HOOS) per effettuare una valutazione dell'esito dell'intervento a breve e medio termine basata su misure della qualità della vita.

Resoconto attività 2009

In collaborazione con il SIDBAE sono state svolte le seguenti attività: definizione del tracciato record minimo comune definitivo approvato dal Comitato Scientifico (17/6/2009) e suo utilizzo per l'estrazione dati dai registri già esistenti (Lombardia, Emilia Romagna, Puglia); definizione dei protocolli di trasmissione dati; realizzazione di un applicativo per l'acquisizione dei dati aggiuntivi e il *linkage* con le SDO da utilizzarsi a livello locale (ospedale) e/o regionale. In collaborazione con l'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS o ASSR) del Friuli-Venezia Giulia è stato avviato il *record linkage* tra i dati estratti dai database dei Registri esistenti relativi agli anni 2007 e 2008 (ove disponibili) e il database CIVAB e il Repertorio nazionale dei DM. Il Comitato Scientifico con funzioni di supervisione tecnico-scientifica istituito da parte del Presidente dell'ISS il 28/5/2008 si è riunito il 19/1/2009. In data 21/12/2009 il Presidente ha istituito il nuovo Comitato Scientifico che ha incluso i rappresentanti regionali di Piemonte, Veneto, Toscana, Marche, Lazio, Basilicata e Sicilia e Province autonome di Bolzano e Trento. Sono stati intrapresi contatti con la Regione Valle d'Aosta. Il 17/6/2009 si è svolto il workshop conclusivo della seconda fase dello studio ed è stato organizzato un corso di addestramento per gli operatori regionali coinvolti nella raccolta dati del registro. È continuata la collaborazione con la *European Agency for Reconstruction*

(EAR) anche nell'ambito del progetto europeo EUPHORIC (*EUropean Public Health Outcome Research and Indicators Collection – Grant Agreement 2003134*). Membri del gruppo di lavoro hanno partecipato al gruppo PROMote nell'ambito delle analisi delle metodologie disponibili per effettuare valutazioni dell'esito basate sulla misura della qualità della vita (PRO – *Patient Reported Outcomes*) contribuendo all'organizzazione e conduzione di un corso ECM che si è svolto il 5/11/2009 in ISS. È stato avviato lo studio di validazione della versione italiana del questionario HOOS per la misura della qualità della vita dei pazienti operati. Nell'ambito della collaborazione con l'AGENAS è stata eseguita la revisione esterna del report *HTA Report – Prostheses for primary total knee replacement in Italy*. È andato online il sito web del progetto incluso nella sezione "Registri nazionali" del sito dell'ISS. Poiché è stato proposto dai membri del Comitato scientifico di considerare in futuro l'applicazione del flusso informativo sviluppato per gli interventi di protesi di anca anche alla chirurgia del ginocchio, si è iniziato a sondare questo tema effettuando un'analisi della mobilità interregionale. I risultati sono stati pubblicati sugli Annali di Igiene (*Ann Ig.* 2009;21:329-36).

Attività programmata 2010

In collaborazione con il SIDBAE, avvio della fase di sperimentazione del flusso informativo nelle nuove Regioni arruolate; finalizzazione dell'applicativo di raccolta dati a livello locale e/o regionale. In collaborazione con l'ASSR della Regione Friuli-Venezia Giulia, finalizzazione della seconda fase di sperimentazione per il *record linkage* con il Repertorio Nazionale dei DM e utilizzo della classificazione nazionale dei DM (CND). Attivazione presso l'ISS del database dei dispositivi medici protesici ortopedici. Integrazione nei gruppi di lavoro e nel Comitato scientifico del referente della Valle d'Aosta. Avvio dei contatti con le Regioni non ancora incluse nel network per organizzare la loro partecipazione. Organizzazione di attività formative in collaborazione con le Regioni partecipanti allo studio. Collaborazione con l'EAR. Validazione del questionario HOOS e studio delle metodologie per la sua implementazione. Verifica della fattibilità in Puglia e PA Trento. Collaborazione con il gruppo PROMote. Partecipazione alle giornate informative locali organizzate dalle Regioni partecipanti. Avvio delle attività per la predisposizione degli strumenti di raccolta dati a supporto della realizzazione del Registro degli interventi di sostituzione protesica del ginocchio (organizzazione del gruppo di lavoro, eventuale ampliamento del Comitato Scientifico). Aggiornamento e riorganizzazione del sito web come Registro Italiano ArtroProtesi che includerà le articolazioni di anca e ginocchio.

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, 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 modelli sperimentali murini offrono particolari vantaggi per la maggiore disponibilità di reagenti, la facilità di stabulazione, i costi ridotti e la possibilità di utilizzare un maggiore numero di animali per ottenere risultati statisticamente significativi. Infine, la disponibilità di

ceppi di topi immunodeficienti, *knock-out* (KO) e transgenici rappresenta un ulteriore importante vantaggio. Infatti, questi ceppi, frutto dell'applicazione delle più avanzate tecniche di ingegneria genetica all'eliminazione o all'introduzione di geni, 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), e i più avanzati modelli NOD/SCID/IL2r-gamma^{null} (Ishikawa *et al.*, *Nature Biot* 2007;25:1315), consentono il trapianto di tessuti e cellule umani, fornendo l'opportunità di creare xenochimere uomo-topo utili per eseguire *in vivo* studi di fisiopatologia e farmacodinamica umana. Inoltre, questi modelli xenochimerici offrono la possibilità di ricostituire, parzialmente ma con sufficiente approssimazione, particolarmente se realizzati in topi NOD/SCID/IL2r-gamma^{null}, il sistema immunitario umano per valutare la risposta immune a vaccini dedicati all'uomo. La stabulazione di questi ceppi di topi, così come di molti ceppi di topi KO, richiede condizioni stringenti di sterilità e controlli particolari poiché i difetti del sistema immunitario di questi animali li rendono particolarmente suscettibili ad infezioni batteriche o virali.

In ISS, lo stabulario/laboratorio speciale per il mantenimento e la sperimentazione su topi SCID, e altri ceppi immunosoppressi, è stato utilizzato in questi anni da diversi gruppi, interni ed esterni all'Istituto, 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. Questa struttura ha infatti caratteristiche peculiari per la possibilità di avviare sperimentazioni 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. Per ottenere i livelli di eccellenza che caratterizzano la struttura, il personale tecnico, afferente al Dipartimento di BCN, 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 acquisire le competenze necessarie ad 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, 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 l'infezione *in vivo* nel modello Hu-PBL-SCID;
- saggiare *in vivo* l'attività antivirale di inibitori dell'ingresso e della replicazione di HIV in cellule umane;
- valutare, 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;

- valutare l'efficacia di vaccini basati su cellule dendritiche (DC) umane e specifici per antigeni dell'EBV nell'indurre in topi Hu-PBL-SCID una risposta immune umana specifica e nel proteggere contro lo sviluppo di linfomi;

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 del ruolo dell'IFN di tipo I endogeno nello sviluppo spontaneo di carcinoma mammario in topi BALB transgenici per l'oncogene HER-2/Neu (BALB-NeuT), mediante studi in ceppi BALB-NeuT *wild type* (WT) o KO per il recettore di IFN di tipo I (IFNAR-I);
- valutazione del ruolo di IFN di tipo I endogeno nella infezione da gamma-herpes virus MHV-68 (analogo murino dell'EBV) e nella risposta ad un vaccino ricombinante, in topi 129 sv WT o KO per IFNAR-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 IFNAR-I;
- valutazione del ruolo del fattore di trascrizione IRF-1 nel differenziamento e nell'attività funzionale di popolazioni del sistema immune quali DC e linfociti T regolatori;
- valutazione del ruolo di IRF-8 nel differenziamento e nell'attività funzionale di DC e nel processo di cancerogenesi del melanoma;
- valutazione del ruolo di IRF-8 nell'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* e nella risposta protettiva al vaccino con Bacillo Calmette-Guerin (BCG).

Nel complesso, il lavoro svolto 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 2009

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:

- Progetti afferenti a topi SCID:
 - valutazione in topi SCID dell'effetto dell'omeprazolo sulla crescita tumorale di melanoma umano Me501 e leucemia pre-B;
 - valutazione in topi SCID dell'effetto di *New Glutathione S-Transferase Inhibitors NBD-HEX* e di *Pyrimethamine*, molecole con attività pro-apoptotica, sulla crescita tumorale nel modello Me501;
 - valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, della risposta immune umorale e cellulare primaria contro antigeni di HIV-1 indotta da DC umane *pulsate* con il virus HIV-1 inattivato (AT-2-HIV-1);
 - valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, dell'effetto della Rapamicyna sulla inibizione dell'infezione da HIV *in vivo*;
 - valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, della risposta immune verso antigeni di HPV16 e 18 indotta dalla vaccinazione con DC caricate con la proteina virale E7 al fine di sviluppare un vaccino terapeutico per il tumore della cervice uterina. Seguirà la valutazione dell'efficacia protettiva della vaccinazione in esame verso tumori della cervice uterina umana CASKI /SCID;

- valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, della risposta immune indotta dalla vaccinazione con DC umane caricate con corpi apoptotici delle cellule di melanoma Me501; valutazione della protezione indotta dalla vaccinazione in esame verso tumori Me501;
- valutazione, nel modello Hu-PBL-SCID, della risposta immune indotta dalla vaccinazione con DC umane caricate con la proteina idiopica VK3-20 di linfomi a cellule B, nel contesto della preparazione del dossier per l'approvazione di uno studio clinico.
- Progetti afferenti a topi transgenici e KO:
 - valutazione, in topi HHD transgenici per HLA-A(*)02.01, dell'immunogenicità del peptide BORIS₈₋₁₇ del gene *cancer testis Brother of the Regulator of Imprinted Sites* (BORIS);
 - analisi del ruolo di IFN-I nel controllo dell'*uptake* di antigeni tumorali in DC e loro presentazione a linfociti CD8+;
 - studio del ruolo di IRF-8 nel processo di cancerogenesi del melanoma e nella risposta a trattamenti terapeutici con farmaci epigenetici;
 - studio del ruolo di IRF-8 e delle popolazioni di DC da esso controllate nell'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* e in strategie vaccinali per la tubercolosi (TB), in collaborazione con il dott. De Logu, Università La Cattolica, Roma;
 - ruolo di IRF-8/IRF-1 nella regolazione del differenziamento di DC e del *cross-talk* con cellule T regolatorie;
 - studio del ruolo di cellule dendritiche e del sistema IFN-I nell'attività antitumorale del chemioterapico ciclofosfamide.
 - ruolo delle DC nel modello allergenico con CupA-1.

Attività programmata 2010

Per il 2010 è prevista la prosecuzione degli studi in corso.

Inoltre è previsto l'allestimento e l'utilizzo dei seguenti modelli murini aggiuntivi:

- allestimento di modelli murini NOD/SCID/IL2r-gamma^{null} per il trapianto di cellule umane primarie da linfoma di Hodgkin (HL) o di linee cellulari derivanti da HL;
- topi MT/ret-tg, transgenici per l'oncogene umano ret fuso al *promoter-enhancer* del gene della metalotionina (MT) murina; tale ceppo, la cui colonia verrà allestita nello stabulario per topi transgenici dell'ISS grazie alla collaborazione con il laboratorio del Dott. V. Umansky (*Skin Cancer Unit, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany*) che fornirà le coppie, rappresenta un modello particolarmente adatto allo studio del melanoma cutaneo maligno umano (Kato, *et al. Oncogene* 1998;17:1885-1888).

Sviluppo di software pilota finalizzato a creare un unico sistema informativo nazionale nell'ambito del progetto Centri di risorse biologiche/biobanche (CRB-net)

Le finalità del progetto sono lo studio per la realizzazione di un sistema informativo che consenta l'integrazione dei dati gestiti dalle biobanche operanti in Italia. Tale sistema consentirebbe di mettere a fattore comune dati eterogenei, rendendo quindi interoperabili i vari sistemi informativi utilizzati localmente.

Per la realizzazione del progetto si debbono affrontare le problematiche dai seguenti punti di vista:

- infrastrutturali (hardware e sicurezza);
- scelta del software di sistema e di quello applicativo;
- struttura dei dati.

Il primo punto è realizzato con diversi strumenti e a livelli diversi: dalla Sicurezza perimetrale realizzata a diversi livelli (*firewall*, aree DMZ, nonché sistemi antivirus personali ed *enterprise*, sistemi antispam, *intrusion detection* e *prevention*).

Per quanto riguarda il secondo punto si dovrà tenere conto delle varie piattaforme open-source: Linux (RedHat Pro o altre) a quelle Microsoft e specificamente Windows 2008 server. I software applicativi ipotizzati sono quelli già utilizzati a livello internazionale software come ATIM (*Advanced Tissue Management*), messo a disposizione dal *Canadian Tumor Repository network* (CTRNET); in questa categoria si colloca anche la piattaforma caBIG dello statunitense *National Cancer Institute*. Infine lo sviluppo di una piattaforma *ad hoc* che raccolga esigenze specifiche.

Resoconto attività 2009

Nel 2009 sono state analizzate le caratteristiche del sistema per l'integrazione dei dati delle biobanche. È stato installato il software canadese ATIM (<http://ctrnet.iss.it/atim-ita/>) valutandone le caratteristiche e implementando dei moduli specifici per l'importazione ed esportazione massiva dei dati. È stato valutato il data set delle informazioni, *minimum data set* (MDS) e *requested data set* (RDS), necessarie per il raggiungimento degli obiettivi previsti.

Nel 2009 è stata portata avanti l'analisi dei data set delle informazioni, *minimum data set* (MDS) e *requested data set* (RDS), necessarie per il raggiungimento degli obiettivi previsti. In particolare sono stati analizzati i possibili MDS necessari per le biobanche oncologiche e per le malattie infettive. È stato realizzato un sito pilota per il caricamento dei dati (*Upload*) e la consultazione degli stessi da parte degli utenti. In questa fase iniziale, per valutare la funzione della consultazione del sito, sono stati generati e caricati circa 500 mila campioni. Dai test effettuati il sistema risponde a quelle che erano le aspettative.

Attività programmata 2010

Nel corso del 2010 continuerà la valutazione del *cancer Biomedical Informatics Grid* (caBIG), open source sviluppato su iniziativa del *National Cancer Institute*. Continuerà il processo delle procedure di integrazione dei dati provenienti da fonti eterogenee per estrazione, trasformazione e caricamento dei dati (ETL). Verranno studiati altri MDS inerenti ad altre tipologie di biobanche e lo sviluppo del software accessorio alle stesse. Verrà dato ulteriore impulso all'utilizzo del *cloud computing* per le procedure di bioinformatica.

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, i linfomi non-Hodgkin (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 2009

Il Progetto è volto ad implementare una piattaforma preclinica e clinica per valutare la sicurezza e l'efficacia degli inibitori della proteasi di HIV (HIV-PI) nella terapia dei tumori.

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), e sono spesso associate alla regressione dei tumori nei soggetti trattati (Monini, *et al. Nat Rev Cancer* 2004). Con l'avvento dell'HAART è stata inoltre registrata una significativa riduzione di ricorrenza di CIN dopo asportazione chirurgica nelle donne sieropositive (Heard, *et al. J AIDS* 2005). Questi effetti della terapia HAART non sono interamente spiegabili con la ricostituzione immunologica promossa con il trattamento antiretrovirale, ed è oggi ampiamente documentato che la HAART esercita effetti anti-tumorali indipendenti dalla soppressione della replicazione di HIV (Monini, *et al. Nat Rev Cancer* 2004). Gli studi condotti dal CNAIDS hanno dimostrato che gli HIV-PI esercitano azioni

antiangiogeniche e antitumorali mediate da un blocco della migrazione e dell'invasione cellulare, e dell'attività delle metalloproteasi della matrice (MMP). Sulla base di questi studi è stato avviato e concluso uno studio clinico di fase II per valutare l'attività dell'HIV-PI indinavir (IND) in pazienti con sarcoma di Kaposi classico (CKS) non infettati da HIV. I risultati della sperimentazione hanno indicato che il trattamento con IND è ben tollerato ed è associato ad una evoluzione clinica favorevole, particolarmente nei soggetti con tumore iniziale (Monini, *et al. AIDS* 2009). Questi dati hanno suggerito 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. È stato perciò avviato uno studio di fase II volto a valutare il trattamento del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia convenzionale con vinblastina e bleomicina. Lo studio si propone di determinare il numero e la tipologia delle risposte ottenute al termine della terapia, la tossicità e il profilo farmacocinetico dei farmaci in studio, la modulazione dei più importanti marcatori biologici di risposta alla terapia e i marcatori biologici predittivi della risposta. Lo studio ha ricevuto un finanziamento AIFA nell'ambito della ricerca indipendente sui farmaci.

Nel quadro del Programma per la Ricerca Oncologica del Ministero della Salute è stato inoltre avviato un progetto volto a determinare l'effetto degli HIV-PI nell'insorgenza, progressione e recidiva del CIN, o nell'induzione della regressione di CIN in donne non infettate da HIV. Il progetto si propone di valutare gli effetti degli HIV-PI *in vitro* e in modelli animali per l'avvio di studi nell'uomo. Sono in corso studi preparatori alla sperimentazione clinica per valutare l'incidenza, il rischio di progressione/recidiva e la frequenza di regressione spontanea del CIN nelle aree dove verrà avviata la sperimentazione clinica (Lombardia ed Emilia Romagna). La sperimentazione clinica sarà volta a determinare gli effetti del trattamento sul rischio e sul tempo di progressione del CIN.

Attività programmata 2010

È previsto il prosieguo dello studio monocentrico per la terapia del CKS avanzato con IND in associazione a chemioterapia. È stata inoltre avviata la valutazione degli effetti degli HIV-PI sul CIN mediante l'impiego di linee cellulari derivate da CIN e l'allestimento di colture organotipiche, e mediante lo studio di un modello murino di CIN. Nel corso dell'anno, proseguiranno gli studi volti ad identificare i farmaci, la dose di farmaci e la combinazione di farmaci più efficaci *in vitro* e *in vivo*, nonché di identificare il meccanismo d'azione degli HIV-PI mediante lo studio dei loro effetti sulla proliferazione, sopravvivenza, blocco della crescita, angiogenesi, invasione e progressione tumorale.

È stato creato un 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, la frequenza dei sottotipi di HPV e dell'espressione di p16 lesionale nel bacino di arruolamento per la futura sperimentazione clinica: l'analisi dei dati raccolti è in via di completamento. Sulla base di questi dati, nel corso dell'anno verrà definito il protocollo della sperimentazione clinica per l'approvazione da parte dei comitati etici.

Vaccino glicoconiugato multi-bersaglio

Il Progetto vuole sviluppare un vaccino multibersaglio (“trans filetico”) attraverso il quale un componente antigenico unico, coniugato 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 pubblicazione dell'Istituto (vedi *Journal of Experimental Medicine* 2005;202:597) illustrata da vari editoriali (*Nature Reviews Immunol.* 2005;5; *Trends Mol Med.* 2005 Nov 22).

Resoconto attività 2009

È continuata la ricerca di sviluppo del vaccino, anche attraverso l'utilizzazione di nuovi glicoconiugati di Beta-glucano (vedi pubblicazione Bromuro C., *et al.* "Beta-glucan-CRM197 conjugates as candidates antifungal vaccines" *Vaccine.* 2010;28(14):2615-23).

Inoltre è stato identificato l'epitopo protettivo (vedi Torosantucci A., *et al.* "Protection by anti-beta-glucan antibodies is associated with restricted beta-1,3 glucan binding specificity and inhibition of fungal growth and adherence". *PLoS One.* 2009;4(4):e5392).

Attività programmata 2010

La ricerca procederà in collaborazione con la Novartis per la preparazione della sperimentazione di fase I del glicoconiugato.

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*.

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 ha assunto caratteristiche sistematiche e basandosi 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 quindi la prima applicazione sistematica del progetto Mattone-Outcome.

Dall'anno 2008 questa attività è proseguita ufficialmente nel Programma PROGRESSI nel quale sono state inserite anche altre attività simili relative all'area cardiovascolare e condotte in collaborazione con: Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), per la valutazione degli esiti relativi al trattamento delle sindromi coronariche acute (Progetto IN-ACS Outcome); SICI-GISE (Società Italiana di Cardiologia Invasiva) per le procedure di

angioplastica coronarica (Progetto OSCAR): 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).

La valutazione osservazionale degli esiti dei trattamenti sanitari comprende, tra le varie attività di valutazione e confronto, anche la valutazione di efficacia di tecnologie sanitarie introdotte nell'SSN in assenza di valide prove scientifiche sperimentali di efficacia (vedi art. 1 comma 8 DL 229/1999). In quest'ambito e sempre relativamente a interventi in cardiocirurgia, nel corso del 2009, l'attenzione si è focalizzata verso un argomento estremamente attuale e dibattuto quale la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure chirurgiche di sostituzione valvolare aortica (AVR) rispetto all'impianto percutaneo o transapicale di una bioprotesi valvolare (TAVI) nel trattamento della Stenosi Aortica Severa sintomatica.

Resoconto attività 2009

Nel corso del 2009 sono continuate le attività sistematiche di produzione di indicatori di esito dell'area cardiocirurgica da database amministrativi, avviate nel progetto "Mattone-Outcome" e proseguite nel programma PROGRESSI.

Sono state portate a termine tutte le attività di raccolta dati, verifiche e operazioni di *record linkage* con i dati amministrativi, relative ai quattro studi clinici di valutazione degli esiti BYPASS, OSCAR, RISC-2, IN-ACS Outcome, avviate quali sperimentazioni del Progetto MATTONI e poi ricomprese nel WP 2.1 del Programma PROGRESSI "Sperimentazione dell'integrazione di fonti informative cliniche e amministrative". L'analisi dei dati raccolti è in fase di completamento e tiene conto degli obiettivi fissati in ciascun progetto. I risultati finali saranno presentati nel corso di un Workshop programmato nel primo semestre del 2010 e pubblicati in un nuovo supplemento del Giornale Italiano di Cardiologia.

È stato ulteriormente aggiornato il sito web <http://www.iss.it/Site/Outcome/BPAC2/> per consentire la pubblicazione di documentazioni e nuove analisi riguardanti gli studi di valutazione d'esito in corso.

Sono state avviate le prime attività legate alla realizzazione di uno "Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure AVR-TAVI per il trattamento della Stenosi Aortica". Queste attività hanno previsto la presentazione del nuovo piano di progetto al Ministero della Salute e un'audizione ufficiale presso la CUD a cui ha fatto seguito l'invito alla convocazione di un tavolo tecnico, costituito da varie figure professionali, per la condivisione degli obiettivi e per la stesura del protocollo dello studio. La prima riunione si è tenuta il 16 dicembre 2009 e ha ufficialmente dato avvio ai lavori. Parallelamente, è stata avviata una fase preliminare di studio consistente in analisi esplorative su database di tipo amministrativo per una prima quantificazione delle dimensioni del problema.

Attività programmata 2010

Saranno completate tutte le attività riguardanti i quattro studi clinici di valutazione degli esiti BYPASS, OSCAR, RISC-2, IN-ACS Outcome, avviate quali sperimentazioni del Progetto MATTONI e poi ricomprese nel WP 2.1 del Programma PROGRESSI. In particolare, saranno portate a termine tutte le analisi dati relative ai singoli studi clinici per la descrizione delle popolazioni in studio; saranno studiati e descritti i modelli di predizione secondo gli *end-point* specifici di ciascuno studio e secondo gli obiettivi del programma PROGRESSI. Al fine di

migliorare le stime di esito ottenibili in modo routinario, quest'analisi permetterà di quantificare, nelle procedure di *risk-adjustment*, il contributo al confronto tra le informazioni disponibili da sistemi informativi correnti e quelle cliniche. I risultati finali saranno presentati nel corso di un Workshop programmato nel primo semestre del 2010 e pubblicati in un supplemento del Giornale Italiano di Cardiologia.

Proseguirà l'attività sistematica di valutazione d'indicatori esito nell'area cardiocirurgica prevista nel programma PROGRESSI. In particolare su SDO nazionali relative agli anni 2006 e 2007 verrà calcolato l'indicatore "mortalità a 30 gg dall'intervento di BPAC isolato" per tutte le strutture italiane e per area di residenza, aggiustando in base alle comorbidità dei pazienti ricostruite, attraverso sistemi di *record linkage* individuali, dai ricoveri precedenti all'intervento.

Nel 2010 verranno avviate ufficialmente le attività legate alla realizzazione di uno "Studio osservazionale per la valutazione di appropriatezza, efficienza ed efficacia delle procedure AVR-TAVI per il trattamento della Stenosi Aortica". Queste consisteranno in riunioni del gruppo di lavoro tecnico e riunioni plenarie delle cardiologie e cardiocirurgie italiane operanti nel settore, elaborazione del Protocollo definitivo, scelta del data set, produzione di tutti i documenti necessari all'avvio dello studio (tracciato scheda, moduli di adesione delle strutture, consenso informato per i pazienti, ecc.) e arruolamento delle strutture.

Sarà, quindi, costruito un sito web per la registrazione dei pazienti arruolati e sarà prodotto un software *ad hoc* per la rilevazione online delle variabili o per l'acquisizione e trasferimento delle stesse da altri archivi preesistenti. Questo sito, inserito come pagina del sito "OUTCOME", in preparazione per il programma PROGRESSI, avrà anche la funzione di consentire scambio di informazioni tra gli utenti, scaricare e analizzare i propri dati, e rappresenterà il mezzo principale con il quale verranno diffuse informazioni, risultati e documenti scientifici sull'argomento.

Per garantire la qualità dei dati raccolti, così come già realizzato nei precedenti studi di valutazione comparativa degli esiti, saranno elaborate e rese operative tutte le procedure di monitoraggio clinico delle strutture sanitarie partecipanti. L'inizio della raccolta dati è previsto tra l'1 settembre e 31 dicembre 2010.

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 nel Servizio Sanitario Nazionale compresa la tematica delle liste di attesa" strategico "Garantire e monitorare la qualità dell'assistenza sanitaria". In particolare in un settore come quello dei trapianti di organo il PSN definisce strategico "promuovere la valutazione di qualità dell'attività". È importante inoltre sottolineare come una ulteriore e rilevante chiave di lettura sia la possibilità che l'informazione venga o meno resa pubblica ovvero fruibile da cittadini e pazienti. Tra i più importanti output di una "valutazione di qualità" di un determinato settore sanitario si possono elencare le seguenti tipologie di risultato.

- Report card: ovvero una pubblicazione (cartacea o elettronica, periodica o in tempo reale) destinata ai cittadini e in cui vengono riportate informazioni e dati che rispondono ad esigenze logistiche e su dati inerenti all'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 2009

Nel corso dell'anno 2009 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 2000-07
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-07
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-07
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 2000-07
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-07
- Pazienti adulti trapianto Allogenic 2000-07
- Pazienti adulti trapianto Allogenic 2000-07
- Pazienti pediatrici trapianto Allogenic 2000-07

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.

Sono stati inoltre effettuati due invii dei dati al Registro Mondiale del *Collaborative Transplant Study* (CTS) ed è stata iniziata l'implementazione della funzione relativa alla Gestione del follow-up dei trapianti da donatore.

Attività programmata 2010

Nel corso dell'anno 2010 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 2000-08
- Pazienti adulti trapianto di Cuore da donatore cadavere anni 2000-08
- Pazienti adulti trapianto di Fegato da donatore cadavere anni 2000-08
- Pazienti adulti trapianto di Polmone da donatore cadavere anni 2000-08
- Pazienti adulti trapianto di Intestino da donatore cadavere anni 2000-08
- Pazienti adulti trapianto Allogenic 2000-08
- Pazienti adulti trapianto Allogenic 2000-08
- Pazienti pediatrici trapianto Allogenic 2000-08

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 previsto il complemento dell'implementazione della funzione relativa alla 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 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 (PNEMRc), che, in accordo con gli obiettivi europei, prevedeva 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 prefiggeva 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 (R_0) compreso tra 10 e 20. Dato l'elevato R_0 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%.

Le strategie previste includevano pertanto i seguenti punti: i) raggiungere e mantenere nel tempo, a livello nazionale e regionale, coperture vaccinali per una dose di vaccino morbillo-rosolia-parotite (MPR) nei bambini nel secondo anno di vita $\geq 95\%$; ii) 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, 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 (svolta negli anni 2004-2005); iii) introdurre la seconda dose di vaccino MPR e raggiungere una copertura del 90% all'età di 5-6 anni; iv) strategie mirate per l'eliminazione della rosolia con azioni rivolte alle donne in età fertile o in gravidanza e al personale esposto ad un elevato rischio professionale. In particolare, il Piano sottolineava la necessità di utilizzare le occasioni opportune per vaccinare le donne in età fertile suscettibili e di identificare le donne suscettibili in gravidanza e vaccinarle nel *post-partum* (o post interruzione di gravidanza).

Altre azioni previste per raggiungere gli obiettivi del Piano includevano il miglioramento della sorveglianza del morbillo introducendo anche il ricorso alla conferma di laboratorio dei casi, e l'introduzione della sorveglianza della rosolia in gravidanza e rosolia congenita.

Per valutare le azioni intraprese è indispensabile un programma di monitoraggio *ad hoc*, sia per quanto riguarda le attività di vaccinazione che per quanto riguarda la frequenza delle malattie in questione.

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.

Per quanto riguarda la sorveglianza di morbillo e rosolia sono disponibili sia i dati del sistema di notifica obbligatorio (classe II), 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 l'RMI/CNESPS 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 all'RMI/CNESPS.

Ad aprile 2007, invece, per migliorare la sorveglianza del morbillo soprattutto in termini di tempestività completezza ed esaustività, è stato istituito un sistema di sorveglianza speciale del

morbillo. Una buona sorveglianza infatti è 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 quindi 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.

Il nuovo sistema di sorveglianza speciale prevede che i medici segnalino i casi sospetti alla ASL entro 12 ore, e che la ASL effettui l'indagine epidemiologica, la ricerca attiva dei contatti, la vaccinazione dei contatti suscettibili, e la raccolta di campioni biologici per la conferma di laboratorio e la genotipizzazione. Il sistema prevede inoltre l'utilizzo di un modulo standard per la segnalazione immediata dei casi individuali alla Regione e da questa al Ministero della Salute e all'ISS (RMI/CNESPS), e l'indagine di tutte le epidemie, per consentire l'attuazione delle appropriate misure di controllo e l'accertamento delle cause.

Per quanto riguarda la componente epidemiologica, il monitoraggio delle azioni del PNEMRc è 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 2009

Durante il 2009 è continuato il monitoraggio dell'andamento del morbillo e della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita. Oltre a proseguire la sorveglianza delle malattie specificate è stata condotta un'indagine per verificare, a livello regionale e di ASL, lo stato di attuazione delle attività previste dal Piano Nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia congenita (PNEMRc). Il PNEMRc, approvato nel 2003, si prefiggeva, infatti, attraverso una serie di azioni da intraprendere nel quinquennio 2003-07, di interrompere la trasmissione indigena del morbillo e di ridurre l'incidenza della rosolia congenita a valori inferiori a un caso ogni 100.000 nati vivi, entro il 2007. Al fine di valutare i risultati raggiunti relativi ad ogni singolo obiettivo del PNEMRc, nel 2009 è stata condotta un'indagine in tutte le Regioni/Province autonome (PA) e ASL italiane. Sono stati utilizzati due questionari, uno dei quali rivolto alle Regioni/PA e l'altro alle ASL.

La partecipazione all'indagine è stata molto elevata: 17/21 Regioni hanno risposto al questionario regionale e 154/178 ASL in 20 Regioni a quello delle ASL (87% delle ASL invitate). I risultati dell'indagine hanno evidenziato come gli obiettivi siano stati raggiunti solo in parte e sia necessario un prolungamento e intensificazione delle attività previste dal Piano.

Una delle principali azioni necessarie per ottenere il raggiungimento degli obiettivi del PNEMRc è il miglioramento della sorveglianza del morbillo e della rosolia congenita. Con l'introduzione della sorveglianza speciale per morbillo e delle notifica obbligatoria di rosolia congenita e rosolia in gravidanza, questo obiettivo è stato in parte realizzato. Tuttavia, serve un maggior ricorso alla conferma di laboratorio dei casi di morbillo e un maggior coinvolgimento e formazione delle figure professionali coinvolte per migliorare l'identificazione, la segnalazione e l'indagine dei casi, sia di morbillo che di rosolia in gravidanza e di rosolia congenita.

Per quanto riguarda i livelli di CV raggiunti, i risultati evidenziano che in molte ASL le CV sono ancora inferiori agli obiettivi previsti dal PNEMRc e infatti, continuano a verificarsi focolai epidemici di morbillo, casi di rosolia in gravidanza e di rosolia congenita.

Per migliorare le CV per MPR, sia nei bambini sotto i due anni che negli adolescenti e giovani adulti, è necessario che tutte le ASL introducano un'anagrafe vaccinale informatizzata e collegata all'anagrafe di popolazione, in grado di identificare i non vaccinati, invitarli attivamente alla vaccinazione e sollecitare coloro che non si presentano.

Per quanto riguarda la rosolia in gravidanza e la rosolia congenita, l'indagine ha evidenziato la necessità di intensificare l'impegno per identificare e vaccinare le donne in età fertile suscettibili alla rosolia, incluso le donne ad alto rischio professionale e le immigrate, e per vaccinare le donne suscettibili, identificate durante la gravidanza, nel *post-partum* e post interruzione di gravidanza.

Tale indagine nella somministrazione di due questionari, uno rivolto alle Regioni e l'altro alle singole ASL. L'obiettivo è quello di aggiornare il Piano Nazionale di Eliminazione ed elaborare nuove strategie di intervento in vista del 2010, anno in cui la WHO ha previsto la certificazione dell'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita in Europa.

Attività programmata 2010

Nel 2010 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 congenita.

Oltre a proseguire la sorveglianza speciale delle malattie specificate, i dati ottenuti dall'indagine condotta nel 2009 per verificare, a livello regionale e di ASL, lo stato di attuazione delle attività previste dal Piano Nazionale di Eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, verranno utilizzati per aggiornare il Piano stesso. Infatti, dato che nel 2010, anno che la WHO aveva indicato come scadenza per la certificazione dell'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita in Europa, in Italia si stanno verificando ancora focolai di morbillo, è necessario elaborare nuove strategie di intervento per poter raggiungere al più presto l'obiettivo dell'eliminazione.

Nel corso del 2010 è inoltre prevista una valutazione del sistema di sorveglianza speciale del morbillo con l'obiettivo di verificare l'efficacia del sistema nel monitorare l'incidenza della malattia, sia per verificare lo stato di avanzamento del Piano di Eliminazione che per sviluppare eventuali correttivi. La valutazione comprenderà una descrizione del sistema di sorveglianza e un'analisi in termini di sensibilità, specificità, completezza, semplicità, accettabilità, tempestività, rappresentatività e qualità dei dati del sistema.

Ai fini della valutazione della completezza del sistema, i dati pervenuti all'ISS verranno confrontati con i dati di notifica inviati al Ministero della Salute tramite modello 15 e tramite il sistema di sorveglianza speciale, nel periodo dal 1/1/2008 al 31/12/2008.

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 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.

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 della esposizione della filiera produttiva degli alimenti di origine animale, a partire da mangimi, è componente fondamentale della prevenzione dell'esposizione per la popolazione umana. Gli IE sono stati, inoltre, argomento prioritario 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 l'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 2009

Le principali attività del progetto speciale nel 2009 sono state le seguenti.

Nel dicembre 2008 il "Gruppo di Lavoro per la Valutazione di Interferenti Endocrini e altri contaminanti emergenti" costituito presso il CNBBSV ha terminato il proprio lavoro.

Il Gruppo ha elaborato un documento sulla costituzione di una piattaforma interdisciplinare sugli IE che leghi, secondo un approccio di prevenzione traslazionale, la ricerca all'analisi del rischio; il documento "Priorità e obiettivi per la valutazione e gestione del rischio per la salute umana e la qualità ambientale da esposizione a Interferenti Endocrini" è scaricabile dall'area tematica dell'ISS dedicata agli IE (<http://www.iss.it/binary/inte/cont/CNBB.pdf>).

È proseguito l'aggiornamento dell'area tematica IE nel sito ISS come strumento di disseminazione della conoscenza e coordinamento della ricerca nelle sue varie sezioni, tra cui EDID, la prima base di dati dedicata alle interazioni fra contaminanti e nutrienti. A questa si è aggiunto la nuova area tematica dello studio multicentrico PREVIENI (<http://www.iss.it/prvn>): l'area tematica PREVIENI integra l'area tematica IE dedicando uno spazio specifico agli aspetti critici per gli studi di popolazione, cioè il monitoraggio biologico e la comunicazione del rischio.

L'incontro nazionale sugli IE dell'ottobre 2008, organizzato dai Dipartimenti SPVSA e BCN, e centrato sui due temi della sicurezza alimentare e dello sviluppo neuro-comportamentale ha prodotto il primo documento dell'ISS specificamente dedicato agli IE: Calamandrei G, La Rocca C, Venerosi Pesciolini A, Mantovani A (Ed.). *Interferenti endocrini: valutazione e prevenzione dei possibili rischi per la salute umana*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/18).

Le tematiche sugli IE sono state disseminate in vari incontri con ampia partecipazione di operatori dell'SSN, in particolare negli ambiti della sicurezza alimentare, pediatrico e ginecologico.

Si sono apportate innovazioni concettuali alla valutazione degli IE nell'ambito della sicurezza alimentare, in particolare è stato sviluppato il concetto di "sicurezza alimentare sostenibile", in cui il concetto di sviluppo sostenibile applicato alla valutazione del rischio, porta ad una specifica e prioritaria considerazione verso i composti, come gli IE, che possono avere un impatto negativo soprattutto per le generazioni future (Frazzoli C, Petrini C, Mantovani A. Sustainable development and next generation's health: a long-term perspective about the consequences of today's activities for food safety. *Ann Ist Super Sanita*. 2009;45(1):65-75.)

Attività programmata 2010

In linea con le raccomandazioni del documento elaborato dal "Gruppo di Lavoro per la Valutazione di Interferenti Endocrini e altri contaminanti emergenti" costituito presso il Comitato Nazionale per la Biosicurezza, le Biotecnologie e le Scienze della Vita (CNBBSV), le attività previste in ISS, nell'anno 2010, possono riassumersi come segue:

- potenziare le basi di dati e gli strumenti di comunicazione già elaborati nell'ambito del progetto;
- capitalizzare la rete di collaborazione già avviata nel 2009 per sviluppare una piattaforma interdisciplinare per la prevenzione traslazionale degli IE;
- valorizzare aspetti insufficientemente considerati, quali: la valutazione sostanze bioattive e nutrienti (es. elementi in traccia) come IE; il coinvolgimento del mondo clinico; la messa a punto di biomarker; la comunicazione del rischio.

PARTE 4
Elenco delle pubblicazioni

ARTICOLI DI RIVISTA

Abdel-Hag H, Lu M, Cardone F, Liu QG, Puopolo M, Pocchiari M. Efficacy of phthalocyanine tetrasulfonate against mouse-adapted human prion strains. *Archives of virology*. 2009;154(6):1005-07.

Abellan R, Ventura R, Palmi I, Di Carlo S, Di Giovannandrea R, Bellver M, Olive R, Pascual JA, Pacifici R, Segura J, Zuccaro P, Pichini S. Evaluation of immunoassays for the measurement of insulin and C-peptide as indirect biomarkers of insulin misuse in sport: Values in selected population of athletes. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2009;49(3):793-9.

Adriani W, Boyer F, Gioiosa L, Macri S, Dreyer JL, Laviola G. Increased impulsive behavior and risk proneness following lentivirus-mediated dopamine transporter over-expression in rats' nucleus accumbens. *Neuroscience*. 2009;159(1):47-58.

Agostinelli E, Condello M, Molinari A, Tempera G, Viceconte N, Arancia G. Cytotoxicity of spermine oxidation products to multidrug resistant melanoma M14 ADR2 cells: Sensitization by the MDL 72527 lysosomotropic compound. *International journal of oncology*. 2009;35(3):485-9.

Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Aschenauer EC, Augustyniak W, Avetissian A, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F, HERMES Collaboration. Observation of the naive-T-odd Sivers effect in deep-inelastic scattering. *Physical review letters*. 2009;103(15):152002.

Akkoc N, Kuruuzum Z, Akar S, Yuce A, Onen F, Yapar N, Ozgenc O, Turk M, Ozdemir D, Avci M, Guruz Y, Oral AM, Pozio E, Izmir Trichinellosis Outbreak Study Group. A large scale outbreak of trichinellosis caused by *Trichinella britovi* in Turkey. 2009;56(2):65-70.

Alimonti A, Bocca B, Mattei D, Lamazza A, Fiori E, De Masi E, Pino A, Forte G. Composition of essential and non-essential elements in tissues and body fluids of healthy subjects and patients with colorectal polyps. *International journal of environment and health*. 2009;3(2):224-37.

Alimonti A, Mattei D. Attenzione per l'ambiente e prevenzione della salute [editorial]. *Decidere in medicina*. 2009;9(4):2-6.

Alleva E, Francia N. Editorial [editorial]. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(03):231-2.

Alleva E, Francia N. Psychiatric vulnerability: suggestions from animal models and role of neurotrophins. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2009;33(4):525-36.

Ammendolia MG, Superti F, Bertuccini L, Seganti L, Cipriani D, Longhi C. Necrotic cell death in human amniotic cells infected by *Listeria monocytogenes*. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2009;22(1):153-62.

Amodeo A, Grigioni M, Filippelli S, Gagliardi MG, Del Gaudio C, Morbiducci U, D'Avenio G, Brancaccio G, Di Donato RM. Improved management of systemic venous anomalies in a single ventricle: New rationale. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;138(5):1154-9.

Andreotti M, Galluzzo CM, Guidotti G, Germano P, Doro Altan A, Pirillo MF, Marazzi MC, Vella S, Palombi L, Giuliano M. Comparison of HIV-1 sequences from plasma, cell-free and cell-associated breast milk viral populations in treated and untreated women in Mozambique. *AIDS research and human retroviruses*. 2009;25(7):707-11.

Andriani A, Miedico A, Tedeschi L, Patti C, Di Raimondo F, Leone M, Schinocca L, Romanelli A, Bonanno G, Linea C, Giustini M, Hassan C, Cottone M, Zullo A. Management and long-term follow-up

of early stage *H. pylori*-associated gastric MALT-lymphoma in clinical practice: An Italian, multicentre study. *Digestive and liver disease*. 2009;41(7):467-73.

Angiolella L, Vitali A, Stringaro A, Mignogna G, Maras B, Bonito A, Colone M, Palamara AT, Cassone A. Localisation of Bgl2p upon antifungal drug treatment in *Candida albicans*. *International journal of antimicrobial agents*. 2009;33(2):143-148.

Antignani S, Bochicchio F, Ampollini M, Venoso G, Bruni BM, Innamorati S, Malaguti Aliberti L, Stefano A. Radon concentration variations between and within buildings of a research institute. *Radiation measurements*. 2009;44(9-10):1040-4.

Arancia S, Sandini S, Cassone A, De Bernardis F. Use of 65 Kda mannoprotein gene primers in PCR methods for the identification of five medically important *Candida* species. *Molecular and cellular probes*. 2009;23(5):218-26.

Aricò E, Parlato S, Castiello L, Canini I, Gabriele L. La tecnologia dei microarray nella ricerca oncologica biomedica e clinica. *Caleidoscopio*. 2009;26(222):9-24.

Arosio M, Grigis A, Castellucci E, Caglioni G, Averara F, Locati F, Marziali B, Di Bartolo I, Ruggeri FM, Goglio A. Nosocomial outbreak of norovirus gastroenteritis with unusual clinical-epidemiological features. *Microbiologia medica*. 2009;23(4):224-7.

Arpino C, Curatolo P, Rezza G. Chikungunya and the nervous system: what we do and do not know. *Reviews in medical virology*. 2009;19(3):121-9.

Ascione A, Capecchi B, Campitelli L, Imperiale V, Flego M, Zamboni S, Gellini M, Alberini I, Pittiglio E, Donatelli I, Temperton NJ, Cianfriglia M. Human monoclonal antibodies in single chain fragment variable format with potent neutralization activity against influenza virus H5N1. *Antiviral research*. 2009;83(3):238-44.

Ascione A, Cianfriglia M, Dupuis ML, Mallano A, Sau A, Pellizzari Tregno F, Tregno F, Pezzola S, Caccuri AM. The glutathione S-transferase inhibitor 6-(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-ylthio)hexanol overcomes the MDR1-P-glycoprotein and MRP1-mediated multidrug resistance in acute myeloid leukemia cells. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2009;64(2):419-24.

Ascoli V, Minelli G, Kanieff M, Cialesi R, Frova L, Conti S. Cause-specific mortality in classic Kaposi's sarcoma: a population-based study in Italy (1995-2002). *British journal of cancer*. 2009;1-6.

Asole S, Spinelli ATM, Antinucci L, Di Lallo D. The effect of hospital practices on breastfeeding: a survey in the Italian region of Lazio. *Journal of human lactation*. 2009;25(3):333-40.

Babiloni C, Vecchio F, Mirabella G, Buttiglione M, Sebastiano F, Picardi A, Di Gennaro G, Quarato P, Grammaldo LG, Buffo P, Esposito V, Manfredi M, Cantore G, Eusebi F. Hippocampal, amygdala, and neocortical synchronization of theta rhythms is related to an immediate recall during rey auditory verbal learning test. *Human brain mapping*. 2009;30(7):2077-89.

Baglio G, Matera E. La salute come capacità di adattamento. *SaluteInternazionale.info*. 2009;(Lug).

Baglio G, Sera F, Cardo S, Romanini E, Guasticchi G, Labek G, Torre M. The validity of hospital administrative data for outcome measurement after hip replacement. *Italian journal of public health*. 2009;7(6):12-24.

Baglio G, Spinelli ATM. Obesità. L'Occidente epulone e la nemesi di Lazzaro. *Salute internazionale*. 2009;(10).

Baglio G. La salute degli immigrati coinvolge tutti, oltre l'ideologia. *Ffwebmagazine*. 2009.

- Baglio G. Una ricerca Istat smonta il mito dell'immigrato untore. *SaluteInternazionale.info*. 2009;(Apr).
- Baldi A, Di Fabio M, Binkin N, Perra A, Gruppo di coordinamento OKkio alla SALUTE. Bambini sovraesposti alla televisione e fattori correlati. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(01):i-ii.
- Barbetta A, Gumiero A, Pecci R, Bedini R, Dentini M. Gas-in-liquid foam templating as a method for the production of highly porous scaffolds. *Biomacromolecules*. 2009;10(12):3188-92.
- Baroncelli S, Galluzzo CM, Pirillo MF, Mancini MG, Weimer LE, Andreotti M, Amici R, Vella S, Giuliano M, Palmisano L. Microbial translocation is associated with residual viral replication in HAART treated HIV + subjects with < 50 copies/ml HIV-1 RNA. *Journal of clinical virology*. 2009;46(4):367-70.
- Baroncelli S, Tamburrini E, Ravizza M, Dalzero S, Tibaldi C, Ferrazzi E, Anzidei G, Fisco M, Alberico S, Martinelli P, Placido G, Guaraldi G, Pinnetti C, Florida M, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Antiretroviral treatment in pregnancy: a six-year perspective on recent trends in prescription patterns, viral load suppression, and pregnancy outcomes. *AIDS patient care and STDs*. 2009;23(7):513-20.
- Battistini A. Interferon regulatory factors in hematopoietic cell differentiation and immune regulation. *Journal of interferon and cytokine research*. 2009;29(12):765-79.
- Beck R, Vojta L, Mrljak V, Marinculic A, Zivicnjak T, Cacciò SM. Diversity of Babesia and Theileria species in symptomatic versus asymptomatic dogs in Croatia. *International journal for parasitology*. 2009;39(7):843-8.
- Bedini R, Meleo D, Pecci R, Pacifici L. The use of microtomography in bone tissue and biomaterial three-dimensional analysis. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(02):178-84.
- Begnozzi L, Benassi M, Bertanelli M, Bonini A, Cionini L, Conte L, Fiorino C, Gabriele P, Gardani G, Giani A, Magri S, Morelli M, Morrica B, Olmi P, Orecchia R, Penduzzo G, Raffaele L, Rosi A, Tabocchini MA, Valdagni R, Viti V. Quality assurance of 3D-CRT: indications and difficulties in their applications. *Critical reviews in oncology hematology*. 2009;70(1):24-38.
- Bellani M, Fagnani C, Brambilla P. Twin studies in psychotic disorders. *Epidemiologia e psichiatria sociale*. 2009;18(3):195-9.
- Bellino S, Francavilla V, Longo O, Tripiciano A, Paniccia G, Arancio A, Fiorelli V, Scoglio A, Collacchi B, Campagna M, Lazzarin A, Tambussi G, Tassan DC, Visintini R, Narciso P, Antinori A, D'Offizi G, Giulianelli M, Carta M, Di Carlo A, Palamara G, Giuliani M, Laguardia ME, Monini P, Magnani M, Ensoli F, Ensoli B. Parallel conduction of the phase I preventive and therapeutic trials based on the Tat vaccine candidate. *Reviews on recent clinical trials*. 2009;4(3):195-204.
- Benfenati E, Benigni R, Demarini D, Helma C, Kirkland D, Martin TM, Mazzatorta P, Ouédraogo-Arras G, Richard A, Schilter B, Schoonen WGEJ, Snyder R, Yang C. Predictive models for carcinogenicity and mutagenicity: frameworks, state-of-the-art and perspectives. *Journal of environmental science and health Part C-Environmental carcinogenesis and ecotoxicology reviews*. 2009;27(2):57-90.
- Benigni R, Worth AP, Netzeva TI, Jeliaskova N, Bossa C, Gruska A, Franke R. Structural motifs modulating the carcinogenic risk of aromatic amines. *Environmental and molecular mutagenesis*. 2009;50(2):152-61.
- Bensi T, Mele F, Ferretti M, Norelli S, El Daker S, Chiocchetti A, Rojo JM, Cauda R, Dianzani U, Savarino A. Evaluation of the antiretroviral effects of a PEG-conjugated peptide derived from human CD38. *Expert opinion on therapeutic targets*. 2009;13(2):141-52.

- Benvegnù S, Franciotta D, Sussman J, Bachi A, Zardini E, Torrerì P, Govaerts C, Pizzo S, Legname G. Prion protein paralog doppel protein interacts with alpha-2-macroglobulin: a plausible mechanism for doppel-mediated neurodegeneration. *PLoS one*. 2009;4(6):e5968.
- Bernardo A, Bianchi D, Magnaghi V, Minghetti L. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists promote differentiation and antioxidant defenses of oligodendrocyte progenitor cells. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2009;68(7):797-808.
- Bernini R, Cacchi S, Fabrizi G, Forte G, Petrucci F, Prastaro A, Niembro S, Shafir A, Vallribera A. Alkynylation of aryl halides with perfluoro-tagged palladium nanoparticles immobilized on silica gel under aerobic, copper- and phosphine-free conditions in water. *Organic & biomolecular chemistry*. 2009;7(11):2270-3.
- Berrino F, Verdecchia A, Lutz JM, Lombardo C, Micheli A, Capocaccia R, EUROCARE Working Group. Comparative cancer survival information in Europe. *European journal of cancer*. 2009;45(6):901-8.
- Bhatt TK, Kapil C, Khan S, Jairajpuri MA, Sharma V, Santoni D, Silvestrini F, Pizzi E, Sharma A. A genomic glimpse of aminoacyl-tRNA synthetases in malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *BMC genomics*. 2009;10:644.
- Biancalani C, Giovannoni MP, Pieretti S, Cesari N, Graziano A, Vergelli C, Cilibrizzi A, Di Giannuario A, Colucci M, Mangano G, Garrone B, Polenzani L, Dal Piaz V. Further studies on arylpiperazinyl alkyl pyridazinones: discovery of an exceptionally potent, orally active, antinociceptive agent in thermally induced pain. *Journal of medicinal chemistry*. 2009;52(23):7397-409.
- Bilei S, Callipari O, Binkin N, Perra A, Gruppo di coordinamento OKkio alla SALUTE. I bambini fisicamente "non attivi": un'analisi dei dati sui bambini di otto anni delle scuole primarie. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(02):i-ii.
- Binkin N, Gigantesco A, Ferrante G, Baldissera S. Depressive symptoms among adults 18–69 years in Italy: results from the Italian behavioural risk factor surveillance system, 2007. *International journal of public health*. 2009.
- Biscaglia L, Baldi A, Carrozzi G, Cristofori M, Perra A, Gruppo PASSI d'Argento. PASSI d'Argento: la sperimentazione di un sistema di sorveglianza della salute delle persone con 65 o più anni (over 65). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(07-08):i-iii.
- Blaga R, Cretu CM, Gherman C, Draghici A, Pozio E, Noeckler K, Kapel CM, Dida I, Cozma V, Boireau P. *Trichinella* spp. infection in horses of Romania: serological and parasitological survey. *Veterinary parasitology*. 2009;159(3-4):285-9.
- Blaga R, Gherman C, Cozma V, Zocevic A, Pozio E, Boireau P. *Trichinella* species circulating among wild and domestic animals in Romania. *Veterinary parasitology*. 2009;159(3-4):218-21.
- Bocca B, Caimi S, Senofonte O, Petrucci F, Feliciani R, Milana MR, De Berardis B, Paoletti L, Forte G. The X-ray and SF-ICP-MS analysis of content and release of allergenic metals from body piercing. *Open chemical and biomedical methods journal*. 2009;2:35-41.
- Bocca B, ed. Allergenic metals in consumer products and food: development of quantification methods and cases of sensitization. *Open chemical and biomedical methods journal*. 2009;2:24-64.
- Bocca B, Forte G, Cristaudo A, Petrucci F. Skin tattoos and health effects. Monitoring of toxic metals in tattoo inks sold in Italy. *Journal of ecologic dermatology*. 2009;2(2):15-20.
- Bocca B, Forte G, Petrucci F, Costantini S, Izzo P. Metals contained and leached from rubber granulates used in synthetic turf areas. *Science of the total environment*. 2009;407(7):2183-90.

Bocca B, Forte G. The epidemiology of contact allergy to metals in the general population: prevalence and new evidences. *Open chemical and biomedical methods journal*. 2009;2:26-34.

Bocca B. Allergenic metals in consumer products and food: development of quantification methods and cases of sensitization [editorial]. *Open chemical and biomedical methods journal*. 2009;2:23-4.

Bohicchio F, Ampollini M, Antignani S, Bruni BM, Quarto M, Venoso G. Results of the first 5 years of a study on year-to-year variations of radon concentration in Italian dwellings. *Radiation measurements*. 2009;44:1064-8.

Bohicchio F, Ampollini M, Tommasino L, Sorimachi A, Tokonami S. Sensitivity to thoron of an SSNTD-based passive radon measuring device: Experimental evaluation and implications for radon concentration measurements and risk assessment. *Radiation measurements*. 2009;44:1024-7.

Bonadonna L, Briancesco R, Della Libera S, Lacchetti I, Paradiso R, Semproni M. Microbial characterization of water and biofilms in drinking water distribution systems at sport facilities. *Central European journal of public health*. 2009;17(2):99-102.

Bonadonna L, Nusca A. Salmonella spp. in matrici ambientali solide: metodologie di analisi. *Notiziario dei metodi analitici*. 2009;1:2-19.

Boniglia C, Aureli P, Bortolin E, Onori S. Verification of imported food upon import for radiation processing: dried herbs, including herbs used in food supplements, and spices by PSL and TL. *Radiation physics and chemistry*. 2009;78(7-8):679-81.

Boniglia C, Carratù B, Gargiulo R, Giammarioli S, Mosca M, Sanzini E. Content of phytoestrogens in soy-based supplements. *Food chemistry*. 2009;115(4):1389-92.

Borsetti A, Baroncelli S, Maggiorella MT, Moretti S, Fanales BE, Sernicola L, Tripiciano A, Macchia I, Michelini Z, Belli R, Farcomeni S, Pavone-Cossut MR, Negri DRM, Caputo A, Bellino S, Buttò S, Titti F, Cafaro A, Ensoli B. Containment of infection in Tat vaccinated monkeys after rechallenge with a higher dose of SHIV89.6Pcy243. *Viral immunology*. 2009;22(2):117-24.

Bortolin E, Boniglia C, Gargiulo R, Onori S. Herbal materials used in dietary supplements: comparison of luminescence methods for detection of irradiation. *Radiation physics and chemistry*. 2009;78(7-8):683-5.

Bozzuto G, Bombelli C, Mannino S, Stringaro A, Toccaceli L, Calcabrini A, Colone M, Mangiola A, Maira G, Luciani P, Mancini G, Arancia G, Molinari A. Cationic liposomes for photodynamic therapy of malignant gliomas: a light and electron microscopy study [proceedings]. *Life sciences*. 2009;2:267-8.

Brambilla G, Fochi I, De Filippis SP, Iacovella N, di Domenico A. Pentachlorophenol, polychlorodibenzodioxin and polychlorodibenzofuran in eggs from hens exposed to contaminated wood shavings. *Food additives and contaminants*. 2009;26(2):258-64.

Branchi I, D'Andrea I, Gracci F, Santucci D, Alleva E. Birth spacing in the mouse communal nest shapes adult emotional and social behavior. *Physiology & behavior*. 2009;96(4-5):532-9.

Branchi I. The mouse communal nest: investigating the epigenetic influences of the early social environment on brain and behavior development. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2009;33(4):551-9.

Bravo E, Napolitano M. Aterosclerosi e lipoproteine postprandiali. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(02):3-8.

Brenner H, Francisci S, De Angelis R, Gragera RM, Verdecchia A, Gatta G, Allemani C, Ciccolallo L, Coleman M, Sant M, EURO CARE Working Group. Long-term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000-2002. *European journal of cancer*. 2009;45(6):1028-41.

Brera C, Debegnach F, De Santis B, Pannunzi E, Berdini C, Prantera E, Miraglia M. Validazione di metodi immunoenzimatici per la determinazione delle micotossine in campioni di cereali. *I Georgofili. Quaderni*. 2009;2008(4):23-45.

Brera C, Miraglia M, Debegnach F, De Santis B, Pannunzi E, Gregori E, Berdini C. Le fumonisine: un problema ancora attuale. *Rivista di scienza dell'alimentazione*. 2009;38(2).

Brescianini S, Brunetto B, Iacovacci P, D'Ippolito C, Alberti G, Schirru MA, Stazi MA, Pini C, Di Felice G, Barletta B. Prevalence of self-perceived allergic diseases and risk factors in Italian adolescents. *Pediatric allergy and immunology*. 2009;20(6):578-84.

Brunetto B, Barletta B, Brescianini S, Masciulli R, Perfetti L, Moscato G, Frusteri L, Schirru MA, Pini C, Di Felice G, Iacovacci P. Differences in the presence of allergens among several types of indoor environments. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(04):409-14.

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. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(04):415-22.

Bruni R, Costantino A, Tritarelli E, Marcantonio C, Ciccozzi M, Rapicetta M, El Sawaf G, Giuliani A, Ciccaglione AR. A computational approach identifies two regions of hepatitis C virus E1 protein as interacting domains involved in viral fusion process. *BMC structural biology*. 2009;9:48.

Bruschi F, Marucci G, Pozio E, Masetti M. Evaluation of inflammatory responses against muscle larvae of different *Trichinella* species by an image analysis system. *Veterinary parasitology*. 2009;159(3-4):258-62.

Bultrini E, Brick K, Mukherjee S, Zhang Y, Silvestrini F, Alano P, Pizzi E. Revisiting the Plasmodium falciparum RIFIN family: from comparative genomics to 3D-model prediction. *BMC genomics*. 2009;10:445.

Businaro R, Profumo E, Tagliani A, Buttari B, Leone S, D'Amati G, Ippoliti F, Leopizzi M, D'Arcangelo D, Capoano R, Fumagalli L, Salvati B, Riganò R. Heat-shock protein 90: a novel autoantigen in human carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2009;207(1):74-83.

Cacchi S, Cirilli R, Fabrizi G, Sgalla S, Macone A, Bonamore A, Boffi A. (R)-1-Arylethanol from aryl iodides through a two-step one-pot enantioselective chemoenzymatic process. *Journal of molecular catalysis B: Enzymatic*. 2009;61(3-4):184-7.

Caciotti A, Donati MA, d'Azzo A, Salvioli RM, Guerrini R, Zammarchi E, Morrone A. The potential action of galactose as a "chemical chaperone": increase of beta galactosidase activity in fibroblasts from an adult GM1-gangliosidosis patient. *European journal of paediatric neurology*. 2009;13(2):160-4.

Caimi S, Petrucci F, Cristaudo A, Bordignon V. SF-ICP-MS analysis of palladium in fluids of patients sensitized to metal-based dental restorations. *Open chemical and biomedical methods journal*. 2009;2:48-54.

Calamandrei G, Chiarotti F, Scattoni ML. Convegno: "Autismo e sindromi correlate: il ruolo dei servizi e della ricerca in Italia". Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 marzo 2009. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(09):6-9.

Calcagnini G, Mattei E, Censi F, Triventi M, Lo Sterzo R, Marchetta E, Bartolini P. Electromagnetic compatibility of wifi technology with life-supporting medical devices [proceedings]. *IFMBE Proceedings*. 2009;25(7):616-9.

- Calzolari A, Deaglio S, Maldi E, Cassoni P, Malavasi F, Testa U. Tfr2 expression in human colon carcinomas. *Blood cells, molecules and diseases*. 2009;43(3):243-9.
- Calzolari A, Finisguerra V, Oliviero I, Deaglio S, Mariani G, Malavasi F, Testa U. Regulation of transferrin receptor 2 in human cancer cell lines. *Blood cells, molecules and diseases*. 2009;42(1):5-13.
- Camoni L, D'Amato S, Pasqualini C, Regine V, Salfa MC, Raimondo M, Pompa MG, Suligo B. La sorveglianza dell'infezione da HIV: proposta per una scheda di raccolta dati più dettagliata. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(05):11-5.
- Camoni L, Federico B, Capelli G, Salfa MC, Regine V, Nicoletti G, Canuzzi P, Magliocchetti N, Suligo B, Gruppo di studio sui SERT. Proporzioni di tossicodipendenti in trattamento che non hanno mai eseguito i test sierologici per HIV, HBV e HCV e fattori correlati alla mancata esecuzione: Italia, 2005-2007. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*. 2009;21(4):315-27.
- Camoni L, Regine V, Colucci A, Dal Conte I, Chiriotto M, Vullo V, Sebastiani M, Cordier L, Beretta R, Fiore JR, Tateo M, Affronti M, Cassarà G, Suligo B. Changes in at-risk Behavior for HIV Infection among HIV-positive persons in Italy. *AIDS patient care and STDs*. 2009;23(10):853-8.
- Camoni L, Regine V, Salfa MC, Nicoletti G, Canuzzi P, Magliocchetti N, Rezza G, Suligo B, SERT Study Group. Prevalence and correlates of infection with human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus among drug users in Italy: A cross-sectional study. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2009;41(6-7):520-3.
- Campa A, Alloni D, Antonelli F, Ballarini F, Belli M, Dini V, Esposito G, Facchetti A, Friedland W, Furusawa Y, Liotta M, Ottolenghi A, Paretzke H, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. DNA fragmentation induced in human fibroblasts by 56Fe ions: experimental data and Monte Carlo simulations. *Radiation research*. 2009;171(4):438-45.
- Campa A, Dauxois T, Ruffo S. Statistical mechanics and dynamics of solvable models with long-range interactions. *Physics reports*. 2009;480(3-6):57-159.
- Canese R, Adriani W, Marco EM, De Pasquale F, Lorenzini P, De Luca N, Fabi F, Podo F, Laviola G. Peculiar response to methylphenidate in adolescent compared to adult rats: a pHMRI study. *Psychopharmacology*. 2009;203(1):143-53.
- Canese R, Iorio E, Ricci A, Pisanu ME, Giannini M, Podo F. Metabolite quantification in tumours by magnetic resonance spectroscopy: objectives, results and perspectives. *Current medical imaging reviews*. 2009;5(2):110-27.
- Cano A, Ciaffoni F, Safwat Ghada M, Aspichueta P, Ochoa B, Bravo E, Botham KM. Hepatic VLDL assembly is disturbed in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease: is there a role for dietary coenzyme Q? *Journal of applied physiology*. 2009;107(3):707-17.
- Capocaccia R, Martina L, Inghelmann R, Crocetti E, De Lisi V, Falcini F, Guzzinati S, Rosso S, Tagliabue G, Tumino R, Vercelli M, Zanetti R, De Angelis R. A method to estimate mortality trends when death certificates are imprecisely coded: An application to cervical cancer in Italy. *International journal of cancer*. 2009;124(5):1200-5.
- Caprara GV, Fagnani C, Alessandri G, Steca P, Gigantesco A, Cavalli Sforza LL, Stazi MA. Human optimal functioning: The genetics of positive orientation towards self, life, and future. *Behavior genetics*. 2009;39(3):277-84.
- Caprari P, Tarzia A, Mojoli G, Cianciulli P, Mannella E, Martorana MC. Hereditary spherocytosis and elliptocytosis associated with prosthetic heart valve replacement: rheological study of erythrocyte modifications. *International journal of hematology*. 2009;89(3):285-93.

- Caprini E, Cristoforetti C, Arcelli D, Fadda P, Citterich MH, Sampogna F, Magrelli A, Censi F, Torreri P, Frontani M, Scala E, Picchio MC, Temperani P, Monopoli A, Lombardo GA, Taruscio D, Narducci MG, Russo G. Identification of key regions and genes important in the pathogenesis of Sézary syndrome by combining genomic and expression microarrays. *Cancer research*. 2009;69(21):8438-46.
- Capuani S, Gili T, Bozzali M, Russo S, Porcari P, Cametti C, Muolo M, D'Amore E, Maraviglia B, Lazzarino G, Pastore FS. Boronophenylalanine uptake in C6 glioma model is dramatically increased by L-DOPA preloading. *Applied radiation and isotopes*. 2009;67(7-8 Suppl):S34-S36.
- Caputo A, Castaldello A, Brocca-Cofano E, Voltan R, Bortolazzi F, Altavilla G, Sparnacci K, Laus M, Tondelli L, Gavioli R, Ensoli B. Induction of humoral and enhanced cellular immune responses by novel core-shell nanosphere- and microsphere-based vaccine formulations following systemic and mucosal administration. *Vaccine*. 2009;27(27):3605-15.
- Caputo A, Gavioli R, Bellino S, Longo O, Tripiciano A, Francavilla V, Sgadari C, Paniccia G, Titti F, Cafaro A, Ferrantelli F, Monini P, Ensoli F, Ensoli B. HIV-1 Tat-based vaccines: an overview and perspectives in the field of HIV/AIDS vaccine development. *International reviews of immunology*. 2009;28(5):285-334.
- Carattoli A. Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(6):2227-38.
- Carbone MC, Pinto M, Antonelli F, Amicarelli F, Balata M, Belli M, Conti Devirgiliis L, Ioannucci L, Nisi S, Saporita O, Satta L, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. The cosmic silence experiment: on the putative adaptive role of environmental ionizing radiation. *Radiation and environmental biophysics*. 2009;48(2):189-96.
- Cardines R, Giufrè M, Ciofi Degli Atti ML, Accogli M, Mastrantonio P, Cerquetti M. Haemophilus parainfluenzae meningitis in an adult associated with acute otitis media. *New microbiologica*. 2009;32(2):213-5.
- Cardone F, Thomzig A, Schulz-Schaeffer W, Valanzano A, Sbriccoli M, Abdel-Hag H, Graziano S, Puopolo M, Brown P, Beekes M, Pocchiari M. PrP TSE in muscle-associated lymphatic tissue during the preclinical stage of mice infected orally with bovine spongiform encephalopathy. *Journal of general virology*. 2009;90(Pt 10):2563-8.
- Cardone R, Amore M, Pompili M, Ciampalini S, De Feo A, Fotaras M, Colonna A, Leomporra G, Cannizzaro G, Ghirardini A. Suicide in the national protocol for monitoring sentinel events. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(02):205-12.
- Careccia S, Mainardi S, Pelosi A, Gurtner A, Diverio D, Riccioni R, Testa U, Pelosi E, Piaggio G, Sacchi A, Lavorgna S, Lo-Coco F, Blandino G, Levrero M, Rizzo MG. A restricted signature of miRNAs distinguishes APL blasts from normal promyelocytes. *Oncogene*. 2009;28(45):4034-40.
- Carelli V, Bianco V, Cordedda C, Ferrigno G, Carpentieri C, Bochicchio F. A national survey on radon concentration in underground inspection rooms and in buildings of a telephone company: methods and first results. *Radiation measurements*. 2009;44:1058-63.
- Carere C, Montanino S, Moreschini F, Zoratto F, Chiarotti F, Santucci D, Alleva E. Aerial flocking patterns of wintering starlings, *Sturnus vulgaris*, under different predation risk. *Animal behaviour*. 2009;77:101-7.
- Carpinelli G, Canese R, Vetrugno V, Di Bari MA, Santoro F, Mei L, Sbriccoli M, Pocchiari M, Agrimi U, Podo F. T2-weighted MRI signal alterations in the early-clinical phase of transmissible spongiform encephalopathy in a scrapie rodent model. *Magnetic resonance insights*. 2009;3:1-9.

- Carrozzi G, Sampaolo L, Bolognesi L, Bertozzi N, Sangiorgi D, Prati E, et al. Fattori comportamentali e consigli dei sanitari negli stranieri residenti in Emilia-Romagna. I dati di rischio della sorveglianza PASSI 2007-08. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(09):iii-iv.
- Caserta CA, Marzolini A, Mele A. Convegno Il disagio dell'Occidente: un approccio interdisciplinare al fenomeno dell'obesità. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 15 ottobre 2009. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(12):11-3.
- Cassone A, Rezza G, Webster RG, Hay A. Tavola rotonda: Expert opinions on new influenza A/H1N1v virus. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(09):3-11.
- Castelluccio S, Quaranta A, Di Carlo F, Bedini R, Pecci R. Analisi comparativa tra alcuni materiali da impronta. *PROtech*. 2009;10(1):7-12.
- Casulli A, Bart JM, Knapp J, La Rosa G, Dusher G, Gottstein B, Di Cerbo AR, Manfredi MT, Genchi C, Piarroux R, Pozio E. Multi-locus microsatellite analysis supports the hypothesis of an autochthonous focus of *Echinococcus multilocularis* in northern Italy. *International journal for parasitology*. 2009;39(7):837-42.
- Catalano L, Liembruno GM, Pupella S, Piccinini V, Calteri D, Pravata G, Calizzani G, Grazzini G. Indagine conoscitiva sulle procedure di autotrasfusione in Italia [letter]. *Il servizio trasfusionale*. 2009;38(3):19-22.
- Catalucci D, Zhang D, De Santiago J, Aimond F, Barbara G, Chemin J, Bonci D, Picht E, Rusconi F, Dalton ND, Peterson KL, Richard S, Bers D, Brown JH, Condorelli G. Akt regulates L-type Ca²⁺ channel activity by modulating Cav1 protein stability. *Journal of cell biology*. 2009;184(6):923-33.
- Ceccarini A, Della Seta M. News from the Special Interest Group on MeSH. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries*. 2009;5(4):44.
- Ceccarini A, Di Benedetto C, Leone L, Pizzarelli S, Della Seta M. Il progetto europeo Ethicsweb. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(06):11-3.
- Cedri S, Cedri C. Sicurezza stradale e ruolo dei messaggi intimidatori. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(09):11-3.
- Cedri S. Osservatorio Permanente delle Campagne di Prevenzione Incidenti (Osservatorio Permanente CA.PR.I.) Istituto Superiore di Sanità. *TRAS - Trasporti ambiente e sicurezza*. 2009;3(3):16-7.
- Censi F, Calcagnini G, Mattei E, Triventi M, Bartolini P. Temporal distribution of atrial arrhythmic episodes [proceedings]. *IFMBE Proceedings*. 2009;25(12):177-9.
- Censi F, Calcagnini G, Triventi M, Mattei E, Bartolini P, Corazza I, Boriani G. Effect of high-pass filtering on ECG signal for the analysis of patients prone to atrial fibrillation. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(04):427-31.
- Cerquetti M, García Fernández A, Giufrè M, Fortini D, Accogli M, Graziani C, Luzzi I, Caprioli A, Carattoli A. First report of plasmid-mediated quinolone resistance determinant qnrS1 in an *Escherichia coli* strain of animal origin in Italy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(7):3112-4.
- Cesarini L, Alfieri P, Pantaleoni F, Vasta I, Cerutti M, Petrangeli V, Mariotti P, Leoni C, Ricci D, Vicari S, Selicorni A, Tartaglia M, Mercuri E, Zampino G. Cognitive profile of disorders associated with dysregulation of the RAS/MAPK signaling cascade. *American journal of medical genetics. Part A*. 2009;149A(2):140-6.

- Chiani P, Bromuro C, Cassone A, Torosantucci A. Anti- β -glucan antibodies in healthy human subjects. *Vaccine*. 2009;27(4):513-9.
- Chiantore MV, Vannucchi S, Mangino G, Percario ZA, Affabris E, Fiorucci G, Romeo G. Senescence and cell death pathways and their role in cancer therapeutic outcome. *Current medicinal chemistry*. 2009;16(3):287-300.
- Christova I, Di Caro A, Papa A, Castilletti C, Andonova L, Kalvatchev N, Papadimitriou E, Carletti F, Mohareb E, Capobianchi MR, Ippolito G, Rezza G. Crimean-Congo hemorrhagic fever, southwestern Bulgaria [letter]. *Emerging infectious diseases*. 2009;15(6):983-5.
- Ciccaglione AR, Marcantonio C, Tritarelli E, Tataseo P, Ferraris A, Bruni R, Gerosolimo G, Costantino A, Geraci L, Rapicetta M. Microarray e virus dell'epatite C. *Caleidoscopio*. 2009;27(223):9-19.
- Ciceroni L, Pinto A, Ciarrocchi S, Ciervo A. Bartonella infections in Italy. *Clinical microbiology and infection*. 2009;15(Suppl 1):1-2.
- Cilibrizzi A, Quinn MT, Kirpotina LN, Schepetkin IA, Holderness J, Ye RD, Rabiet M, Biancalani C, Cesari N, Graziano A, Vergelli C, Pieretti S, Dal Piaz V, Giovannoni MP. 6-Methyl-2,4-disubstituted pyridazin-3(2H)-ones: a novel class of small-molecule agonists for formyl peptide receptors. *Journal of medicinal chemistry*. 2009;52(16):5044-57.
- Ciofi Degli Atti ML, D'Ancona F, Tozzi AE. I veri numeri della vaccinazione antipneumococcica (Prevenar) - In risposta a Rosario Cavallo - [letter]. *Medico e bambino*. 2009;(7):424-6.
- Cirilli R, Alcaro S, Fioravanti R, Secci D, Fiore S, La Torre F, Ortuso F. Unusually high enantioselectivity in high-performance liquid chromatography using cellulose tris(4-methylbenzoate) as a chiral stationary phase. *Journal of chromatography A*. 2009;1216(22):4673-8.
- Cirilli R, Costi R, Di Santo R, Gasparrini F, La Torre F, Pierini M, Siani G. A rational approach to predict and modulate stereolability of chiral α -substituted ketones. *Chirality*. 2009;21(1):24-34.
- Cirilli R, Costi R, Di Santo R, La Torre F, Pierini M, Siani G. Perturbing effects of chiral stationary phase on enantiomerization second-order rate constants determined by enantioselective dynamic high-performance liquid chromatography: a practical tool to quantify the accessible acid and basic catalytic sites bonded on chromatographic supports. *Analytical chemistry*. 2009;81(9):3560-70.
- Cirilli R, Ferretti R, Gallinella B, Turchetto L, Zanitti L, La Torre F. Development and validation of an enantioselective and chemoselective HPLC method using a Chiralpak IA column to simultaneously quantify (R)-(+)- and (S)-(-)-lansoprazole enantiomers and related impurities. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2009;50(1):9-14.
- Cirilli R, Ferretti R, La Torre F, Borioni A, Fares V, Camalli M, Rotili D, Mai A. Chiral HPLC separation and absolute configuration of novel S-DABO derivatives. *Chirality*. 2009;21(6):604-12.
- Cirulli F, Alleva E. The NGF saga: from animal models of psychosocial stress to stress-related psychopathology. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2009;30(3):379-95.
- Cirulli F, Francia N, Berry A, Aloe L, Alleva E, Suomi SJ. Early life stress as a risk factor for mental health: role of neurotrophins from rodents to non-human primates. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2009;33(4):573-85.
- Cirulli F, Francia N, Branchi I, Antonucci MT, Aloe L, Suomi SJ, Alleva E. Changes in plasma levels of BDNF and NGF reveal a gender-selective vulnerability to early adversity in rhesus macaques. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(2):172-80.

- Cirulli F, Laviola G, Ricceri L. Risk factors for mental health: Translational models from behavioral neuroscience [editorial]. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2009;33(4):493-7.
- Civitareale C. Conoscere e tutelare il territorio garantisce alimenti salubri e sicuri. *La settimana veterinaria*. 2009;(654):vi-viii.
- Clerici F, Vanacore N, Elia A, Spila Alegiani S, Pomati S, Da Cas R, Raschetti R, Mariani C. Memantine in moderately-severe-to-severe Alzheimer's disease. A postmarketing surveillance study. *Drugs & aging*. 2009;26(4):321-32.
- Colasanti T, Delunardo F, Margutti P, Vacirca D, Piro E, Siracusano A, Ortona E. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of neuroimmunology*. 2009;212(1-2):3-9.
- Columba Cabezas S, Iaffaldano G, Chiarotti F, Alleva E, Cirulli F. Early handling increases susceptibility to experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in C57BL/6 male mice. *Journal of neuroimmunology*. 2009;212(1-2):10-6.
- Colussi S, Vaccari G, Maurella C, Bona C, Lorenzetti R, Troiano P, Casalnuovo F, Di Sarno A, Maniaci MG, Zuccon F, Nonno R, Casalone C, Mazza M, Ru G, Caramelli M, Agrimi U, Acutis P. L'allele AHQ quale fattore di rischio per la Scrapie atipica Nor98 nella capra. *Large animals review*. 2009;15:61-4.
- Comba P, Fazzo L. Health effects of magnetic fields generated from power lines: new clues for an old puzzle. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(03):233-7.
- Conti ME, Pino A, Botrè F, Bocca B, Alimonti A. Lichen usnea barbata as biomonitor of airborne elements deposition in the province of Tierra del Fuego (southern Patagonia, Argentina). *Ecotoxicology and environmental safety*. 2009;72(4):1082-9.
- Conti S. Le dimissioni ospedaliere per genere e USL: presentazione dell'Atlante ERA 2008. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(04):15-7.
- Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, Ma'ayan A, Sarkozy A, Fodale V, Cecchetti S, Cardinale A, Martin J, Schackwitz W, Lipzen A, Zampino G, Mazzanti L, Digilio MC, Martinelli S, Flex E, Lepri F, Bartholdi D, Kutsche K, Ferrero GB, Anichini C, Selicorni A, Rossi C, Tenconi R, Zenker M, Merlo D, Dallapiccola B, Iyengar R, Bazzicalupo P, Gelb BD, Tartaglia M. Mutation in SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and underlies Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nature genetics*. 2009;41(9):1022-8.
- Costantini A, Picardi A, Zilli M, Cairoli F, Torta R, Marchetti P, Baile W, Iacobelli S. Discussion about switch strategy in the adjuvant hormonal therapy of breast cancer: psychological aspects of physician-patient communication. *Annals of oncology*. 2009;20(10):1647-52.
- Costantini D, Dell'Omo G, De Filippis SP, Marquez C, Snell H, Tapia W, Brambilla G, Gentile G. Temporal and spatial covariation of gender and oxidative stress in Galapagos land iguana *Conolophus subcristatus*. *Physiological and biochemical zoology*. 2009;82(5):430-7.
- Cox RJ, Madhun AS, Hauge S, Sjursen H, Major D, Kuhne M, Höschler K, Saville M, Vogel FR, Barclay W, Donatelli I, Zambon MC, Wood JM, Haaheim LR. Preclinical and clinical studies of PER.C6 cell grown influenza H7 virus vaccine. *Vaccine*. 2009;27(13):1889-97.
- Crebelli R, Caiola S. Genetic effects of air pollutants: insights from human biomonitoring studies. *Indian journal of medical research*. 2009;130(5):501-3.

Creti R, Fabretti F, Koch S, Huebner J, Garsin DA, Baldassarri L, Montanaro L, Arciola CR. Surface protein EF3314 contributes to virulence properties of *Enterococcus faecalis*. *International journal of artificial organs*. 2009;32(9):611-20.

Cristaudo A, Bordignon V, Petrucci F, Caimi S, De Rocco M, Picardo M, Cordiali Fei P, Ensoli F. Release of palladium from biomechanical prostheses in body fluids can induce or support Pd-specific IFN γ T Cell responses and the clinical setting of a palladium hypersensitivity. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2009;22(3):605-14.

Cubadda F, Aureli F, Raggi A, Carcea M. Effect of milling, pasta making and cooking on minerals in durum wheat. *Journal of cereal science*. 2009;49(1):92-7.

Cubadda F. 3rd International IUPAC Symposium on Trace Elements in Food. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2009;395(1):11-3.

Cubadda F. Trace elements in food. *Chemistry international*. 2009;31(5):28-9.

Curceanu C, Bazzi M, Beer G, Bombelli L, Bragadireanu AM, Cargnelli M, et al, Ghio FMA, Girolami B. Kaonic atoms measurements at the DAFNE accelerator. *Hyperfine interactions*. 2009;193(1-3):11-7.

Curcuruto S, Polichetti AV, Rossi P, Vecchia P. Campi elettromagnetici nei luoghi di lavoro. *TuttoNormel*. 2009;(4):3-12.

Curcuruto S, Polichetti AV, Rossi P, Vecchia P. Campi elettromagnetici nei luoghi di lavoro. La protezione secondo le nuove disposizioni legislative in vigore. *TuttoNormel*. 2009;(4):3-12.

Cusanno F, Urciuoli GM, 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, Jefferson Lab Hall A Collaboration. High-resolution spectroscopy of ^{16}N by electroproduction. *Physical review letters*. 2009;103(20):202501.

Cwiklinski K, Meskill D, Robinson MW, Pozio E, Appleton Judith A, Connolly B. Cloning and analysis of a *Trichinella pseudospiralis* muscle larva secreted serine protease gene. *Veterinary parasitology*. 2009;159(3-4):268-71.

Dal Maso L, Polesel J, Serraino D, Lise M, Piselli P, Falcini F, et al, Suligoi B, Cancer and AIDS Registry Linkage (CARL) Study. Pattern of cancer risk in person with AIDS in Italy in the HAART era. *British journal of cancer*. 2009;100(5):840-7.

Dalmaso A, La Neve F, Suffredini E, Croci L, Serracca L, Bottero MT, Civera T. Development of a PCR assay targeting the *rpoA* gene for the screening of *Vibrio* genus. *Food analytical methods*. 2009;2(4):317-24.

D'Ambrosio A, Giordani L, Colucci M, Vanacore N, Quintieri F. Modulation of human peripheral blood mononuclear cell proliferative response by diltiazem: in vitro comparison in younger vs older subjects. *Drugs & aging*. 2009;26(1):87-94.

D'Ancona F, VENICE II Group. VENICE II: Go on combining our efforts towards a European common vaccination policy! *Eurosurveillance*. 2009;14(12):19161.

Davanzo F, Settimi L, Condò M, Marcello I, Zoppi F, Binetti R. Un cluster di intossicazioni da metanolo in Sicilia: descrizione dei casi e identificazione delle fonti di esposizione. *Epidemiologia e prevenzione*. 2009;33(3):104-12.

De Angelis I, Molica S. Sviluppo di modelli in vitro per la valutazione dell'assorbimento di nanoparticelle industrializzate. *Cosmetic technology*. 2009;12(5):13-9.

- De Angelis R, Francisci S, Baili P, Marchesi F, Roazzi P, Belot A, Crocetti E, Pury P, Knijn A, Coleman M, Capocaccia R, EUROCARE Working Group. The EUROCARE-4 database on cancer survival in Europe: data standardization, quality control and methods of statistical analysis. *European journal of cancer*. 2009;45(6):903-30.
- De Angelis R, Tavilla A, Verdecchia A, Scoppa S, Hachey M, Feuer EJ, Mariotto AB. Breast cancer survivors in the United States. *Cancer*. 2009;115(9):1954-66.
- De Angelis S, Tassinari R, Maranghi F, Eusepi A, Di Virgilio A, Chiarotti F, Ricceri L, Venerosi A, Gilardi E, Moracci G, Calamandrei G, Olivieri A, Mantovani A. Developmental exposure to chlorpyrifos induces alterations in thyroid and thyroid hormone levels without other toxicity signs in CD1 mice. *Toxicological sciences*. 2009;108(2):311-9.
- De Castro P, Marsili D, Poltronieri E. NECOBELAC, un progetto europeo per favorire la diffusione di informazioni scientifiche nel settore della salute pubblica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(04):3-6.
- De Castro P, Poltronieri E, Marsili D, NECOBELAC Working Team. NECOBELAC, a European project to promote the diffusion of scientific information in public health. *European science editing*. 2009;35(3):81-2.
- De Castro P, Poltronieri E, Marsili D. L'Istituto Superiore di Sanità partecipa alla settimana internazionale per l'accesso aperto all'informazione. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(11):9-10.
- De Castro P, Taranto M, Taruscio D. Giornata mondiale di sensibilizzazione sulle malattie rare. Primo concorso artistico-letterario "Il volo di Pègaso". Roma, Istituto Superiore di Sanità, 27 febbraio 2009. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(03):11-5.
- De Filippis B, Chiarotti F, Vitale A. Severe intragroup aggressions in captive common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Journal of applied animal welfare science*. 2009;12(3):214-22.
- De Marco G, Bracale I, Buccigrossi V, Bruzzese E, Berni Canani R, Polito G, Ruggeri FM, Guarino A. Rotavirus induces a biphasic enterotoxic and cytotoxic response in human-derived intestinal enterocytes, which is inhibited by human immunoglobulins. *Journal of infectious diseases*. 2009;200(5):813-9.
- De Maria A, Ugolotti E, Rutjens E, Mazza SJ, Radic L, Faravelli A, Koopman G, Di Marco E, Costa P, Ensoli B, Cafaro A, Mingari MC, Moretta L, Heeney J, Biassoni R. NKp44 expression, phylogenesis and function in non-human primate NK cells. *International immunology*. 2009;21(3):245-55.
- De Medici D, Anniballi F, Wyatt GM, Lindstrom M, Messelhäusser U, Aldus CF, Delibato E, Korkeala H, Peck MW, Fenicia L. Multiplex PCR to detect botulinum neurotoxin-producing clostridia in clinical, food and environmental samples. *Applied and environmental microbiology*. 2009;75(20):6457-6461.
- De Orsi D, Pellegrini M, Marchei E, Nebuloni P, Gallinella B, Scaravelli G, Martufi A, Gagliardi L, Pichini S. High performance liquid chromatography-diode array and electrospray-mass spectrometry analysis of vardenafil, sildenafil, tadalafil, testosterone and local anesthetics in cosmetic creams sold on the Internet web sites. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2009;50(3):362-9.
- De Santis R, Ciammaruconi A, Faggioni G, D'Amelio R, Marianelli C, Lista F. Lab on a chip genotyping for *Brucella* spp. based on 15-loci multi locus VNTR analysis. *BMC microbiology*. 2009;9:66.
- Degli Esposti M, Tour J, Ouasti S, Ivanova S, Matarrese P, Malorni V, Khosravi-Far R. Fas death receptor enhances endocytic membrane traffic converging into the Golgi region. *Molecular biology of the cell*. 2009;20(2):600-15.

- Del Cornò E, Michienzi A, Masotti A, Da Sacco L, Bottazzo G, Belardelli F, Gessani S. CC chemokine ligand 2 down-modulation by selected Toll-like receptor agonist combinations contributes to T helper 1 polarization in human dendritic cells. *Blood*. 2009;114(4):796-806.
- Del Grosso MFR, Camilli R, Libisch B, Fūzi M, Pantosti A. New composite genetic element of the Tn916 family with dual macrolide resistance genes in *Streptococcus pneumoniae* isolate belonging to clonal complex 271 [letter]. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(3):1293-94.
- Del Serrone P, Nicoletti M, Biscardi F, Palazzino G, Serafini M. L'uso in zootecnia delle piante officinali: indagine nel Lazio. *Obiettivi e documenti veterinari*. 2009;30(2):4-11.
- Della Bella V, Mancini L. Freshwater diatom and macroinvertebrate diversity of coastal permanent ponds along a gradient of human impact in a Mediterranean eco-region. *Hydrobiologia*. 2009;634(1):25-41.
- Della Seta M, Cammarano RR. Report from the Special Interest Group on MeSH. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries*. 2009;5(3):53.
- Della Seta M. Il ruolo della documentazione nell'ambito di un ente di ricerca: prospettive di una disciplina in evoluzione. *AIDA Informazioni*. 2009;27(3-4):107-18.
- Dell'Omo G, Costantini D, Lucini V, Antonucci G, Nonno R, Polichetti AV. Magnetic fields produced by power lines do not affect growth, serum melatonin, leukocytes and fledging success in wild kestrels. *Comparative biochemistry and physiology Part C: toxicology & pharmacology*. 2009;150(3):372-6.
- Dente MG, Fabiani M, Gnesotto R, Putoto G, Montagna C, Simon-Soria F, Martin De Pando C, Barboza P, Ait-Belghiti F, Kojouharova M, Vladimirova N, Vorou R, Mellou K, Thinus G, Declich S, EpiSouth Network. EpiSouth: a network for communicable disease control in the Mediterranean region and the Balkans. *Eurosurveillance*. 2009;14(5):19113.
- Dentici ML, Sarkozy A, Pantaleoni F, Carta C, Lepri F, Farese R, Cordeddu V, Martinelli S, Briuglia S, Digilio MC, Zampino G, Tartaglia M, Dalla Piccola B. Spectrum of MEK1 and MEK2 gene mutation in cardio-facio-cutaneous syndrome and genotype-phenotype correlations. *European journal of human genetics*. 2009;17(6):733-40.
- D'Errico MR, De Rinaldis E, Blasi MF, Viti V, Falchetti M, Calcagnile AS, Sera F, Saieva C, Ottini L, Palli D, Palombo F, Giuliani A, Dogliotti E. Genome-wide expression profile of sporadic gastric cancers with microsatellite instability. *European journal of cancer*. 2009;45(3):461-9.
- D'Errigo P, Seccareccia F, Fusco D, Perucci CA. Reply to Ranucci [letter]. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2009;35:380-1.
- Dettori S, Candido A, Kondili LA, Chionne P, Taffon S, Genovese D, Iudicone P, Miceli M, Rapicetta M. Identification of low HBV DNA levels by Nucleic Acid Amplification Test (NAT) in blood donors. *Journal of infection*. 2009;59(2):128-33.
- Di Benedetto R, Denti MA, Salvati S, Attorri L, Di Biase A. PMP70 knock-down generates oxidative stress and pro-inflammatory cytokine production in C6 glial cells. *Neurochemistry international*. 2009;54(1):37-42.
- Di Benedetto R, Salvati S, Attorri L, Di Biase A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids affect leptin receptor gene expression in pituitary GH4C1 cell line. *Journal of food lipids*. 2009;16(3):382-93.
- Di Bonito P, Grasso F, Mangino G, Massa S, Illiano E, Franconi R, Fanales BE, Falchi M, Affabris E, Giorgi C. Immunomodulatory activity of a plant extract containing human papillomavirus 16-E7 protein in human monocyte-derived dendritic cells. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2009;22(4):967-78.

- Di Bonito P, Grasso F, Mochi S, Petrone L, Fanales BE, Mei A, Cesolini A, Laconi G, Conrad H, Bernhard H, Dembek CJ, Cosma A, Santini SM, Lapenta C, Donati S, Muratori C, Giorgi C, Federico M. Anti-tumor CD8+ T cell immunity elicited by HIV-1- based virus-like particles incorporating HPV-16 E7 protein. *Virology*. 2009;395(1):45-55.
- Di Consiglio E, De Angelis G, Traina ME, Urbani E, Testai E. Effect of lindane on CYP-mediated steroid hormone metabolism in male mice following in utero exposure. *Journal of applied toxicology*. 2009;29(8):648-55.
- Di Donato RM, Amodeo A, Grigioni M. Towards the optimal Fontan operation: a single-institution experience. *Paediatrics and child health*. 2009;19(1 Suppl):S43-S47.
- Di Fabio R, Giugni E, Angeloni I, Vanacore N, Casali C, Pierallini A, Vadalà R, Pierelli F. Contrast echocardiography and migraine in divers with patent foramen ovale. *Canadian journal of neurological sciences*. 2009;36(6):740-4.
- Di Fabio R, Santorelli FM, Nola G, Cricchi F, Masi R, Ingrosso A, Fattori F, Carrozzo R, Vanacore N, Pierelli F, Ralli G, Casali C. Clinical and audiological follow up of a family with the 8363G>A mutation in the mitochondrial DNA. *Neuromuscular disorders*. 2009;19(4):291-6.
- Di Lonardo A, Fagnani C, Pulciani S, ed. Applicazioni dei microarray (1). *Caleidoscopio*. 2009;26(222).
- Di Lonardo A, Fagnani C, Pulciani S, ed. Applicazioni dei microarray (2). *Caleidoscopio*. 2009;27(223).
- Di Lonardo A, Pulciani S. Centro nazionale per la ricerca e la valutazione dei prodotti immunobiologici (CRiVIb). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(11):11-6.
- Di Luca M, Boccolini D, Severini F, Toma L, Mancini Barbieri F, Massa AA, Romi R. A 2-year entomological study of potential malaria vectors in Central Italy. *Vector borne and zoonotic diseases*. 2009;9(6):703-11.
- Di Paolo C, Di Nunno A, Vanacore N, Bruti G. ID migraine questionnaire in temporomandibular disorders with craniofacial pain: a study by using a multidisciplinary approach. *Neurological sciences*. 2009;30(4):295-9.
- Di Prospero Fanghella P, Malaguti Aliberti L, Marcello I, Costamagna FM, Tinghino R, Brunetto B, D'Orsi F, Pietrantonio E. Individuazione di sostanze chimiche sensibilizzanti per le vie respiratorie da correlare alle malattie professionali [proceedings]. *Giornale italiano di medicina del lavoro e ergonomia*. 2009;31(3 Suppl 2):401-2.
- Di Pucchio A, Pizzi E, Carosi G, Mazzola M, Mattioli D, Pacifici R, Pichini S. National survey of the smoking cessation services in Italy. *International journal of environmental research and public health*. 2009;6(3):915-26.
- Di Tommaso C, Magri M, Capanna A, Cantelmi P, Tataseo P, Gerosolimo G, D'Alesio Y, Di Fonso A, Rispoli F, Bascietto C, Marcantonio C, Geraci L, Bascietto F. Microarray e celiachia. *Caleidoscopio*. 2009;26(222):37-49.
- Di Trani L, Vaccari G, Ruggieri A, Puzelli S, Calzoletti L, Fabiani C, Palmieri A, Pasqua ML, Di Martino A, De Marco MA, Facchini M, Spagnolo D, Grisetti T, Boros S, Equestre M, Cassone A, Rezza G, Donatelli I. Influenza A(H1N1)v di origine suina in Italia: le attività del Centro nazionale influenza dell'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(06):3-6.
- D'Ilio S, Petrucci F, Senofonte O, Majorani C, Violante N. A first approach on method validation for the quantification of elements in food in the European Union. *Journal of the Washington Academy of Sciences*. 2009;95(3):113-25.

- Dionisi AM, Graziani C, Lucarelli C, Filetici E, Villa L, Owczarek S, Caprioli A, Luzzi I. Molecular characterization of multidrug-resistant strains of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium and monophasic variant (S. 4,[5],12:i:-) isolated from human infections in Italy. *Foodborne pathogens and disease*. 2009;6(6):711-7.
- Dionisi AM, Lucarelli C, Owczarek S, Luzzi I, Villa L. Characterization of the plasmid-borne quinolone resistance gene *qnrB19* in *Salmonella enterica* serovar typhimurium. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(9):4019-21.
- Doerig C, Baker D, Billker O, Blackman MJ, Chitnis C, Dhar SK, Heussler V, Holder AA, Kocken C, Krishna S, Langsley G, Lasonder E, Menard R, Meissner M, Pradel G, Ranford-Cartwright LC, Sharma A, Sharma P, Tardieux I, Tatu U, Alano P. Signalling in malaria parasites. The MALSIG consortium. *Parasite*. 2009;16(3):169-82.
- Dommarco R, Generali T, Amendola G, Attard Barbini D, Girolimetti S, Pelosi P, Stefanelli P, Santilio A. Attività dell'amministrazione pubblica in materia di controllo dei residui di fitofarmaci negli alimenti. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 28 novembre 2008. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(03):18-9.
- Donati S, Cotichini R, Mosconi P, Satolli R, Colombo C, Liberati A, Mele A. Menopause: knowledge, attitude and practice among Italian women. *Maturitas*. 2009;63(3):246-52.
- Donati S. [Troppi cesarei: parliamone] Ma le linee guida non bastano. *Gyneco Aogoi*. 2009;(4-5):16-7.
- Dosi G, Taggi F, Macchia T. Un metodo per stimare la propria alcolemia quando non si disponga delle tabelle ministeriali. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*. 2009;21:467-78.
- Dragone R, Frazzoli C, Grappelli C, Campanella L. A new respirometric endpoint-based biosensor to assess the relative toxicity of chemicals on immobilized human cells. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2009;72(1):273-9.
- Duranti A, Cacciò SM, Pozio E, Di Egidio A, De Curtis M, Battisti A, Scaramozzino P. Risk factors associated with *Cryptosporidium parvum* infection in cattle. 2009;56(4):176-82.
- Ensoli B, Fiorelli V, Ensoli F, Lazzarin A, Visintini R, Narciso P, Di Carlo A, Tripiciano A, Longo O, Bellino S, Francavilla V, Paniccia G, Arancio A, Scoglio A, Collacchi B, Ruiz Alvarez MJ, Tambussi G, Tassan DC, Palamara G, Latini A, Antinori A, D'Offizi G, Giuliani M, Giulianelli M, Carta M, Monini P, Magnani M, Garaci E. The preventive phase I trial with the HIV-1 Tat based vaccine. *Vaccine*. 2009;28(2):371-8.
- Esposito G, Antonelli F, Belli M, Campa A, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. An alpha-particle irradiator for radiobiological research and its implementation for bystander effect studies. *Radiation research*. 2009;172(5):632-42.
- Facchiano AM, Facchiano F. Transglutaminases and their substrates in biology and human diseases: 50 years of growing. *Amino acids*. 2009;36(4):599-614.
- Fadda A, Di Renzo A, Parisi V, Stifano G, Balestrazzi E, Riva CE, Falsini B. Lack of habituation in the light adapted flicker electroretinogram of normal subjects: A comparison with pattern electroretinogram. *Clinical neurophysiology*. 2009;120(10):1828-34.
- Fagnani C, Pulciani S, Di Lonardo A. I microarray come tecnologia emergente per lo studio dei gemelli. *Caleidoscopio*. 2009;27(223):41-9.
- Fanales BE, Moretti S, Fiorelli V, Tripiciano A, Pavone Cossut MR, Scoglio A, Collacchi B, Nappi F, Macchia I, Bellino S, Francavilla V, Caputo A, Barillari G, Magnani M, Laguardia ME, Cafaro A, Titti F,

- Monini P, Ensoli F, Ensoli B. HIV-1 Tat addresses dendritic cells to induce a predominant Th1-type adaptive immune response that appears prevalent in the asymptomatic stage of infection. *Journal of immunology*. 2009;182(5):2888-97.
- Fantaci G, Tavormina E, Pollina Addario S, Scondotto S, Dardanoni G, De Angelis R, Grande E, Francisci S. Stime di incidenza del tumore della mammella nella Regione e nelle Province siciliane. *Quaderni di Epidemiologia e prevenzione*. 2009;33(1-2):17-26.
- Fattibene P, Wojcik A. Biodosimetric tools for a fast triage of people accidentally exposed to ionising radiation. Preface. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(03):245.
- Fattorini L. Dormant Mycobacterium tuberculosis: a new challenge to latent TB [editorial]. *Annali degli ospedali San Camillo e Forlanini*. 2009;11(1):5-14.
- Fazio C, Neri A, Sofia T, Carannante A, Caporali MG, Salmaso S, Mastrantonio P, Stefanelli P. Characterization of Neisseria meningitidis C strains causing two clusters in the north of Italy in 2007 and 2008. *Eurosurveillance*. 2009;14(16):19179.
- Fazzo L, Tancioni V, Polichetti AV, Iavarone I, Vanacore N, Papini P, Farchi S, Bruno C, Pasetto R, Borgia P, Comba P. Morbidity experience in populations residentially exposed to 50 Hz magnetic fields: methodology and preliminary findings of a cohort study. *International journal of occupational and environmental health*. 2009;15:133-42.
- Federici C, Brambilla D, Lozupone F, Matarrese P, De Milito A, Lugini L, Iessi E, Cecchetti S, Marino ML, Perdicchio M, Logozzi M, Spada M, Malorni V, Fais S. Pleiotropic function of ezrin in human metastatic melanomas. *International journal of cancer*. 2009;124(12):2804-12.
- Felicetti F, Parolini I, Bottero L, Fecchi K, Errico MC, Raggi C, Biffoni M, Spadaro F, Lisanti MP, Sargiacomo M, Carè A. Caveolin-1 tumor-promoting role in human melanoma. *International journal of cancer*. 2009;125(7):1514-22.
- Felli N, Pedini F, Romania P, Biffoni M, Morsilli O, Castelli G, Santoro S, Chicarella S, Sorrentino A, Peschle C, Marziali G. MicroRNA 223-dependent expression of LMO2 regulates normal erythropoiesis. *Haematologica*. 2009;94(4):479-86.
- Fenicia L, Anniballi F. Infant botulism. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(02):134-46.
- Fenicia L, Di Pietro P. Il botulismo infantile. *Area pediatrica*. 2009;10(7-8):13-26.
- Ferketich AK, Gallus S, Colombo P, Apolone G, Rossi S, Zuccaro P, La Vecchia C. Use of pharmacotherapy while attempting cessation among Italian smokers. *European journal of cancer prevention*. 2009;18(1):90-2.
- Ferketich AK, Gallus S, Colombo P, Pacifici R, Zuccaro P, La Vecchia C. Hardcore smoking among Italian male and women. *European journal of cancer prevention*. 2009;18(2):100-5.
- Ferrannini E, Massari M, Nannipieri M, Natali A, Lopez Ridaura R, Gonzales-Villalpando C. Plasma glucose levels as predictors of diabetes: the Mexico City Diabetes Study. *Diabetologia*. 2009;52(5):818-24.
- Ferranti P, Fabbrocino S, Nasi A, Caira S, Bruno M, Serpe L, Gallo P. Liquid chromatography coupled to quadruple time-of-flight tandem mass spectrometry for microcystin analysis in freshwaters: method performances and characterisation of a novel variant of microcystin-RR. *Rapid communications in mass spectrometry*. 2009;23(9):1328-36.
- Ferrara R, Gentili D. The Italian National Institute of Health Library in its role as a WHO Documentation Centre. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries*. 2009;5(1):8-11.

Ferrelli RM, Fauci A, Guerra R. Il laboratorio congiunto italo-cinese per una migliore evidenza scientifica della medicina tradizionale cinese. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(10):11-4.

Ferretti R, Gallinella B, La Torre F, Zanitti L, Turchetto L, Mosca A, Cirilli R. Direct high-performance liquid chromatography enantioseparation of terazosin on an immobilised polysaccharide-based chiral stationary phase under polar organic and reversed-phase conditions. *Journal of chromatography A*. 2009;1216(28):5385-90.

Filia A, Ciofi Degli Atti ML, Giambi C, Declich S, Salmaso S. Il punto sul Piano di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita. *Vaccinare oggi*. 2009;8(1):10-2.

Filia A, Giambi C, Bella A, Ciofi Degli Atti ML, Declich S, Salmaso S. Sorveglianza del morbillo e della rosolia congenita e stato di avanzamento del Piano Nazionale di Eliminazione, gennaio 2009. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(02):ii-iv.

Fiore M, Laviola G, Aloe L, Di Fausto V, Mancinelli R, Ceccanti M. Early exposure to ethanol but not red wine at the same alcohol concentration induces behavioral and brain neurotrophin alterations in young and adult mice. *Neurotoxicology*. 2009;30(1):59-71.

Fiore M, Mancinelli R, Aloe L, Laviola G, Sornelli F, Vitali M, Ceccanti M. Hepatocyte growth factor, vascular endothelial growth factor, glial cell-derived neurotrophic factor and nerve growth factor are differentially affected by early chronic ethanol or red wine intake. *Toxicology letters*. 2009;188(3):208-13.

Fisher IST, Jourdan Da Silva N, Haechler H, Weill F, Schmid H, Danan C, Kerouanton A, Lane C, Luzzi I, Dionisi AM. Human infections due to Salmonella Napoli: a multi-country, emerging enigma recognized by the Enter-net international surveillance network. *Foodborne pathogens and disease*. 2009;6(5):613-9.

Florese RH, Demberg T, Xiao P, Kuller L, Larsen K, Summers EL, Venzon D, Cafaro A, Ensoli B, Robert-Guroff M. Contribution of nonneutralizing vaccine-elicited antibody activities to improved protective efficacy in rhesus macaques immunized with Tat/Env compared to multigenic vaccines. *Journal of immunology*. 2009;182(6):3718-27.

Floridia M, Tamburrini E, Anzidei G, Tibaldi C, Guaraldi G, Guerra B, Meloni A, Vimercati A, Molinari A, Pinnetti C, Dalzero S, Ravizza M, Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Plasma lipid profile in pregnant women with HIV receiving nevirapine. *AIDS patient care and STDs*. 2009;23(3):147-52.

Fontán PA, Voskuil MI, Gomez M, Tan D, Pardini M, Manganelli R, Fattorini L, Schoolnik GK, Smith I. The Mycobacterium tuberculosis factor s B is required for full response to cell envelope stress and hypoxia in vitro, but it is dispensable for in vivo growth. *Journal of bacteriology*. 2009;191(18):5628-33.

Fontana L, Weiss EP, Villareal DT, Klein S, Holloszy JO. IGF-1, nutrition and aging: the big picture [letter]. *Aging cell*. 2009;8(2):215.

Fontana L. Modulating human aging and age-associated diseases. *Biochimica et biophysica acta-general subjects*. 2009;1790(10):1133-8.

Fontana L. Neuroendocrine factors in the regulation of inflammation: excessive adiposity and calorie restriction. *Experimental gerontology*. 2009;44(1-2):41-5.

Fontana L. The scientific basis of caloric restriction leading to longer life. *Current opinion in gastroenterology*. 2009;25(2):144-50.

Forte G, Petrucci F, Cristaudo A, Bocca B. Market survey on toxic metals contained in tattoo inks. *Science of the total environment*. 2009;407(23):5997-6002.

- Forte G, Petrucci F, Cristaudo A, Bocca B. Quantification of sensitizing metals in tattooing pigments by SF-ICP-MS technique. *Open chemical and biomedical methods journal*. 2009;2:42-7.
- Fortini D, García Fernández A, Veldmann K, Mevius D, Carattoli A. Novel genetic environment of plasmid-mediated quinolone resistance gene qnrB2 in Salmonella Bredeney from poultry [letter]. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;64(6):1332-4.
- Franciosa G, Maugliani A, Scalfaro C, Aureli P. Evidence that plasmid-borne botulinum neurotoxin type B genes are widespread among Clostridium botulinum serotype B strains. *PLoS one*. 2009;4(3):e4829.
- Franciosa G, Maugliani A, Scalfaro C, Floridi F, Aureli P. Expression of internalin A and biofilm formation among Listeria monocytogenes clinical isolates. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2009;22(1):183-93.
- Francipane MG, Eterno V, Spina V, Bini M, Scerrino G, Buscemi G, Gulotta G, Todaro M, Dieli F, De Maria R, Stassi G. Suppressor of cytokine signaling 3 sensitizes anaplastic thyroid cancer to standard chemotherapy. *Cancer research*. 2009;69(15):6141-8.
- Francisci S, Capocaccia R, Grande E, Santaquilani M, Simonetti A, Allemani C, Gatta G, Sant M, Zigon G, Bray F, Janssen-Heijnen M, EURO CARE Working Group. The cure of cancer: a European perspective. *European journal of cancer*. 2009;45(6):1067-79.
- Franco E, Filia A. Vecchie e nuove strategie vaccinali: morbillo, rosolia e pneumococco [proceedings]. *Igiene e sanità pubblica*. 2009;5(Suppl):292-6.
- Frazzoli C, Petrini C, Mantovani A. Sustainable development and next generation's health: a long-term perspective about the consequences of today's activities for food safety. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(01):65-75.
- Frey CF, Schuppers ME, Nöckler K, Marinculic A, Pozio E, Kihm U, Gottstein B. Validation of a Western Blot for the detection of anti-Trichinella spp. antibodies in domestic pigs. *Parasitology research*. 2009;104(6):1269-77.
- Fumarola L, Monno R, Ierardi E, Rizzo G, Giannelli G, Lalle M, Pozio E. Anisakis pegreffii etiological agent of gastric infections in two Italian women. *Foodborne pathogens and disease*. 2009;6(9):1157-9.
- Gabbiani C, Messori L, Cinellu MA, Casini A, Mura P, Sannella AR, Severini C, Majori G, Bilia AR, Vincieri FF. Outstanding plasmodicidal properties within a small panel of metallic compounds: hints for the development of new metal-based antimalarials. *Journal of inorganic biochemistry*. 2009;103(2):310-2.
- Gardini L, Villa M, Matteucci A, Mallozzi C, Petrucci TC, Di Stasi AMM, Leo L, Malchiodi Albedi F, Pricci F. Early effects of high glucose in retinal tissue cultures Renin-Angiotensin System-dependent and -independent signaling. *Neurobiology of disease*. 2009;35(2):278-85.
- Gagliardi L, De Orsi D, Briancesco R, Della Libera S, Donati G, Semproni M, Bonadonna L. La sicurezza chimico-microbiologica di una classe di prodotti cosmetici: i depigmentanti cutanei. *La Rivista delle sostanze grasse*. 2009;86(Apr-Giu):112-9.
- Gagliardi MC, Teloni R, Giannoni F, Mariotti S, Remoli ME, Sargentini V, Videtta M, Pardini M, De Libero G, Coccia EM, Nisini R. Mycobacteria exploit p38 signaling to affect CD1 expression and lipid antigen presentation by human dendritic cells. *Infection and immunity*. 2009;77(11):4947-52.
- Gajadhar AA, Pozio E, Gamble HR, Nöckler K, Maddox-Hyttel C, Forbes Lorry B, Vallée I, Rossi P, Marinculic A, Boireau P. Trichinella diagnostics and control: mandatory and best practices for ensuring food safety. *Veterinary parasitology*. 2009;159(3-4):197-205.

- Galli MC. Regulatory considerations for translating gene therapy: a European Union perspective. *Science translational medicine*. 2009;1(6):6ps6.
- Gallo P, Fabbrocino S, Cerulo MG, Ferranti P, Bruno M, Serpe L. Determination of cylindrospermopsin in freshwaters and fish tissue by liquid chromatography coupled to electrospray ion trap mass spectrometry. *Rapid communications in mass spectrometry*. 2009;23(20):3279-84.
- Gallus S, Tramacere I, La Vecchia C, Colombo P, Zuccaro P, Paleari L, Cesario A, Russo P, Ferketich AK, Apolone G. Use of pharmacotherapy for smoking cessation in Italy [letter]. *Archives of internal medicine*. 2009;169(20):1927-8.
- Gallus S, Tramacere I, Zuccaro P, Colombo P, La Vecchia C. Cigarette smuggling in Italy, 2005-8 [letter]. *Tobacco control*. 2009;18(2):159-60.
- Gallus S, Tramacere I, Zuccaro P, Colombo P, La Vecchia C. Tobacco sales to minors in Italy. *Tumori*. 2009;95(3):283-5.
- Galluzzi L, Aaronson S, Abrams J, Alnemri ES, Andrews D, Baehrecke E, et al, De Maria R, Malorni V. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring cell death in higher eukaryotes. *Cell death and differentiation*. 2009;16(8):1093-107.
- Galluzzo L, Ghirini S, Gandin C, Farchi G, Martire S, Barbariol P, Scafato E. Stato civile e situazione di convivenza come predittori di mortalità negli anziani. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(07-08):6-9.
- Gambarini G, Testarelli L, Milana V, Pecci R, Bedini R, Pongione G, Gerosa R, De Luca M. Angular deflection of rotary nickel titanium files: a comparative study. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(04):423-6.
- Garaci E. OKkio alla SALUTE: Sistema di sorveglianza su alimentazione e attività fisica nei bambini della scuola primaria. Risultati 2008. Presentazione. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(24):v-vi.
- García Fernández A, Fortini D, Veldmann K, Mevius D, Carattoli A. Characterization of plasmids harbouring qnrS1, qnrB2 and qnrB19 genes in Salmonella. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;63(2):274-81.
- García-Algar O, Vall Combelles O, Puig Sola C, Mur Sierra A, Scaravelli G, Pacifici R, Monleón Getino T, Pichini S. Exposición prenatal a drogas de abuso a través del análisis de meconio en una población de bajo nivel socioeconómico en Barcelona. *Anales de pediatría*. 2009;70(2):151-8.
- Gariboldi MB, Ravizza R, Baranyai P, Caruso E, Banfi S, Meschini S, Monti E. Photodynamic effects of novel 5,15-diaryl-tetrapyrrole derivatives on human colon carcinoma cells. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2009;17(5):2009-16.
- Garulli B, Castrucci MR. Protective immunity to influenza: lessons from the virus for successful vaccine design. *Expert review of vaccines*. 2009;8(6):689-93.
- Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, Coebergh JW, Desandes E, Kaatsch P, Pastore G, Peris-Bonet R, Stiller CA, EUROCARE Working Group. Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *European journal of cancer*. 2009;45(6):992-1005.
- Gaudi S, Macciardi F, Carlini F, Arcieri R, Vella S. Farmacogenomica: dal progetto genoma umano alla terapia personalizzata. *Caleidoscopio*. 2009;27(223):21-9.
- Gentile C, Alberini I, Manini I, Rossi S, Montomoli E, Pozzi T, Rizzo C, Alfonsi V. Hepatitis A seroprevalence in Tuscany, Italy. *Eurosurveillance*. 2009;14(10):19146.

- Geraci A, Mondello F, Stringaro A. Sostanze naturali sotto la lente dell'Istituto Superiore di Sanità: attualità e prospettive. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(07-08):11-5.
- Geurden T, Levecke B, Cacciò SM, Visser A, De Groot G, Casaert S, Vercruyse J, Claerebout E. Multilocus genotyping of *Cryptosporidium* and *Giardia* in non-outbreak related cases of diarrhoea in human patients in Belgium. *Parasitology*. 2009;136(10):1161-8.
- Gherardi G, D'Ambrosio F, Monaco M, Camilli R, De Florio L, D'Ancona F, Dicuonzo G, Pantosti A. Population structure of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in Italy prior to the implementation of the 7-valent conjugate vaccine (1999-2003). *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2009;28(1):99-103.
- Ghinassi B, Zingariello M, Martelli F, Lorenzini RN, Vannucchi AM, Rana RA, Nishikawa M, Migliaccio G, Mascarenhas J, Migliaccio AR. Increased differentiation of dermal mast cells in mice lacking the Mpl gene. *Stem cells and development*. 2009;18(7):1081-92.
- Ghirini S, Galluzzo L, Gandin C, Russo R, Parisi N, Martire S, Barbariol P, Scafato E. Lo stato di salute degli italiani in relazione al consumo di alcol. *Alcolologia*. 2009;5(9):40-6.
- Giacomini E, Remoli ME, Gafa V, Pardini M, Fattorini L, Coccia EM. IFN- β improves BCG immunogenicity by acting on DC maturation. *Journal of leukocyte biology*. 2009;85(3):462-8.
- Giacomozzi C, Bernabeu M, Cordella D, Hermens H, Huijgens B, Ilsbrouckx S, Macellari V, Magni R, Scattareggia S, Zampolini M, Rogante M. Satisfaction of patients and therapists with an upper limb tele-rehabilitation service. *IFMBE Proceedings*. 2009;25/V:176-9.
- Giacomozzi C, Martelli F, Nagel A, Schmiegel A, Rosebaum D. Cluster analysis to classify gait alterations in rheumatoid arthritis using peak pressure curves. *Gait and posture*. 2009;29(2):220-4.
- Giambi C, Donati S, Bella A, Filia A, Toschi M, Ciofi Degli Atti ML, Nacca G, Declich S, Salmaso S, Gruppo di lavoro PreGio Pg. PreGio: un progetto nazionale di ricerca per la prevenzione del carcinoma della cervice uterina. *Vaccinare oggi*. 2009;8(3):3-6.
- Giammarioli AM, Vona R, Gambardella L, Ascione B, Maselli A, Barbati C, Tinari A, Malorni V. Interferon- γ bolsters CD95/Fas-mediated apoptosis of astrogloma cells. *FEBS journal*. 2009;276(20):520-35.
- Giampaoli S, Lo Noce C. Passa da Loceri il futuro della nostra salute. *Oglastra sanità*. 2009;3(9):9.
- Gianfranceschi MV, D'Ottavio MC, Gattuso A, Bella A, Aureli P. Distribution of serotypes and pulsotypes of *Listeria monocytogenes* from humans, food and environmental isolates (Italy 2002-2005). *Food microbiology*. 2009;26(5):520-6.
- Giansanti D, Morelli S, Maccioni G, Guerriero L, Bedini R, Pepe G, Colombo C, Borghi G, Macellari V. A web-based health technology assessment in tele-echocardiography: the experience within an Italian project. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(04):392-7.
- Giansanti D, Morelli S. Digital tele-echocardiography: a look inside. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(04):357-62.
- Gigante G, Mattia M, Braun J, Del Giudice P. Bistable perception modeled as competing stochastic integrations at two levels. *PLoS Computational biology*. 2009;5(7):e1000430.
- Gigantesco A, de Girolamo G, Santone G, Miglio R, Picardi A, PROGRES-Acute Group. Long-stay in short-stay inpatients facilities: risk factors and barriers to discharge. *BMC public health*. 2009;9:306.

- Gioiosa L, Chiarotti F, Alleva E, Laviola G. A trouble shared is a trouble halved: social context and status affect pain in mouse dyads. *PLoS one*. 2009;4(1):e4143.
- Giordani L, Sanchez M, Libri I, Quaranta MG, Mattioli B, Viora M. IFN- α amplifies human naïve B cell TLR-9-mediated activation and Ig production. *Journal of leukocyte biology*. 2009;86(2):261-71.
- Giorgi A, Di Francesco L, Principe S, Mignogna G, Sennels L, Mancone C, Alonzi T, Sbriccoli M, De Pascalis A, Rappsilber J, Cardone F, Pocchiari M, Maras B, Schininà ME. Proteomic profiling of PrP27-30-enriched preparations extracted from the brain of hamsters with experimental scrapie. *Proteomics*. 2009;9(15):3802-14.
- Giuliani M, Montieri S, Palamara G, Latini A, Alteri C, Perno CF, Santoro MM, Rezza G, Ciccozzi M. Non-B HIV type 1 subtypes among men who have sex with men in Rome, Italy. *AIDS research and human retroviruses*. 2009;25(2):157-64.
- Giuliani M, Salfa MC, Latino MA, Suligo B, Rete nazionale dei laboratori per le IST. Una rete di laboratori pubblici per studiare le infezioni trasmesse per via sessuale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(10):3-7.
- Giulioni M, Pannunzi M, Badoni D, Dante V, Del Giudice P. Classification of correlated patterns with a configurable analog VLSI neural network of spiking neurons and self-regulating plastic synapses. *Neural computation*. 2009;21(11):3106-29.
- Giusti A. La gestione integrata del diabete nel nostro Paese (Progetto IGEA): studio qualitativo sull'accettabilità del nuovo modello assistenziale da parte degli operatori e dei cittadini. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(05):iii-iv.
- Gomez Morales MA, Ludovisi A, Pezzotti P, Amati M, Cherchi S, Lalle M, Pecoraro F, Pozio E, Ring Trial Participants. International ring trial to detect anti-Trichinella IgG by ELISA on pig sera. *Veterinary parasitology*. 2009;166(3-4):241-8.
- Gottstein B, Pozio E, Nöckler K. Epidemiology, diagnosis, treatment and control of Trichinellosis. *Clinical microbiology reviews*. 2009;22(1):127-45.
- GRAAL C, Lleres A, Bartalini O, Bellini V, Bocquet JP, Calvat P, Capogni M, et al, Ghio FMA, Girolami B. Measurement of beam-recoil observable Ox, Oz and target asymmetry T for the reaction pK^+ ?. *European physical journal A*. 2009;39(2):149-61.
- Gracceva G, Venerosi A, Santucci D, Calamandrei G, Ricceri L. Early social enrichment affects responsiveness to different social cues in female mice. *Behavioural brain research*. 2009;196(2):304-9.
- Graham JM, Kramer N, Bejjani BA, Thiel CT, Carta C, Neri G, Tartaglia M, Zenker M. Genomic duplication of PTPN11 is an uncommon cause of Noonan syndrome. *American journal of medical genetics. Part A*. 2009;149A(10):2122-8.
- Grammaldo LG, Di Gennaro G, Giampà T, De Risi M, Meldolesi GN, Mascia A, Sparano A, Esposito V, Quarato P, Picardi A. Memory outcome 2 years after anterior temporal lobectomy in patients with drug-resistant epilepsy. *Seizure*. 2009;18(2):139-44.
- Grande NM, Plotino G, Ioppolo P, Bedini R, Pameijer CH, Somma F. The effect of custom adaptation and span-diameter ratio on the flexural properties of fiber-reinforced composite posts. *Journal of dentistry*. 2009;37(5):383-9.
- Grandolfo M, Spinelli ATM, Pediconi M, Timperi F, Andreozzi S, Bucciarelli M. Il sistema di sorveglianza epidemiologica dell'interruzione volontaria di gravidanza. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(05):3-7.

- Graziani C, Luzzi I, Corrò M, Tomei F, Parisi G, Giufrè M, Morabito S, Caprioli A, Cerquetti M. Phylogenetic background and virulence genotype of ciprofloxacin-susceptible and resistant *Escherichia coli* strains of human and avian origin. *Journal of infectious diseases*. 2009;199(8):1209-17.
- Graziano S, Pocchiari M. Management and prevention of human prion diseases. *Current neurology and neuroscience reports*. 2009;9(6):423-9.
- Grigioni M, D'Avenio G. Non-invasive imaging: tissue characterisation. *Paediatrics and child health*. 2009;19(S2):S106-S110.
- Guaraldi G, Cocchi S, Motta A, Ciaffi S, Codeluppi M, Bonora S, Di Benedetto F, Masetti M, Florida M, Baroncelli S, Pinetti D, Bertolini A, Gerunda G, Esposito R. Efficacy and safety of atazanavir in patients with end stage liver disease. *Infection*. 2009;37(3):250-5.
- Guglietta S, Garbuglia AR, Salichos L, Ruggeri L, Folgori A, Perrone MP, Camperio C, Mellace V, Maio G, Maio P, Capobianchi MR, Spada E, Gargano N, Scottà C, Piccolella E, del Porto P. Impact of viral selected mutations on T cell mediated immunity in chronically evolving and self limiting acute HCV infection. *Virology*. 2009;386(2):398-406.
- Guidoni L. La sperimentazione farmacologica sulle donne. *Cronache e opinioni*. 2009;(Gen-Feb):62-3.
- Guidotti M, Fiorentini C, Falzano L, Stacchini P. Le fibre nell'alimentazione umana. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(05):8-10.
- Hailu A, Gramiccia M, Kager Petrus A. Visceral leishmaniasis in Aba-Roba, south-western Ethiopia: prevalence and incidence of active and subclinical infections. *Annals of tropical medicine and parasitology*. 2009;103(8):659-70.
- Harford JB, Edwards BK, Nandakumar A, Ndom P, Capocaccia R, Coleman MP, ICC-3 Session A group. Cancer control-planning and monitoring population-based systems. *Tumori*. 2009;95(5):568-78.
- HERMES Collaboration, Airapetian A, Akopov N, Akopov Z, Andrus A, Aschenauer EC, Augustyniak W, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Spin density matrix elements in exclusive π^0 electroproduction on 1H and 2H targets at 27.5 GeV beam energy. *European physical journal. C: Particles and fields*. 2009;62(4):659-95.
- HERMES Collaboration, Cisbani E, Frullani S, et al. Exclusive π^0 electroproduction on transversely polarized protons. *Physics letters B*. 2009;679:100-5.
- Horgan K, Shaw S, Boirivant M. Immunomagnetic purification of T cell subpopulations. *Current protocols in immunology*. 2009;(85 Suppl):7.4.1-7.4.9.
- Hornakova T, Staerk J, Royer Y, Flex E, Tartaglia M, Constantinescu SN, Knoops L, Renauld J. Acute lymphoblastic leukemia-associated JAK1 mutants activate the Janus Kinase/STAT pathway via interleukin-9 receptor homodimers. *Journal of biological chemistry*. 2009;284(11):6773-81.
- Iacobini C, Menini S, Ricci C, Scipioni A, Sansoni V, Cordone S, Pesce C, Pugliese F, Pricci F, Pugliese G. Advanced lipoxidation end-products mediate lipid-induced glomerular injury: role of receptor-mediated mechanisms. *Journal of pathology*. 2009;218(3):360-9.
- Iacobini C, Menini S, Ricci C, Scipioni A, Sansoni V, Cordone S, Taurino M, Serino M, Marano G, Federici M, Pricci F, Pugliese G. Accelerated lipid-induced atherogenesis in galectin-3 deficient mice. Role of lipoxidation via receptor-mediated mechanisms. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2009;29(6):831-6.

Iavicoli I, Bocca B, Fontana L, Caimi S, Petrucci F, Bergamaschi A, Alimonti A. Distribution and elimination of palladium in male Wistar rats following 14-day oral exposure in drinking water. *Journal of toxicology and environmental health*. 2009;72(2):88-93.

Ingelido AM, Abballe A, di Domenico A, Fochi I, Iacovella N, Saragosa A, Spagnesi M, Valentini S, De Felip E. Levels and profiles of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in feedstuffs and milk from farms in the vicinity of incineration plants in Tuscany, Italy. *Archives of environmental contamination and toxicology*. 2009;57(2):397-404.

Ingelido AM, Abballe A, Marra V, Valentini S, Ferro A, Porpora MG, Barbieri PG, De Felip E. Serum concentrations of beta-hexachlorocyclohexane in groups of the Italian general population: a human biomonitoring study. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(04):401-8.

Iturriza-Gómara M, Dallman T, Bányai K, Böttiger B, Buesa J, Diedrich SM, et al, Fiore L, Ruggeri FM. Rotavirus surveillance in Europe, 2005-2008: web-enabled reporting and real-time analysis of genotyping and epidemiological data. *Journal of infectious diseases*. 2009;200(1 Suppl):215-21.

Joya X, Papaseit E, Civit E, Pellegrini M, Vall O, García-Algar O, Scaravelli G, Pichini S. Unsuspected exposure to cocaine in preschool children from a Mediterranean city detected by hair analysis. *Therapeutic drug monitoring*. 2009;31(3):391-5.

Junhua Z, Menniti Ippolito F, Xiumei G, Firenzuoli F, Boli Z, Massari M, Hongcai S, Yuhong H, Ferrelli RM, Limin H, Fauci A, Guerra R, Raschetti R. Complex traditional Chinese medicine for post-stroke motor dysfunction: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(8):2797-804.

Kamphuis MH, Geerlings MI, Giampaoli S, Nissinen A, Grobbee DE, Kromhout D. The association of depression with cardiovascular mortality is partly explained by health status. the FINE study. *Journal of affective disorders*. 2009;114(1-3):184-92.

Khatri ML, Di Muccio T, Gramiccia M. Cutaneous leishmaniasis in North-Western Yemen: A clinicoepidemiologic study and Leishmania species identification by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis. *Journal of American Academy of Dermatology*. 2009;61(4):e15-e21.

Kindberg E, Ax C, Fiore L, Svensson L. Ala67Thr mutation in the poliovirus receptor CD155 is a potential risk factor for vaccine and wild-type paralytic poliomyelitis. *Journal of medical virology*. 2009;81(5):933-6.

Klug SJ, Rensing M, Koenig J, Abba MC, Agorastos T, Brenna SMF, et al, Rezza G. TP53 codon 72 polymorphism and cervical cancer: a pooled analysis of individual data from 49 studies. *Lancet oncology*. 2009;10(8):772-84.

Kodra Y, Giustini S, Divona L, Porciello R, Calvieri S, Wolkenstein P, Taruscio D. Health-related quality of life in patients with neurofibromatosis type 1: A survey of 129 Italian patients. *Dermatology*. 2009;218(3):215-20.

Koot S, Adriani W, Saso L, van den Bos R, Laviola G. Home-cage testing of delay-discounting in rats. *Behavior research methods*. 2009;41(4):1169-76.

Koot S, van den Bos R, Adriani W, Laviola G. Gender differences in delay-discounting under mild food restriction. *Behavioural brain research*. 2009;200(1):134-43.

Korsun N, Kojouharova M, Vladimirova N, Fiore L, Litvinenko I, Buttinelli G, Fiore S, Voynova-Georgieva V, Mladenova Z, Georgieva D. Three cases of paralytic poliomyelitis associated with type 3 vaccine poliovirus strains in Bulgaria. *Journal of medical virology*. 2009;81(9):1661-7.

- Kratz CP, Zampino G, Kriek M, Kant SG, Leoni C, Pantaleoni F, Oudesluys-Murphy AM, Di Rocco C, Kloska SP, Tartaglia M, Zenker M. Craniosynostosis in patients with Noonan syndrome caused by germline KRAS mutations. *American journal of medical genetics. Part A*. 2009;194A(5):1036-40.
- La Grange LJ, Marucci G, Pozio E. Trichinella zimbabwensis in wild Nile crocodiles (Crocodylus niloticus) of South Africa. *Veterinary parasitology*. 2009;161(1-2):88-91.
- Labbozzetta S, Valvo L, Bertocchi P, Alimonti S, Gaudio MC, Manna L. Focused microwave-assisted extraction and LC determination of ketoprofen in the presence of preservatives in a pharmaceutical cream formulation. *Chromatographia*. 2009;69(3-4):365-8.
- Ladogana A, Sánchez-Juan P, Mitrová E, Green A, Cuadrado-Corrales N, Sánchez-Valle R, Aguzzi A, Sklavadiadis T, Kulczycki J, Gawinecka J, Saiz A, Calero M, van Duijn CM, Pocchiari M, Knight R, Zerr I. Cerebrospinal fluid biomarkers in human genetic transmissible spongiform encephalopathies. *Journal of neurology*. 2009;256(10):1620-8.
- Lagorio S, Polichetti AV, Vecchia P. Salute e campi elettromagnetici: stato delle conoscenze. Ciclo di convegni, marzo-ottobre 2009. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(06):18-9.
- Lalle M, Bruschi F, Castagna B, Campa M, Pozio E, Cacciò SM. High genetic polymorphism among Giardia duodenalis isolates from Sahrawi children. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2009;103(8):834-8.
- Lambiase A, Micera A, Pellegrini G, Merlo D, Rama P, De Luca M, Bonini S. In vitro evidence of nerve growth factor effects on human conjunctival epithelial cells differentiation and mucin gene expression. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2009;50(10):4622-30.
- Lanciotti A, Brignone MS, Camerini S, Serafini B, Macchia G, Raggi C, Molinari P, Crescenzi M, Musumeci M, Sargiacomo M, Aloisi F, Petrucci TC, Ambrosini E. MLC1 trafficking and membrane expression in astrocytes: role of caveolin-1 and phosphorylation. *Neurobiology of disease*. 2009;37(3):581-95.
- Laveissière G, Degrande N, Jaminion S, Jutier C, Todor L, Di Salvo R, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F, Jefferson Lab Hall A Collaboration. Virtual Compton scattering and neutral pion electroproduction in the resonance region up to the deep inelastic region at backward angles. *Physical review C*. 2009;79(1):015201.
- Laveissière G, Degrande N, Jaminion S, Jutier C, Todor L, Di Salvo R, et al, Cisbani E, Frullani S, Garibaldi F. Virtual Compton scattering and neutral pion electroproduction in the resonance region up to the deep inelastic region at backward angles. *Physical review C*. 2009;79:015201-1/015201-18.
- Laviola G, Ognibene E, Romano E, Adriani W, Keller F. Gene-environment interaction during early development in the heterozygous reeler mouse: clues for modelling of major neurobehavioral syndromes. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2009;33(4):560-72.
- Leo D, Adriani W, Cavaliere C, Cirillo G, Marco EM, Romano E, di Porzio U, Papa M, Perrone-Capano C, Laviola G. Methylphenidate to adolescent rats drives enduring changes of accumbal Htr7 expression: implications for impulsive behavior and neuronal morphology. *Genes brain and behavior*. 2009;8(3):356-68.
- Leombruni P, Fassino S, Lavagnino L, Orofino G, Morosini P, Picardi A. The role of anger in adherence to highly active antiretroviral treatment in patients infected with HIV. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2009;78(4):254-7.
- Levecke B, Geldhof P, Claerebout E, Dorny P, Vercammen F, Cacciò SM, Vercruyse J, Geurden T. Molecular characterisation of Giardia duodenalis in captive non-human primates reveals mixed

assemblage A and B infections and novel polymorphisms. *International journal for parasitology*. 2009;39(14):1595-601.

Lévy-Bruhl D, Bousquet V, King LA, O'Flanagan D, Bacci S, Lopalco P, Salmaso S, Country specific VENICE gate keepers and contact points. The current state of introduction of HPV vaccination into national immunisation schedules in Europe: Results of the VENICE 2008 survey. *European journal of cancer*. 2009;45(15):2709-13.

Liciardi M, Marucci G, Addis G, Ludovisi A, Gomez Morales MA, Deiana B, Cabaj W, Pozio E. Trichinella britovi and Trichinella spiralis mixed infection in a horse from Poland. *Veterinary parasitology*. 2009;161(3-4):345-8.

Lindstedt R, Ruggiero V, D'Alessio V, Manganello S, Petronzelli F, Stasi MA, Vendetti S, Assandri A, Carminati P, De Santis R. The immunosuppressor ST1959, A 3,5-diaryl-S-triazole derivative, inhibits T cell activation by reducing NFAT nuclear residency. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2009;22(1):29-42.

Liumbruno GM, Catalano L, Piccinini V, Pupella S, Grazzini G. Reduction of the risk of bacterial contamination of blood components through diversion of the first part of the donation of blood and blood components [proceedings]. *Blood transfusion*. 2009;7(2):86-93.

Liumbruno GM, Catalano L, Pupella S, Piccinini V, Calizzani G, Pascarelli N, Randi V, Silvestri AR, Zucchelli P, Grazzini G. West Nile virus in Italy. *Transfusion*. 2009;49(Suppl):207A.

Logozzi M, De Milito A, Lugini L, Borghi M, Calabrò L, Spada M, Perdicchio M, Marino ML, Federici C, Iessi E, Brambilla D, Venturi G, Lozupone F, Santinami M, Huber V, Maio M, Rivoltini L, Fais S. High levels of exosomes expressing CD63 and caveolin-1 in plasma of melanoma patients. *PLoS one*. 2009;4(4):e5219.

Lombardo F, Ronca R, Rizzo C, Mestres-Simòn M, Lanfrancotti A, Currà C, Fiorentino G, Bourgoin C, Ribeiro JMC, Petrarca V, Ponzi M, Coluzzi M, Arcà B. The Anopheles gambiae salivary protein gSG6: an anopheline-specific protein with a blood-feeding role. *Insect biochemistry and molecular biology*. 2009;39(7):457-66.

Longo E, Giustini M. Anziani e stili di vita: la sfida al progetto CHANGE. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(12):14-6.

Longo O, Tripiciano A, Fiorelli V, Bellino S, Scoglio A, Collacchi B, Ruiz-Alvarez MJ, Francavilla V, Arancio A, Paniccia G, Lazzarin A, Tambussi G, Tassan DC, Visintini R, Narciso P, Antinori A, D'Offizi G, Giulianelli M, Carta M, Di Carlo A, Palamara G, Giuliani M, Laguardia ME, Monini P, Magnani M, Ensoli B, Ensoli F. Phase I therapeutic trial of the HIV-1 Tat protein and long term follow-up. *Vaccine*. 2009;27(25-26):3306-12.

Lozupone F, Perdicchio M, Brambilla D, Borghi M, De Milito A, Meschini S, Barca S, Marino ML, Logozzi M, Federici C, Iessi E, De Milito A, Fais S. The human homologue of Dictyostelium discoideum phg1A is expressed by human metastatic melanoma cells. *EMBO reports*. 2009;10(12):1348-54.

Luca-Harari B, Darenberg J, Neal S, Siljander T, Strakova L, Tanna A, Creti R, Ekelund K, Koliou M, Tassios PT, van der Linden M, Straut M, Vuopio-Varkila J, Bouvet A, Efstratiou A, Schälén C, Henriques-Normark B, Strep-EURO Study Group and International Streptococcus Reference Laboratories, Jasir A. Clinical and microbiological characteristics of severe Streptococcus pyogenes disease in Europe. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(4):1155-65.

Lucentini L, Ferretti E, Veschetti E, Achene L, Turrio Baldassarri L, Ottaviani M, Bogianni S. Determination of low-level acrylamide in drinking water by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of AOAC International*. 2009;92(1):263-70.

- Luciani AM, Grande S, Palma A, Rosi A, Giovannini C, Sapore O, Viti V, Guidoni L. Characterization of ¹H NMR detectable mobile lipids in cell from human adenocarcinomas. *FEBS journal*. 2009;276(5):1333-46.
- Luciani AM, Palma A, Grande S, Sordi P, Guidoni L, Viti V, Di Castro E, De Felice C, Lo Bosco A. Dosimetric performances of optically detected Fricke-agarose-Xylenol Orange gel [proceedings]. *Journal of Physics. Conference series*. 2009;164:75-9.
- Lunelli A, Pugliese A, Rizzo C. Epidemic patch models applied to pandemic influenza: contact matrix, stochasticity, robustness of predictions. *Mathematical biosciences*. 2009;220(1):24-33.
- Macchia T, Taggi F. I controlli casuali dei conducenti di veicoli a motore quale base per il monitoraggio dell'uso di droghe nella popolazione. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*. 2009;21(1):63-70.
- Machida W, Faberi M, Mudu P, Settimo GV. Prevenzione e riduzione integrate dell'inquinamento atmosferico a Gela: analisi del ciclo di vita e modelli di dispersione per inquinanti atmosferici. *Epidemiologia e prevenzione*. 2009;33(3 Suppl 1):91-6.
- Macri S, Granstrem O, Shumilina M, Gomes dos Santos FJ, Berry A, Saso L, Laviola G. Resilience and vulnerability are dose-dependently related to neonatal stressors in mice. *Hormones and behavior*. 2009;56(4):391-8.
- Madeddu G, Rezza G, Mura MS. Trends in the European HIV/AIDS epidemic: a perspective from Italy. *Expert review of anti infective therapy*. 2009;7(1):26-36.
- Maggi S, Limongi F, Noale M, Romanato G, Tonin P, Rozzini R, Scafato E, Crepaldi G, ILSA Study Group. Diabetes as a risk factor for cognitive decline in older patients. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2009;27(1):24-33.
- Maggini M. IGEA: a chronic disease management project for people with diabetes. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(04):349-52.
- Maggini M. Il Progetto IGEA (Integrazione, gestione e assistenza per la malattia diabetica). *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(04):iii-iv.
- Maio M, Nicolay HJM, Ascierio PA, Belardelli F, Camerini R, Colombo MP, Queirolo P, Ridolfi R, Russo V, Fonsatti E, Parmiani G, NIBIT. Sixth annual meeting of the Italian network for tumor biotherapy (NIBIT), Siena, 16-18 October 2008. *Cancer immunology and immunotherapy*. 2009.
- Maione F, Bonito MC, Colucci M, Cozzolino V, Bisio A, Romussi G, Cicala C, Pieretti S, Mascolo N. First evidence for an anxiolytic effect of a diterpenoid from *Salvia cinnabarina*. *Natural product communications*. 2009;4(4):469-72.
- Makris SL, Raffaele K, Allen S, Bowers WJ, Hass U, Alleva E, Calamandrei G, Sheets L, Amcoff P, Delrue N, Crofton KM. A retrospective performance assessment of the developmental neurotoxicity study in support of OECD test guideline 426. *Environmental health perspectives*. 2009;117(1):17-25.
- Mallozzi C, Ceccarini M, Camerini S, Macchia G, Crescenzi M, Petrucci TC, Di Stasi AMM. Peroxynitrite induces tyrosine residue modifications in synaptophysin C-terminal domain, affecting its interaction with src. *Journal of neurochemistry*. 2009;111(3):859-69.
- Malorni V, Farrace MG, Matarrese P, Tinari A, Ciarlo L, Mousavi-Shafaei P, D'Eletto M, Di Giacomo G, Melino G, Palmieri L, Rodolfo C, Piacentini M. The adenine nucleotide translocator 1 acts as a type 2 transglutaminase substrate: implications for mitochondrial-dependent apoptosis. *Cell death and differentiation*. 2009;16(11):1480-92.

Mancinelli R, Ceccanti M. Biomarkers in alcohol misuse: their role in the prevention and detection of thiamine deficiency. *Alcohol and alcoholism*. 2009;44(2):177-82.

Mancinelli R, Vitali M, Ceccanti M. Woman, alcohol and environment: update and perspectives in neuroscience. *Functional neurology*. 2009;24(2):77-81.

Mancini C, Ferreira MS, Carletti P, De Giacomi GV, Seniori Costantini A, Calamita ML, Brusco A, Gallieri D, Burgio A, Mondo L, Rusciani R, Sticchi C, Volpi C, Biocca M, Caranci N, Candela S, Ventura C, Palazzi M, Vitali P, Baglio G, Camilloni L, Casagrande S, Martinelli D, Ladalardo C. Sintesi di un'esperienza e di una proposta metodologica per un profilo di salute della popolazione immigrata, Ancona 2009. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(07-08):iii-iv.

Mancini F, Carniato A, Ciervo A. Pneumonia caused by *Shigella sonnei* in man returned from India [letter]. *Emerging infectious diseases*. 2009;15(11):1874-6.

Mancini F, Savarino A, Losardo M, Cassone A, Ciervo A. Characterization of the serological response to phospholipase D protein of *Chlamydomyxa pneumoniae* in patients with acute coronary syndromes. *Microbes and infection*. 2009;11:367-73.

Mancini F, Sbaragli S, Colivicchi G, Cassone A, Ciervo A. Fourteen years of severe arthralgia in a man without gastrointestinal symptoms: a case report of an atypical Whipple's disease. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(2):492-5.

Manciocco A, Chiarotti F, Vitale A, Calamandrei G, Laviola G, Alleva E. The application of Russell and Burch 3R principle in rodent models of neurodegenerative disease: The case of Parkinson's disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2009;33(1):18-32.

Manciocco A, Chiarotti F, Vitale A. Effects of positive interaction with caretakers on the behaviour of socially housed common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Applied animal behaviour science*. 2009;120(1-2):100-7.

Mandaglio G, Manganaro M, Giardina G, Bellini V, Giusa A, Mammoliti F, Randieri C, et al, Girolami B, Ghio FMA. Vertex identification of events in photonuclear reactions by cylindrical multiwire proportional chambers. *Radiation effects and defects in solids*. 2009;164(5-6):325-9.

Mangiacotti M, Chiaravalle AE, Marchesani G, De Sio A, Boniglia C, Bortolin E, Onori S. Detection of irradiated chestnuts: preliminary study using three analytical techniques. *Radiation physics and chemistry*. 2009;78:695-8.

Mantovani A, Frazzoli C, La Rocca C. Risk assessment of endocrine-active compounds in feeds. *Veterinary journal*. 2009;182(3):392-401.

Maraini G, Williams SL, Sperduto RD, Ferris FL, Milton RC, Clemons TE, Rosmini F, Ferrigno L. Effects of multivitamin/mineral supplementation on plasma levels of nutrients. Report No 4 of the Italian-American Clinical Trial of Nutritional Supplements and Age-related Cataract. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(02):119-27.

Maranghi F, Tassinari R, Lagatta V, Moracci G, Macri C, Eusepi A, Di Virgilio A, Scattoni ML, Calamandrei G. Effects of the food contaminant semicarbazide following oral administration in juvenile Sprague-Dawley rats. *Food and chemical toxicology*. 2009;47(2):472-9.

Marchei E, Farré M, Pellegrini M, Rossi S, García-Algar O, Vall O, Pichini S. Liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry determination of methylphenidate and ritalinic acid in conventional and non-conventional biological matrices. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2009;49(2):434-9.

- Marchei E, Pellegrini M, Rotolo MC, Pichini S, Pacifici R. La catena di custodia e sua applicazione negli accertamenti tossicologici dei lavoratori con mansioni a rischio. *Ligand assay*. 2009;14(4):320-4.
- Marchetti M, Ammendolia MG, Superti F. Glycosaminoglycans are not indispensable for the anti-herpes simplex virus type 2 activity of lactoferrin. *Biochimie*. 2009;91(1):155-9.
- Marco EM, Adriani W, Llorente R, Laviola G, Viveros MP. Detrimental psychophysiological effects of early maternal deprivation in adolescent and adult rodents. Altered responses to cannabinoid exposure. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2009;33(4):498-507.
- Marco EM, Rubino T, Adriani W, Viveros MP, Parolaro D, Laviola G. Long-term consequences of URB597 administration during adolescence on cannabinoid CB1 receptor binding in brain areas. *Brain research*. 2009;1257:25-31.
- Margarit I, Rinaudo CD, Galeotti CL, Maione D, Ghezzi C, Buttazzoni E, Rosini R, Runci Y, Mora M, Buccato S, Pagani M, Tresoldi E, Berardi A, Creti R, Baker CJ, Telford JL, Grandi G. Preventing bacterial infections with pilus-based vaccines: the group B Streptococcus paradigm. *Journal of infectious diseases*. 2009;199(1):108-15.
- Mariano A, Caserta CA, Pendino GM, Vacalebre C, Surace P, Fiorillo MT, Polito I, Surace M, Alicante S, Amante A, Foti G, Marra M, Gutamo G, Amato F, Messineo A, Mele A. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection: Effectiveness at general population level in a highly endemic area. *Digestive and liver disease*. 2009;41(7):509-15.
- Mariano A, Scalia Tomba G, Tosti ME, Spada E, Mele A. Estimating the incidence, prevalence and clinical burden of hepatitis C over time in Italy. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2009;41(9):689-99.
- Marocchia Z, Vella S, Malorni V. III Seminario nazionale sulla salute della donna. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 9-10 dicembre 2008. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(01):16-9.
- Maroli MN, Jalouk L, Alhamed M, Bianchi R, Bongiorno G, Khoury C, Gradoni L. Aspects of the bionomics of *Phlebotomus sergenti* sandflies from an endemic area of anthroponotic cutaneous leishmaniasis in Aleppo Governorate, Syria. *Medical and veterinary entomology*. 2009;23(2):148-54.
- Marrone S, Wojtsekhowski BB, Acha A, Cisbani E, Coman M, Cusanno F, de Jager CW, De Leo R, Gao H, Garibaldi F, Higinbotham DW, Iodice M, Le Rose J, Macchia D, Markovitz P, Nappi E, Palmisano F, Urciuoli GM, Van Der Werf I, Xiang H, Zhu LY. Performance of the two aerogel Cherenkov detectors of the JLab Hall A hadron spectrometer. *Nuovo cimento della Società italiana di fisica B-General physics relativity*. 2009;124(1):99-114.
- Marsili D, Fazzo L, Comba P. Health risks from hazardous waste disposal: the need for international scientific cooperation. *European journal of oncology*. 2009;14(3):151-9.
- Marsili D. Cooperazione internazionale Italia-Ecuador (Istituto Superiore di Sanità-IFA) sui temi di ambiente e salute. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(03):8-10.
- Marsili D. Environmental health and the multidimensional concept of development: the role of environmental epidemiology within international cooperation activities. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(01):76-82.
- Martelli F, Verrucci M, Migliaccio G, Zingariello M, Rana RA, Vannucchi AM, Migliaccio AR. Removal of the spleen in mice alters the cytokine expression profile of the marrow micro-environment and increases bone formation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;(1176):77-86.

- Martinelli S, McDowell HP, Delle Vigne S, Kokai G, Uccini S, Tartaglia M, Dominici C. RAS signaling dysregulation in human embryonal rhabdomyosarcoma. *Genes chromosomes & cancer*. 2009;48:975-82.
- Martín-Santos R, Torrens M, Poudevida S, Langohr K, Cuyas E, Pacifici R, Farré M, Pichini S, de La Torre R. 5-HTTLPR polymorphism, mood disorders and MDMA use in a 3-year follow-up study. *Addiction biology*. 2009;15(1):15-22.
- Martuzzi M, Mitis F, Bianchi F, Minichilli F, Comba P, Fazzo L. Cancer mortality and congenital anomalies in a region of Italy with intense environmental pressure due to waste. *Occupational and environmental medicine*. 2009;66(11):725-32.
- Marucci G, La Grange LJ, La Rosa G, Pozio E. Trichinella nelsoni and Trichinella T8 mixed infection in a lion (Panthera leo) of the Kruger National Park (South Africa). *Veterinary parasitology*. 2009;159(3-4):225-8.
- Marucci G, Pezzotti P, Pozio E, Ring Trial Participants. Ring trial among national reference laboratories for parasites to detect Trichinella spiralis larvae in pork samples according to the EU directive 2075/2005. *Veterinary parasitology*. 2009;159(3-4):337-40.
- Maselli A, Matarrese P, Straface E, Canu S, Franconi F, Malorni V. Cell sex: a new look at cell fate studies. *FASEB journal*. 2009;23(4):978-84.
- Mastrangeli G, Corinti S, Butteroni C, Afferni C, Bonura A, Boirivant M, Colombo P, Di Felice G. Effects of live and inactivated VSL#3 probiotic preparations in the modulation of in vitro and in vivo allergen-induced Th2 responses. *International archives of allergy and immunology*. 2009;150(2):133-43.
- Mastrangelo N, Colone M, Toccaceli L, Vavala E, Angiolella L, Arancia G, Stringaro A. Modificazioni morfologico-ultrastrutturali e funzionali indotte da agenti antimicocipi in ceppi farmacosensibili e farmacoresistenti di Candida albicans. *Lettere GIC*. 2009;18(3):15-9.
- Mastroianni C, Piredda M, Frommelt KHM, Mirabella F, Taboga C, Casale G, De Marinis MG. Validazione italiana del Frommelt Attitudes Toward Care Of the Dying Scale form B (FACTOD Form B-D). *International nursing perspectives*. 2009;9(1):11-6.
- Matarrese P, Straface E, Palumbo G, Anselmi M, Gambardella L, Ascione B, Del Principe D, Malorni V. Mitochondria regulate platelet metamorphosis induced by opsonized zymosan A: activation and long term commitment to cell death. *FEBS journal*. 2009;276(3):845-56.
- Mattei E, Calcagnini G, Censi F, Triventi M, Bartolini P. Methodological issues on the estimation of the MRI-induced SAR in tissues in contact with implanted metallic structures [proceedings]. *IFMBE Proceedings*. 2009;25(2):662-5.
- Mattei E, Triventi M, Calcagnini G, Censi F, Bartolini P. Radiofrequency dosimetry in subjects implanted with metallic structures undergoing MRI: a numerical study. *American journal of biomedical sciences*. 2009;1(4):373-84.
- Mattei F, Bracci L, Tough DF, Belardelli F, Schiavoni G. Type I IFN regulate DC turnover in vivo. *European journal of immunology*. 2009;39(7):1807-18.
- Mattioli B, Giordani L, Quaranta MG, Viora M. Leptin exerts an anti-apoptotic effect on human dendritic cells via the PI3K-Akt signaling pathway. *FEBS letters*. 2009;583(7):1102-6.
- Mazzaferro S, Pasquali M, Taggi F, Baldinelli M, Conte C, Muci ML, Pirozzi N, Carbone I, Francone M, Pugliese F. Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4(3):685-90.

- Mazzanti G, Di Sotto A, Franchitto A, Mammola CL, Mariani P, Mastrangelo S, Menniti Ippolito F, Vitalone A. Chelidonium majus is not hepatotoxic in Wistar rats, in a four weeks feeding experiment. *Journal of ethnopharmacology*. 2009;126(3):518-24.
- Mazzanti G, Menniti Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, Mastrangelo S. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65(4):331-41.
- Mazziotti Tagliani S, Andreozzi GB, Bruni BM, Gianfagna A, Pacella A, Paoletti L. Quantitative chemistry and compositional variability of fluorine fibrous amphiboles from Biancavilla (Sicily, Italy). *Periodico di mineralogia*. 2009;78(1):65-74.
- Meco G, Stirpe P, Edito F, Purcaro C, Valente M, Bernardi S, Vanacore N. Aripiprazole in L-dopa induced dyskinesias: a one-year open-label pilot study. *Journal of neural transmission*. 2009;116(7):881-4.
- Mekuzas Y, Gradoni L, Oliva G, Foglia Manzillo V, Baneth G. Ehrlichia canis and Leishmania infantum co-infection: a 3-year longitudinal study in naturally exposed dogs. *Clinical microbiology and infection*. 2009;15(2 Suppl):30-1.
- Meloni A, Tuveri M, Floridia M, Zucca F, Borghero G, Gariel D, Melis GB. Pregnancy care in two adolescents perinatally infected with HIV. *AIDS care*. 2009;21(6):796-8.
- Menegon M, Pearce RJ, Inojosa WO, Pisani V, Abel PM, Matondo A, Bisoffi Z, Majori G, Ord R, Warhurst DC, Roper C, Severini C. Monitoring for multidrug-resistant Plasmodium falciparum isolates and analysis of pyrimethamine resistance evolution in Uige province, Angola. *Tropical medicine and international health*. 2009;14(10):1251-7.
- Menichini E. On-filter degradation of particle-bound benzo[a]pyrene by ozone during air sampling: a review of the experimental evidence of an artefact. *Chemosphere*. 2009;77(10):1275-84.
- Menniti Ippolito F, Da Cas R. Reazioni allergiche a prodotti a base di propoli. *Rivista di immunologia e allergologia pediatrica*. 2009;(6):33-5.
- Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, Levy-Bruhl D, Ferro A, Tridente G, Zanoni G, Berra P, Salmaso S, O'Flanagan D, Venice Project Gatekeepers Group. National seasonal influenza vaccination survey in Europe, 2008. *Eurosurveillance*. 2009;13(43):19017.
- Merler S, Ajelli M, Rizzo C. Age-prioritized use of antivirals during an influenza pandemic. *BMC infectious diseases*. 2009;9:117.
- Messineo V, Bogialli S, Melchiorre S, Sechi N, Luglié A, Casiddu P, Mariani MA, Padedda BM, Di Corcia A, Mazza R, Carloni E, Bruno M. Cyanobacterial toxins in Italian freshwaters. *Limnologica. Ecology and management of inland waters*. 2009;39(2):95-106.
- Metere A, Iorio E, Pietraforte D, Podo F, Minetti M. Peroxynitrite signaling in human erythrocytes: synergistic role of hemoglobin oxidation and band 3 tyrosine phosphorylation. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2009;484(2):173-82.
- Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, Ciccolallo L, De Vries E, Izarzugaza MI, Zambon P, Gatta G, De Angelis R, EURO CARE Working Group. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EURO CARE-4 Data. *European journal of cancer*. 2009;45(6):1017-27.
- Michelini Z, Negri DRM, Baroncelli S, Spada M, Leone P, Bona R, Klotman ME, Cara A. Development and use of SIV-based integrase defective lentiviral vector for immunization. *Vaccine*. 2009;27(34):4622-9.

Migliaccio AR, Martelli F, Verrucci M, Sanchez M, Valeri M, Migliaccio G, Vannucchi AM, Zingariello M, Di Baldassarre A, Ghinassi B, Rana RA, van Hensbergen Y, Fibbe WE. Gata1 expression driven by the alternative HS2 enhancer in the spleen rescues the hematopoietic failure induced by the hypomorphic Gata1 low mutation. *Blood*. 2009;114(10):2107-20.

Migliaccio AR, Whitsett C, Migliaccio G. Erythroid cells in vitro: from developmental biology to blood transfusion products. *Current opinion in hematology*. 2009;16(4):259-68.

Migliaccio G, Sanchez M, Leblanc A, Masiello F, Tirelli V, Migliaccio AR, Najfeld V, Whitsett C. Long term storage does not alter functionality of in vitro generated human erythroblasts: implications for ex vivo generated erythroid transfusion products. *Transfusion*. 2009;49(12):2668-79.

Migliorati G, Prencipe V, Ripani A, Di Francesco C, Casaccia C, Crudeli S, Ferri N, Giovannini A, Marconi MM, Marfoglia C, Melai V, Savini G, Scortichini G, Semprini P, Ruggeri FM. An outbreak of gastroenteritis in a holiday resort in Italy: epidemiological survey, implementation and application of preventive measures. *Veterinaria italiana*. 2009;44(3):469-81.

Miller A, Souroujon MC, Aloisi F. Translational neuroimmunology: a joint meeting of the Israel Society of Neuroimmunology and the Italian Neuroimmunology Association. Conference review. *Journal of neuroimmunology*. 2009;216(1-2):4-7.

Miquilena-Colina ME, Lozano-Rodríguez T, García-Pozo L, Sáez A, Rizza P, Capone I, Rapicetta M, Chionne P, Capobianchi M, Selleri M, Castilletti C, Belardelli F, Lo Iacono O, García-Monzón C. Recombinant interferon- α 2b improves immune response to hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: Results of a randomised clinical trial. *Vaccine*. 2009;27(41):5654-60.

Mirabella F, Michielin P, Tundo A, Necci R, Di Pasquale L, Morosini P. Esiti dell'applicazione di un manuale di autoterapia per la depressione in gruppi di mutuoaiuto. *Psicoterapia cognitiva e comportamentale*. 2009;15(1):99-110.

Miraglia M, Marvin H, Kleter GA, Battilani P, Brera C, Coni E, Cubadda F, Croci L, De Santis B, Dekkers S, Filippi L, Hutjes RWA, Noordam MY, Pisante M, Piva G, Prandini A, Toti L, van den Born GJ, Vespermann A. Climate change and food safety: An emerging issue with special focus on Europe. *Food and chemical toxicology*. 2009;47(5):1009-21.

Mollinari C, Ricci Vitiani L, Pieri M, Lucantoni C, Rinaldi AM, De Maria Marchiano R, Zona C, Pallini R, Merlo D, Garaci E. Downregulation of thymosin β 4 in neural progenitor grafts promotes spinal cord regeneration. *Journal of cell science*. 2009;122(Pt 22):4195-207.

Monaco M, Bombana E, Trezzi L, Regattin L, Brusaferrò S, Pantosti A, Goglio A. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonising residents and staff members in a nursing home in Northern Italy [letter]. *Journal of hospital infection*. 2009;73(2):182-4.

Mondello F, Girolamo A, Scaturro M, Ricci ML. Determination of *Legionella pneumophila* susceptibility to *Melaleuca alternifolia* Cheel (tea tree) oil by an improved broth micro-dilution method under vapour controlled conditions. *Journal of microbiological methods*. 2009;77(2):243-8.

Monini P, Sgadari C, Grosso MG, Bellino S, Di Biagio A, Toschi E, Bacigalupo I, Sabbatucci M, Cencioni G, Salvi E, Leone P, Ensoli B. Concerted Action on Kaposi's Sarcoma. Clinical course of classic Kaposi's sarcoma in HIV-negative patients treated with the HIV protease inhibitor nindinavir [letter]. *AIDS*. 2009;23(4):534-8.

Monis P, Cacciò SM, Thompson RCA. Variation in *Giardia*: towards a taxonomic revision of the genus. *Trends in parasitology*. 2009;25(2):93-100.

- Monno R, Fumarola L, Trerotoli P, Cavone D, Giannelli G, Rizzo C, Ciceroni L, Musti M. Seroprevalence of Q fever, brucellosis, and leptospirosis in farmers and agricultural workers in Bari, Southern Italy. *Annals of agricultural and environmental medicine*. 2009;16(2):205-9.
- Montanaro L, Baldassarri L, Corazzari T, Creti R, Ravaioli S, Cangini I, Pirini V, Maso A, Donati ME, Pegreff F, Visai L, Campoccia D, Speziale P, Arciola CR. Panton-Valentine leukocidin gene detected in a *Staphylococcus aureus* strain isolated from a knee arthroprosthesis infection. *International journal of artificial organs*. 2009;32(9):630-4.
- Morace G, Bellamy K, Maris P, Steinmann J. Evaluation of the virucidal activity of chemical disinfectants and antiseptics: the European point of view [letter]. *Infection control and hospital epidemiology*. 2009;30(3):301-2.
- Morciano C, Vitale A, De Masi S, Saggiocca L, Sampaolo L, Lacorte E, Mele A. Italian evidence-based guidelines for the management of influenza-like syndrome in adults and children. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(02):185-92.
- Morelli S, Giordano A, Giansanti D. Routine tests for both planning and evaluating image quality in tele-echocardiography. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(04):378-91.
- Moret V, Laras Y, Cresteil T, Aubert G, Ping DQ, Di C, Barthélémy-Requin M, Béclin C, Peyrot V, Allegro D, Rolland A, De Angelis F, Gatti E, Pierre P, Pasquini L, Petrucci E, Testa U, Kraus J. Discovery of a new family of bis-8-hydroxyquinoline substituted benzylamines with pro-apoptotic activity in cancer cells: synthesis, structure-activity relationship, and action mechanism studies. *European journal of medicinal chemistry*. 2009;44(2):558-67.
- Moro PA, Cassetti F, Giugliano G, Falce MT, Mazzanti G, Menniti Ippolito F, Raschetti R, Santuccio C. Hepatitis from Greater celandine (*Chelidonium majus* L.): review of literature and report of a new case. *Journal of ethnopharmacology*. 2009;124(2):328-32.
- Morosetti G, Bongiorno G, Beran B, Scalone A, Moser J, Gramiccia M, Gradoni L, Maroli MN. Risk assessment for canine leishmaniasis spreading in the north of Italy. *Geospatial health*. 2009;4(1):115-27.
- Mosconi P, Donati S, Colombo C, Mele A, Liberati A, Satolli R, Consensus Conference Working Group. Informing women about hormone replacement therapy: the consensus conference statement. *Biomed women's health*. 2009;9:14.
- Mowlavi G, Marucci G, Mobedi I, Zahabiioon F, Mirjalali H, Pozio E. *Trichinella britovi* in a leopard (*Panthera pardus saxicolor*) in Iran. *Veterinary parasitology*. 2009;164(2-4):350-2.
- Muratori C, Bona R, Ruggiero E, D'Etorre G, Vullo V, Andreotti M, Federico M. DC contact with HIV-1-infected cells leads to high levels of Env-mediated virion endocytosis coupled with enhanced HIV-1 Ag presentation. *European journal of immunology*. 2009;39(2):404-16.
- Muratori C, Cavallin LE, Krätzel K, Tinari A, De Milito A, Fais S, D'Aloja P, Federico M, Vullo V, Fomina A, Mesri EA, Superti F, Baur AS. Massive secretion by T cells is caused by HIV Nef in infected cells and by Nef transfer to bystander cells. *Cell host & microbe*. 2009;6(3):218-30.
- Muratori C, Ruggiero E, Sistigu A, Bona R, Federico M. Human immunodeficiency type 1 (HIV-1) protease inhibitors block the cell-to-cell HIV-1 endocytosis in dendritic cells. *Journal of general virology*. 2009;90(Pt 11):2777-87.
- Napolitani F, Barbaro MC, Fuglieni A, Radiciotti L, Palazzesi I, Pizzarelli S. The CSE Global Theme Issue initiative: an information environment to promote public health. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries*. 2009;5(1):16-8.

- Napolitani F. RSS feed applications in libraries: a brief note. *Journal of the European Association for Health Information and Libraries*. 2009;5(2):8-9.
- Nappi F, Chiozzini C, Bordignon V, Borsetti A, Bellino S, Cippitelli M, Barillari G, Caputo A, Tyagi M, Giacca M, Ensoli B. Immobilized HIV-1 Tat protein promotes gene transfer via a transactivation-independent mechanism which requires binding of Tat to viral particles. *Journal of gene medicine*. 2009;11(11):955-65.
- Narciso P, Bucciardini R, Tozzi V, Bellagamba R, Ivanovic J, Giulianelli M, Scevola S, Palummieri A, Fragola V, Massella M, Fracasso L, De Vita R, Pierro P, Del Maestro A, Mirra M, Weimer LE. Immediate versus delayed surgical intervention for reconstructive therapy of HIV-associated facial lipodystrophy. A randomized open-label study. *AIDS research and human retroviruses*. 2009;25(10):979-87.
- Nasso M, Fedele G, Spensieri F, Palazzo R, Costantino P, Rappuoli R, Ausiello CM. Genetically detoxified pertussis toxin induces Th1/Th17 immune response through MAPKs and IL-10-dependent mechanisms. *Journal of immunology*. 2009;183(3):1892-9.
- Negri DRM, Pinto D, Vendetti S, Patrizio M, Sanchez M, Riccomi A, Ruggiero P, Del Giudice G, De Magistris MT. Cholera toxin and Escherichia coli heat-labile enterotoxin, but not their non-toxic counterparts, improve the antigen-presenting cell function of human B lymphocytes. *Infection and immunity*. 2009;77(5):1924-35.
- Nencioni L, De Chiara G, Sgarbanti R, Amatore D, Aquilano K, Marcocci ME, Serafino A, Torcia M, Cozzolino F, Ciriolo MR, Garaci E, Palamara AT. Bcl-2 expression and p38MAPK activity in cells infected with influenza A virus. Impact on virally induced apoptosis and viral replication. *Journal of biological chemistry*. 2009;284(23):16004-15.
- Neumann TE, Allanson J, Kavamura I, Kerr B, Neri G, Noonan J, Cordeddu V, Gibson K, Tzschach A, Krüger G, Hoeltzenbein M, Goecke TO, Sasiadek MM, Musante L, Peters H, Tartaglia M, Zenker M, Kalscheuer V. Multiple giant cell lesions in patients with Noonan syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome. *European journal of human genetics*. 2009;17(4):420-5.
- Nicoletti F, Lapenta C, Donati S, Spada M, Ranazzi A, Cacopardo B, Mangano K, Belardelli F, Perno CF, Aquaro S. Inhibition of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in human peripheral blood leucocytes-SCID reconstituted mice by rapamycin. *Clinical and experimental immunology*. 2009;155(1):28-34.
- Nisticò P, Capone I, Palermo B, Del Bello D, Ferraresi V, Moschella F, Aricò E, Valentini M, Bracci L, Cognetti F, Ciccicarese M, Vercillo G, Roselli M, Fossile E, Tosti ME, Wang E, Marincola FM, Imberti L, Catricalà C, Natali PG, Belardelli F, Proietti E. Chemotherapy enhances vaccine-induced antitumor immunity in melanoma patients. *International journal of cancer*. 2009;124(4):130-9.
- Nöckler K, Reckinger S, Szabó I, Maddox-Hyttel C, Pozio E, Van der Giessen JWB, Vallée I, Boireau P. Comparison of three artificial digestion methods for detection of non-encapsulated *Trichinella pseudospiralis* larvae in pork. *Veterinary parasitology*. 2009;159(3-4):341-4.
- Northwood JB, Del Grosso MFR, Cossins L, Coley MD, Creti R, Pantosti A, Farrell DJ. Characterization of macrolide efflux pump *mef* subclasses detected in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* isolated between 1999 and 2005. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;55(5):1921-5.
- Nottola SA, Coticchio G, Sciajno R, Gambardella A, Maione M, Scaravelli G, Bianchi S, Macchiarelli G, Borini A. Ultrastructural markers of quality in human mature oocytes vitrified using cryoleaf and cryoloop. *Reproductive BioMedicine Online*. 2009;19(3 Suppl):17-27.

- Oishi K, Zhang H, Gault WJ, Wang CJ, Tan CC, Kim I, Ying H, Rahman T, Pica N, Tartaglia M, Mlodzik M, Gelb BD. Phosphatase-defective LEOPARD syndrome mutations in PTPN11 gene have gain-of-function effects during Drosophila development. *Human molecular genetics*. 2009;18(1):193-201.
- Oldani A, Cormont M, Hofman V, Chiozzi P, Oregioni O, Canonici A, Sciullo A, Sommi P, Fabbri A, Ricci V, Boquet P. Helicobacter pylori counteracts the apoptotic action of its VacA toxin by injecting the CagA protein into gastric epithelial cells. *PLoS pathogens*. 2009;5(10):e1000603.
- Olivetta E, Mallozzi C, Ruggieri V, Pietraforte D, Federico M, Sanchez M. HIV-1 Nef induces p47phox phosphorylation leading to a rapid superoxide anion release from the U937 human monoblastic cell line. *Journal of cellular biochemistry*. 2009;106(5):812-22.
- Olivieri A, Camarda G, Bertuccini L, van de Vegte-Bolmer M, Luty AJF, Sauerwein R, Alano P. The Plasmodium falciparum protein Pfg27 is dispensable for gametocyte and gamete production, but contributes to cell integrity during gametocytogenesis. *Molecular microbiology*. 2009;73(2):180-93.
- Olivieri A, The Study Group for Congenital Hypothyroidism. The Italian National Register of infants with congenital hypothyroidism: twenty years of surveillance and study of congenital hypothyroidism. *Italian journal of pediatrics*. 2009;35:2.
- Ortega-Pierres G, Smith HV, Cacciò SM, Thompson RCA. New tools provide further insights into Giardia and Cryptosporidium biology. *Trends in parasitology*. 2009;25(9):410-6.
- Ottaviani M, Lucentini L, Bonadonna L, Ferretti E. Valutazione e gestione del rischio nella filiera delle acque destinate al consumo umano: il water safety plan nella revisione della direttiva 98/83/CE. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(01):3-8.
- Paciello O, Oliva G, Gradoni L, Manna L, Foglia Manzillo V, Wojcik S, Trapani F, Papparella S. Canine inflammatory myopathy associated with Leishmania infantum infection. *Neuromuscular disorders*. 2009;19(2):124-30.
- Paesano R, Pietropaoli M, Gessani S, Valenti P. The influence of lactoferrin, orally administered, on systemic iron homeostasis in pregnant women suffering of iron deficiency and iron deficiency anaemia. *Biochimie*. 2009;91(1):44-51.
- Pagano L, Valentini CG, Posteraro B, Girmenia C, Ossi C, Pan A, et al, Tosti ME. Zygomycosis in Italy: a survey of FIMUA-ECMM (Federazione Italiana di Micopatologia Umana ed Animale and European Confederation of Medical Mycology). *Journal of chemotherapy*. 2009;21(3):322-9.
- Palleschi S, Rossi B, Diana L, Silvestroni L. Di(2-ethylhexyl)phthalate stimulates Ca(2+) entry, chemotaxis and ROS production in human granulocytes. *Toxicology letters*. 2009;187(1):52-7.
- Palma C, Iona E, Ebensen T, Guzman CA, Cassone A. The Toll-like receptor2/6 ligand MALP-2 reduces the viability of Mycobacterium tuberculosis in murine macrophages. *The open microbiology journal*. 2009;3:47-52.
- Palmi I, Pichini S, Pacifici R. Il decreto attuativo della normativa sulla gestione delle mansioni a rischio. *Ligand assay*. 2009;14(4):315-9.
- Palmieri G, D'Amore C, Cecchetti R, Bonamoneta N, Gonnella MA, Moio M, Paoletti S, Vendetti S, Schiavella S, Picardi A. Il fenomeno del drop-out precoce dopo il primo contatto in un Centro di Salute Mentale. *Rivista di psichiatria*. 2009;44(4):242-8.
- Palmieri L, Dima F, De Sanctis Caiola P, Rielli R, Donfrancesco C, Ciccarelli P, Lo Noce C, Giannelli AM, Meduri C, Giampaoli S. L'Osservatorio del rischio cardiovascolare. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(11):3-8.

- Palmisano L, Galluzzo CM, Giuliano M. The importance of testing genotypic resistance in proviral DNA of patients fully responding to HAART [letter]. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2009;51(2):233-4.
- Palmisano L, Giuliano M, Bucciardini R, Andreotti M, Fragola V, Pirillo MF, Weimer LE, Mancini MG, Vella S. Modifications of residual viraemia in human immunodeficiency virus-1-infected subjects undergoing repeated highly active antiretroviral therapy interruptions. *Journal of medical microbiology*. 2009;58(Pt 1):121-4.
- Palmisano L, Giuliano M, Galluzzo CM, Amici R, Andreotti M, Weimer LE, Pirillo MF, Fragola V, Bucciardini R, Vella S. The mutational archive in proviral DNA does not change during 24 months of continuous or intermittent highly active antiretroviral therapy. *HIV medicine*. 2009;10(8):477-81.
- Pan A, Battisti A, Zoncada A, Bernieri F, Boldini M, Franco A, Giorgi M, Iurescia M, Lorenzotti S, Martinotti M, Monaco M, Pantosti A. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 infection, Italy [letter]. *Emerging infectious diseases*. 2009;15(5):845-7.
- Panaiotov S, Ciccozzi M, Brankova N, Levterova V, Mitova-Tiholova M, Amicosante M, Rezza G, Kantardjiev T. An outbreak of Q fever in Bulgaria. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(01):83-6.
- Panei P, Geraci A. Il disturbo da deficit attentivo con iperattività (ADHD): terapie classiche e complementari. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(01):11-5.
- Panza F, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Frisardi V, Lorusso M, Santamato A, Seripa D, Pilotto A, Scafato E, Vendemiale G, Capurso A, Solfrizzi V. Alcohol drinking, cognitive functions in older age, predementia, and dementia syndromes. *Journal of Alzheimer's disease*. 2009;17(1):7-9.
- Paoletti L, Bruni BM. Caratterizzazione dimensionale di fibre anfiboliche nel polmone e nella pleura di casi di mesotelioma da esposizione ambientale. *Medicina del lavoro*. 2009;100(1):11-20.
- Paradiso A, Mangia A, Orlando C, Verderio P, Belfiglio M, Marchetti A, Bertario L, Chiappetta G, Gion M, Tonini GP, Podo F, Vocaturo A, Silvestrini R. The Integrated Oncology Program of the Italian Ministry of Health. Analytical and clinical validation of new biomarkers for early diagnosis: network, resources, methodology, quality control, and data analysis. *International journal of biological markers*. 2009;24(3):119-29.
- Parchi P, Strammiello R, Notari S, Giese A, Langeveld JPM, Ladogana A, Zerr I, Roncaroli F, Cras P, Ghetti B, Pocchiari M, Kretschmar HA, Capellari S. Incidence and spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants with mixed phenotype and co-occurrence of PrP(Sc) types: an updated classification. *Acta neuropathologica*. 2009;118(5):659-71.
- Pardini M, Niemann S, Varaine F, Iona E, Meacci F, Orrù G, Yesilkaya H, Jarosz T, Andrew P, Barer M, Checchi F, Rinder H, Orefici G, Rùsh-Gerdes S, Fattorini L, Oggioni MR, Bonnet M. Characteristics of drug-resistant tuberculosis in Abkhazia (Georgia), a high-prevalence area in Eastern Europe. *Tuberculosis*. 2009;89(4):317-24.
- Parolini I, Federici C, Raggi C, Lugini L, Palleschi S, De Milito A, Coscia C, Iessi E, Logozzi M, Molinari A, Colone M, Tatti M, Sargiacomo M, Fais S. Microenvironmental pH is a key factor for exosome traffic in tumor cells. *Journal of biological chemistry*. 2009;284(49):34211-22.
- Pascasio L, Morosini P, Bembich S, Nardone I, Clarici A, Barbina L, Zuttion R, Gigantesco A. Description and validation of a geriatric multidimensional graphical instrument for promoting longitudinal evaluation. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2009;48(3):317-24.

- Pasetto R, Pirastu R, Zona A, Comba P. Studio della componente occupazionale e residenziale del rischio nella coorte dei lavoratori del Petrochimico di Gela. *Epidemiologia e prevenzione*. 2009;33(3 Suppl 1):79-83.
- Pavone F, Luvisetto S, Marinelli S, Straface E, Fabbri A, Falzano L, Fiorentini C, Malorni V. The Rac GTPase-activating bacterial protein toxin CNF1 induces analgesia up-regulation μ -opioid receptors. *Pain*. 2009;145(1-2):219-29.
- Pellizzari Tregno F, Sau A, Pezzola S, Geroni C, Lapenta C, Spada M, Filomeni G, Bonanno E, Federici G, Caccuri AM. In vitro and in vivo efficacy of 6-(7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol-4-ylthio)hexanol (NBDHEX) on human melanoma. *European journal of cancer*. 2009;45(14):2606-17.
- Pelosi E, Labbaye C, Testa U. MicroRNAs in normal and malignant myelopoiesis. *Leukemia research*. 2009;33(12):1584-93.
- Peponi R, Ferrante A, Ferretti R, Martire A, Popoli P. Region-specific neuroprotective effects of ZM 241385 towards glutamate uptake inhibition in cultured neurons. *European journal of pharmacology*. 2009;617(1-3):28-32.
- Perfetti X, O'Mathuna B, Pizarro N, Cuyas E, Khymenets O, Almeida B, Pellegrini M, Pichini S, Lau Serrine S, Monks Terrence J, Farré M, Pascual JA, Joglar J, de La Torre R. Neurotoxic thioether adducts of 3,4-methylenedioxymethamphetamine identified in human urine after ecstasy ingestion. *Drug metabolism and disposition*. 2009;37(7):1448-55.
- Perra A, Biscaglia L. E' partito il progetto Passi d'Argento: un occhio attento alla salute e al ruolo della terza età nella società italiana. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(03):iv.
- Perra A. Gli studi qualitativi e il loro ruolo nel promuovere il progresso della salute pubblica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(05):i-ii.
- Perugini AG, Capuano F, Esposito A, Marianelli C, Martucciello A, Iovane G, Galiero G. Detection of Coxiella burnetii in buffaloes aborted fetuses by IS111 DNA amplification: a preliminary report. *Research in veterinary science*. 2009;87(2):189-91.
- Petrini C, Guidoni L. Convegno Aspetti etici della ricerca biomedica e della sperimentazione clinica. Istituto Superiore di Sanità, Roma, 18 marzo 2009. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(06):14-7.
- Petrini C. A bibliography concerning informed consent and biobanking: documents from national and international bodies. *Journal international de bioéthique*. 2009;20(3):97-105.
- Petrini C. A few remarks on the rules about personal data protection when conducting clinical trials in Italy, also from abroad. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(03):238-41.
- Petrini C. Criteri di etica nella normativa sulla donazione da vivente a scopo di trapianto. *Bio-ethos*. 2009;6(2):17-23.
- Petrini C. Disabilità e modelli sociali: alcuni aspetti di etica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(04):7-10.
- Petrini C. Ethical issues in preemptive transplantation [proceedings]. *Transplantation proceedings*. 2009;41:1087-9.
- Petrini C. Ethical issues in the difference between placebo-controlled trials. *American journal of bioethics: AJOB*. 2009;9(9):56-7.

- Petrini C. Il consenso informato per la sperimentazione con soggetti affetti da demenza. *Quaderni del Consiglio superiore della magistratura*. 2009;1-10.
- Petrini C. Italian words in disguise. *Journal of medicine and the person*. 2009;7(1):60.
- Petrini C. Le alternative all'impiego di cellule embrionali. *Fondazione di Noopolis*. 2009;03/02/2009:<http://www.noopolis.eu>.
- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (aprile 2009). *Biologi italiani*. 2009;39(6):10-7.
- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (dicembre 2008). *Biologi italiani*. 2009;39(2):41-8.
- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (febbraio 2009). *Biologi italiani*. 2009;39(4):23-31.
- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (gennaio 2009). *Biologi italiani*. 2009;39(3):47-54.
- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (giugno 2009). *Biologi italiani*. 2009;39(8):16-21.
- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (luglio-agosto 2009). *Biologi italiani*. 2009;39(9):36-47.
- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (maggio 2009). *Biologi italiani*. 2009;39(7):44-52.
- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (marzo 2009). *Biologi italiani*. 2009;39(5):24-33.
- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (novembre 2008). *Biologi italiani*. 2009;39(1):15-21.
- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (ottobre 2009). *Biologi italiani*. 2009;39(11):21-9.
- Petrini C. Notiziario di bioetica: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo (settembre 2009). *Biologi italiani*. 2009;39(10):47-53.
- Petrini C. Preemptive kidney transplantation: ethical issues. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(02):173-7.
- Petrini C. Research involving children: direct benefit or social value? *Journal of bioethical inquiry*. 2009;6(3):387-8.
- Petrini C. The rights of future generations in environmental ethics. *International journal of ethics*. 2009;6(4).
- Petronelli A, Pannitteri G, Testa U. Triterpenoids as new promising anti-cancer drugs. *Anti-cancer drugs*. 2009;20(10):880-2.
- Petronelli A, Saulle E, Pasquini L, Petrucci E, Mariani G, Biffoni M, Ferretti G, Scambia G, Benedetti-Panici P, Greggi S, Cognetti F, Russo MA, Sporn M, Testa U. High sensitivity of ovarian cancer cells to the synthetic triterpenoid CDDO-imidazolide. *Cancer letters*. 2009;282(2):214-28.

- Petrucci F, Bocca B, Forte G, Caimi S, Cristaudo A. Role of diet in nickel dermatitis. *Open chemical and biomedical methods journal*. 2009;2:55-7.
- Piacentini D, Cattaneo M, Primerano G, Leveni D, Mirabella F, Gigantesco A. Depressione post-partum: l'efficacia del trattamento cognitivo-comportamentale. *Aboutpharma*. 2009;(67):30-1.
- Piacentini D, Leveni D, Primerano G, Cattaneo M, Volpi L, Biffi G, Mirabella F. Prevalenza e fattori di rischio della depressione post parto tra le donne che partecipano ai corsi pre parto. *Epidemiologia e psichiatria sociale*. 2009;18(3):214-20.
- Picardi A, Tarolla E, Tarsitani L, Biondi M. Links between immunity and conditions leading to psychotherapy. *Rivista di psichiatria*. 2009;44(3):149-63.
- Picardi A. Rating scales in bipolar disorder. *Current opinion in psychiatry*. 2009;22(1):42-9.
- Piccinini V, Pupella S, Catalano L, Grazzini G. Sorveglianza epidemiologica dei donatori di sangue e di emocomponenti, anno 2007. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(10):15-9.
- Pichini S, García-Algar O, Klein J, Koren G. FAEEs in meconium as biomarkers of maternal drinking habit during pregnancy [letter]. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*. 2009;85(3):230.
- Pichini S, Morini L, Marchei E, Palmi I, Rotolo MC, Vagnarelli F, García-Algar O, Vall O, Zuccaro P. Ethylglucuronide and ethylsulfate in meconium to assess gestational ethanol exposure: preliminary results in two Mediterranean cohorts. *Canadian journal of clinical pharmacology*. 2009;16(2):e370-e375.
- Pichini S, Papaseit E, Joya X, Vall O, Farré M, García-Algar O, de La Torre R. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in pediatrics. *Therapeutic drug monitoring*. 2009;31(3):283-318.
- Pieretti S, Di Giannuario A, Colucci M, Mastriota M, Perretti M. Investigation of the role of formyl peptide receptor in acute nociception using gene-deficient mice. *European journal of pain*. 2009;13(1 Suppl).
- Pinnetti C, Floridia M, Cingolani A, Visconti E, Cavaliere AF, Pastore Celentano L, Tamburrini E. Effect of HCV infection on glucose metabolism in pregnant women with HIV receiving HAART. *HIV clinical trials*. 2009;10(6):403-12.
- Pisani G, Cristiano K, Marino F, Luciani F, Bisso GM, Mele C, Adriani D, Gentili G, Wirz M. Quantification of hepatitis C Virus (HCV) RNA in a multicenter study: Implications for management of HCV genotype 1-infected patients. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(9):2931-6.
- Piscitelli F, Coluccia A, Brancale A, La Regina G, Sansone A, Giordano C, Balzarini J, Maga G, Zanolli S, Samuele A, Cirilli R, La Torre F, Lavecchia A, Novellino E, Silvestri R. Indolylarylsulfones bearing natural and unnatural amino acids. Discovery of potent inhibitors of HIV-1 non-nucleoside wild type and resistant mutant strains reverse transcriptase and coxsackie B4 virus. *Journal of medicinal chemistry*. 2009;52(7):1922-34.
- Pizzi E, Di Pucchio A, Mastrobattista L, Solimini R, Pacifici R, Pichini S. A helpline telephone service for tobacco related issues: the Italian experience. *International journal of environmental research and public health*. 2009;6(3):900-14.
- Pizzi E, Di Pucchio A, Mastrobattista L, Solimini R, Zuccaro P. Il telefono verde anti-doping 800 89 6970 dell'Istituto Superiore di Sanità. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(09):3-5.
- Pocchiari M, Poggi A, Principe S, Graziano S, Cardone F. Genomic and post-genomic analyses of human prion diseases. *Genome medicine*. 2009;1(6):63.

- Pocchiari M. Prevalence of variant CJD in the UK [editorial]. *British medical journal*. 2009;338:1281-2.
- Polla M, Stramesi C, Pichini S, Palmi I, Vignali C, Dall'Olio G. Hair testing is superior to urine to disclose cocaine consumption in driver's licence regranting. *Forensic science international*. 2009;189(1-3):e41-e43.
- Pompili M, Masocco M, Vichi M, Lester D, Innamorati M, Tatarelli R, Vanacore N. Suicide among Italian adolescents: 1970-2002. *European child & adolescent psychiatry*. 2009;18(9):525-33.
- Ponzi M, Sidén-Kiamos I, Bertuccini L, Currà C, Kroeze H, Camarda G, Pace T, Franke-Fayard B, Laurentino EC, Louis C, Waters A, Janse CJ, Alano P. Egress of Plasmodium berghei gametes from their host erythrocyte is mediated by the MDV-1/PEG3 protein. *Cellular microbiology*. 2009;11(8):1272-88.
- Poole TL, Edrington TS, Brichta-Harhay D, Carattoli A, Anderson RC, Nisbet DJ. Conjugative transferability of the A/C plasmids from Salmonella enterica isolates that possess or lack bla_{CMY} in the A/C plasmid backbone. *Foodborne pathogens and disease*. 2009;6(10):1185-94.
- Porcari P, Capuani S, D'Amore E, Lecce M, La Bella A, Fasano F, Migneco LM, Campanella R, Maraviglia B, Pastore FS. In vivo 19F MR imaging and spectroscopy for the BNCT optimization. *Applied radiation and isotopes*. 2009;67(7-8 Suppl):S365-S368.
- Porpora MG, Medda E, Abballe A, Bolli S, De Angelis I, di Domenico A, Ferro A, Ingelido AM, Maggi A, Benedetti Panici PL, De Felip E. Endometriosis and organochlorinated environmental pollutants: a case-control study on Italian women of reproductive age. *Environmental health perspectives*. 2009;117(7):1070-5.
- Pozio E, Cossu P, Marucci G, Amati M, Ludovisi A, Gomez Morales MA, La Rosa G, Firinu A. The birth of a Trichinella britovi focus on the Mediterranean island of Sardinia (Italy). *Veterinary parasitology*. 2009;159(3-4):361-3.
- Pozio E, Hoberg EP, La Rosa G, Zarlenga D. Molecular taxonomy, phylogeny and biogeography of nematodes belonging to the Trichinella genus. *Infection, genetics and evolution*. 2009;9(4):606-16.
- Pozio E, Rinaldi L, Marucci G, Musella V, Galati F, Cringoli G, Boireau P, La Rosa G. Hosts and habitat of Trichinella spiralis and Trichinella britovi in Europe. *International journal for parasitology*. 2009;39(1):71-9.
- Prastaro A, Ceci P, Chiancone E, Boffi A, Cirilli R, Colone M, Fabrizi G, Stringaro A, Cacchi S. Suzuki-Miyaura cross-coupling catalyzed by protein-stabilized palladium nanoparticles under aerobic conditions in water: application to a one-pot chemoenzymatic enantioselective synthesis of chiral biaryl alcohols. *Green chemistry*. 2009;11(12):1929-32.
- Preti A, Rucci P, Gigantesco A, Santone G, Picardi A, Miglio R, Bracco R, Norcio B, de Girolamo G, PROGRES-Acute Group. Patterns of care in patients discharged from acute psychiatric inpatient facilities. A national survey in Italy. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 2009;39(3):485-95.
- Preti A, Rucci P, Santone G, Picardi A, Miglio R, Bracco R, Norcio B, de Girolamo G, PROGRES-Acute Group. Patterns of admission to acute psychiatric in-patient facilities: a national survey in Italy. *Psychological medicine*. 2009;39(3):485-96.
- Prigione I, Castagnola E, Imberti L, Gambini C, Gradoni L, Dianzani U, Ramenghi U, Giacobelli F, Moretta A, Moretta L, Plebani A, Fischer A, Pistoia V. Multiple relapses of visceral leishmaniasis in an adolescent with idiopathic CD4+ lymphocytopenia associated with novel immunophenotypic and molecular features. *Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(2):161-3.

- Profumo E, Buttari B, Riganò R. Oxidized haemoglobin as antigenic target of cell-mediated immune reactions in patients with carotid atherosclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2009;8(7):558-62.
- Puddu P, Valenti P, Gessani S. Immunomodulatory effects of lactoferrin on antigen presenting cells. *Biochimie*. 2009;91(1):11-8.
- Puopolo M, Pocchiari M, Petrini C. Clinical trials and methodological problems in prion diseases [letter]. *Lancet neurology*. 2009;8(9):782.
- Pupella S, Catalano L, Calizzani G, Piccinini V, Calteri D, Liumbruno GM, Grazzini G. Progetto EUBIS (European Blood Inspection System): sviluppo di standard e criteri pan-europei per i programmi di audit delle strutture trasfusionali [proceedings]. *Blood transfusion*. 2009;7(Suppl 2):s87-s88.
- Quaglia A, Tavilla A, Shack L, Brenner H, Janssen-Heijnen M, Allemani C, Colonna M, Grande E, Grosclaude P, Vercelli M, EUROCISS working group. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *European journal of cancer*. 2009;45(6):1006-16.
- Quaranta MG, Mattioli B, Giordani L, Viora M. Immunoregulatory effects of HIV-1 Nef protein. *BioFactors*. 2009;35(2):169-74.
- Quattrucci S, Napolitano M, Benedetti-Valentini S, Giuliani A, Bravo E. Neutrophil generation of inflammatory precursors is not modulated by docosahexaenoic acid. *Inflammation research*. 2009;58(10):677-85.
- Raimondo M, Camoni L, Regine V, Salfa MC, Suligoi B. L'HIV nella popolazione straniera in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(04):11-4.
- Rapicetta M, D'Ugo E, Argentini C, Catone S, Canitano A, Giuseppetti R, Gluck R. New perspectives for hepatitis B vaccines and immunization. *Vaccine*. 2009;27(25-26):3271-5.
- Rapposelli S, Calderone V, Cirilli R, Digiacoio M, Faggi C, La Torre F, Manganaro M, Martelli A, Testai L. Enantioselectivity in cardioprotection induced by (S)- (-)-2,2-dimethyl-N-(4'-acetamidobenzyl)-4-spiromorpholone-chromane. *Journal of medicinal chemistry*. 2009;52(5):1477-80.
- Raschetti R, Da Cas R. La variabilità regionale nel consumo di antibiotici. *Care. Costi della assistenza e risorse economiche*. 2009;(6 Suppl):33-5.
- Raschetti R. Rapporto OsMed 2008 ovvero cosa è cambiato nel consumo dei farmaci. *Care*. 2009;11(lug-ago):1-4.
- Rasoanaivo P, Palazzino G, Gallo FR, Multari G, Federici E, Nicoletti M. Madagascar: un'isola per farmacia. *Erboristeria domani*. 2009;(11):59-64.
- Rezza G. AIDS in Italia: aspetti critici e strategie di intervento. *Care*. 2009;1(Gen-Feb):1-3.
- Rezza G. Chikungunya and West Nile virus outbreaks: what is happening in north-eastern Italy? *European journal of public health*. 2009;19(3):236-7.
- Rezza G. Swine-origin influenza virus A(H1N1)v: lessons learnt from the early phase of the epidemic. *European journal of public health*. 2009;19(6):572-3.
- Ricci Vitiani L, Fabrizi E, Palio E, De Maria R. Colon cancer stem cells. *Journal of molecular medicine*. 2009;87(11):1097-104.
- Ricciardi C, Conti ME. Bioethical issues: environmental ethics between natural and social systems. *International journal of environment and health*. 2009;3(2):238-48.

- Ricciardi C. Bioethical issues: abortion and women's health. A comment. *International journal of environment and health*. 2009;3(3):323-7.
- Riccioni R, Diverio D, Riti V, Buffolino S, Mariani G, Boe A, Cedrone M, Ottone FT, Foà R, Testa U. Interleukin (IL)-3/granulocyte macrophage-colony stimulating factor/IL-5 receptor alpha and beta chains are preferentially expressed in acute myeloid leukaemias with mutated FMS-related tyrosine kinase 3 receptor. *British journal of haematology*. 2009;144(3):376-87.
- Rich RL, Papalia GA, Flynn PJ, Furneisen J, Quinn J, Klein JS, et al, Torreri P. A global benchmark study using affinity-based biosensors. *Analytical biochemistry*. 2009;386(2):194-216.
- Ridolfi B, Catone S, Sgarbanti M, Sernicola L, Battistini A, Parolin C, Titti F, Borsetti A. Generation of a human immunodeficiency virus type 1 chronically infected monkey B cell line expressing low levels of endogenous TRIM5a. *Journal of cellular physiology*. 2009;221(3):760-5.
- Rizzo C, Bella A, Rota MC, Caporali MG, Alfonsi V, Mollo E, Seyler T, Nacca G, Ranghiasi A, Giannitelli S, De Santis S, Lana S, Carbonari P, Salmaso S, Declich S. Influenze da virus A/H1N1v: la sorveglianza epidemiologica in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(11):i-ii.
- Rizzo C, Declich S, Bella A, Caporali MG, Lana S, Pompa MG, Vellucci L, Salmaso S. Enhanced epidemiological surveillance of influenza A(H1N1)v in Italy. *Eurosurveillance*. 2009;14(27):19266.
- Rizzo C, Vescio MF, Declich S, Finarelli AC, Macini P, Mattivi A, Rossini G, Piovesan C, Barzon L, Palù G, Gobbi F, Macchi L, Pavan A, Magurano F, Ciufolini MG, Nicoletti L, Salmaso S, Rezza G. West Nile transmission with human cases in Italy, August-September 2009. *Eurosurveillance*. 2009;14(40):19353.
- Roazzi P, Deodati S, Faralli C, Guderzo S, Morassi E, Ferrari M. Progettazione e realizzazione del portale Alleanza Contro il Cancro. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(07-08):3-5.
- Rogante M, Bernabeu M, Hermens H, Huijgens B, Ilsbrouckx S, Macellari V, Magni R, Magnino F, Scattareggia S, Spitali MC, Vollenbroek-Hutten M, Zampolini M, Giacomozzi C. Measurement of physical quantities in upper-limb tele-rehabilitation. *Journal of telemedicine and telecare*. 2009;15(3):153-5.
- Romanini E, Manno V, Conti S, Baglio G, Di Gennaro S, Masciocchi M, Torre M. Mobilità interregionale e chirurgia protesica del ginocchio. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*. 2009;21(4):329-36.
- Romano A, Giovannetti A, Caruso C, Rosato E, Pierdominici M, Salsano F. Delayed hypersensitivity to bosentan. *Allergy*. 2009;64(3):499-501.
- Romi R, Toma L, Severini F, Di Luca M. Twenty years of presence of *Aedes albopictus* in Italy: from the annoying pest mosquito to the real disease vector. *European infectious disease*. 2009;2(2):98-101.
- Romito LM, Contarino MF, Vanacore N, Bentivoglio AR, Scerrati M, Albanese A. Replacement of dopaminergic medication with subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease: long-term observation. *Movement disorders*. 2009;24(4):557-63.
- Romualdi C, Giuliani A, Millino C, Celegato B, Benigni R, Lanfranchi G. Correlation between gene expression and clinical data through linear and non-linear principal component analyses: muscular dystrophies as case studies. *OMICS A journal of integrative biology*. 2009;13(3):173-84.
- Rosi L, Guerra R, De Vita L. Laboratorio congiunto "1 Billion Joint Lab". La ricerca scientifica e la formazione per le scienze della vita nel bilaterale tra Italia e Stati Uniti d'America. Roma, Istituto Superiore di Sanità, 19 dicembre 2008. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(02):14-6.

- Rossi AM. Iniziative espositive e di comunicazione dell'Istituto Superiore di Sanità presso mostre/convegno. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(07-08):16-8.
- Rosso S, De Angelis R, Ciccolallo L, Carrani E, Soerjomataram I, Grande E, Zigon G, Brenner H, EUROCARE Working Group. Multiple tumours in survival estimates. *European journal of cancer*. 2009;45(6):1080-94.
- Rota MC, Caporali MG, Giannitelli S, Mandarino G, Scaturro M, Ricci ML. La legionellosi in Italia nel 2008. Rapporto annuale. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(09):14-9.
- Rufini S, Grossi D, Luly P, Tancredi V, Frank C, D'Arcangelo G. Cholesterol depletion inhibits electrophysiological changes induced by anoxia in CA1 region of rat hippocampal slices. *Brain research*. 2009;1298:178-85.
- Russo MT, De Luca G, Casorelli I, Degan P, Molatore S, Barone F, Mazzei F, Pannellini T, Musiani P, Bignami M. Role of MUTYH and MSH2 in the control of oxidative DNA damage, genetic instability and tumorigenesis. *Cancer research*. 2009;69(10):4372-9.
- Rutella S, Bonanno G, Procoli A, Mariotti A, Corallo M, Prisco MG, Eramo A, Napoletano C, Gallo D, Perillo A, Nuti M, Pierelli L, Testa U, Scambia G, Ferrandina G. Cells with characteristics of cancer stem/progenitor cells express the CD133 antigen in human endometrial tumors. *Clinical cancer research*. 2009;15(13):4299-311.
- Safwat Ghada M, Pisanò S, D'Amore E, Borioni G, Napolitano M, Kamal Adel A, Ballanti P, Botham KM, Bravo E. Induction of non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance by feeding a high fat diet in rats: does coenzyme Q monomethyl ether have a modulatory effect? *Nutrition*. 2009;25(11-12):1157-68.
- Salvatore M, Viganotti M, Lorenzetti S. Studio di tumori pediatrici rari attraverso l'impiego di cDNA microarray. *Caleidoscopio*. 2009;222:25-36.
- Salveti M, Giovannoni G, Aloisi F. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Current opinion in neurology*. 2009;22(3):201-6.
- Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, EUROCARE Working Group. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *European journal of cancer*. 2009;45(6):931-91.
- Santarsiero A, Fuselli S, Piermattei A, Morlino R, De Blasio G, De Felice M, Ortolani E. Investigation of indoor air volatile organic compounds concentration levels in dental settings and some related methodological issues. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(01):87-98.
- Santilio A, Stefanelli P, Dommarco R. Fast determination of phenoxy acid herbicides in carrots and apples using liquid chromatography coupled triple quadrupole mass spectrometry. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes*. 2009;44(6):584-90.
- Santochirico M, Miletta S, Alleva E. Specie animali aliene: un rischio per la salute animale e umana. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(02):11-3.
- Santucci D, Francia N, Trincia V, Chiarotti F, Aloe L, Alleva E. A mouse model of neurobehavioural response to altered gravity conditions: an ontogenetical study. *Behavioural brain research*. 2009;197(1):109-18.

Sardanelli F, Fausto A, Di Leo G, De Nijs R, Vorbuchner M, Podo F. In vivo proton MR spectroscopy of the breast using the total choline peak integral as a marker of malignancy. *American journal of roentgenology*. 2009;192(6):1608-17.

Sargentini V, Mariotti S, Carrara S, Gagliardi MC, Teloni R, Goletti D, Nisini R. Cytometric detection of antigen-specific IFN- γ /IL-2 secreting cells in the diagnosis of tuberculosis. *BMC infectious diseases*. 2009;9:99.

Sarkozy A, Carta C, Moretti S, Zampino G, Digilio MC, Pantaleoni F, Scioletti AP, Esposito G, Cordeddu V, Lepri F, Petrangeli V, Dentici ML, Mancini GMS, Selicorni A, Rossi C, Mazzanti L, Marino B, Ferrero GB, Cirillo Silengo M, Memo L, Faravelli F, Stuppia L, Puxeddu E, Bruce DG, Dallapiccola B, Tartaglia M. Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Human mutation*. 2009;30(4):695-702.

Sarkozy A, Carta C, Moretti S, Zampino G, Digilio MC, Pantaleoni F, Scioletti AP, Esposito G, Cordeddu V, Lepri F, Petrangeli V, Dentici ML, Mancini GMS, Selicorni A, Rossi C, Mazzanti L, Marino B, Ferrero GB, Cirillo Silengo M, Memo L, Stanzial F, Faravelli F, Stuppia L, Puxeddu E, Gelb BD, Dallapiccola B, Tartaglia M. Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and Cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Human mutation*. 2009;30(4):695-702.

Sarkozy A, Digilio MC, Zampino G, Dallapiccola B, Tartaglia M, Gelb BD. LEOPARD syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Monographs in human genetics*. 2009;17:55-65.

Saulle E, Riccioni R, Coppola S, Parolini I, Diverio D, Riti V, Mariani G, Laufer S, Sargiacomo M, Testa U. Colocalization of the VEGF-R2 and the common IL-3/GM-CSF receptor beta chain to lipid rafts leads to enhanced p38 activation. *British journal of haematology*. 2009;145(3):399-411.

Savarino A, Mai A, Norelli S, El Daker S, Valente S, Rotili D, Altucci L, Palamara AT, Garaci E. "Shock and kill" effects of class I-selective histone deacetylase inhibitors in combination with the glutathione synthesis inhibitor buthionine sulfoximine in cell line models for HIV-1 quiescence. *Retrovirology*. 2009;6:52.

Sbriccoli M, Cardone F, Valanzano A, Lu M, Graziano S, De Pascalis A, Ingrassio L, Zanusso G, Monaco S, Bentivoglio M, Pocchiari M. Neuroinvasion of the 263K scrapie strain after intranasal administration occurs through olfactory-unrelated pathways. *Acta neuropathologica*. 2009;117(2):175-84.

Scafato E. Alcol, politiche e società: il ruolo dell'evidenza scientifica, le contraddizioni della prevenzione [proceedings]. *Alcologia*. 2009;(6):28-35.

Scattoni ML, Crawley JN, Ricceri L. Ultrasonic vocalizations: a tool for behavioural phenotyping of mouse models of neurodevelopmental disorders. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2009;33(4):508-15.

Scaturro M, Meschini S, Arancia G, Fontana S, Ricci ML. Characterization of a spontaneous avirulent mutant of *Legionella pneumophila* serogroup 6: Evidence of DotA and flagellin involvement in the loss of virulence [letter]. *Journal of microbiology*. 2009;47(6):768-73.

Schüz J, Lagorio S, Bersani F. Electromagnetic fields and epidemiology: an overview inspired by the fourth course at the International School of Bioelectromagnetics. *Bioelectromagnetics*. 2009;30(7):511-24.

Segura J, Gutiérrez-Gallego R, Ventura R, Pascual JA, Bosch J, Such-Sanmartín G, Nikolovski Z, Pinyot A, Pichini S. Growth hormone in sport: beyond Beijing 2008. *Therapeutic drug monitoring*. 2009;31(1):3-13.

- Semeraro A, Altieri I, Patriarca M, Menditto A. Evaluation of uncertainty of measurement from method validation data: an application to the simultaneous determination of retinol and α -tocopherol in human serum by HPLC. *Journal of chromatography B. Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2009;877(11-12):1209-15.
- Serraino D, Zucchetto A, Suligo B, Bruzzone S, Camoni L, Boros S, De Paoli A, Dal Maso L, Franceschi S, Rezza G. Survival after AIDS in Italy, 1999-2006: a population-based study. *JAIDS-Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 2009;52(1):99-105.
- Settimo GV, Mudu P, Viviano G. L'inquinamento atmosferico: problematiche generali nell'area di Gela. *Epidemiologia e prevenzione*. 2009;33(3 Suppl 1):37-42.
- Settimo GV, Viviano G. Sistemi di prelievo di lungo periodo di diossine, furani e PCB diossina simili alle emissioni: le problematiche di utilizzo e valutazione dei dati ottenuti. *RS. Rifiuti solidi*. 2009;23(5):340-4.
- Severini F, Toma L, Di Luca M, Romi R. Le zanzare italiane: generalità e identificazione degli adulti (Diptera, Culicidae). *Fragmenta entomologica*. 2009;41(2):213-372.
- SIDDHARTA Collaboration, Bazzi M, Beer G, Bombelli L, Bragadireanu AM, Cargnelli M, et al, Ghio FMA, Girolami B. Kaonic helium-4 X-ray measurement in SIDDHARTA. *Physics letters B*. 2009;681(4):310-4.
- Silvestri AR, Balducci MT, Binkin N, Perra A, Gruppo di coordinamento OKkio alla SALUTE. La scuola elementare come luogo di promozione di stili alimentari sani e dell'attività fisica. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(01):iii-iv.
- Siracusano A, Teggi A, Ortona E. Human cystic echinococcosis: old problems and new perspectives. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases*. 2009;2009:474368.
- Sorice M, Manganelli V, Matarrese P, Tinari A, Misasi R, Malorni V, Garofalo T. Cardiolipin-enriched raft like microdomains are essential activating platforms for apoptotic signals on mitochondria. *FEBS letters*. 2009;583(15):2447-50.
- Sorice M, Matarrese P, Tinari A, Giammarioli AM, Garofalo T, Manganelli V, Ciarlo L, Gambardella L, Maccari G, Botta M, Misasi R, Malorni V. Raft component GD3 associates with tubulin following CD95/Fas ligation. *FASEB journal*. 2009;23(10):3298-308.
- Sorrenti A, Diociaiuti M, Corvaglia V, Chistolini P, Mancini G. Chiral recognition of dipeptides in Langmuir monolayers. *Tetrahedron: asymmetry*. 2009;20(23):2737-41.
- Spada PL, Rossi C, Alimonti A, Bocca B, Ricerca BM, Bocci MG, Carvelli M, Vulpio C, Luciani G, De Sole P. Iron, zinc and aluminium ferritin content of haemodialysis hyperferritinemic patients: comparison with other hyperferritinemic clinical conditions and normoferritinemic blood donors. *Clinical biochemistry*. 2009;42(16-17):1654-7.
- Spigaglia P, Barbanti F, Louie T, Barbut F, Mastrantonio P. Molecular analysis of the gyrA and gyrB quinolone resistance-determining regions of quinolone-resistant *Clostridium difficile* mutants selected in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(6):2463-8.
- Spigaglia P, Carattoli A, Barbanti F, Mastrantonio P. Detection of gyrA and gyrB mutations in *Clostridium difficile* isolates by real-time PCR. *Molecular and cellular probes*. 2009.
- Spinelli ATM, Baglio G. Le donne immigrate e la maternità: una scommessa di civiltà per l'Italia e per l'Europa. *Salute internazionale*. 2009;(12).

Spinello I, Quaranta MT, Pasquini L, Pelosi E, Petrucci E, Pagliuca A, Castelli G, Mariani G, Diverio D, Foà R, Testa U, Labbaye C. PLZF-mediated control on C-kit expression in CD34+ cells and early erythropoiesis. *Oncogene*. 2009;28(23):2276-88.

Stano F, Brindicci G, Monno R, Rizzo C, Ghezzi F, Carbonara S, Guaglianone E, Donelli G, Monno L. *Aeromonas sobria* sepsis complicated by rhabdomyolysis in a HIV-positive patient: case report and evaluation of traits associated with bacterial virulence. *International journal of infectious diseases*. 2009;13(3):e113-e118.

Starnes LM, Sorrentino A, Pelosi E, Ballarino M, Morsilli O, Biffoni M, Santoro S, Felli N, Castelli G, De Marchis ML, Mastroberardino G, Gabbianelli M, Fatica A, Bozzoni I, Nervi C, Peschle C. NFI-A directs the fate of hematopoietic progenitors to the erythroid or granulocytic lineage and controls β -globin and G-CSF receptor expression. *Blood*. 2009;114(9):1753-63.

Starnino S, Stefanelli P, Neisseria gonorrhoeae Italian Study Group. Azithromycin-resistant Neisseria gonorrhoeae strains recently isolated in Italy. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;63(6):1200-4.

Stazi AV, Manno V, Torre M. Osteoporosi: cause, prevenzione, terapie e dati epidemiologici. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(12):3-8.

Stefanelli P, Fazio C, Sofia T, Neri A, Mastrantonio P. Serogroup C meningococci in Italy in the era of conjugate menC vaccination. *BMC infectious diseases*. 2009;9:135.

Stefanelli P, Santilio A, Cataldi L, Dommarco R. Multiresidue analysis of organochlorine and pyrethroid pesticides in ground beef meat by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of environmental science and health. Part B: pesticides food contaminants and agricultural wastes*. 2009;44(4):350-6.

Stefanov R, Taruscio D. Rare diseases and orphan drugs in Eastern European Countries. *Italian journal of public health*. 2009;6(4):289-93.

Stellacci E, Di Noia A, Di Baldassarre A, Migliaccio G, Battistini A, Migliaccio AR. Interaction between the glucocorticoid and erythropoietin receptors in human erythroid cells. *Experimental hematology*. 2009;37(5):559-72.

Straface E, Vona R, Gambardella L, Ascione B, Marino M, Bulzomi P, Canu S, Coinu R, Rosano G, Malorni V, Franconi F. Cell sex determines anoikis resistance in vascular smooth muscle cells. *FEBS letters*. 2009;583(21):3448-54.

Stroffolini T, Almasio PL, Sagnelli E, Mele A, Gaeta GB, Italian Hospitals Collaborating Group. Evolving clinical landscape of chronic hepatitis B: a multicentre Italian study. *Journal of medical virology*. 2009;81(12):1999-2006.

Stuart ME, Benvenuti F, Macko R, Taviani A, Segenni L, Mayer F, Sorkin JD, Stanhope SJ, Macellari V, Weinrich M. Community-based adaptive physical activity program for chronic stroke: feasibility, safety, and efficacy of the Empoli model. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2009;23(7):726-34.

Suligo B, Boros S, Camoni L, Lepore D. Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV al 31 dicembre 2007 e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2008. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(03):3-27.

Suligo B, Quaglio G, Regine V, Ramadani N, Bertinato L, Cami A, Dentico P, Volpe A, Figliomeni M, Camoni L, Putoto G, Rezza G. Seroprevalence of HIV, HSV-2, and *Treponema pallidum* in the Kosovar population. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2009;41(8):608-13.

Sunde M, Tharaldsen H, Schau SJ, Norström M, Carattoli A, Bjorland J. Escherichia coli of animal origin in Norway contains a blaTEM-20-carrying plasmid closely related to blaTEM-20 and blaTEM-52 plasmids from other European countries. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;63(1):215-23.

Taggi F, Macchia T. I controlli alcolemici su strada quale strumento per l'identificazione precoce di soggetti con problemi alcol-correlati. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*. 2009;21:173-82.

Taggi F, Macchia T. L'aumento del numero di controlli alcolemici su strada e i suoi effetti sulla prevalenza della guida in stato di ebbrezza in Italia. *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*. 2009;21:337-46.

Taggi F, Marturano P, Macchia T. The urgency of establishing a rapid monitoring system for mortality due to traffic accidents (as well as for all mortality due to violence and accidents). *Annali di igiene medicina preventiva e di comunità*. 2009;21:161-71.

Taggi F. Alcol, droghe e guida: una catena da spezzare. *M21 Mobilità urbana sostenibile*. 2009;1(Mag):88-9.

Taggi F. Alcol: stare in guardia. *TRAS - Trasporti ambiente e sicurezza*. 2009;3(3):18-44.

Taggi F. Insicurezza di guida: dalla genesi alla prevenzione. *Il Centauro*. 2009;15(127):14-5.

Taggi F. Sicurezza stradale. Repressione, valutazione, prevenzione: alcune riflessioni (parte I). *Il Centauro*. 2009;15(128):16-7.

Taggi F. Sicurezza stradale. Repressione, valutazione, prevenzione: alcune riflessioni. L'idoneità alla guida: un concetto dinamico (parte II). *Il Centauro*. 2009;15(129):12-3.

Tait S, Ricceri L, Venerosi A, Maranghi F, Mantovani A, Calamandrei G. Long-term effects on hypothalamic neuropeptides following developmental exposure to chlorpyrifos in mice. *Environmental health perspectives*. 2009;117(1):112-6.

Tarantino M, Dionisi AM, Pistoia C, Petrucci P, Luzzi I, Pasquali P. Involvement of nitric oxide in the control of a mouse model of Campylobacter jejuni infection. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2009;56(1):98-101.

Tartaglia M, Gelb BD. Molecular genetics of Noonan syndrome. *Monographs in human genetics*. 2009;17:20-39.

Taruscio D, Vittozzi L. The Italian approach to rare diseases and the action of the Italian Centre for Rare Diseases. *Italian journal of public health*. 2009;6(4):267-72.

Taruscio D. Rare diseases in public health. *Italian journal of public health*. 2009;6(4):265-6.

Taylor A, Branch S, Day MP, Patriarca M, White M. Atomic spectrometry update. Clinical and biological materials, foods and beverages. *Journal of analytical atomic spectrometry*. 2009;24:535-79.

Tebano MT, Martire A, Chiodi V, Pepponi R, Ferrante A, Domenici MR, Frank C, Chen J, Ledent C, Popoli P. Adenosine A2a receptors enable the synaptic effects of cannabinoid CB1 receptors in the rodent striatum. *Journal of neurochemistry*. 2009;110(6):1921-30.

Tedeschi G, Amato MP, D'Alessandro R, Drago F, Milanese C, Popoli P, Rossi P, Savettieri G, Tola MR, Vanacore N, Covezzoli A, De Rosa M, Comi G, Pozzilli C, Bertolotto A, Marrosu MG, Grimaldi L, Piccinni C, Montanaro N, Periotto L, Iommelli R, Addis A, Martini N, Provinciali L, Mancardi G. The pharmacovigilance program on natalizumab in Italy: 2 years of experience. *Neurological sciences*. 2009;30(2 Suppl):S163-S165.

- Testa U. Fetal hemoglobin chemical inducers for treatment of hemoglobinopathies. *Annals of hematology*. 2009;88(6):505-28.
- Testai E. La valutazione del rischio per esposizioni multiple e fattori metabolici di suscettibilità. *Epidemiologia e prevenzione*. 2009;33(3 Suppl 1):69-76.
- Tinelli M, Monaco M, Vimercati M, Ceraminiello A, Pantosti A. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in skin and soft tissue infections, northern Italy. *Emerging infectious diseases*. 2009;15(2):250-7.
- Tinghino R, Brunetto B, Pini C, Iacovacci P. Impiego degli allergeni ricombinanti nello sviluppo di sistemi microarray per la diagnosi delle patologie allergiche. *Caleidoscopio*. 2009;27(223):31-40.
- Titti F, Hammer DS. HIV/AIDS vaccine: rumors and insights on a T-cell-based vaccine. *Future virology*. 2009;4(2):121-6.
- Toccaceli V, Fagnani C, Nisticò L, D'Ippolito C, Giannantonio L, Brescianini S, Stazi MA. Research understanding, attitude and awareness towards biobanking: a survey among Italian twin participants to a genetic epidemiological study. *BMC medical ethics*. 2009;10:4.
- Toccaceli V, Nisticò L, D'Ippolito C, Cotichini R, Salemi M, Stazi MA. La banca biologica del Registro Nazionale Gemelli. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(03):3-7.
- Toni F. Workshop Biblosan 2008. Roma, Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, 3 dicembre 2008. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;22(02):9-10.
- Torosantucci A, Chiani P, Bromuro C, De Bernardis F, Palma AS, Mignogna G, Maras B, Colone M, Stringaro A, Zamboni S, Feizi T, Cassone A. Protection by anti- β -glucan antibodies is associated with restricted β -1,3 glucan binding specificity and inhibition of fungal growth and adherence. *PLoS one*. 2009;4(4):e5392.
- Tosto F, Salvatore M, Falbo V, Florida G, Censi F, Bombieri C, Rosatelli MC, Taruscio D. The Italian scheme of external quality control for β -thalassemia: genotyping and reporting results and testing strategies in a 5-year survey. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2009;13(1):31-6.
- Tozzi AE, Bisiacchi P, Tarantino V, De Mei B, D'Elia L, Chiarotti F, Salmaso S. Neuropsychological performance 10 years after immunization in infancy with thimerosal containing vaccines. *Pediatrics*. 2009;123(2):475-82.
- Tramacere I, Gallus S, Fernandez E, Zuccaro P, Colombo P, La Vecchia C. Medium-term effects of Italian smoke-free legislation: findings from four annual population-based surveys. *Journal of epidemiology and community health*. 2009;63(7):559-62.
- Tramacere I, Gallus S, Zuccaro P, Colombo P, Rossi S, Boffetta P, La Vecchia C. Socio-demographic variation in smoking habits: Italy, 2008. *Preventive medicine*. 2009;48(3):213-7.
- Triventi M, Mattei E, Censi F, Calcagnini G, Strano S, Bartolini P. A SMS-based platform for cardiovascular tele-monitoring [proceedings]. *IFMBE Proceedings*. 2009;25(5):295-8.
- Trompier F, Bassinet C, Wieser A, De Angelis P, Viscomi D, Fattibene P. Radiation-induced signals analysed by EPR spectrometry applied to fortuitous dosimetry. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(03):287-96.
- Truini A, Padua L, Biasiotta A, Caliandro P, Pazzaglia C, Galeotti F, Inghilleri M, Cruccu G. Differential involvement of A-delta and A-beta fibres in neuropathic pain related to carpal tunnel syndrome. *Pain*. 2009;145(1-2):105-9.

- Tsuchiya M, Piras V, Choi S, Akira S, Tomita M, Giuliani A, Selvarajoo K. Emergent genome-wide control in wildtype and genetically mutated lipopolysaccharides-stimulated macrophages. *PLoS one*. 2009;4(3):e4905.
- Tsuchiya M, Piras V, Choi S, Akira S, Tomita M, Giuliani A, Selvarajoo K. Emergent genome-wide control in wildtype and genetically mutated lipopolysaccharides-stimulated macrophages. *PLoS one*. 2009;4(3):e4905.
- Tsuchiya M, Selvarajoo K, Piras V, Tomita M, Giuliani A. Local and global responses in complex gene regulation networks. *Physica A*. 2009;388(8):1738-46.
- Turrio Baldassarri L, Alivernini S, Carasi S, Casella M, Fuselli S, Iacovella N, Iamiceli AL, La Rocca C, Scarcella C, Battistelli CL. PCB, PCDD and PCDF contamination of food of animal origin as the effect of soil pollution and the cause of human exposure in Brescia. *Chemosphere*. 2009;76(2):278-85.
- Uccioli L, Giacomozzi C. Biomechanics and choosing footwear for the diabetic foot. *The diabetic foot journal*. 2009;12(4):165-75.
- Urbinati S, Giampaoli S, Vanuzzo D. L'ANMCO e la dieta mediterranea: a Pioppi per celebrare i 50 anni "eat well stay well" di Ancel Keys e i 90 anni di Jerry Stamler. *Cardiologia negli ospedali*. 2009;(172):20-2.
- Urciuoli GM, Cisbani E, Cusanno F, De Leo R, Di Bari D, Frullani S, Garibaldi F, Iodice M, Lagamba L, Le Rose J, Markovitz P, Marrone S, Reitz B. A χ^2 test used for particle identification with the Hall A RICH. *Nuclear instruments & methods in physics research section A-accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*. 2009;612(1):56-68.
- Vaccari G, Panagiotidis CH, Acin C, Peletto S, Barillet F, Acutis P, Bossers A, Langeveld JPM, van Keulen L, Sklaviadis T, Badiola JJ, Andréoletti O, Groschup MH, Agrimi U, Foster J, Goldmann W. State-of-the-art review of goat TSE in the European Union, with special emphasis on PRNP genetics and epidemiology. *Veterinary research*. 2009;40(5):48.
- Vaccari G, Scavia GSGM, Sala M, Cosseddu GM, Chiappini B, Conte M, Esposito E, Lorenzetti R, Perfetti G, Marconi P, Scholl F, Barbaro K, Bella A, Nonno R, Agrimi U. Protective effect of the AT137RQ and ARQK176 PrP alleles against classical scrapie in Sarda breed sheep. *Veterinary research*. 2009;40(3):19.
- Valerio MC, Panebianco V, Sciarra A, Osimani M, Salsiccia S, Casciani L, Giuliani A, Bizzarri M, Di Silverio F, Passariello R, Conti F. Classification of prostatic diseases by means of multivariate analysis on in vivo proton MRSI and DCE-MRI data. *NMR in biomedicine*. 2009;22(10):1036-46.
- Van Deun A, Barrera L, Bastian I, Fattorini L, Hoffmann H, Kam KM, Rigouts L, R ush-Gerdes S, Wright A. Mycobacterium tuberculosis strains with highly discordant rifampin susceptibility test results. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(11):3501-6.
- Vanacore N, Belli S. Amyotrophic lateral sclerosis and soccer: which possible relationship between magistracy and scientific community? *Epidemiologia e prevenzione*. 2009;33(1-2):51-2.
- Vanacore N, Belli S. Sclerosi laterale amiotrofica e calcio: quale possibile rapporto tra la magistratura e la comunità scientifica? *Epidemiologia e prevenzione*. 2009;33(1-2):51-2.
- Vannacci A, Lapi F, Gallo E, Menniti Ippolito F, Mugelli A, Firenzuoli F. Think twice before suggesting red yeast rice to statin-intolerant patients [letter]. *Annals of internal medicine*. 2009;150(12):830.

- Vannacci A, Lapi F, Gallo E, Vietri M, Toti M, Menniti Ippolito F, Raschetti R, Firenzuoli F, Mugelli A. A case of hepatitis associated with long-term use of cimicifuga racemosa. *Alternative therapies in health and medicine*. 2009;15(3):62-3.
- Vanuzzo D, Giampaoli S, Urbinati S. Siamo partiti! Operativo il secondo Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare Italiano ISS-ANMCO. *Cardiologia negli ospedali*. 2009;(172):10-2.
- Vegna V, Bellini V, Boquet JP, Casano L, D'Angelo A, Didelez JP, et al, Ghio FMA, Girolami B. Latest results from GRAAL collaboration. *Chinese physics C*. 2009;33(12):1249-53.
- Velati C, Formiatti L, Reina A, Piccinini V, Prati D, Di Paola P, Zanetti AR. Malattie trasmissibili con la trasfusione: algoritmi diagnostici e fattori di rischio [proceedings]. *Blood transfusion*. 2009;7(Suppl 2):s7-s8.
- Vendetti S, Riccomi A, Negri DRM, Veglia F, Sciaraffia E, De Magistris MT. Development of antigen-specific T cells in mediastinal lymph nodes after intranasal immunization. *Methods*. 2009;49(4):334-9.
- Venerosi A, Ricceri L, Scattoni ML, Calamandrei G. Prenatal chlorpyrifos exposure alters motor behavior and ultrasonic vocalization in cd-1 mouse pups. *Environmental health*. 2009;8:12.
- Ventura M, Pichini S, Ventura R, Leal S, Zuccaro P, Pacifici R, de La Torre R. Stability of drugs of abuse in oral fluid collection devices with purpose of external quality assessment schemes. *Therapeutic drug monitoring*. 2009;31(2):277-80.
- Venturi G, El-Sawaf G, Arpino C, Madeddu G, Fiorentini C, Benedetti E, Marchi A, Helaly G, El Ghazouly K, Ghazal A, Farchi F, Soddu A, Cacciatore D, El Zalabani M, Mura MS, Rezza G, Ciufolini MG. Arboviral infections in Egyptian and Sardinian children and adults with aseptic meningitis and meningo-encephalitis [letter]. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 2009;41(11-12):898-9.
- Venturi G, Martelli P, Mazzolini E, Fiorentini C, Benedetti E, Todone D, Villalta D, Fortuna C, Marchi A, Minelli G, Ciufolini MG. Humoral immunity in natural infection by tick-borne encephalitis virus. *Journal of medical virology*. 2009;81(4):665-71.
- Verdecchia A, Guzzinati S, Francisci S, De Angelis R, Bray F, Allemani C, Tavilla A, Santaquilani M, Sant M, EURO CARE Working Group. Survival trends in European cancer patients diagnosed from 1988 to 1999. *European journal of cancer*. 2009;45(6):1042-66.
- Verdecchia A, Santaquilani M, Sant M. Survival for cancer patients in Europe. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(03):315-24.
- Vernile A, Nabi AQ, Bonadonna L, Briancesco R, Massa S. Occurrence of Giardia and Cryptosporidium in Italian water supplies. *Environmental monitoring and assessment*. 2009;152(1-4):203-7.
- Vescio MF, Brookes ST, Sterne J, Moore L, Rezza G, Davey Smith G. Mortality at ages 50-59 and deprivation at early and late stages of the life course in Wales. *Journal of epidemiology and community health*. 2009;63(1):56-63.
- Vetrugno V, Di Bari MA, Nonno R, Puopolo M, D'Agostino C, Pirisinu L, Pocchiari M, Agrimi U. Oral pravastatin prolongs survival time of scrapie-infected mice. *Journal of general virology*. 2009;90(Pt 7):1775-80.
- Villani V, Di Stani F, Vanacore N, Scattoni L, Cerbo R, Bruti G. The "Repeater" phenomenon in migraine patients: a clinical and psychometric study. *Headache*. 2009;50(3):348-56.

- Vitale A, Manciooco A, Alleva E. The 3R principle and the use of non-human primates in the study of neurodegenerative diseases: the case of Parkinson's disease. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2009;33(1):33-47.
- Voltan R, Castaldello A, Brocca-Cofano E, De Michele R, Triulzi C, Altavilla G, Tondelli L, Laus M, Sparnacci K, Reali E, Gavioli R, Ensoli B, Caputo A. Priming with a very low dose of DNA complexed with cationic block copolymers followed by protein boost elicits broad and long-lasting antigen-specific humoral and cellular responses in mice. *Vaccine*. 2009;27(33):4498-507.
- Vonk JA, Benigni R, Hewitt M, Nendza M, Segner H, van de Meent D, Cronin MTD. The use of mechanisms and modes of toxic action in integrated testing strategies: the report and recommendations of a workshop held as part of the European Union OSIRIS integrated project. *Alternatives to laboratory animals: ATLA*. 2009;37(5):557-71.
- Vrijheid M, Armstrong BK, Bédard D, Brown J, Deltour I, Iavarone I, Krewski D, Lagorio S, Moore S, Richardson L, Giles GG, McBride M, Parent M, Siemiatycki J, Cardis E. Recall bias in the assessment of exposure to mobile phones. *Journal of exposure science and environmental epidemiology*. 2009;19(4):369-81.
- Vrijheid M, Mann S, Vecchia P, Wiart J, Taki M, Ardoino L, Armstrong BK, Auvinen A, Bédard D, Berg-Beckhoff G, Chetrit A, Collatz-Christensen H, Combalot E, Cook A, Deltour I, Feychting M, Giles GG, Hepworth SJ, Hours M, Lavarone I, Johansen C, Krewski D, Kurttio P, Lagorio S, Lönn S, McBride M, Montestrucq L, Parslow RC, Sadetzki S, Schüz J, Tynes T, Woodward A, Cardis E. Determinants of mobile phone output power in a multinational study: implications for exposure assessment. *Occupational and environmental medicine*. 2009;10(66):664-71.
- Vrijheid M, Richardson L, Armstrong BK, Auvinen A, Berg G, Carroll M, Chetrit A, Deltour I, Feychting M, Giles GG, Hours M, Iavarone I, Lagorio S, Lönn S, McBride M, Parent M, Sadetzki S, Salminen T, Sanchez M, Schlehofer B, Schüz J, Siemiatycki J, Tynes T, Woodward A, Yamaguchi N, Cardis E. Quantifying the impact of selection bias caused by nonparticipation in a case-control study of mobile phone use. *Annals of epidemiology*. 2009;19(1):33-42.
- Webber CL, Marwan N, Facchini A, Giuliani A. Simpler methods do it better: success of recurrence quantification analysis as a general purpose data analysis tool. *Physics letters A*. 2009;373(41):3753-6.
- Weiss EP, Shah K, Fontana L, Lambert CP, Holloszy JO, Villareal DT. Dehydroepiandrosterone replacement therapy in older adults: 1- and 2-y effects on bone 1-3. *American journal of clinical nutrition*. 2009;89(5):1459-67.
- Werber D, Lau D, Mugo B, Vratnica Z, Ivanovi-Nikoli L, Alexandre-Bird A, Fiore L, Ruggeri FM, Di Bartolo I, Battistone A, Gassilloud B, Perelle S, Nitzan Kaluski D, Kivi M, Andraghetti R, Pollock KGJ. Massive outbreak of viral gastroenteritis associated with consumption of municipal drinking water in a European capital city. *Epidemiology and infection*. 2009;137(12):1713-20.
- Woda C, Bassinet C, Trompier F, Bortolin E, Della Monaca S, Fattibene P. Radiation-induced damage analysed by luminescence methods in retrospective dosimetry and emergency response. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(03):297-306.
- Woodford N, Carattoli A, Karisik E, Underwood AP, Ellington MJ, Livermore DM. Complete nucleotide sequences of plasmids pEK204, pEK499 and pEK516, encoding CTX-M enzymes in three major Escherichia coli lineages from the United Kingdom, all belonging to the international 025:H4-ST131 clone. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(10):4472-82.
- Ye Y, Tinari A, Malorni V, Lockshin RA, Zakeri Z. Activation of cyclin-dependent kinase 5 is a consequence of cell death. *Journal of biomedicine and biotechnology*. 2009;2009:805709.

Zanni E, Farina F, Ricci A, Mancini P, Frank C, Palleschi C, Uccelletti D. The Golgi a-1,6 mannosyltransferase KIOch1p of *Kluyveromyces lactis* is required for Ca²⁺/calmodulin-based signaling and for proper mitochondrial functionality. *BMC Cell biology*. 2009;10:86.

Zanoni G, Micheletti F, Lucchi I, Frison G, Russo F, Tridente G. Un canale dedicato alla prevenzione e sorveglianza degli eventi avversi a vaccini. *Rivista di immunologia e allergologia pediatrica*. 2009;(4):30-6.

Zehender G, Bernini F, Delogu M, Cusi MG, Rezza G, Galli M, Ciccozzi M. Bayesian skyline plot inference of the Toscana virus epidemic: A decline in the effective number of infections over the last 30 years. *Infection, genetics and evolution*. 2009;9(4):562-6.

Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, Breithaupt M, Varges D, Meissner B, Ladogana A, Schuur M, Haik S, Collins SJ, Jansen GH, Stokin GB, Pimentel J, Hewer E, Collie D, Smith P, Roberts H, Brandel JP, van Duijn CM, Pocchiari M, Begue C, Cras P, Will RG, Sánchez-Juan P. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009;132(Pt 10):2659-68.

Zhang J, Menniti Ippolito F, Gao X, Firenzuoli F, Zhang B, Massari M, Shang H, Huang Y, Ferrelli RM, Hu L, Fauci A, Guerra R, Raschetti R. Response to letter by Wu and Liu [letter]. *Stroke*. 2009;40:e643-e644.

Zona A, Bruno C. Health surveillance for subjects with past exposure to asbestos: from international experience and Italian regional practices to a proposed operational model. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 2009;45(02):147-61.

Zuccaro P. Le raccomandazioni ERS in lingua italiana: un aiuto per smettere di fumare [editorial]. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2009;4(1):6-7.

Zunic ZS, Janik M, Tokonami S, Veselinovic N, Yarmoshenko IV, Zhukovsky MV, Ishikawa T, Ramola RC, Ciotoli G, Jovanovic P, Kozak K, Mazur J, Celikovic I, Ujic P, Onischenko AD, Sahoo SK, Bochicchio F. Field experience with soil gas mapping using Japanese passive radon/thoron discriminative detectors for comparing high and low radiation areas in Serbia (Balkan Region). *Journal of radiation research*. 2009;50(4):355-61.

Zunic ZS, Yarmoshenko IV, Veselinovic N, Zhukovsky MV, Ujic P, Celikovic I, et al, Bochicchio F. Identification and assessment of elevated exposure to natural radiation in Balkan region (Serbia). *Radioprotection*. 2009;44(5):919-25.

MONOGRAFIE E CONTRIBUTI IN MONOGRAFIE

Acquaviva S, Aloï R, Amadori S, Ancona A, Andrioli Stagno R, Arcà C, et al, Conti S, Masocco M, Vichi M. Cause di morte. In: *Relazione sullo stato sanitario del paese 2007-2008*. Roma: Ministero del lavoro, della salute, e delle politiche sociali; 2009. p. 27-42.

Acquaviva S, Aloï R, Amadori S, Ancona A, Andrioli Stagno R, Arcà C, et al, Conti S, Masocco M, Vichi M. Impatto delle malattie. In: *Relazione sullo stato sanitario del paese 2007-2008*. Roma: Ministero del lavoro, della salute, e delle politiche sociali; 2009. p. 42-50.

Ajmone-Cat MA, Cacci E, Minghetti L. Brain inflammation and the neuronal fate: from neurogenesis to neurodegeneration. In: Maiese K, ed. *Neurovascular medicine: pursuing cellular longevity for health aging*. Oxford: Oxford University Press; 2009. p. 319-344.

Alleva E, De Castro P, Taranto M, ed. *CuriosaMente. Ritratti inediti di Rita Levi-Montalcini*. Istituto Superiore di Sanità; 2009.

Anibaldi F, Fenicia L. Batteri gram-positivi sporigeni. In: De Felip G, ed. *Breve viaggio nel mondo dei microbi e delle malattie infettive*. Milano: Pbi International; 2009. p. 93-113.

Antonelli F, Belli M, Cuttone G, Pittera S, Dini V, Esposito G, Grande S, Simone G, Sorrentino E, Tabocchini MA. Human fibroblasts irradiated with carbon ions: preliminary experiment on bystander effects. In: *INFN-LNS Activity Report 2008*. Catania: Istituto nazionale di fisica nucleare. Laboratori nazionali del sud; 2009.

Baglio G, Mele A. Gli studi di prevalenza. In: Mele A, Spada E, Tosti ME, ed. *Epidemiologia per la clinica e la sanità pubblica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009. p. 61-9.

Baglio G, Tosti ME. Gli studi ecologici. In: Mele A, Spada E, Tosti ME, ed. *Epidemiologia per la clinica e la sanità pubblica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009. p. 53-9.

Baglio G. Bias e confondimento. In: *Epidemiologia per la clinica e la sanità pubblica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009. p. 139-64.

Barillari G, Toschi E, Sgadari C, Monini P, Ensoli B. The formation of new blood vessels in Kaposi sarcoma. In: Pantanowitz L, Stebbing J, Dezube BJ, ed. *Kaposi sarcoma. A model of oncogenesis*. Research Signpost; 2009. p. 101-22.

Bedetti C, Curianò CM, Romi R, Severini F, Giannella S. *La zanzara tigre & Co. Artropodi di interesse sanitario*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009.

Borgatti R, Ceccarini A, Cereda C, Della Seta M, Epifanio R, Giannotta M, Gobbi G, Guerrieri F, Granata T, Margherita L, Nardocci N, Polizzi ARM, Salerno P, Sampaolo L, Tarsitani G, Taruscio D, Valeriani M, Vavassori MR, Veneselli E, Vigevano F, Zucca C. *Assistenza alle persone con sindrome da emiplegia alternante e ai loro familiari*. Roma: Ministero della Salute; 2009.

Brambilla G, Iamiceli AL, di Domenico A. Priority environmental chemical contaminants in meat. In: Toldrà F, ed. *Safety of meat and processed meat*. New York: Springer Verlag; 2009. p. 391-423.

Bruno M, Melchiorre S, Messineo V, Volpi F, Di Corcia A, Aragona I, Guglielmone G, Di Paolo C, Cenni M, Ferranti P, Gallo P. Microcystin detection in contaminated fish from Italian lakes using ELISA immunoassays and LC-MS/MS analysis. In: Gault PM, Marler HJ, ed. *Handbook on cyanobacteria*. New York: Nova Science Publishers; 2009. p. 191-210.

Cafaro A, Macchia I, Maggiorella MT, Titti F, Ensoli B. Innovative approaches to develop prophylactic and therapeutic vaccines against HIV/AIDS. In: Guzman CA, Fuerstein G, ed. *Pharmaceutical biotechnology*. Austin: Landes Bioscience; 2009. p. 189-242.

Carratù B, Sanzini E. Alimenti di origine vegetale: composti fitochimici biologicamente attivi. In: Giovannetti M, ed. *L'orto della salute. Il valore nutraceutico di frutta e ortaggi*. Pisa: Edizioni ETS; 2009. p. 23-37.

Ciufolini MG, Nicoletti L. Central nervous system infections: humoral immunity in arboviral infections. In: Binder MD, Hirokawa N, Windhorst U, ed. *Encyclopedia of neuroscience*. Berlin: Springer; 2009.

Colone M, Mondello F, Calcabrini A, Toccaceli L, Girolamo A, Mastrangelo N, Camilli L, Arancia G, Cassone A, Stringaro A. Meccanismo antifungino dell'olio essenziale di Melaleuca Alternifolia in ceppi sensibili e resistenti di Candida Albicans. In: Facchinetti F, Unfer V, ed. *Fitoterapia ed integratori in ostetricia e ginecologia*. Roma: CIC Edizioni Internazionali; 2009. p. 85-90.

De Castro P. *Librarians of Babel. A toolkit for effective communication*. Cambridge: Chandos Publishing; 2009.

De Filippis B, Ricceri L, Laviola G. Investigating Rett syndrome through genetic mouse models: presymptomatic and clearly symptomatic phases, and innovative therapeutic approaches. In: Kalueff AV, Bergner CL, ed. *Transgenic and mutant tools to model brain disorders*. Humana Press; 2009. p. 151-178.

Delibato E, Orefice L. Batteri Gram-positivi coccoidi. In: De Felip G, ed. *Breve viaggio nel mondo dei microbi e delle malattie infettive*. Milano: Pbi International; 2009. p. 115-126.

Delibato E. Patogenicità, profilassi, e terapia. In: De Felip G, ed. *Breve viaggio nel mondo dei microbi e delle malattie infettive*. Milano: Pbi International; 2009. p. 41-54.

Della Seta M. L'informazione in bioetica nell'era del web 2.0. In: Azzaro Pulvirenti R, ed. *Scienza & etica. Percorsi di comunicazione e formazione*. Milano: FrancoAngeli; 2009. p. 109-127.

Di Pasquale S, Orefice L. Batteri Gram-negativi bastoncellari. In: De Felip G, ed. *Breve viaggio nel mondo dei microbi e delle malattie infettive*. Milano: Pbi International; 2009. p. 55-73.

Di Pasquale S. Batteri Gram-negativi coccoidi e altri batteri Gram-negativi. In: De Felip G, ed. *Breve viaggio nel mondo dei microbi e delle malattie infettive*. Milano: Pbi International; 2009. p. 75-83.

D'Ilio S, Petrucci F, Senofonte O, Violante N. Study of oxide-based interferences on trace elements determination in ICP-MS. In: Lang JK, ed. *Handbook on mass spectrometry: instrumentation, data and analysis, and applications*. New York: Nova Science Publishers; 2009. p. 201-24.

ERA AGE Team, Scafato E, Gandin C, et al. *The European research area in ageing. Introduction to ERA-AGE*. Sheffield: University of Sheffield; 2009.

Ferrelli RM, Fauci A, Guerra R, ed. *Joint Sino-Italian laboratory on traditional Chinese medicine: laboratory quality control*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009.

Ferrelli RM, Fauci A, Guerra R, ed. *Joint Sino-Italian laboratory on traditional Chinese medicine: Project overview and conference proceedings*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009.

Ferrelli RM, Fauci A, Guerra R, ed. *Joint Sino-Italian laboratory on traditional Chinese medicine: systematic reviews*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009.

Ferrelli RM, Fauci A, Guerra R, ed. *Joint Sino-Italian laboratory on traditional Chinese medicine: traditional Chinese medicine against side effects of chemotherapy*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009.

Ferrelli RM, Fauci A, Guerra R, ed. *Joint Sino-Italian laboratory on traditional Chinese medicine: trial design and implementation*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009.

Ferrelli RM, Fauci A, Guerra R, ed. *Joint Sino-Italian laboratory on traditional medicine: western and traditional Chinese medicine approaches to stroke rehabilitation*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009.

Ferrelli RM, Menniti Ippolito F, Massari M, Fauci A, Raschetti R, Guerra R. Evidence-based medicine and traditional chinese medicine: systematic reviews. In: Ferrelli R, Fauci A, Guerra R, ed. *Joint Sino-Italian laboratory on traditional Chinese medicine: systematic reviews*. Istituto Superiore di Sanità; 2009. p. 5-10.

Ferrelli RM, Menniti Ippolito F, Massari M, Firenzuoli F, Gori L, Fauci A, Raschetti R, Guerra R. Pilot study on traditional Chinese medicine against side effects of chemotherapy. In: Ferrelli R, Fauci A, Guerra R, ed. *Joint Sino-Italian laboratory on traditional Chinese medicine: traditional Chinese medicine against side effects of chemotherapy*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. p. 5-15.

Fortuna C, Venturi G, Ciufolini MG. Virus. In: De Felip G, ed. *Breve viaggio nel mondo dei microbi e delle malattie infettive*. Milano: Pbi International; 2009. p. 173-212.

Funari E, Mancini L, Carere M, et al. *Common implementation strategy for the water framework directive (2000/60/EC). Guidance document on eutrophication assessment in the context of European water policies. (Technical report 2009-030; Guidance document 23)*. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 2009.

Giampaoli S, Palmieri L. Malattie cardiovascolari. In: *Relazione sullo stato sanitario del paese 2007-2008*. Roma: Ministero del lavoro, della salute, e delle politiche sociali; 2009. p. 51-8.

Giampaoli S, Palmieri L. Prevenzione cardiovascolare. In: *Relazione sullo stato sanitario del paese 2007-2008*. Roma: Ministero del lavoro, della salute, e delle politiche sociali; 2009. p. 348-56.

Gigantesco A, Morosini P. *Definizione di obiettivi e soluzione di problemi. Manuale di mutuoaiuto per la promozione della salute mentale, del benessere psicologico e dell'intelligenza emotiva nella scuola*. Roma: Centro Stampa De Vittoria; 2009.

Giusti A, Maggini M, Raschetti R. *Guida metodologica per i formatori. Percorso formativo. La gestione integrata del diabete: obiettivi e organizzazione*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009.

Innocenti M, Ferrelli RM, Vincieri FF, Bilia AR, Fauci A, Guerra R. Joint Sino-Italian laboratory on traditional Chinese medicine: laboratory activity report. In: *Joint Sino-Italian laboratory on traditional Chinese medicine: laboratory quality control*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009.

Izzicupo F, Gainotti S, Galeotti F, Menniti Ippolito F, Raschetti R, Vanacore N, Chattat R, Carbone G, Di Fiandra T. *Alzheimer: conoscere la malattia per saperla affrontare*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009.

Junhua Z, Menniti Ippolito F, Xiumei G, Firenzuoli F, Boli Z, Hongcai S, Yuhong H, Ferrelli RM, Limin H, Fauci A, Raschetti R, Guerra R. Complex traditional chinese medicine for post-stroke motor dysfunction: a systematic review. In: Ferrelli R, Fauci A, Guerra R, ed. *Joint Sino-Italian laboratory on traditional Chinese medicine: systematic reviews*. Istituto Superiore di Sanità; 2009. p. 11-27.

Lana S, Cattaneo C, D'Argenio P, De Mei B, ed. *Guadagnare Salute: i progressi delle aziende sanitarie per la salute in Italia. Castel Sant'Elmo, Napoli, 24-25 settembre 2009. Atti*. 2009.

Maggini M, Raschetti R, Giusti A, Pricci F, Mamo C, Vitale M, Monge L, Medea G. *La gestione integrata del diabete mellito di tipo 2 nell'adulto. Obiettivi e organizzazione. Manuale di formazione per gli operatori sanitari*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009.

Marinovich M, Della Seta M, Preziosi P, Marcello I, Binetti R. Information resources in toxicology - Italy. In: Wexler P, Gilbert SG, Hakkinen PJ, Mohapatra A, ed. *Information resources in toxicology*. Academic Press; 2009. p. 967-89.

Marinovich M, Della Seta M. World library of toxicology - Italy. In: *World library of toxicology, chemical safety, and environmental health*. 2009.

Mariotti S, Nisini R. Generation of human T cell clones. In: De Libero G, ed. *T Cell Protocols: Second Edition, vol. 514*. Humana Press; 2009. p. 65-93.

Mele A, Gruppo SNLG (Sistema nazionale per le linee guida). *Influenza? Come riconoscerla e come combatterla*. 2009.

Mele A, Gruppo SNLG (Sistema nazionale per le linee guida). *Tonsille e adenoidi. Quando e come toglierle*. 2009.

Mele A, Spada E, Tosti ME. *Epidemiologia per la clinica e la sanità pubblica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009.

Mele A, Tosti ME. Gli studi caso-controllo. In: Mele A, Spada E, Tosti ME, ed. *Epidemiologia per la clinica e la sanità pubblica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009. p. 87-103.

Mele A, Tosti ME. Gli studi di coorte. In: Mele A, Spada E, Tosti ME, ed. *Epidemiologia per la clinica e la sanità pubblica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009. p. 71-85.

Mele A, Tosti ME. Introduzione al disegno dello studio. In: *Epidemiologia per la clinica e la sanità pubblica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009. p. 45-51.

Mele A. Cos'è l'epidemiologia. In: Mele A, Spada E, Tosti ME, ed. *Epidemiologia per la clinica e la sanità pubblica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009. p. 3-7.

Mondello F, Girolamo A, De Bernardis F, Cassone A. Componenti di oli essenziali e vaginite ricorrente da *Candida albicans*: un promettente ed innovativo approccio terapeutico. In: Facchinetti F, Unfer V, ed. *Fitoterapia ed integratori in ostetricia e ginecologia*. Roma: CIC Edizioni Internazionali; 2009. p. 78-84.

Mondello F. Miceti. In: De Felip G, ed. *Breve viaggio nel mondo dei microbi e delle malattie infettive*. Milano: Pbi International; 2009. p. 215-70.

Montilla S, Da Cas R, Raschetti R. L'uso degli antibiotici nelle regioni italiane. In: *Rapporto sull'uso dei farmaci antibiotici. Analisi del consumo territoriale nelle regioni italiane 2009*. Roma: 2009. p. 17-43.

Mosconi P, Satolli R, Liberati A, Donati S, Mele A, Colombo C, Costa G. *Quale informazione per la donna in menopausa sulla terapia ormonale sostitutiva? Consensus Conference, Torino 16-17 maggio 2008*. Roma: Ministero della Salute; 2009.

Orefice L, Delibato E. Batteri Gram-positivi bastoncellari asporigeni. In: De Felip G, ed. *Breve viaggio nel mondo dei microbi e delle malattie infettive*. Milano: Pbi International; 2009. p. 85-92.

Orefice L, Scalfaro C. Rickettsie, clamidie e micoplasmi. In: De Felip G, ed. *Breve viaggio nel mondo dei microbi e delle malattie infettive*. Milano: Pbi International; 2009. p. 137-51.

- Orefice L. Micobatteri. In: De Felip G, ed. *Breve viaggio nel mondo dei microbi e delle malattie infettive*. Milano: Pbi International; 2009. p. 127-35.
- Orefice L. Tavola dei microrganismi (Batteri, Rickettsie, Clamidio e Micoplasmi). In: De Felip G, ed. *Breve viaggio nel mondo dei microbi e delle malattie infettive*. Milano: Pbi International; 2009. p. 293-321.
- Paladin A, Torre M, Costantini M. Il progetto Euphoric. In: *CASPUR annual report. Edizione 2009*. Roma: Consorzio interuniversitario per le applicazioni di supercalcolo per università; 2009. p. 70-1.
- Palmi I, Pichini S, Mastrobattista L, Martucci L, Solimini R, Pizzi E, Di Pucchio A, Pacifici R. Raccomandazioni per evitare l'esposizione a fumo passivo e per la disassuefazione al fumo attivo. In: La Grutta S, Rossi GA, ed. *I danni dell'esposizione al fumo di sigaretta: fisiopatogenesi, implicazioni cliniche, strategie di intervento in pediatria*. Primula Multimedia; 2009. p. 45-7.
- Palumbo MC, Farina L, Colosimo A, Giuliani A. Metabolic networks. In: Boccaletti S, Latora V, Moreno Y, ed. *Handbook on biological networks*. Singapore: World Scientific; 2009. p. 159-70.
- Petrini C. Biorischio. In: Sgreccia E, Tarantino A, ed. *Enciclopedia di bioetica e scienza giuridica, vol II: banche dati - buoni costumi*. Napoli: Edizioni Scientifiche Italiane; 2009. p. 269-74.
- Petrini C. Il consenso informato per la raccolta, la conservazione e l'utilizzo di cellule e tessuti in banche biologiche a scopo di ricerca: aspetti di etica. In: *Raccolta di campioni biologici a fini di ricerca: consenso informato*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri; 2009. p. 33-59.
- Pizzi E, Di Pucchio A, Martucci L, Pacifici R, Zuccaro P. Campagne di prevenzione e counselling telefonico. In: Rossin MR, Bianchi MP, ed. *Help line. Lavoro e formazione per rispondere alle richieste di aiuto telefonico*. Milano: FrancoAngeli; 2009. p. 43-58.
- Pocchiari M. Prioni. In: Antonelli G, Clementi M, ed. *Principi di virologia medica*. Milano: Casa Editrice Ambrosiana; 2009. p. 331-40.
- Porcelli P, Cassone A, Pantosti A. Antibiotici, farmacovigilanza e resistenze batteriche. In: *Rapporto sull'uso dei farmaci antibiotici. Analisi del consumo territoriale nelle regioni italiane 2009*. Roma: 2009. p. 77-89.
- Pozio E. Parassiti (Principali malattie parassitarie e parassiti in Italia). In: De Felip G, ed. *Breve viaggio nel mondo dei microbi e delle malattie infettive*. Milano: Pbi International; 2009. p. 155-70.
- Raschetti R, Group di lavoro OsMed. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2008*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009.
- Rosmini F. Misure di frequenza e di associazione. In: Mele A, Spada E, Tosti ME, ed. *Epidemiologia per la clinica e la sanità pubblica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009. p. 9-26.
- Rusconi F, Franchi S, Petecchia L, Pichini S, Silvestri M. I rischi del fumo in gravidanza. In: La Grutta S, Rossi GA, ed. *I danni dell'esposizione al fumo di sigaretta: fisiopatogenesi, implicazioni cliniche, strategie di intervento in pediatria*. Primula Multimedia; 2009. p. 5-6.
- Santilli V, Jingxian H, Paoloni M, Tao Y, Fauci A, Mangone M, Ferrelli RM, Murgia M, Garozzo G, Guerra R. Western and traditional Chinese medicine approaches to stroke rehabilitation: a descriptive study. In: *Joint Sino-Italian laboratory on traditional medicine: western and traditional Chinese medicine approaches to stroke rehabilitation*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. p. 5-33.
- Santini SM, Lapenta C, Santodonato L, D'Agostino G, Belardelli F, Ferrantini M. IFN-alpha in the generation of dendritic cells for cancer immunotherapy. In: Lombardi G, Riffo-Vasquez Y, ed. *Dendritic Cells. Handbook of Experimental Pharmacology 188*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009. p. 295-317.

Scafato E, Gandin C, Ghirini S, Allamani A, Struzzo P, Patussi V, Codenotti T, Marcomini F, Russo R, PHEPA Italian Country Team. *Primary Health Care European Project on Alcohol (PHEPA). Italy country report*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009.

Scafato E, Gandin C, Patussi V, Gruppo di lavoro IPIB, ed. *L'alcol e l'assistenza sanitaria primaria. Linee guida cliniche per l'identificazione e l'intervento breve*. Roma: Centro Stampa De Vittoria; 2009.

Shufei F, Junhua Z, Menniti Ippolito F, Xiumei G, Ferrelli RM, Limin H, Boli Z, Fauci A, Firenzuoli F, Hongcai S, Raschetti R, Guerra R. Huangqi injection a traditional chiese patent medicine) for chronic heart failure: a systematic review. In: Ferrelli R, Fauci A, Guerra R, ed. *Joint Sino-Italian laboratory on traditional Chinese medicine: systematic reviews*. Istituto Superiore di Sanità; 2009. p. 29-51.

Spada E. Epidemiologia molecolare delle malattie infettive e indagine delle epidemie. In: Mele A, Spada E, Tosti ME, ed. *Epidemiologia per la clinica e la sanità pubblica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009. p. 217-45.

Tocaceli V. La conservazione del materiale biologico umano per la ricerca: riflessioni etiche sul consenso informato e l'anonimizzazione dei campioni. In: Borgia LM, Mazzarini L, Tagliabracci A, ed. *Bioetica generale e clinica*. Torino: C.G. Edizioni Medico Scientifiche; 2009. p. 418-22.

Torre M. Malattie reumatiche ed osteoarticolari. In: *Relazione sullo stato sanitario del paese 2007-2008*. Roma: Ministero del lavoro, della salute, e delle politiche sociali; 2009. p. 74-83.

Tosti ME. L'analisi degli studi longitudinali. In: Mele A, Spada E, Tosti ME, ed. *Epidemiologia per la clinica e la sanità pubblica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009. p. 129-37.

Tosti ME. Precisione delle stime. In: Mele A, Spada E, Tosti ME, ed. *Epidemiologia per la clinica e la sanità pubblica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009. p. 269-73.

Toti L. Caratteristiche generali. In: De Felip G, ed. *Breve viaggio nel mondo dei microbi e delle malattie infettive*. Milano: Pbi International; 2009. p. 13-39.

Traversa G, Venegoni M. Farmacoepidemiologia. In: Mele A, Spada E, Tosti ME, ed. *Epidemiologia per la clinica e la sanità pubblica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore; 2009. p. 243-63.

Venettoni S, Nanni Costa A, Rizzato L. Il centro nazionale per i trapianti: ruolo e funzioni. In: Pintaudi S, Rizzato L, ed. *Il neuroleso grave. Aspetti clinico-assistenziali-organizzativi*. Milano: Springer-Verlag Italia; 2009. p. 205-8.

Xoxi E, Ferrelli RM, Tomino C, Fauci A, Guerra R. Joint Sino-Italian laboratory on traditional Chinese medicine: reviewing trial design and implementation. In: *Joint Sino-Italian laboratory on traditional Chinese medicine: trial design and implementation*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. p. 5-18.

Zanoni G, Lucchi I, Micheletti F, Tridente G, Zanoni G, Mondino S, Tridente G. *XI Relazione sull'attività del "Canale Verde". Dati relativi al 2008*. Verona: Centro regionale rif. di consulenza prevaccinale e sorveglianza "Canale verde"; 2009.

Zbilut JP, Giuliani A. *L'ordine della complessità*. Milano: Editoriale Jaca Book; 2009.

RAPPORTI TECNICI

Alleva E, Cirulli F, Suomi SJ. Early risk factors for neuropsychiatric diseases: comparative approaches to investigate interactions between genes and environment. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):371-3.

Alleva E, Cirulli F, Suomi SJ. Fattori precoci di rischio per patologie neuropsichiatriche: approcci comparativi per lo studio di interazioni tra geni e ambiente. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):145-7.

Aloisi F, Serafini B, Rosicarelli B, Columba Cabezas S, Martin R, Muraro P. Immunopathogenesis and therapy of multiple sclerosis. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):383-4.

Aloisi F, Serafini B, Rosicarelli B, Columba Cabezas S, Martin R, Muraro P. Immunopatogenesi e terapia della sclerosi multipla. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):157-8.

Amendola A, Butera A, Fuss IJ, Strober W, Boirivant M. Espansione di linfociti T con funzione regolatoria per il controllo delle malattie infiammatorie croniche dell'intestino (MICI). *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):216-7.

Amendola A, Butera A, Fuss IJ, Strober W, Boirivant M. Generation of regulatory T-lymphocytes for the control of inflammatory bowel diseases. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):440-1.

Antonelli F, Belli M, Pinto M, Saporita O, Sorrentino E, Simone G, Tabocchini MA, Amicarelli F, Carbone MC, Conti Devirgiliis L, Balata M, Ioannucci L, Nisi S, Satta L. Influence of environment radiation background on biochemistry and biology of cultured cells and on their response to genotoxic agents. *Laboratori Nazionali del Gran Sasso (LNGS) Annual Report 2008*. 2009;LNGS/EXP-01/09(June):235-9.

Baglio G, Burgio A, Viola G. Fonti demografiche per la stima della presenza straniera in Italia: punti di forza, limiti e prospettive future. *Rapporto Osservasalute 2009. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2009;226-33.

Baglio G, Geraci S. Salute degli immigrati. *Rapporto Osservasalute 2009. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2009;225.

Baglio G, Lamberti A, Perra A, Spinelli ATM, Fontana G, Cattaneo C, Meucci S, Binkin N. Abitudini alimentari dei bambini. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(24):28-34.

Baglio G, Sera F, Cardo S, Romanini E, Guasticchi G, Torre M. Studio di validità dei dati SDO relativi agli interventi di protesi d'anca. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(22):49-54.

Baldi F, Mantovani A. La comunicazione del rischio: l'area tematica "interferenti endocrini". *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18):37.

Barbaro MC, Radiciotti L, ed. Aspetti biologici e di salute della differenza di genere. Incontro con gli studenti di scuole medie superiori. Roma, 26 marzo e 24 aprile 2009. XIX Settimana della Cultura Scientifica e Tecnologica. Atti. *Dispense per la scuola*. 2009;09(01).

Barbaro MC. L'Istituto Superiore di Sanità incontra la scuola sul tema della differenza di genere. Un'introduzione. *Dispense per la scuola*. 2009;09(01):v-vi.

Battistini A, Ozato K. Ruolo dei fattori di trascrizione della famiglia IRF, IRF-1 e IRF-8, nella immunità anti-tumorale mediata da cellule dendritiche: nuovi approcci alla terapia del cancro. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):13-4.

Battistini A, Ozato K. The role of transcription factors of the IRF family, IRF-1 and IRF-8, in the generation of dendritic cells-mediated tumor immunity: novel approaches to cancer therapy. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):241-2.

Bedini R, Bianco A, Colangelo P, Pecci R, Rizzo F, Trisi P, Ioppolo P. Protocollo preliminare di analisi microtomografica in vitro dell'interfaccia osso-impianto dentale. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(39).

Bedini R, Ioppolo P, Pecci R, Marinozzi F, Bini F, Pepe E, Marinozzi A. Misura delle caratteristiche di tessuto osseo umano in condizioni patologiche tramite analisi microtomografica: primi risultati. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(07).

Bedini R, Meleo D, Pecci R, Pacifici L. Microtomografia e caratterizzazione morfometrica di sostituti ossei: valutazione preliminare di alcuni campioni. *Simposio nazionale Osteology Roma. Abstracts*. 2009.

Bedini R, Pecci R, Ioppolo P, Meleo D, Bianco A, Casti P. Proposta di valutazione microtomografica di alcuni sostituti ossei. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(10).

Belardelli F, Aricò E, Marincola F, Wang E. Clinical trials using IFN- α as a vaccine adjuvant: new strategies for the molecular monitoring of the immune response. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):235-7.

Belardelli F, Aricò E, Marincola FM, Wang E. Studi clinici sull'uso di IFN- α come adiuvante: nuove strategie per il monitoraggio immunologico a livello molecolare. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):7-9.

Belardelli F, Romero M, Moretti F, ed. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2007-2008). *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01).

Belluco C, De Paoli P. Analisi fosfoproteomica per l'identificazione di fattori molecolari predittivi di risposta al trattamento e di nuovi bersagli molecolari nei carcinomi della mammella, del colon-retto, dell'ovaio e del polmone. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):82-3.

Belluco C, De Paoli P. Phosphoproteomic analysis for the identification of predictive molecular factors and new molecular targets in breast, colorectal, ovary, and lung cancer. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):312-3.

Benigni R, Bossa C, Tcheremenskaia O, Worth AP. Development of structure alerts for the in vivo micronucleus assay in rodents. *EUR*. 2009;23844 EN.

Bignami M, Kunkel T. Role of oxidative DNA damage in genome instability and cancer. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):248-50.

Bignami M, Kunkel T. Ruolo del danno ossidativo del DNA nella instabilità genomica e nella eziopatogenesi dei tumori. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):20-2.

Binkin N, Baglio G, Lamberti A, Fontana G, Spinelli ATM, Andreozzi S, Perra A, Cattaneo C. Stato ponderale dei bambini. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(24):21-7.

Binkin N, Spinelli ATM, Baglio G, Fontana G, Lamberti A, Cattaneo C, Bucciarelli M, Perra A. Percezione dello stato ponderale dei bambini da parte dei genitori. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(24):42-6.

Bocca B, Caimi S, Senofonte O, Petrucci F, Feliciani R, Milana MR, De Berardis B, Paoletti L, Forte G. Caratterizzazione e rilascio di metalli allergeni dai piercing. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(12):34-46.

Bocca B, Petrucci F, Cristaudo A, Forte G. Nichel e altri metalli potenzialmente allergenici in creme idratanti per il corpo. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(12):73-80.

Bocca B, Petrucci F, Forte G, ed. Moda, cosmesi ed alimentazione: il ruolo dei metalli nelle allergie cutanee. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(12).

Bocca B, Petrucci F, Forte G. Epidemiologia della dermatite allergica da contatto ai metalli nella popolazione generale: prevalenza e nuove evidenze. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(12):1-21.

Bocca B, Petrucci F, Forte G. Moda, cosmesi ed alimentazione: il ruolo dei metalli nelle allergie cutanee. Premessa. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(12):iii-iv.

Bocca B, Senofonte O, Petrucci F, Violante N, De Berardis B, Paoletti L, Feliciani R, Milana MR, Forte G. Caratterizzazione e rilascio di metalli sensibilizzanti dalla bigiotteria. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(12):22-33.

Bonadonna L, Di Porto M. L'acqua come veicolo di malattie: elaborazione e valutazione di dati registrati e notificati nell'area di Roma. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(03).

Bravo E, Kruth H. Dietary lipid and foam cell formation. Study on the mechanisms involved in chylomicron remnant uptake by macrophages and modulation by dietary lipophilic compounds of interaction between macrophage and atherogenic lipoproteins. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):410-1.

Bravo E, Kruth H. Lipidi alimentari e formazione delle cellule schiumose. Studio sui meccanismi di captazione macrofagica dei Remnant dei chilomicroni e modulazione delle interazioni tra il macrofago e le lipoproteine aterogeneiche da parte di componenti lipofili della dieta. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):186-7.

Bruno M, Serenelli F, Germozzi R, Scagnetti V, Leoni T, Antonelli B, Melchiorre S, Messineo V. L'eutrofizzazione tossica in un complesso artificiale multilacuale: i laghi del Fiastrone (1998-2007). *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(21).

Caimi S, Petrucci F, Cristaudo A, Bordignon V. Palladio in pazienti con protesi dentarie metalliche. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(12):62-72.

Calamandrei G, Mantovani A. Interferenti endocrini: valutazione e prevenzione dei possibili rischi per la salute umana. Introduzione. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18):1-2.

Calamandrei G, Venerosi A, Olivieri A, Ricceri L. Pesticidi organofosforici ed effetti neuroendocrini e comportamentali in modelli animali: rischi per la salute neuropsicologica in età evolutiva. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18):5-7.

Calamandrei G. Il sesso del cervello: come si diventa femmine o maschi. *Dispense per la scuola*. 2009;09(01):1-11.

Capocaccia R, Vercelli M, Paci E, Picci P. Rete nazionale dei registri tumori: indicatori e controllo del cancro in Italia. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01):51-4.

Carbone A, Di Benedetto C. Rete nazionale telepatologia (TESEO). *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01):69-71.

Carè A, Bonci D, Peschle C. MiR-221 and -222-based therapeutic approach in melanoma and GIST (gastrointestinal stromal tumor): in vitro e in vivo preclinical studies. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):270-1.

Carè A, Bonci D, Peschle C. Terapia del melanoma e del GIST (gastrointestinal stromal tumor) mediante MIR-221/-222: modelli preclinici in vitro e in vivo. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):41-2.

Casella P, Ballesi S, Ceccano A, Corbisiero A, Grossi D, Marino C, Santarelli E, Parpaglion C, D'Alessandris L. Prevenzione dell'abuso di sostanze psicotrope e stupefacenti. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(23):75-118.

Cattaneo C, Baglio G, Binkin N, Lamberti A, Perra A, Bucciarelli M, Fontana G, Spinelli ATM. Caratteristiche della popolazione in studio. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(24):16-20.

Cianfriglia M. Anticorpi monoclonali di origine somatica e ricombinante per la diagnosi e terapia dei tumori farmaco resistenti. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):10-2.

Cianfriglia M. Somatic and recombinant monoclonal antibodies for the diagnosis and therapy of drug unresponsive tumors. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):238-40.

Ciardullo S, Aureli F, Raggi A, Mantovani A, Cubadda F. L'arsenico inorganico nella dieta: un interferente endocrino emergente. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18):45-6.

Ciccozzi M. Significatività clinica e significatività statistica. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(40):62-3.

Cicerone M, Minacori R, Spagnolo AG, Petrini C. La sperimentazione clinica in oncologia. 2: Elementi per la valutazione da parte dei comitati di etica. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(37).

Cirulli F, Coluccio P, Petrini C, Vitale A. Aspetti valutativi, comparativi e gestionali del dolore. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(36).

Cisbani E. Novel high resolution spect instrumentation and techniques for molecular imaging of small animals. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):403-4.

Cisbani E. Strumentazione spect ad alta risoluzione e tecniche innovative per imaging molecolare su piccoli animali. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):179-80.

Citro G, Fais S. Rete nazionale su modelli sperimentali e facilities animali. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01):55-7.

Civitareale C, Stacchini P, Fiori M. Sostanze ad azione farmacologica e indesiderabili in zootecnia: effetti tossici e strategie di controllo. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18):47.

Comba P. Prevención de las patologías relacionadas con asbesto: un problema de salud pública. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(43):23-7.

Comba P. Prevenzione delle patologie asbesto-correlate: un problema di sanità pubblica. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(43):3-7.

Crescenzi M. Analisi proteomica dei meccanismi di controllo dell'attività chinasi ciclina d-dipendente. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):27-8.

Crescenzi M. Proteomic investigation of the mechanisms controlling the cyclin d-dependent kinase. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):256-7.

Creti R, Cardona F, Orefici G, Baldassarri L, Imperi M, Pataracchia M, Swedo S, Cunningham M. Group A streptococcal infections and neuro-behavioural disorders in children. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):442-4.

Creti R, Cardona F, Orefici G, Baldassarri L, Imperi M, Pataracchia M, Swedo S, Cunningham M. Infezioni da streptococco di gruppo A e disturbi neuro-comportamentali nei bambini. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):218-20.

Da Cas R, Ruggeri P, Rossi M, Bucaneve G, Di Loreto P, Gamboni B, Venegoni M, Traversa G. Prescrizione farmaceutica in Umbria. Analisi dei dati relativi al 2008. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(45).

Davanzo F, Settimi L, Urbani E, Giordano F. Esposizioni a farmaci prese in esame dal Centro Antiveneni di Milano nel 2005. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(09).

Davanzo F, Settimi L, Urbani E, Giordano F. Esposizioni ad agenti chimici di tipo non farmaceutico prese in esame dal Centro Antiveneni di Milano nel 2005. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(26).

De Angelis S, Medda E, Fiumalbi C, Citrini A, Perico A, Leandri D, Franzellin F, Fazzini C, Gilardi E, Mechi MT, Santini F, Rago T, Valeriano R, Vitti P, Mantovani A, Pinchera A, Olivieri A. Esposizione a interferenti endocrini con effetto tireostatico: l'azione protettiva della iodoprofilassi. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18):54-5.

De Castro P, Napolitani F, Rossi AM, Salinetti S, ed. Requisiti di uniformità per manoscritti presentati a riviste biomediche: scrittura e redazione di pubblicazioni biomediche. Edizione 2008 dell'International Committee of Medical Journal Editors. Traduzione italiana. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(16).

De Maria R, Bonci D. Controllo della progressione del carcinoma prostatico da parte dei microRNA 15 e 16. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):44-5.

De Maria R, Bonci D. The miR-15A/miR-16-1 cluster controls prostate cancer progression by targeting multiple oncogenic activities. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):273-4.

De Maria R. Fosfoproteomica e nuove biotecnologie oncologiche nello studio della patogenesi e della terapia dei gliomi maligni. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):87-8.

De Maria R. Phosphoproteomics and new oncobiotechnologies in the study of the pathogenesis and therapy of malignant gliomas. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):317-8.

De Santi AM, Guerra R, Filipponi F, Minutillo A, ed. La promozione della salute nelle scuole. Prevenzione delle dipendenze. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(23).

De Santi AM, Guerra R, Filipponi F, Minutillo A, ed. La promozione della salute nelle scuole. Prevenzione dell'obesità e promozione dello stile di vita fisicamente attivo. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(06).

De Santi AM. La promozione della salute nelle scuole. Prevenzione delle dipendenze. Presentazione. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(23):1.

Del Giudice P, Ferraina S, Wurtz RH. Controllo dell'avvio e dell'inibizione dei movimenti volontari: analisi sperimentale e modellizzazione teorica dei correlati neuronali a livello di popolazione. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):174-5.

Del Giudice P, Ferraina S, Wurtz RH. The control of the initiation and the inhibition of voluntary movements: experimental analysis and theoretical modeling of the neural correlates at the population level. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):399-400.

Della Bella V, Marcheggiani S, Ciadamidaro S, Somaschini A, Mancini L, ed. Biodiversità e qualità dei corsi d'acqua del Parco regionale di Veio (Lazio). *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(44).

Di Benedetto C, Poltronieri E, Roazzi P. Guida all'inserimento e alla trasmissione dei metadati nell'archivio digitale DSpace ISS dell'Istituto Superiore di Sanità. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(25).

Di Fabio S, Cianfriglia M, Binelli A, Vella S. Animal HU-scid model of vaginal transmission of HIV-1 for the preclinical evaluation of microbicides. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):449-50.

Di Fabio S, Cianfriglia M, Binelli A, Vella S. Modello animale HU-SCID di trasmissione vaginale di HIV-1 per la valutazione preclinica di microbiciidi. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):225-6.

Di Giannuario A, Shippenberg T. New therapeutic targets for the treatment of drug addiction: involvement of orphanin FQ/OP4 receptor system. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):390-2.

Di Giannuario A, Shippenberg T. Nuovi target terapeutici nel trattamento delle dipendenze: coinvolgimento del sistema orfanina FQ/recettore OP4. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):165-7.

Dogliotti E, Wilson SH. Meccanismi di riparazione del DNA e loro rilevanza nella suscettibilità al cancro. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):32-3.

Dogliotti E. Base excision repair mechanisms and relevance to cancer susceptibility. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):261-2.

Donati S, Senatore S, Gruppo di lavoro Mortalità Materna Istituto Superiore di Sanità-Regioni. Mortalità materna: stato dell'arte e prospettive di miglioramento della rilevazione. *Rapporto Osservasalute 2009. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2009;218-20.

Ensoli B, Robert-Guroff M. Italy-Usa (ISS-NIH) joint program for the development of a vaccine against HIV/AIDS. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):438-9.

Ensoli B, Robert-Guroff M. Programma congiunto Italia-Usa (ISS-NIH) per lo sviluppo di un vaccino contro l'HIV/AIDS. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):214-5.

Facchiano F. Il profilo fosfoproteomico neoplastico (PFN): studio in vitro, in vivo ed ex vivo. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):95-6.

Facchiano F. The neoplastic phosphoproteomic profile: a study in vitro, in vivo and ex vivo. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):324-5.

Faliva C, Faralli M, Filipponi F, Minutillo A. Attività pratiche per la prevenzione del tabagismo. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(23):59-74.

Farace MG, Finocchiaro G, Ricci Vitiani L. I microRNA come marcatori molecolari del glioblastoma multiforme. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):46-8.

Farace MG, Finocchiaro G, Ricci Vitiani L. MicroRNAs as molecular markers of glioblastoma multiforme. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):275-7.

Farace MG, Finocchiaro G, Ricci Vitiani L. Micromnas as molecular markers of glioblastoma multiforme. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):275-7.

Faralli C, Ferrari M, Guderzo S, Morassi E, Roazzi P, Deodati S. Evoluzione di un progetto comunicativo istituzionale: il sito web dell'Istituto Superiore di Sanità. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(14).

Farré M, Pichini S, Torrens M. Aspetti etici della sperimentazione clinica con sostanze d'abuso. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(40):39-47.

Fontana G, Perra A, Binkin N, Spinelli ATM, Cattaneo C, Lamberti A, Baglio G. Strumenti e metodologia del sistema di sorveglianza. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(24):4-15.

Fontana L. Calorie restriction and aging in humans. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):412-4.

Fontana L. Restrizione calorica e invecchiamento nell'uomo. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):188-90.

- Forte G, Petrucci F, Cristaudo A, Bocca B. Contenuto di metalli allergeni e tossici in colori per tatuaggi. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(12):47-61.
- Francia N, Miletta S, Pistella I, Pandolfi M, Santucci D, Alleva E. Valutazione del rischio ecotossicologico attraverso il biomonitoraggio di popolazioni sentinella di vertebrati (uccelli e piccoli mammiferi). *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18):57.
- Francisci S, Gigli A, Pasetto R, Seravalli B. Educazione sanitaria sugli effetti della guerra: progetto pilota di comunicazione scientifica nelle scuole. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(08).
- Frazzoli C, Mantovani A, Campanella L, Dragone R. Sistema per il controllo della salubrità in filiera alimentare e nell'ambiente mediante indici di tossicità e relativo metodo per la rilevazione e analisi dei dati (BEST). *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18):58-9.
- Gabriele L, Ferrantini M, Morse HC, Lobanekov V. Evaluation of the potential role of the new cancer-testis antigen boris for the development of novel strategies of immunotherapy of cancer. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):245-7.
- Gabriele L, Ferrantini M, Morse HC, Lobanekov V. Valutazione del potenziale ruolo del nuovo antigene cancer-testis boris nello sviluppo di nuove strategie di immunoterapia per il cancro. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):17-9.
- Gainotti S, Galeotti F, Raschetti R, Petrini C. La sperimentazione clinica in oncologia. 1: Aspetti di etica nella preparazione dei protocolli di ricerca. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(30).
- Gallo G, Mel R, Rota MC, ed. Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(13).
- Garaci E, D'Addazio C, Giuliano F, ed. Programma di collaborazione ISS-NIH: relazioni conclusive dei progetti. ISS-NIH Collaborative Programme: final report of the projects. Edizione bilingue. Bilingual edition. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05).
- Garaci E. OKkio alla SALUTE: sistema di sorveglianza su alimentazione e attività fisica nei bambini della scuola primaria Risultati 2008. Presentazione. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(24):v-vi.
- Garaci E. Programma di collaborazione ISS-NIH: relazioni conclusive dei progetti. ISS-NIH Collaborative Programme: final report of the projects. Edizione bilingue. Bilingual edition. Preface. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):xii.
- Garaci E. Programma di collaborazione ISS-NIH: relazioni conclusive dei progetti. ISS-NIH Collaborative Programme: final report of the projects. Edizione bilingue. Bilingual edition. Prefazione. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):xi.
- Garaci E. Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC). Consuntivo dell'attività scientifica (2007-2008). Presentazione. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01):v-vi.
- Gentile AE, Luzi I, Razeto S, Taruscio D, ed. Convegno Medicina narrativa e malattie rare. Istituto Superiore di Sanità. Roma 26 giugno 2009. Atti. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(50).
- Giampaoli S, Ciccarelli P, Donfrancesco C, Palmieri L. Cardiovascular diseases. *The status of health in the European Union: towards a healthier Europe*. 2009;12,14,69.
- Giampaoli S, Palmieri L. Malattie cardiovascolari. *Rapporto Osservasalute 2009. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2009;131.

Giampaoli S, Palmieri L. Mortalità per malattie ischemiche del cuore. *Rapporto Osservasalute 2009. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2009;136-8.

Giampaoli S, Palmieri L. Ospedalizzazione per patologie cardiovascolari. *Rapporto Osservasalute 2009. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2009;132-5.

Giampaoli S, Palmieri L. Osservatorio del rischio cardiovascolare. *Rapporto Osservasalute 2009. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2009;139-40.

Giansanti D, Morelli S, Maccioni G, Grigioni M. Impianti cocleari: indagine su stato dell'arte, problematiche riscontrate, aspetti clinici e normativi. *Rapporti ISTISAN.* 2009;09(02).

Giusti A, Cattaneo C, Scardetta P. Partecipazione dei genitori al sistema di sorveglianza nutrizionale della popolazione pre-adolescente: indagine qualitativa. *Rapporti ISTISAN.* 2009;09(24):54-79.

Giusti A, Gawronski O, Maggini M. Gestione integrata del diabete: indagine qualitativa sulla percezione dell'adeguatezza e sui bisogni informativi. *Rapporti ISTISAN.* 2009;09(35).

Guidoni L. Proposta di una linea guida bioetica per i ricercatori dell'ISS. *Rapporti ISTISAN.* 2009;09(40):57-61.

Harari R, Marsili D, Comba P, ed. Cooperazione scientifica Italia (ISS) Ecuador (IFA). La prevenzione delle patologie da amianto: un problema di sanità pubblica. *Rapporti ISTISAN.* 2009;09(43).

La Rocca C, Tait S, Mantovani A. Modelli sperimentali per valutare il rischio di esposizione neonatale a interferenti endocrini in matrici alimentari. *Rapporti ISTISAN.* 2009;09(18):16-8.

Lamberti A, Baglio G, Fontana G, Spinelli ATM, Perra A, Cattaneo C, Nardone P, Binkin N. Attività fisica e comportamenti sedentari nei bambini. *Rapporti ISTISAN.* 2009;09(24):35-41.

Lamberti A, Perra A, Spinelli ATM, Baglio G, Fontana G, Cattaneo C, Binkin N, Meucci S, Silani MT, Mastantuono E, Teti A. Ambiente scolastico. *Rapporti ISTISAN.* 2009;09(24):47-53.

Laviola G, Herning RI. Implication of autoantibodies to receptor fragments in etiology of compulsive behaviour and drug addiction. *Rapporti ISTISAN.* 2009;09(05):374-7.

Laviola G, Herning RI. Implicazione di autoanticorpi per recettori neuronali nell'eziologia dei comportamenti compulsivi e della dipendenza da droghe. *Rapporti ISTISAN.* 2009;09(05):148-51.

Licitra L, De Maria R. Rete nazionale Progetto Start: stato dell'arte in oncologia. *Rapporti ISTISAN.* 2009;09(01):47-50.

Liotta LA, Petricoin EF, Garaci E, De Maria R, Belluco C. Application of proteomics to translational research. *Rapporti ISTISAN.* 2009;09(05):303-5.

Liotta LA, Petricoin EF, Garaci E, De Maria R, Belluco C. La proteomica applicata alla ricerca traslazionale. *Rapporti ISTISAN.* 2009;09(05):73-5.

Loghi M, D'Errico A, Spinelli ATM. Abortività volontaria delle donne straniere. *Rapporto Osservasalute 2009. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane.* 2009;243-7.

Loizzo S, Campana G, Capasso A, Costa L, Fortuna A, Franconi F, Galiotta G, Guarino I, Renzi P, Spampinato S, Vella S, Loizzo A. Differenza di genere nella sensibilità alle convulsioni: ruolo degli steroidi e degli steroidi neuroattivi. *Rapporti ISTISAN.* 2009;09(05):152-4.

Loizzo S, Campana G, Capasso A, Costa L, Fortuna A, Franconi F, Galiotta G, Guarino I, Renzi P, Spampinato S, Vella S, Loizzo A. Gender difference in seizure sensitivity: role of steroids and neuroactive steroids. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):378-80.

Lombardo C, Belardelli F. Consuntivo delle attività congressuali, letture plenarie, attività propedeutica alla realizzazione di incontri scientifici, pubblicazioni. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01):156-8.

Lombardo C, Belardelli F. Programma 4 del DM ISS per ACC: relazione consuntiva 2008 e programmatica 2009. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01):148-55.

Lombardo C, D'Alessandro F, Moretti F, Rondanina T, Ferrantini M, Belardelli F. Programma 4 dell'art. 3 DM 21 luglio 2006: le basi razionali dell'intervento. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01):143-7.

Longo E, Giustini M, Beggiano M, Cozzolino M, Working Group CHANGE, ed. Ageing today: a new challenge for tomorrow. State of the art of the European Project CHANGE (Care of Health Advertising New goals for Elderly people). *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(49).

Lorenzetti S, Lagatta V, Altieri I, Aureli F, Cubadda F, Marcocchia D, Maranghi F, Aricò E, Canini I, Castello L, Parlato S, Gabriele L, Mantovani A. La tossicogenomica come strategia in vitro per la caratterizzazione di sostanze che interferiscono con il recettore androgeno: il progetto reprotect. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18):69-70.

Lorenzetti S, Tassinari R, Moracci G, Lagatta V, D'Ambrosio A, Marcocchia D, Salvatore M, Taruscio D, Maranghi F. Esposizione in utero di (2-etilesil) ftalato e marcatori di effetti epatici nel topo. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18):19-21.

Macellari V, Giacomozzi C, Fadda A, Benvenuti F, Giampaoli S, Spalletta G, Cappozzo A, Stanhope SJ, Weinrich M, Stuart ME, Macko R. Obtaining optimal functional recovery and efficient managed care for the chronic stroke population. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):405-9.

Macellari V, Giacomozzi C, Fadda A, Benvenuti F, Giampaoli S, Spalletta G, Cappozzo A, Stanhope SJ, Weinrich M, Stuart ME, Macko R. Ottimizzazione del recupero funzionale e maggiore efficienza del processo di cura di pazienti affetti da ictus cerebrale in fase cronica. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):181-5.

Maffi D, Caforio MP, Pasquino MT, Caprari P. Deficit di glucosio fosfato deidrogenasi e farmaci. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(47).

Malaguti Aliberti L, Di Prospero Fanghella P, Izzo P, Alessandrelli M, Masciulli R. Lavorare con prodotti pericolosi. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(41).

Malorni V, Matarrese P, Ascione B, Ciarlo L, Zakeri Z. Autofagia e xenofagia come strategie di sopravvivenza delle cellule metastatiche: ruolo della cathepsina B. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):25-6.

Malorni V, Matarrese P, Ciarlo L, Ascione B, Zakeri Z. Autophagy/xenophagy as a survival strategy of cancer cells. The role of cathepsins. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):253-5.

Mancinelli R. Donna, salute, alcol: rischi e danni da alcol in differenti età della donna. Il ruolo degli indicatori biochimici. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):170-3.

Mancinelli R. Woman, health, alcohol: risks and damages from alcohol in different woman ages. The role of abuse markers. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):395-8.

Mancini L, Sollazzo C, ed. Metodo per la valutazione dello stato ecologico delle acque correnti: comunità diatomiche. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(19).

Manno V, Masciocchi M, Torre M. Epidemiologia degli interventi di chirurgia protesica ortopedica in Italia. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(22):10-36.

Mantovani A, Baldi F. Femmina, maschio e contaminanti chimici: rischi differenti? *Dispense per la scuola*. 2009;09(01):23-9.

Mantovani A, Calamandrei G, La Rocca C, Venerosi A, ed. Interferenti endocrini: valutazione e prevenzione dei possibili rischi per la salute umana. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18).

Mantovani A. Nuove molecole dell'inflammatione: trasferimento dal laboratorio al letto del paziente. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01):77-82.

Marabelli R, Facelli P, Ferrini AM, Franciosa G, Aureli P. Esportare alimenti in Giappone: enti e norme di riferimento. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(27).

Maranghi F, Moracci G, Tassinari R, Rasinger JD, Carroll TS, Hogstrand C, Haave M, Lundebye AK, Mantovani A, Macri A. Effetti istopatologici preliminari di 2,3,7,8-TCDD, PCB-153, PBDE-47 e HBCD somministrati per 28 giorni in una dieta a parziale contenuto proteico ittico a femmine di topo balb/c in fase pre-puberale. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18):72-3.

Marsili D, Comba P, Bruno C, Calisti R, Marinaccio A, Mirabelli D, Papa L, Harari R. Perspectiva operativa para la colaboración Italia-Ecuador en materia de prevención de la patología del asbesto. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(43):147-59.

Marsili D, Comba P, Bruno C, Calisti R, Marinaccio A, Mirabelli D, Papa L, Harari R. Prospettive operative per la collaborazione Italia-Ecuador in materia di prevenzione delle patologie da amianto. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(43):8-19.

Marsili D. La globalización del riesgo asbesto. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(43):31-55.

Marziali G, Peschle C. Antisense sequences and antagomir 155 in therapy for B lymphomas overexpressing mir-155: preclinical models and identification of target mRNAs. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):280-1.

Marziali G, Peschle C. Terapia dei b-linfomi da overespressione di MIR-155 mediante sequenze ANTISENSO e ANTAGOMIR 155: sviluppo di modelli preclinici e identificazione dei messengeri target. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):51-2.

Masella R. Effetti protettivi, assorbimento e biodisponibilità di biofenoli contenuti in alimenti della dieta mediterranea associati a diminuzione del rischio di patologie cardiovascolari. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):193-5.

Masella R. Protective effects, absorption and bioavailability of biophenols contained in Mediterranean diet components associated with a decreased risk of cardiovascular diseases. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):417-9.

Massari M, Giusti A, Maggini M, Barbariol P, Raschetti R. Valutazione della formazione in salute pubblica: il software SITA (Sistema per l'Item Analysis). *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(28).

Mastrantonio P, Ausiello CM. A multiple-approach-based study on the mechanisms of protection against pertussis. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):429-30.

Mastrantonio P, Ausiello CM. Approcci multipli per lo studio dei meccanismi di protezione contro la pertosse. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):205-6.

- Mastrobattista L, Pichini S, Spoletini R, Solimini R, Pizzi E, Scaravelli G, Zuccaro P. Fumo nelle donne in gravidanza. *Rapporto Osservasalute 2009. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2009;9-11.
- Medda E, Roberti M, Pascarella S, Pascarella C, Natale A, D'Addio F, Correrà A, Canzano S, Anastasio A, De Angelis S, Rotondi D, Mantovani A, Olivieri A. Esposizione a pesticidi e aumentato rischio di patologie tiroidee: studio epidemiologico su una coorte di lavoratori agricoli. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18):74.
- Mele A, D'Angelo F, De Masi S, Romanini E. Scelta del trapianto nella chirurgia primaria del legamento crociato anteriore. Documento di revisione rapida 1. *Sistema nazionale per le linee guida (SNLG)*. 2009.
- Mele A. Early intervention in schizophrenia. Guidelines. *Italian national guidelines system (SNLG)*. 2009;14.
- Mele A. Novel strategies toward developing a prophylactic and therapeutic vaccine against hepatitis C virus. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):451-2.
- Mele A. Nuove strategie per lo sviluppo di un vaccino profilattico e terapeutico per l'infezione da virus dell'epatite C. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):227-8.
- Migliaccio G, Paradiso A. Rete nazionale biobanche per l'oncologia. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01):37-40.
- Milana MR, Denaro M, Feliciani R, Maggio A, Maini A, ed. Progetto CAST (Contatto Alimentare Sicurezza e Tecnologia). Linee guida per l'applicazione del Regolamento 2023/2006/CE alla filiera dei materiali e oggetti destinati al contatto con gli alimenti. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(33).
- Minetti M, Malorni V, Leto TL. Nitric oxide and its related oxidation products in respiratory pathologies: in vitro and ex vivo studies in COPD patients. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):420-1.
- Minetti M, Malorni V, Leto TL. Ossido nitrico e suoi prodotti di ossidazione nelle patologie respiratorie: studi in vitro ed ex vivo su pazienti con BPCO. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):196-7.
- Morelli S, Ferrarin M, Maccioni G, Malaguti Aliberti L, Grigioni M, Giansanti D. Progetto di uno strumento informatico innovativo per il monitoraggio giornaliero del rischio neuromuscolare degli operatori a videoterminale. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(48).
- Nisini R, Coccia EM, Pine R. New mechanisms of mycobacterium tuberculosis immune evasion: impact on disease outcome and strategies of immune intervention. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):427-8.
- Nisini R, Coccia EM, Pine R. Nuovi meccanismi di immunoevasione messi in atto dal Mycobacterium Tuberculosis: impatto sul decorso dell'infezione e per la messa a punto di immunoterapie innovative. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):203-4.
- Ottaviani M. Interferenti endocrini nelle acque per consumo umano. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18):79-80.
- Palmisano L, Cianfriglia M, Di Santo R, Palamara AT, Pommier Y. Design, synthesis and microbiological studies on new inhibitors of HIV virus integrase. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):433-4.
- Palmisano L, Cianfriglia M, Di Santo R, Palamara AT, Pommier Y. Disegno, sintesi, attività e funzione di nuovi inibitori dell'integrasi dell'HIV. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):209-10.
- Panei P, Germinario EAP, Ito I, Marzi M, Bugarini M. Protocollo diagnostico e terapeutico della sindrome da iperattività e deficit di attenzione per il Registro nazionale ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder). *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(20).

Panei P. Ruolo del Comitato di bioetica di un'istituzione scientifica: il caso della sindrome da deficit dell'attenzione e iperattività. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(40):64-5.

Pantosti A, Del Grosso MFR, ed. Giornata europea degli antibiotici: uso responsabile per il controllo dell'antibiotico-resistenza. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(32).

Parmiani G, Proietti E. Rete nazionale per studi clinici e di strutture GMP per le bioterapie dei tumori. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01):41-6.

Pasquali P. Ruolo dei linfociti T regolatori "CD4+CD25+" nelle infezioni sostenute da batteri intracellulari facoltativi. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):221-2.

Pasquali P. The role of CD4+CD25+ T regulatory cells in infections by facultative intracellular bacteria. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):445-6.

Perra A, Cattaneo C, Fontana G, Baglio G, Lamberti A, Dittami A, Binkin N. Valutazione di processo di OKKio alla SALUTE. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(24):80-99.

Peschle C, Croce CM. Geni microRNA nello sviluppo e nelle neoplasie ematopoietiche/mesenchimali/neurali. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):59-64.

Peschle C, Croce CM. Role of microRNAs in development and hematopoietic/mesenchymal/neural neoplasias. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):283-93.

Petrini C, Purificato I, Grisanti F, ed. Convegno Aspetti etici della ricerca biomedica e della sperimentazione clinica. Istituto Superiore di Sanità, Roma 18 marzo 2009. Atti. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(40).

Petrini C. Cronache di bioetica 2009: fatti, persone, interpretazioni in Italia e nel mondo. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(46).

Petrini C. Ricerca con soggetti con capacità di consenso o di comprensione ridotta. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(40):26-38.

Petrucchi F, Bocca B, Forte G, Caimi S, Cristaudo A. Ruolo della dieta nell'allergia da nichel. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(12):81-6.

Piccinini V, Calteri D, Pupella S, Catalano L, Grazzini G. Adeguamento del sistema trasfusionale italiano ai livelli europei di qualità e sicurezza. *Rapporto Osservasalute 2009. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2009;30-1.

Piccinini V, Pupella S, Catalano L, Grazzini G. Incidenza e prevalenza delle malattie infettive trasmissibili con la trasfusione. *Rapporto Osservasalute 2009. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2009;27-9.

Pieretti S, Murphy PM. New pharmacological target in chronic pain and inflammation: the F-MLF receptor family. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):393-4.

Pieretti S, Murphy PM. Nuovi target farmacologici nel dolore cronico e nell'infiammazione: la famiglia dei recettori per l'F-MLF. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):168-9.

Pini C, Caprari P, ed. EU batch release procedure. Blood products. Annual report 2008. *Serie Rapporti interni ISS (contenuti riservati)*. 2009;09(3).

Pocchiari M, Cardone F, Brown P. High pressure/temperature inactivation of transmissible spongiform encephalopathy agents in biological products. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):381-2.

Pocchiari M, Cardone F, Brown P. Inattivazione degli agenti delle encefalopatie spongiformi trasmissibili nei prodotti biologici attraverso alte pressioni e temperature. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):155-6.

Poli F, Facchiano F. Biobanca nazionale di sieri. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):76-7.

Poli F, Facchiano F. National serum biobank. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):306-7.

Ponzi M, Su X, Alano P, Pizzi E, Superti F, Bertuccini L, Waters AP, Janse CJ, Sidén-Kiamos I. Studio e validazione di processi molecolari poco studiati in plasmodio come potenziali bersagli per il disegno di nuove strategie farmacologiche. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):207-8.

Ponzi M, Su X, Alano P, Pizzi E, Superti F, Bertuccini L, Waters AP, Janse CJ, Sidén-Kiamos I. Study and validation of underexplored molecular processes in plasmodium as potential drug targets for new intervention strategies. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):431-2.

Popoli P, Ferré S. Glial-mediated modulation of striatal dopaminergic neurotransmission: role of adenosine and metabotropic glutamate receptors. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):385-7.

Popoli P, Ferré S. Modulazione glio-mediata della neurotrasmissione dopaminergica striatale: ruolo dei recettori dell'adenosina e metabotropici del glutammato. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):159-61.

Proietti E, Maccalli C, Rosenberg 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*. 2009;09(05):243-4.

Proietti E, Maccalli C, Rosenberg SA, Robbins PF. Identificazione di nuovi antigeni tumore associati per nuove strategie terapeutiche basate sulla combinazione di chemioterapia e immunoterapia in pazienti con carcinoma del colon retto. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):15-6.

Proietti E. Applicazione della chemioterapia alla rimodulazione della risposta immune antitumorale: studio dei meccanismi e proof of concept nell'uomo. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01):100-4.

Radice P, Varesco L, Podo F, Bignami M. Network nazionale italiano tumori eredo-famigliari (INTEF). *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01):58-62.

Rapicetta M. EU batch release procedure. Human viral vaccines. Annual report 2008. *Serie Rapporti interni ISS (contenuti riservati)*. 2009;09(2).

Rezza G, Goedert J. Infections and cancer: epidemiological and molecular aspects of the HHV-8/Kaposi's sarcoma oncoviropological model. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):425-6.

Rezza G, Goedert J. Infezioni e tumori: aspetti epidemiologici e molecolari del modello oncoviropologico sarcoma di Kaposi/HHV-8. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):201-2.

Ricci-Vitiani L, Fontana L, Peschle C, Croce CM. Modelli preclinici di terapia di leucemie mediante MIR-15A/16-1 e di tumori solidi mediante inibizione del cluster MIR-17-5P-92A. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):67-8.

Ricci-Vitiani L, Fontana L, Peschle C, Croce CM. Preclinical models of leukaemia therapy by miR-15A/16-1 and of solid tumours therapy by cluster miR-17-5P-92A inhibition. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):296-7.

Roazzi P, Di Benedetto C. Portale di Alleanza contro il cancro. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01):32-3.

Romano P, Crescenzi M. Rete nazionale di bioinformatica oncologica (RNBIO). *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01):63-8.

Romi R, Toma L, Severini F, Di Luca M, Boccolini D, Ciufolini MG, Nicoletti L, Majori G. Linee guida per il controllo di Culicidi potenziali vettori di arbovirus in Italia. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(11).

Ruggeri FM. Evoluzione molecolare e antigenica di ceppi di rotavirus di origine umana e animale. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):211-3.

Ruggeri FM. Molecular and antigenic evolution of rotavirus strains of human and animal origin. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):435-7.

Sanghez V, Venerosi A, Rungi A, Ricceri L, Calamandrei G. Esposizione prenatale al clorpirifos: effetti comportamentali della fluvoxamina sul topo adulto. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18):91.

Santucci D, Branchi I, Belloni V, Alleva E. Effetti neurocomportamentali dell'esposizione a interferenti endocrini in roditori di laboratorio. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18):31-4.

Sargiacomo M. HIV-1 envelope glycoprotein GP120 interaction with CD4/ICK/EZRIN cytoskeleton complex in lipid raft and with the viral cell mediated exocytosis pathway. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):447-8.

Sargiacomo M. Interazione della glicoproteina GP 120 con il complesso citoscheletrico CD4/ICK/ezrina nei microdomini lipidici e con l'esocitosi mediata da virus. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):223-4.

Scafato E, Ghirini S, Casertano L. Prevenzione dell'abuso di alcol. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(23):2-26.

Scafato E, Ghirini S, Galluzzo L, Farchi G, Gandin C, Gruppo di lavoro CSDA (Centro Servizi Documentazione Alcol). Epidemiologia e monitoraggio alcol-correlato in Italia. Valutazione dell'Osservatorio Nazionale Alcol - CNESPS sull'impatto dell'uso e abuso di alcol ai fini dell'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcol e Salute. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(04).

Scafato E, Ghirini S, Gandin C, Galluzzo L, Martire S, Parisi N. Consumo di alcol. *Rapporto Osservasalute 2009. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2009;54-9.

Scaravelli G, Vigilano V, Bolli S, Mayorga JM, De Luca R, Fiaccavento S, Spoletini R, D'Aloja P, Mancini E. Procreazione medicalmente assistita. *Rapporto Osservasalute 2009. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2009;201-6.

Spadafora C, Sciamanna I, Misteli T. Attività di trascrittasi inversa endogena e rimodellamento della cromatina in cellule normali, trasformate e in embrioni precoci. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):29-31.

Spadafora C, Sciamanna I, Misteli T. Endogenous reverse transcriptase (RT) activity and chromatin remodelling in normal and transformed cells and early embryos. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):258-60.

Spinelli ATM, Binkin N, Perra A, Fontana G, Lamberti A, Cattaneo C, Baglio G, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008. OKkio alla salute. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(24):1-3.

Spinelli ATM, Lamberti A, Baglio G, Andreozzi S, Galeone D, ed. OKkio alla SALUTE: sistema di sorveglianza su alimentazione e attività fisica nei bambini della scuola primaria Risultati 2008. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(24).

Spinelli ATM, Lamberti A, Baglio G, Binkin N, Perra A, Fontana G, Cattaneo C, De Mei B, Gruppo OKkio alla SALUTE 2008. OKkio alla SALUTE: Sistema di sorveglianza su alimentazione e attività fisica nei bambini della scuola primaria. Risultati 2008. Conclusioni e prospettive future. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(24):100-1.

Stassi G, Canzonieri V. Role of phosphoproteins involved in chemoresistance of colorectal cancer stem cells and immunophenotypic comparative analysis. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):344-6.

- Stassi G, Canzonieri V. Ruolo delle fosfoproteine nella chemio resistenza delle cellule staminali tumorali di colon e retto con analisi comparativa immunofenotipica. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):116-8.
- Straface E, Gambardella L, Vona R. Effects of tyrosine kinase inhibitor imatinib (GLIVEC) on PDGFR-positive primary and metastatic melanoma cells. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):263-4.
- Straface E, Gambardella L, Vona R. Effetti dell'Imatinib (Glivec), un inibitore delle tirosin kinasi, in cellule di melanoma primarie e metastatiche positive al recettore di crescita PDGF. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):34-5.
- Suligoi B, Camoni L, Regine V, Salfa MC, Raimondo M, Arlotti M, Borghi V, Carboni A, Gallo L, Icardi G, Mura MS, Pasqualini C, Piovesan C, Pristerà R, Rossetti G. Sistema di sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV. *Rapporto Osservasalute 2008. Stato di salute e qualità dell'assistenza nelle regioni italiane*. 2009;163-5.
- Tassinari R, Maranghi F, Marcoccia D, D'Ambrosio A, Moracci G, Eusepi A, Di Virgilio A, Olivieri A. Utilizzo di biomarcatori di effetto nel ratto in seguito ad esposizione pre- e/o post-natale ad interferenti endocrini degli alimenti: gli effetti che non ti aspetti. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(18):94.
- Torre M, Manno V, Masciocchi M, Kanieff M. The EUPHORIC project. *The status of health in the European Union: towards a healthier Europe*. 2009;769-70.
- Torre M, Manno V, Masciocchi M, Romanini E, Zagra L, ed. Registro nazionale degli interventi di protesi d'anca: basi operative per l'implementazione. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(22).
- Torre M, Masciocchi M, Manno V. Registro nazionale degli interventi di protesi d'anca: un percorso iniziato nel 2002. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(22):7-9.
- Torre M, Romanini E, Masciocchi M, Manno V. Registro nazionale degli interventi di protesi d'anca: prospettive future. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(22):55-7.
- Torre M. Registro nazionale degli interventi di protesi d'anca: basi operative per l'implementazione. Introduzione. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(22):1-2.
- Vecchia P. Exposure to high frequency electromagnetic fields, biological effects and health consequences (100 kHz-300 GHz). *ICNIRP Publications*. 2009;16.
- Vella S, Trimble EL, Bright MA, Thomsen C. Collaborative program on clinical oncology: cancer information program for patients - STEP 2. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):364-5.
- Vella S, Trimble EL, Bright MA, Thomsen C. Oncologia clinica: programma di informazione sul cancro per i pazienti. Seconda fase. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):139-40.
- Vella S. Approccio socio-assistenziale alle problematiche del paziente oncologico anziano. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01):19-24.
- Vella S. Comunicazione e strutture informative in oncologia. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(01):25-8.
- Verdecchia A. Efficacia dell'attività di controllo sulle patologie neoplastiche. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):141-2.
- Verdecchia A. Efficacy of cancer control and cancer care. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):366-7.
- Veschetti E, Achene L, Lucentini L, Ferretti E, Citti G, Ottaviani M. Cessione di elementi dalle reti acquedottistiche nell'acqua destinata al consumo umano: evidenze sperimentali per modelli gestionali innovativi di controllo igienico-sanitario. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(34).

Viora M, Fojo S, Catapano A. Effects of perturbed HDL metabolism on inflammation in the vascular wall and in peripheral circulating cells. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):415-6.

Viora M, Fojo S, Catapano A. Effetto dell'alterazione del metabolismo delle lipoproteine ad alta intensità (HDL) sull'infiammazione della parete vascolare e sulle cellule circolanti del sangue periferico. *Rapporti ISTISAN*. 2009;09(05):191-2.

Von Hunolstein C. EU batch release procedure. Human bacterial vaccines. Annual Report 2008. *Serie Rapporti interni ISS (contenuti riservati)*. 2009;09(1).

ATTI DI CONGRESSO

Accogli M, Giufrè M, García Fernández A, Fortini D, Luzzi I, Carattoli A, Cerquetti M. Caratterizzazione di ceppi di *Escherichia coli* ciprofloxacina-resistenti isolati da infezioni extra-intestinali dell'uomo: emergenza del clone ST-131. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):17.

Ancel V, Bellocchi G, Berben G, Bertheau I, Brera C, De Giacomo M, et al, Miraglia M, Onori R. GMO sampling strategies in the food and feed chain. In: *Co-Extra International Conference. Proceedings*; June 2-6, 2009; Paris. 2009. p. 35-7.

Aragno D, Caccia B, Gualdrini G, Strigari L. Rete di collaborazione MARS: attività e prospettive. In: *6. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM 09). Atti*; 16-19 settembre 2009; Reggio Emilia. 2009. p. 441-4.

Aulicino FA, Mancini L, Ioppolo A, Cappella MG, Volpi F, Marcheggiani S, Puccinelli C, Tancioni L. Recreational fishing ponds: health and environment in Mediterranean ecoregion. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C12):11.

Aureli F, Ciardullo S, D'Amato M, Raggi A, Cubadda F. HPLC-ICP-MS and ES-MS-MS: application to speciation studies for risk/benefit assessment of trace elements in food. In: *1. Mass Spectrometry Food Day. Book of Abstracts*; December 2-3, 2009; Parma. 2009. p. 79-82.

Baldinelli F, Escher M, Scavia GSGM, Duranti A, Minelli F, Marziano ML, Staffolani M, Caprioli A. Indagine epidemiologica di un cluster di casi di sindrome emolitico uremica associata a infezione da VTEC 055. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):18-9.

Banci Buonamici F, Bucciolini M, De Angelis C, Lovik I, Onori S. Dosimetric verification of IMRT treatment in anthropomorphic phantom. In: *6. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM 09). Atti*; 16-19 settembre 2009; Reggio Emilia. 2009. p. 903-4.

Bellocchi G, Foti N, Mazzara M, Savini C, Van den Eede G, Palmaccio E, Onori R, Miraglia M. Testing the "Modular approach": an example with round-up ready soybean. In: *Co-Extra International Conference. Proceedings*; June 2-6, 2009; Paris. 2009.

Bohanec M, Bertheau I, Brera C, Gruden K, Holst-Jensen A, Kok EJ, Lécroart B, Messéan A, Miraglia M, Onori R, Prins TW, Soler L, Znidarsic M. The co-extra decision support system: a model-based integration of project results. In: *Co-Extra International Conference. Proceedings*; June 2-6, 2009; Paris. 2009. p. 63-4.

Bonadonna L, Briancesco R, Di Porto M. Shortcomings of collection and evaluation of notified cases of water-related diseases in Italy. In: *15. International Symposium on Health-Related Water Microbiology. Proceedings*; May 31-June 5, 2009; Naxos. 2009. p. 179-80.

Bonadonna L, Briancesco R. Pathogenic protozoa in environmental samples and potential risk related to fitodepurated effluents reuse. In: *15. International Symposium on Health-Related Water Microbiology. Proceedings*; May 31-June 5, 2009; Naxos. 2009. p. 324-5.

Bonadonna L, Delicato A, Della Libera S, Semproni M. Non-conventional water resources in coastal areas: reuse of seawater through a beach management system. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C12):27.

Bortolin E, Boniglia C, Della Monaca S, Gargiulo R, Onori S, Fattibene P. Studio di fattibilità per l'utilizzo dei silicati depositati su oggetti personali per la valutazione della dose individuale nelle emergenze radiologiche. In: *34. Congresso nazionale di radioprotezione. Atti*; 28-30 ottobre 2009; Frascati. 2009.

Bozzuto G, Bombelli C, Colone M, Molinari A. Cationic liposomes for photodynamic therapy of malignant gliomas: a multidisciplinary study. In: *V Scuola GIRSE di spettroscopie EPR. Abstracts*; 23-30 settembre 2009; Firenze. 2009. p. 8-9.

Brera C, De Santis B, Debegnach F, Miraglia M. Valutazione dell'esposizione della popolazione italiana alla ocratossina A nel cacao e nel cioccolato. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C6):5.

Brera C, Debegnach F, De Santis B, Pannunzi E, Gregori E, Berdini C, Miraglia M. Messa a punto di un metodo in HPLC per la determinazione di aflatoxine e ocratossina in campioni di paprica e baby foods. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C6):76.

Brera C, Debegnach F, De Santis F, Pannunzi E, Gregori E, Berdini C, Miraglia M. Nuovi approcci per la valutazione del rischio da micotossine. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C6):4.

Brera C, Miraglia M, Gregori E, Renzi V, ed. 3° Congresso nazionale Le micotossine nella filiera agro-alimentare e zootecnica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 28-30 settembre 2009. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C6).

Brescianini S, Cotichini R, Medda E. Studio longitudinale su una coorte di neonati gemelli. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C11):18.

Brescianini S, Medda E, Cotichini R, D'Ippolito C, Patriarca V, Salemi M, Salvatore M, Toccaceli V, Stazi MA. L'assunzione di acido folico potrebbe aumentare il rischio di gravidanze gemellari dizigoti ma non monozigoti. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C8):26.

Briancesco R, Semproni M, Della Libera S, Sdanganelli M, Bonadonna L. Non-tuberculous mycobacteria and microbial populations in drinking water distribution systems. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C12):12.

Busani L, Graziani C, Dionisi AM, Caprioli A, Luzzi I. Salmonellosis in Italy: 2002-2006. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):24.

Caccia B, Frustagli G, Mattia M, Andenna C, Strigari L, Iaccarino G, Landoni V, Soriani A. Simulazioni GEANT4 per la valutazione della dose nel tessuto polmonare in presenza di disomogeneità. In: *6. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM 09). Atti*; 16-19 settembre 2009; Reggio Emilia. 2009. p. 806-7.

Cacioli S, Gemma S, Lucentini L, ed. Scientific Symposium International Meeting on health and environment: challenges for the future. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 9-11, 2009. Abstract book. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C12).

Calcagnini G, Mattei E, Censi F, Triventi M, Lo Sterzo R, Marchetta E, Marchese V, Rubino M, Bartolini P. Evaluation of the electromagnetic compatibility of WiFi technology with life-supporting medical devices. In: *IFMBE Proceedings*; May 15-17, 2009; Miami. International Federation for Medical and Biological Engineering (IFMBE); 2009. p. 87-8.

Caprioli A. Sicurezza alimentare: la rete europea dei laboratori di riferimento. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):4.

Carbone P, Alonzo E, Antoniciello A, Fardella M, La Carrubba R, Caputo M, et al, De Vita L, Granata O, Taruscio D. L'importanza del tutor in un corso e-learning: l'esperienza del tutoraggio nel corso di formazione a distanza sulla prevenzione dei difetti congeniti nel periodo peri-concezionale e peri-natale. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C8):29-31.

Carbone P, Baldi F, Barbina D, Bianca S, Bianchi F, Calzolari E, et al, De Vita L, Granata O, Guerra R, Guerrera D, Giusti A, Grandolfo M, Mantovani A, Mazzaccara A, Salerno P, Scafato E, Silano M, Torsello A, Zuccaro P, Taruscio D. Realizzazione di un percorso di formazione e-learning: La

prevenzione dei difetti congeniti nel periodo peri-concezionale e peri-natale - Fattori di rischio e fattori protettivi per la gravidanza. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C8):32-3.

Ceccarini A, Della Seta M, Ferri M, Roazzi P. Web 2.0 as a tool for improving communication among international MeSH translators. In: *EAHIL Workshop 2009. Working with others: explore, engage, extend. Workshop Programme & Book of Abstracts*; June 2-5, 2009; Dublin. 2009.

Cirillo G, Caroli D, Casadei A, Luzzi I, Manuppella A, Molina M, Scuota S, Staffolani M, Stenico A. Salmonella e ambiente: dati 2007-2008. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):7-8.

Clerici F, Vanacore N, Fusari Imperatori S, Maggiore L, Gainotti S, Spila Alegiani S, Raschetti R, Mariani C. Legge 6/2004 sull'amministrazione di sostegno: applicazione in una coorte di pazienti affetti da demenza. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C9):33-4.

Colucci A, Gallo P, Rezza G, Luzi AM, ed. Salute e transculturalità. L'impegno scientifico e il contributo operativo del National Focal Point italiano. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 4 giugno 2009. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C3).

Confaloni A, Piscopo P, Talarico G, Malvezzi Campeggi L, Gasparini M, Civita di Fava R, Iazeolla M, Crestini A, Rivabene R, Greco A, Minghetti L, Lenzi GL, Vanacore N, Bruno G. Ricerca di nuovi marcatori biologici per la caratterizzazione dei pazienti con demenza sul territorio. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C9):11.

Cubadda F, Aureli F, Ciardullo S, Patriarca M, ed. 3rd International IUPAC Symposium on Trace Elements in Food. Istituto Superiore di Sanità. Rome, Italy April 1-3, 2009. Abstract Book. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C2).

Cumo F, Fraticelli F, Fuselli S. Aria indoor ed aspetti energetici correlati (uno studio sperimentale). *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):13.

Cumo F, Fuselli S, Piras G. Protocollo di misura di qualità dell'aria in ambienti di vita: trasporto navale. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):28.

Da Cas R, Menniti Ippolito F, Ruggeri P, ed. XVIII Seminario nazionale La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 14 dicembre 2009. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C14).

D'Alessandro M, Nuccetelli C, Paradiso D, Risica S, Trevisi R. L'inventario della concentrazione di attività di radionuclidi naturali nei materiali da costruzione utilizzati nella Unione Europea: conclusioni radioprotezionistiche. In: *34. Congresso nazionale di radioprotezione. Atti*; 28-30 ottobre 2009; Frascati. 2009.

D'Amato M, Aureli F, Ciardullo S, Raggi A, Cubadda F. Speciation and bioaccessibility study of selenium in wheat grain and derived products by elemental and molecular mass spectrometry. In: *1. Mass Spectrometry Food Day. Book of Abstracts*; December 2-3, 2009; Parma. 2009. p. 222-5.

D'Avenio G, Grigioni M, Daniele C, Morbiducci U, Hamilton K. Comparative Study of Stereo-PIV measurements on prosthetic heart valve. In: *8. International Symposium on Particle Image Velocimetry (PIV09). Proceedings*; August 25-28, 2009; Melbourne. 2009.

De Giacomo M, Onori R, Palmaccio E, De Vivo M, Di Domenicantonio C, Brera C, Miraglia M, Malcevski A, Marmiroli N, Prentera E. GMO versus mycotoxins sampling plan: a pragmatic approach. In: *Co-Extra International Conference. Proceedings*; June 2-6, 2009; Paris. 2009. p. 117-8.

De Vita L, Barbina D, Bonciani M, Carbone P, Granata O, Guerrera D, Mazzaccara A, Torsello A, Taruscio D, Guerra R. Il metodo dell'apprendimento per problemi in un corso di formazione a distanza sulla prevenzione delle malformazioni congenite. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C8):36-7.

- Del Serrone P, Nicoletti M, Biscardi F, Palazzino G, Serafini M. Indagine conoscitiva nella regione Lazio sull'uso delle piante medicinali in zootecnia. In: *L'importanza delle piante medicinali in zootecnia. Mercato, prospettive, nuove applicazioni. Atti*; 10-13 settembre 2009; Bologna. Bologna; 2009. p. 8-16.
- Delibato E, Filetici E, Bifulchi S, Auricchio B, Anniballi F, Owczarek S, Luzzi I, De Medici D, Toti L. Sviluppo e validazione di un metodo real-time PCR per la determinazione della salmonella nei prodotti carnei. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):33.
- Della Monaca S, Colone M, Viscomi D, De Coste V, Molinari A, Stringaro A, Fattibene P. I capelli come indicatori di un'avvenuta esposizione esterna in emergenze radiologiche. In: *34. Congresso nazionale di radioprotezione. Atti*; 28-30 ottobre 2009; Frascati. 2009.
- Dell'Andrea E, Formenton G, Santarsiero A. Un controllo di COV in ambiente indoor. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):26.
- Di Bartolo I, Monini M, Pavoni E, Losio MN, Ruggeri FM. Caratterizzazione molecolare di ceppi virali responsabili dell'epidemia di gastroenterite sul lago di Garda. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):34.
- Di Cicco S, Santarsiero A. Requisiti igienico-sanitari delle abitazioni. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):30-1.
- Di Marco V, Marianelli C, Cifani N, Aronica V, Fiasconaro M, Russo M, Amedeo S, Catalano D, Guarda F, Capucchio MT. Il suino nero dei Nebrodi quale possibile serbatoio della tubercolosi all'interno di un'area protetta (Parco dei Nebrodi): esperienze personali in sei anni di sorveglianza (2003-2008). In: *35. Meeting annuale della Società italiana di patologia ed allevamento dei suini (SIPAS). Atti*; 12-13 marzo 2009; Modena. Parma: Società Italiana di Patologia ed Allevamento dei Suini (SIPAS); 2009. p. 382-9.
- Dionisi AM, Lucarelli C, Graziani C, Filetici E, Owczarek S, Benedetti I, Arena S, Caprioli A, Luzzi I. Caratterizzazione molecolare di ceppi multiresistenti di salmonella Typhimurium e di salmonella 4,[5], 12:I:- isolati in Italia da infezioni umane. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):37.
- Dionisi AM, Staffolani M, Valli MB, Fisichella S, Lucarelli C, Owczarek S, Luzzi I. Caratterizzazione molecolare di ceppi di salmonella enterica sierotipo infantis multiresistenti isolati nella regione Marche. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):36.
- Donati S, Baglio G, Morciano C, Mele A. Il taglio cesareo. In: *2. Congresso nazionale della Federazione italiana di ostetricia e ginecologia. Come integrare umanizzazione e tecnologia. Atti*; December 1-3, 2009; Torino. 2009.
- Donati S, Giambi C, Bella A, Toschi M, Ciofi Degli Atti ML, Giannitelli S, Declich S, Salmaso S, Gruppo di lavoro PreGio Pg. PreGio: progetto nazionale di prevenzione del cervicocarcinoma in donne di età 18-26 anni. In: *9. Corso di aggiornamento teorico pratico in medicina embrio-fetale e perinatale, 1. Congresso nazionale AGITE. Relazioni*; 27-31 maggio 2009; Villasimius. 2009. p. 41-6.
- Durante G, Picotto P, Lena R, Toti L, Delibato E, Di Pasquale S, De Medici D, Capuano F, Caligiuri V, Mioni R, Aulicino FA, Mancini L, Scenati R, De Giusti M, Luzzi I. Problemi microbiologici legati al consumo dei prodotti di origine vegetale. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):38-9.
- Fagnani C, Patriarca V, Ferri M, Alessandri G. I gemelli come strumento per la ricerca in epidemiologia genetica. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C11):4.
- Falcone E, Babsa S, Ruggeri FM, Buonavoglia C, ed. III Workshop nazionale di virologia veterinaria. Facoltà di medicina veterinaria, Università degli studi di Bari Valenzano (Bari) 11-12 giugno 2009. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C4).

Fateh-Moghadam P, Minardi V, Baldissera S, Benelli E, Bertozzi N, Binkin N, Campostrini S, Carrozzi G, D'Argenzio A, D'Argenio P, De Mei B, Ferrante G, Menna S, Minelli G, Perra A, Possenti V, Trinito MO, Vasselli S, Salmaso S. Sedentarietà e gli interventi di promozione dell'attività fisica in Italia. I risultati del sistema di monitoraggio PASSI. Anno 2008. In: 33. *Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia. Atti del convegno*; 22-24 ottobre 2009; Modena. 2009. p. 297.

Forcella E, Affronti M, Asole S, Baglio G, Geraci S, Giorgi E, Madoni P, Mondo L, Pellegrini MG, Rusciani R, Sartori M, Spinelli ATM. Sperimentazione di un intervento di assistenza domiciliare post-partum per le donne immigrate. In: Affronti M, Geraci S, ed. 10. *Consensus conference sull'immigrazione e 8. Congresso nazionale della Società italiana di medicina delle migrazioni (SIMM). Atti*; 5-7 febbraio 2009; Trapani. 2009. p. 267-9.

Funari E, Testai E. Implications for human health associated to cyanobacterial blooms. In: Taymour A, ed. *Eco-Health in the Mediterranean Area. Challenges & Opportunities. Proceedings of the International Conference held by Faculty of Medicine, Al Azhar University, Cairo*; March 24-26, 2009; Cairo. 2009. p. 97-114.

Fuselli S, De Felice M, Morlino R, Mura MC. Formaldeide e composti carbonilici: esempio applicativo in una zona urbana di medie dimensioni. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):21.

Fuselli S, De Felice M, Morlino R, Santarsiero A. Benzene e COV: un esempio di monitoraggio nell'area urbana di Roma. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):20.

Fuselli S, De Felice M, Morlino R. Formaldeide nelle abitazioni. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):19.

Fuselli S, De Felice M, Morlino R. Metodi di campionamento e di analisi dell'aria indoor. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):9-10.

Gagliardi L, De Orsi D, Briancesco R, Della Libera S, Donati G, Semproni M, Bonadonna L. Caratterizzazione microbiologica e chimica di prodotti cosmetici depigmentanti. In: 13. *Meeting CID (Comitato italiano derivati tensioattivi). Atti*; 11-12 giugno 2009; Bologna. 2009. p. 1-6.

Galli MC, Migliaccio G, Carella C. Le sperimentazioni cliniche di fase I dei prodotti medicinali per terapie avanzate. In: *Workshop Terapia cellulare e cell factories. Sintesi degli interventi*; 16 ottobre 2009; Roma. 2009.

Gallo FR, Multari G, Palazzino G, Federici E. La fitoterapia utilizzata in zootecnia e tecniche identificative. In: *L'importanza delle piante medicinali in zootecnia. Mercato, prospettive, nuove applicazioni. Atti*; 10-13 settembre 2009; Bologna. Bologna; 2009. p. 68-73.

Gallo FR, Multari G, Palazzino G, Federici E. Metodi in HPLC e HPTLC utilizzati per il controllo qualitativo di piante officinali. In: *Piante officinali in medicina: limiti, falsi limiti e sostenibilità dell'uso. Atti*; 8-9 ottobre 2009; Alghero. 2009. p. 4-6.

Gandin C, Scafato E, Ghirini S, Galluzzo L, IPIB Working Group. The experience and activities related to early identification and brief intervention on alcohol in Italy. In: *Inebria 2009. Proceedings*; October 8-10, 2009; Newcastle. 2009.

Geraci A, Mondello F, Stringaro A, ed. I Convegno nazionale Sostanze naturali: dalla ricerca di base all'applicazione clinica. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 23-25 marzo 2009. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C1).

Giacomozzi C, Bernabeu M, Hermens H, Huijgens B, Ilsbrouckx S, Macellari V, Magni R, Scattareggia S, Schifini MF, Vollenbroek-Hutten M, Zampolini M, Rogante M. Tele-rehabilitation service for upper limb recovery: patients and therapists satisfaction. In: 5. *World Congress of the International Society of*

Physical and Rehabilitation Medicine. Proceedings; June 13-17, 2009; Istanbul. Edizioni Minerva Medica; 2009. p. 38-40.

Giorgino FL, Granata O, Carbone P, De Vita L, Taruscio D, Gruppo di lavoro formazione informazione acido folico. Diffusione di una comunicazione breve rivolta ai ginecologi ed ostetriche italiani per richiamare l'attenzione sulle opportunità di prevenzione di malformazioni congenite mediante l'acido folico. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C8):39-40.

Giussani A, Grisanti G, Risica S. Il trasferimento del cesio dall'alimentazione della madre al suo latte: applicazioni del modello ICRP. In: *34. Congresso nazionale di radioprotezione. Atti*; 28-30 ottobre 2009; Frascati. 2009.

Giusti A, Cattaneo C, Scardetta P. La partecipazione dei genitori al sistema di sorveglianza nutrizionale della popolazione pre-adolescente OKkio alla salute: indagine qualitativa. In: *33. Congresso annuale dell'Associazione italiana di epidemiologia. Atti del convegno*; 22-24 ottobre 2009; Modena. 2009. p. 222.

Grande S, Palma A, Rosi A, Luciani AM, Guidoni L, Viti V. Identificazione di segnali di precursori della glicosilazione in spettri di risonanza magnetica di cellule tumorali: differenze fra linee cellulari di carcinoma e di glioblastoma. In: *6. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM09). Atti del convegno*; 16-19 settembre 2009; Reggio Emilia. 2009. p. 162-5.

Graziani C, Busani L, Dionisi AM, Caprioli A, Luzzi I. Caratterizzazione di ceppi di salmonella enterica subspecie enterica sierotipo Napoli: sierotipo "ri-emergente" in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):43.

Iorio E, Podo F. Cancer biology and metabolism of choline compounds. In: *International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM). Proceedings*; April 18-24, 2009; Honolulu. 2009.

Izzicupo F, Gainotti S, Galeotti F, Giusti A, Massari M, Menniti Ippolito F, Vanacore N, Raschetti R. Rapporto medico-paziente: una survey sulla pratica clinica corrente adottata nelle UVA relativamente a comunicazione della diagnosi e consenso informato. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C9):35.

Leone L, Gambini E, Mariani R, Della Seta M. An innovative service in the field of bioethics in Italy: opportunities offered by the SIBIL "Events" section. In: *EAHIL Workshop 2009. Working with others: explore, engage, extend. Workshop Programme & Book of Abstracts*; June 2-5, 2009; Dublin. 2009.

Lucarelli C, Dionisi AM, Villa L, Owczarek S, Luzzi I. Prevalenza di geni QNR tra ceppi di salmonella enterica con ridotta suscettibilità alla ciprofloxacina isolati in Italia. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):45.

Lucentini L, Ottaviani M, Bogianni S, Ferretti E, Veschetti E, Giovanna R, et al. Unprecedented cyanobacterial bloom and microcystin production in a drinking water reservoir in the south of Italy: a model for emergency response and risk management. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C12):7-8.

Luciani AM, Grande S, Palma A, Rosi A, Viti V, Guidoni L. L'ipossia induce variazioni nei segnali lipidici di cellule tumorali. In: *6. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM09). Atti del convegno*; 16-19 settembre 2009; Reggio Emilia. 2009. p. 1288-91.

Luzzi I, Caprioli A, Scavia GSGM, Bilei S, Ricci A, Graziani C, Babsa S, ed. VII Workshop Nazionale Enter-net Italia. Sistema di sorveglianza delle infezioni enteriche. Infezioni trasmesse da alimenti e acqua: diagnostica ed epidemiologia. Regione Lazio. Roma, 4-5 novembre 2009. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10).

Luzzi I, Filetici E, Benedetti I, Arena S, Owczarek S, Lucarelli C, Dionisi AM. Enter-net - Sorveglianza delle infezioni da patogeni enterici: nuova struttura ed attività 2007-2008. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):5.

- Magistrali C, Zicavo A, Pezzotti G, Tentellini M, Neri MC, Scoccia E, Maresca C, Dionisi AM, Crotti S, Scuota S. Diffusione di *Campylobacter coli* in scrofe e suinetti in allevamenti a ciclo chiuso. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):47-8.
- Mancini L, Aulicino FA, Marcheggiani S, D'Angelo AM, Pierdominici E, Puccinelli C, Scenati R, Tancioni L. Multi-criteria approach for the environmental impact assessment of Inland aquaculture. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C12):167.
- Mattei E, Calcagnini G, Censi F, Triventi M, Bartolini P. A numerical method for MRI induced heating evaluation in subjects implanted with metallic wires. In: *IFMBE Proceedings*; May 15-17, 2009; Miami. International Federation for Medical and Biological Engineering (IFMBE); 2009. p. 243-4.
- Mazzara M, Bellocchi G, Savini C, Foti N, Onori R, De Giacomo M, Van den Buleke M, Lievens A, Hamels S, Leimanis S, Van den Eede G. Validation of novel methods and technologies. In: *Co-Extra International Conference. Proceedings*; June 2-6, 2009; Paris. 2009. p. 44-5.
- Migliore L, De Filippis SP, Bonazzi G, Mantovi P, Barchi D, Testa C, Rubattu N, Brambilla G. Residues of oxytetracycline in Zea mays: only a matter of food safety? In: *Conference on Residues of Veterinary Drugs in Food (EuroResidue VI). Proceedings*; May 19-21, 2008; Egmond aan Zee. 2009. p. 65-9.
- Miraglia M, Brera C, De Santis B, Gregori E. Valutazione del rischio da micotossine in alimenti e mangimi: analisi critica dei risultati ottenuti dai progetti di ricerca nazionali ed europei. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C6):3.
- Nisticò L, Cotichini R, Toccaceli V. Ereditabilità della celiachia e del diabete mellito di tipo 1: studi multicentrici del registro nazionale gemelli. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C11):19.
- Nuccetelli C, Fontana F, Cataldo C, Occhigrossi A, Risica S, Tancredi F, Grandolfo M. Uranio impoverito: analisi della letteratura e attività di comunicazione. In: *34. Congresso nazionale di radioprotezione. Atti*; 28-30 ottobre 2009; Frascati. 2009.
- Olivieri A, ed. Convegno Ipotiroidismo congenito in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 3 luglio 2009. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C5).
- Palazzino G, Gallo FR, Multari G, Federici E. Piante officinali in zootecnia: farmaci vegetali o additivi per mangimi. In: *L'importanza delle piante medicinali in zootecnia. Mercato, prospettive, nuove applicazioni. Atti*; 10-13 settembre 2009; Bologna. Bologna; 2009. p. 51-6.
- Pantosti A, Monaco M, Sanchini A. Emerging gram-positive pathogens in Italy: contribution of microbiology to infection diagnosis. In: *2. Congresso AMIT (Argomenti di malattie infettive e tropicali). Abstracts*; 12-13 marzo 2009; Milano. 2009. p. 10-1.
- Papacchini M, Marta I, Simeoni C, Di Basilio M, La Gioia C, Bestetti G. Applicazione di tecniche di bioremediation in siti contaminati da idrocarburi aromatici (IPA): isolamento di ceppi batterici e produzione di biomasse. In: Vistocco R, ed. *15. Convegno di igiene industriale. Atti*; 1-3 aprile 2009; Corvara. 2009. p. 362-9.
- Parisi A, Normanno G, Latorre L, Bonanno C, Santagada G, Luzzi I. Genotipizzazione mediante multi-locus sequence typing di *Campylobacter jejuni* di isolamento umano ed animale. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):54-5.
- Petrini C. Ethical issues and informed consent in cord blood banking. In: Iacone A, Garcia J, Wernet P, Bonfini T, Rebullà P, ed. *European School of Transfusion Medicine (ESTM) Residential Course. Organisational, Technical and Clinical Aspects of Cord Blood Banking. Proceedings*; November 11-15, 2009; Pescara. 2009. p. 123-33.

Podo F, Iorio E. MRS resonances as indicators of altered phospholipid and neutral lipid metabolism in living cells. In: *International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM). Proceedings*; April 18-24, 2009; Honolulu. 2009.

Poltronieri E. DSpace ISS e l'adesione degli enti Bibliosan all'open archive dell'Istituto Superiore di Sanità. In: *Workshop Bibliosan 2008. Atti*; 3 dicembre 2008; Roma. Pavia: IRCCS Policlinico San Matteo; 2009. p. 12-4.

Pressello MC, Rauco R, Pacilio M, Betti M, Stravato A, Santini E, De Angelis C, Viscomi D, Aragno D. IAEA new formalism for absolute dosimetry in non-standard fields: absolute dose to water determination in Tomotherapy static and dynamic beams. In: *6. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM 09). Atti. Primo volume: radiodiagnostica e radioprotezione*; 16-19 settembre 2009; Reggio Emilia. 2009. p. 783-5.

Raschetti R, Petrini C. Consenso informato nella demenza: lo studio AdCare. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C9):31-2.

Rezza G. Sorveglianza delle zoonosi trasmesse da alimenti: la strategia della Commissione Europea. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):3.

Rivoiro C, Lovaldi F, Marchisio CM, Vanacore N. Demenza e informazioni reperibili sui siti web italiani. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C9).

Rosi A, Grande S, Luciani AM, Palma A, Giovannini C, Sapora O, Guidoni L, Viti V. Glutathione and cell radiosensitivity in cultured tumor cells: a MRS study. In: *2. Maga Circe Conference: Metabolomics and Cancer. Book of abstracts*; May 14-16, 2009; Anzio. 2009. p. 15-9.

Rosi A, Palma A, Grande S, Luciani AM, Giovannini C, Sapora O, Guidoni L, Viti V. Il ruolo del glutathione e la sua correlazione con la radiosensibilità in cellule tumorali in coltura: uno studio NMR. In: *6. Congresso nazionale dell'Associazione italiana di fisica medica (AIFM09). Atti del convegno*; 16-19 settembre 2009; Reggio Emilia. 2009. p. 86-9.

Ruggeri FM. Gastroenterite da norovirus: epidemiologia e focolai epidemici italiani. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):13.

Ruggeri P, Vanacore N, ed. 3° Convegno Il contributo delle Unità di Valutazione Alzheimer (UVA) nell'assistenza dei pazienti con demenza. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 26 ottobre 2009. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C9).

Salemi M, Penna L, D'Ippolito C, ed. I Convegno nazionale "I gemelli in età pediatrica: epidemiologia, clinica e psicologica". Istituto Superiore di Sanità. Roma, 16 novembre 2009. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C11).

Santarsiero A, Fuselli S, ed. Convegno nazionale Inquinamento indoor residenziale-abitazione e qualità dell'aria. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9 ottobre 2009. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7).

Santarsiero A, Fuselli S, Morlino R, De Felice M, Ortolani E. Influenza del layout e dell'attività svolta sull'inquinamento dell'ambiente indoor di misura. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):17-8.

Santarsiero A, Fuselli S. Inquinamento indoor residenziale: alcuni riferimenti normativi. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):29.

Santarsiero A, Fuselli S. Locali (punti) di campionamento aria in una abitazione. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):23.

- Santarsiero A, Fuselli S. Monitoraggio dei composti carbonilici in abitazioni residenziali di Roma. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):22.
- Santarsiero A. Monitoraggio della qualità dell'aria nelle abitazioni di un territorio. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):24-5.
- Santarsiero A. Rappresentatività del monitoraggio dell'aria indoor. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):5.
- Santarsiero A. Rappresentatività del monitoraggio dell'aria indoor. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):5-5.
- Scafato E. Alcolologia. I livelli di rischio, l'ottimizzazione delle risorse e il modello concettuale della rete italiana. In: *Congresso della Federazione italiana degli operatori dei dipartimenti e dei servizi delle dipendenze (FeDerSerD)*. Atti; 26-27 novembre 2009; Roma. 2009.
- Scafato E. Giovani, alcol e alcoldipendenza. In: *5. Conferenza nazionale sulle politiche antidroga e sui problemi connessi alla diffusione delle sostanze stupefacenti e psicotrope*. Atti; 12-14 marzo 2009; Trieste. 2009.
- Scaravelli G, Vigilano V, Bolli S, Mayorga JM, Fiaccavento S, Bucciarelli M, De Luca R, Spoletini R, Mancini E. Attività del registro nazionale della procreazione medicalmente assistita (PMA), dati delle tecniche applicate in Italia nell'anno 2007. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C11):9.
- Scavia G, Maurella C, Busani L, Ru G, Barbaro A, Chiavacci L, Babsa S, ed. V Workshop Nazionale di Epidemiologia Veterinaria: L'epidemiologia veterinaria di fronte ai cambiamenti naturali e sociali che influenzano la salute. Istituto zooprofilattico sperimentale del Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta. Torino, 10-11 dicembre 2009. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C13).
- Scavia GSGM, Baldinelli F, Babsa S, Escher M, Graziani C, Marziano ML, Michelacci V, Minelli F, Morabito S, Tozzoli R, Pecoraro C, Caprioli A. Sorveglianza italiana delle infezioni da VTEC associate a sindrome emolitico uremica nel periodo 2005-2008. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):66.
- Scavia GSGM, Escher M, Baldinelli F, Caprioli A. Rischio di infezione da E. coli produttore di verocitotossina e consumo di latte crudo. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):14.
- Scortichini G, Brambilla G, Diletti G, Miglioratti G, di Domenico A. Use of the HRGC-HRMS approach in the management of the PCDD, PCDF and DL-PCB contamination in buffalo soft cheese, in Italy. In: *29. International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2009)*. Proceedings; August 23-28, 2009; Beijing. 2009.
- Stazi MA, Salemi M, D'Ippolito C. Il registro nazionale gemelli. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C11):3.
- Talarico G, Piacentini E, Tosto G, Canevelli M, Pignatelli M, Piscopo P, Crestini A, Malvezzi Campeggi L, Confaloni A, Gasparini M, Salati E, Vanacore N, Lenzi GL, Bruno G. Forma familiare e forma sporadica della malattia di Alzheimer: due entità cliniche distinte? *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C9):73-4.
- Taruscio D, Carbone P, ed. Convegno Network italiano promozione acido folico per la prevenzione primaria di difetti congeniti. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 9 ottobre 2009. Riassunti. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C8).
- Taruscio D, Carbone P. Network italiano promozione acido folico: aggiornamento. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C8):3-4.
- Taruscio D. Strategie ed iniziative sulle malattie rare intraprese a livello europeo e a livello nazionale. In: *Workshop Malattie neurodegenerative: dalla biologia alla clinica*. Atti; 10-11 novembre 2009; Roma. 2009. p. 25-9.

Toni F, Curti M, Fruttini L, Motta S. Union is strenght. The System Bibliosan in the outline of the Italian biomedical research. In: *International Congress on Medical Librarianship "Positioning the profession"*; August 31-September 4, 2009; Brisbane. 2009.

Toni F. Impact Factor e download articoli scientifici: i risultati di uno studio su Bibliosan. In: *Workshop Bibliosan 2008. Atti*; 3 dicembre 2008; Roma. Pavia: IRCCS Policlinico San Matteo; 2009. p. 8-11.

Turrio Baldassarri L. Presenza di microinquinanti persistenti nell'aria indoor (aspetti relativi alle misure). *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):11.

Turrio Baldassarri L. Significato della presenza di microinquinanti persistenti nell'aria indoor. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):27.

Van den Bulcke M, Bellocchi G, Berben G, Burns M, Cankar K, De Giacomo M, Onori R, et al. Modular approach implemented: pros, cons and future perspectives. In: *Co-Extra International Conference. Proceedings*; June 2-6, 2009; Paris. 2009. p. 41-3.

Veschetti E. Metodi di analisi per la determinazione dell'arsenico nelle acque. In: *38. Giornata di studio di ingegneria sanitaria ambientale. L'arsenico nelle acque destinate al consumo umano. Atti*; 10 luglio 2009; Brescia. 2009.

Viscomi D, Buttafava A, De Angelis C, Della Monaca S, Dondi D, Fattibene P. Materiali tessili come dosimetri fortuiti in emergenze radiologiche. In: *34. Congresso nazionale di radioprotezione. Atti*; 28-30 ottobre 2009; Frascati. 2009.

Viviano G, Settimo GV. Qualità dell'aria e normative vigenti. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C7):12.

Zicavo A, Dionisi AM, Bazzucchi V, Scuota S. Analisi dei pulsotipi Stymxb e sentxb circolanti in Umbria nel biennio 2007-2008. *ISTISAN Congressi*. 2009. 09(C10):74.

*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 2010 (n. 3) 1° Suppl.